

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

ЖУРНАЛ ОСНОВАН В 1967 ГОДУ

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

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

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

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

© Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, 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
Полные тексты статей доступны в базе данных РИНЦ (www.elibrary.ru)**

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

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

Сдано в набор 18.11.2024
Подписано в печать 02.12.2024
Формат 60 × 84 1/8
Гарнитура Tahoma
Печать офсетная
Усл. печ. л. 15,58
Тираж 110 экз
Заказ № ...

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

Содержание

Contents

Обзоры

Reviews

Бубеев Ю.А., Иванов А.В., Усов В.М., Михайлюк М.В. Применение виртуальной среды для моделирования в изоляционных экспериментах комбинированного управления луноходом с автоматической навигацией и позиционированием на лунной поверхности

5

Bubeev Yu.A., Ivanov A.V., Usov V.M., Mikhalyuk M.V. Use of virtual media for modeling in isolation studies of combined control of a lunar rover vehicle with automatic navigation and positioning

Орлов О.И., Гурьева Т.С., Ионов С.В., Сычев В.Н. Влияния гипомагнитных условий среды на биологические объекты

24

Orlov O.I., Gurieva T.S., Ionov S.V., Sychev V.N. Effect of hypomagnetic environment on biological objects

Шенкман Б.С., Калашников В.Е., Шарло К.А., Туртикова О.В., Боков Р.О., Мирзоев Т.М. Спонтанная активность постуральной мышцы при функциональной разгрузке. Нейрональные механизмы и сигнальные эффекты

30

Shenkman B.S., Kalashnikov V.E., Sharlo K.A., Turtikova O.V., Bokov R.O., Mirzoev T.M. Spontaneous activity of the postural muscle during functional unloading. Neuronal mechanisms and signaling effects

Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Озеров Д.С., Пахомова А.А., Лашуков П.В. Токсиколого-гигиеническая оценка химического состава лунного грунта морского и материкового районов Луны

41

Barantseva M.Yu., Mukhamedieva L.N., Ozerov D.S., Pakhomova A.A., Lashukov P.V. Toxicoghygienic assessment of the chemical composition of Moon soil samples gathered in marine and land regions

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Experimental and Theoretical Investigations

Суполкина Н.С., Швед Д.М., Юсупова А.К., Носовский А.М., Канаева Т.Р., Гушин В.И. Динамика общения экипажа и ЦУП в экспериментах с модельной изоляцией продолжительностью 120- и 240 суток (эксперименты SIRIUS-19 и SIRIUS-21)

55

Supolkina N.S., Shved D.M., Yusupova A.K., Nosovsky A.M., Kanaeva T.R., Gushchin V.I. Dynamics of the crew-mcc communication in isolation studies of 120- and 240-day days in duration (projects Sirius-19 and Sirius-21)

Гончарова А.Г., Пастушкова Л.Х., Колотева М.И., Гончаров И.Н., Каширина Д.Н., Глебова Т.М., Ларина И.М. Оценка уровня кардиомаркера ST2 при многократном вращении на центрифуге короткого радиуса

63

Goncharova A.G., Pastushkova L.Kh., Koloteva M.I., Goncharov I.N., Kashirina D.N., Glebova T.M., Larina I.M. Determination of the ST2 cardiomer level following repeated rotations on a short-arm centrifuge

Зарипова К.А., Белова С.П., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. Ингибирование PI3Ks тормозит развитие атрофии m. soleus при 3-дневной функциональной разгрузке крыс

68

Zaripova K.A., Belova S.P., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L. Inhibition of the PI3Ks slows down atrophy development in rat's m. Soleus after 3-day functional disloading

- Брындина И.Г., Протопопов В.А., Секунов А.В., Омелиухина Д.В. Влияние ингибитора кислой сфингомиелиназы на регуляцию экспрессии быстрых и медленных изоформ тяжелых цепей миозина в камбаловидной мышце крыс при 7-суточной функциональной разгрузке **76** Bryndina I.G., Protopopov V.A., Sekunov A.V., Omeliukhina D.V. Effect of acid sphingomyelinase inhibitor on regulation of fast and slow isoforms of myosin heavy chain expression in rat soleus muscle during 7-day functional unloading
- Фомина Д.И., Гогичаева К.К., Бирюков Н.С., Огнева И.В. Клеточное дыхание нативных и дехорионизированных ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после 6-часовой экспозиции в условиях симулированной невесомости и гипергравитации **84** Fomina D.I., Goghicheva K.K., Biriukov N.S., Ogneva I.V. Cellular respiration in native and de-choreionized oocytes of fruit fly *Drosophila melanogaster* following 6-hour exposure in simulated microgravity and hypergravity
- Гайсёнок О.В., Гайсёнок Д.О., Богачев С.А. Оценка влияния возмущенного геомагнитного поля на самочувствие и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы человека: первые результаты пилотного наблюдательного исследования **92** Gaisenok O.V., Gaisenok D.O., Bogachev S.A. Evaluation of the effect of disturbed geomagnetic field on well-being and functional parameters of the cardiovascular system of humans: first results of a pilot follow-up study
- Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Каббани М.С. Соотношение лейкоцитов и концентраций фактора роста эндотелия сосудов в периферической крови после COVID-19 у жителей субарктического региона России **98** Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Filippova O.E., Kabbani M.S. Correlation between concentrations of leukocytes and vascular endothelium growth factor in peripheral blood of residents of the Russian subarctic region who have had COVID-19
- Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Действие нового производного никотиновой кислоты и нового гетероциклического соединения на уровне гиппокампа у животных **103** Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Yasnetsov V.V. Effect of a new nicotinic acid derivative and a new heterocyclic compound on the level of animal's hippocampus
- Наумов П.Ю., Холиков И.В., Утюганов А.А. Правовые вопросы соблюдения врачебной тайны при проведении военно-врачебной (врачебно-летной) экспертизы **108** Naumov P.Yu., Kholikov I.V., Utiuganov A.A. Legal matters of the observance of medical secrecy in the process of army (flight) medical examination

Хроника и информация

Chronicle and Information

- Баранов В.М., Белаковский М.С. Нефёдов Юрий Герасимович. К 100-летию со дня рождения **117** Baranov V.M., Belakovskiy M.S. Nefedov Yuri Gerasimovich. On the 100th anniversary of his birth

Указатель статей 124 Index of Articles

Авторский указатель 130 Authors' Index

ОБЗОРЫ

УДК 004.946:004.896:007.52:629.78:331.101.1:371.693:629.7.05:007.52

ПРИМЕНЕНИЕ ВИРТУАЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ В ИЗОЛЯЦИОННЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ КОМБИНИРОВАННОГО УПРАВЛЕНИЯ ЛУНОХОДОМ С АВТОМАТИЧЕСКОЙ НАВИГАЦИЕЙ И ПОЗИЦИОНИРОВАНИЕМ НА ЛУННОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Бубеев Ю.А.¹, Иванов А.В.¹, Усов В.М.¹, Михайлюк М.В.²

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

²Федеральный научный центр «Научно-исследовательский институт системных исследований РАН», Москва

E-mail: bubeev@imbp.ru

Современные достижения виртуальной реальности позволяют ее использовать для применения роботов в новых, ранее неизученных условиях. Примером может служить виртуальное прототипирование человеко-машинной системы применительно к проблеме роботизированного освоения Луны.

К значимым по критерию безопасности задачам внекорабельной деятельности экипажа, связанным с необходимостью перемещений космонавтов в скафандрах на поверхности Луны после длительного космического полета, относится пилотирование лунного ровера (ЛР). Для отработки сценариев внекорабельной деятельности с применением ЛР ранее была разработана виртуальная модель управления, методика использования которой последовательно уточняется в серии длительных изоляционных экспериментов по мере расширения знаний о предстоящих операторских задачах при освоении Луны и появления перспективных технологий навигации и позиционирования на лунной поверхности.

С целью изучения возможностей применения этой модели в более широком контексте влияния неблагоприятных факторов, лимитирующих деятельность оператора на поверхности Луны, в представленном исследовании на основе данных литературы предпринята попытка описания средств деятельности при навигации и управлении ЛР, включая условия ухудшения видимости. Из этого вытекают требования к совершенствованию технологий компьютерной симуляции виртуального окружения и способов визуализации внешней обстановки, поскольку ведение пространственной ориентировки, опосредованной оптико-электронными приборами и мультимедийными системами, связано с необходимостью учитывать множественность эффектов влияния виртуальной реальности на поведение, деятельность и психическое состояние человека-оператора.

Изучение лимитирующих факторов деятельности в русле ограничений человеческого фактора дает основание сформировать новые подходы к комбинированному управлению ЛР, включающему как автоматический, так и

ручной режимы, и к расширению возможности контроля позиционирования и навигации ЛР в условиях ухудшения видимости на поверхности Луны на основе технологий виртуальной и дополненной реальности.

Ключевые слова: виртуальная реальность, изоляционные эксперименты, симулятор лунного ровера, ухудшение видимости, комбинированное управление лунным ровером, навигация и позиционирование, внекорабельная деятельность.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 5–23.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-5-23

В перспективных проектах пилотируемых полетов в числе актуальных направлений роботизированного освоения Луны рассматривается поддержка внекорабельной деятельности (ВКД) экипажа на поверхности Луны с использованием мобильного транспортного средства – лунного ровера (ЛР) для перемещения как самих космонавтов, так и полезных грузов различного назначения – научной аппаратуры и приборов, образцов почвы, а также запасов топлива, воды и кислорода для размещения и складирования на поверхности Луны. Один из ключевых вопросов внедрения технологий робототехники состоит в принятии той или иной концепции распределения функций в человеко-машинной системе. У разработчиков экстремальной робототехники в сфере интересов часто доминирует робото-ориентированный подход к освоению Луны на основе активного внедрения автоматических методов управления и навигации мобильных автономных роботов. Применительно к робототехническому освоению Луны на начальных этапах лунной программы этот подход мотивируется условиями снижения видимости в наиболее вероятных областях нахождения полезных ресурсов на Луне. Этот фактор в дальнейшем, в пилотируемых миссиях, также может ограничивать возможности ведения

оператором пространственной ориентировки при ручном режиме управления ЛР. Кроме того, в числе весомых аргументов приводятся достижения в области исследования поверхности планет Солнечной системы автоматическими аппаратами – планетарными роверами. В противовес этому специалисты в области надежности человеческого фактора приводят доводы о потенциальных рисках снижения безопасности миссии при недооценке роли человека, т. е. отдается приоритет человеко-ориентированному распределению функций в человеко-машинной системе. Аргументами служат способности оператора к принятию нестандартных решений в осложненных условиях. Принятие в качестве базовой той или иной концепции требует экспериментального изучения возможностей контроля автоматикой со стороны человека-оператора (ЧО) и знания психофизиологических возможностей поддержания пространственной ориентировки космонавта при управлении ЛР, что имеет критически важное значение для экстренного принятия решений при отказах автоматикой. От решения данной проблемы в сфере выявления ограничений человеческого фактора зависит безопасность лунной миссии в целом. В обзоре приводятся источники, освещающие современные тренды в области систем управления и навигации для мобильных роботов, особенности моделирования операторской деятельности на базе технологий виртуальной реальности (ВР) в условиях проведения изоляционных экспериментов (ИЭ).

Особенности применения моделей операторской деятельности по управлению виртуальной моделью ЛР на поверхности Луны

Перспективные решения в области распределения функций в человеко-машинной системе применительно к организации движения и навигации ЛР на основе комбинированных систем управления

Сравнение различных вариантов построения системы навигации и управления ЛР требует уточнения некоторых базовых подходов к распределению функций в системе «человек – машина» с современных позиций трактовки принципов иерархического построения системы управления динамическим объектом в неопределенной среде. Распределение функций применительно к управлению ЛР представляется целесообразным проверять на основе моделирования человеко-машинной системы с использованием технологии ВР.

Анализ направленности публикаций последних лет показывает определенный дисбаланс между общим числом исследований по проблемам автоматической навигации и позиционирования планетарных роверов, включая лунные автономные аппараты, и теми публикациями, в которых ставятся

вопросы включения ЧО в контур управления мобильными роботами и учета ограничений человеческого фактора. Хотя разработчики в области экстремальной робототехники для проектов роботизированного освоения Луны на данном этапе нацелены на создание все более совершенных автономных мобильных аппаратов и вспомогательных технологий для навигации и позиционирования, таких как система технического зрения (СТЗ), лазерная дальнометрия, средства идентификации и распознавания объектов внешней среды, средств связи и др., они при этом не отказываются от той точки зрения, что в условиях опасной среды именно человек способен принимать нестандартные решения и находить конструктивный выход в непредвиденной ситуации. Наличие современных исследований, в которых предложена та или иная схема распределения функций в человеко-машинной системе применительно к организации движения автономного аппарата на поверхности Луны, позволяет надеяться, что дискуссия по этим вопросам не завершена и будет продолжена в позитивном ключе для учета психофизиологических возможностей поддержания пространственной ориентировки космонавта в неопределенной среде.

Обратимся для сравнения предлагаемых вариантов к нескольким источникам на обсуждаемую тему. Одна из первых таких работ опубликована в 1995 г. [1]. В этой работе отмечается, что вопрос навигации является критически важным для успеха любой миссии лунохода, и исследуются комбинированные методы управления, которые объединяют положительные черты участия в управлении ЛР и человека, и автомата. Авторы исследуют для этого методы стереозрения, локального обхода препятствий, оценки положения и взаимодействия с пользователем. Автономный ЛР в проведенном исследовании использует карты дальности, созданные с помощью стереовидения, и детальную модель местности для оценки проходимости различных путей. Эти оценки сочетаются с рекомендациями от автономной системы для ЧО относительно получения команд угла поворота и скорости, которые одновременно безопасны и отвечают целям, которые поставил оператор. Предложенную систему комбинированного управления тестировали на прототипе ровера применительно к открытой естественной местности. Авторы цитируемой работы полагают, что на практике возможны разнообразные сочетания режимов при соответствующем сочетании рекомендаций от человека и ровера, если они не приведут к опасной ситуации. Суть вопроса: какой уровень искусственного интеллекта (ИИ) и какой объем достоверной информации от датчиковых и измерительных систем надо при этом гарантированно обеспечить? Вывод цитируемого исследования состоит в том, что потребуются дополнительное время, чтобы

создавать различные режимы навигации путем разумного сочетания рекомендаций по управлению от ЧО с рекомендациями навигационного программного обеспечения, и при этом рассматривать ИИ как «арбитра» в спорных ситуациях.

Комментируя предложенный подход с позиций авиационной практики внедрения автоматических режимов управления летательными аппаратами, можно констатировать, что принцип равноправности доступа к системе задания команд не всегда разделяется специалистами по изучению человеческого фактора и чаще преобладает точка зрения приоритетности вмешательства человека во всех сложных режимах пилотирования и при переходе к ручному управлению в непредусмотренных заранее ситуациях [2, 3]. В числе предпосылок к авиационным происшествиям в этих работах называются проблемы обеспечения рационального взаимодействия летчика и автопилота, совершенствования средств аварийной индикации для экстренного ручного вмешательства в управление при наличии нештатных ситуаций. В более широком контексте эта проблема ставится в авиации при построении системы интеллектуальной поддержки экипажа [4, 5].

Методические посылки для оценки роли человеческого фактора применительно к комбинированному управлению излагают, в частности, авторы работы [6]. В ней авторы проводят сравнение автоматического и ручного управления, рассматриваемых по отдельности и совместно, и выявляют достоинства и недостатки, присущие каждому из них. В числе преимуществ автоматического способа управления движением ЛР с применением СТЗ называется возможность точного количественного измерения формы рельефа перед ЛР и возможность построения 3D-сетки поверхности грунта. Человек не всегда может выполнить эту задачу в условиях недостаточной видимости ввиду отмеченных в цитируемой работе трудностей зрительного контроля обстановки, поскольку в полярных областях Луны могут образовываться участки поверхности, которые будут находиться в постоянной тени при любом положении Солнца. Кроме того, надо учитывать возможные нарушения визуального восприятия характера местности, поскольку лунный грунт (реголит) имеет специфические светооптические характеристики. В то же время к недостаткам автоматического способа управления движением ЛР с применением СТЗ авторы относят прежде всего ограниченные возможности априорной разработки автоматического способа выхода из возникающих на маршруте непредвиденных ситуаций, вероятность которых достаточно высока, но для которых трудно заранее разработать формализованные алгоритмы предотвращения негативных исходов. Как объединение достоинств обоих подходов авторы предлагают предоставить ЧО возможность

принятия решения о степени участия автоматического управления в текущем управлении движением ЛР в зависимости от оценки текущей ситуации. Но при этом авторы полагают, что СТЗ ЛР будет оказывать помощь ЧО, передавая ему данные для построения трехмерной сетки поверхности перед луноходом, выдавая рекомендации о направлении движения, идентифицируя препятствия перед луноходом и тем самым обеспечивая дополнительную безопасность движения. Этот вариант также предполагает высокий уровень ИИ бортового оборудования и наличие системы отображения информации (СОИ), позволяющей обеспечивать представление ЧО подобной директивной информации.

Авторы цитируемой работы отмечают, что комплекс затронутых ими проблем требует дополнительных исследований с использованием физических и математических стендов, моделирующих средствами виртуального окружения взаимодействие в системе «ЧО – система управления движением – лунный робот». Это требуется для отработки совместного использования рассматриваемых способов управления движением ЛР, а также для уточнения логики их применения. Промежуточный вывод состоит в том, что напрашивается вопрос о возможной иерархии способов управления в тех случаях, когда существуют не предусмотренные при планировании условия движения автономного транспортного средства.

В широком контексте вопросы автономии роботов при взаимодействии с человеком обсуждаются в работах [7, 8]. Из отечественных работ по данной теме, на наш взгляд, наиболее подробный аналитический материал представлен в публикациях [9, 10]. Можно согласиться с выводом этих обзоров, что на практике не всегда удается априорно обозначить четкую границу между режимами управления (с заданием команд от автомата или от человека), притом что в большинстве случаев ЧО в принципе не может быть исключен из контура управления динамическим объектом. В обзоре приводятся данные, что большое распространение получил тип человеко-машинного взаимодействия, в основе которого лежит периодическое изменение уровня автономности системы, изменение иерархии приоритетов ЧО или автомата, что влияет в контексте текущих тактических установок на роль инициатора диалогового взаимодействия, в котором участвуют ЧО и робот.

К переменному уровню автономности приводит выбор тактики управления мобильным роботом в зависимости от необходимости принятия решений в различной сложности текущей ситуации, степени ее прогнозируемости, при постановке новых целей и задач, поступлении значимой дополнительной информации об изменении ситуации или ухудшении рабочих характеристик транспортного средства и

др. Из зарубежных публикаций на эту тему отметим данные исследования [11], содержащие вывод о том, что при повышении уровня автономности человеко-машинный интерфейс в меньшей степени используется для ручного управления, а в большей степени – для мониторинга внешней обстановки и диагностики технического состояния робота. В этом контексте в публикациях [9, 10] особое внимание заслуживают ссылки на исследования о возможном адаптивном изменении уровней автономности в зависимости от выполняемой подзадачи, что может обеспечивать правильно построенный человеко-машинный интерфейс для предоставления ЧО достаточной информации о сложившейся обстановке.

Из приведенных положений вытекает необходимость дальнейшего уточнения требований к человеко-машинному интерфейсу, СОИ и обеспечивающих их функционирование в составе бортовых систем ЛР технологий. Также представляет интерес анализ вопроса, насколько программные комплексы построения виртуальной среды позволяют решать проблемы моделирования в условиях ИЭ.

Это направление ставит акценты на вопросы реалистичного 3D-представления в виртуальном окружении наблюдаемой ЧО динамической картины лунной поверхности по курсу движения ЛР, приборной информации в форме объектов дополненной реальности, а также «горизонтальной обстановки» на многослойной цифровой электронной карте местности (ЦЭКМ) с разметкой опорных точек движения по маршруту и навигационных ориентиров-маяков [12]. Такое представление данных должно сопровождаться интерфейсными элементами управления, представлением на ЦЭКМ высот, маркировки опасных зон и естественных труднопреодолимых объектов на поверхности Луны. Принципиально важным требованием является четкая синхронизация всех информационных компонент, которые участвуют в формировании у человека образа-представления о перемещении ЛР.

Человеко-ориентированный подход к построению системы локальной навигации и комбинированного управления ЛР в затрудненных условиях вождения ЛР

При выборе концепции распределения функций в человеко-машинной системе при планировании сценариев предстоящей ВКД с использованием мобильного транспортного средства необходимо сформулировать ряд принципиальных исходных методических посылок построения сценариев на базе технологий ВР.

В психологическом смысле среди них наиболее значимыми в аспектах применения иммерсивного погружения в ВР являются следующие:

- задание оператору посредством инструктивного предписания предстоящего маршрута,

описания начальной и конечной точек, визуальных ориентиров (маяков), в которых принимаются решения о выборе сложности маршрута из числа имеющихся в наличии;

- освоение оператором способов визуального опознавания ориентиров;

- получение представления о ресурсных ограничениях по вариантам тактического выбора маршрута;

- получение знаний о потенциальной сложности задачи управления с обходом препятствий, в зависимости от характера поверхности и наличия естественных препятствий движению ЛР.

В литературе по экстремальной робототехнике и решению задач навигации этот круг вопросов связывают с проблемами визуально-образной навигации, в которой помимо развитых методов автоматической навигации существенно используются перцептивные и когнитивные возможности ЧО. При этом анализируются как те стороны человеко-ориентированного распределения функций, которые повышают надежность контроля работы автоматики, так и те, которые связаны с ограничениями человеческого фактора и применением многомодальных интерфейсов.

В работах [13, 14] рассмотрены перспективные методы визуальной навигации мобильного робота, которые сопоставляются с уровнями иерархической организации системы управления мобильного робота, в котором более высокие уровни управления предполагают использование преимуществ человеческого интеллекта. Этот подход дает возможность построения картографических моделей окружающего пространства на единой семантической основе для решения навигационных задач и нахождения своего местоположения для человека и робота. Авторами цитируемой работы отстаивается положение о том, что реализация и обеспечение автономной навигации мобильного робота требуют иерархического представления окружающего пространства, соответствующего навигационному регуляторному образу человека. Этим решением объединяется зрительное и семантическое представления об окружающей среде, что повышает качество взаимодействия человека и робота в едином понятийном базисе.

В развитие данного подхода можно говорить о построении виртуального окружения для решения задач локальной навигации на зрительно-семантических принципах, используя методы синтеза в виртуальной среде на основе выявляемых СТЗ объектов в реальной среде и дополняя их при необходимости объектами-маяками на основе дополненной реальности.

Рассмотрим, следуя цитируемым работам, существующие подходы к построению картографических моделей окружающего пространства

применительно к уровням иерархической организации системы управления мобильным роботом.

Одной из работ, посвященных теме классификации уровней управления, является публикация [15], в которой выделяются четыре уровня: «интеллектуальный», «стратегический», «тактический» и «исполнительный».

В качестве высшего уровня управления в системе «человек – автомат» в указанной работе принимается интеллектуальный уровень. На данном уровне планируется активность мобильного робота в условиях неполной информации о внешней среде. Функции интеллектуального уровня в робототехнических системах в настоящее время выполняет ЧО. Отмечается, однако, что актуальным и перспективным направлением развития мобильных транспортных средств в экстремальной робототехнике сегодня является совершенствование управления и навигации мобильными роботами в условиях неопределенной и динамически меняющейся внешней среды, что будет способствовать снижению необходимости прямого вмешательства человека в управление роботом, который только в нестандартных и непредвиденных ситуациях переключает систему управления автономного аппарата в ручной режим.

Стратегический уровень управления, согласно классификации из работы [15], предназначен для планирования движений мобильного робота. Планирование движений предполагает разбиение задачи движения, поставленной на интеллектуальном уровне, на последовательность согласованных во времени более простых действий и формализацию целей управления для каждого из этих действий. Заметим, что этот уровень в значительной своей части может быть реализован на этапах предварительной подготовки миссии мобильного робота. Его цели достигаются формализацией таких понятий, как опасные локации, проходимые участки территории, связанные маршруты, ресурсные ограничения и др. По этим направлениям ведутся исследования в смежных научных областях: информатике, мехатронике, математике и нейросетевых методах вычислений. На стратегическом уровне ЧО получает расчетную информацию о плане движения и целях управления и далее формирует предписания мобильному роверу в форме команд управления движением.

Тактический уровень, согласно цитируемой публикации [15], выполняет преобразование команд управления движением, поступающих со стратегического уровня управления в программу управления, которая обеспечивает согласованное функционирование во времени всех звеньев и устройств мобильного робота с учетом конкретных технических характеристик.

Наконец, исполнительный уровень управления предназначен для расчета и выдачи управляющих

сигналов на блок приводов мехатронной системы в соответствии с программой управления и учетом технических характеристик силовых преобразователей [15].

На основании такой классификации в исследовании [13] принимается посылка, что реализация и обеспечение автономной навигации мобильного робота требуют такого же иерархического представления картографической модели окружающего пространства.

В работе [14] предполагается, что робот снабжен средствами наблюдения за рабочей сценой, например, телевизионной системой и бортовым вычислителем, обеспечивающим обработку видеосигнала. Робот имеет априорную информацию о характерных объектах на местности (маяках или реперах), положение которых известно, и обладает СТЗ, способной путем обработки видеосигнала опознать репер. При этом положение цели и взаимное положение реперов могут задаваться оператором с помощью нечетких отношений и корректироваться в процессе движения робота. Также в этом источнике указывается, что при непосредственном визуальном наблюдении внешней среды человеком эта задача решается несколько по-другому, а именно, путем качественной оценки направления движения до нужных целей, дальности до них, ориентации в окружающей среде путем выделения отдельных ее объектов и качественной оценкой их размеров, формы, расстояний до них и между ними. Фактически речь идет о глазомерном определении дальности и размеров, чему человек в ходе своего онтогенетического развития обучается в разных условиях среды и в контексте разных видов деятельности, включая управление мобильными транспортными средствами.

Анализируя эти технические решения, следует принимать во внимание послеполетные данные о влиянии невесомости на зрительный анализатор человека. Имеются наблюдения, которые свидетельствуют, что после выполнения длительных космических полетов у космонавтов эти функции могут быть нарушены, особенно в начальный период после смены гравитационной обстановки, прежде всего так называемая динамическая острота зрения, с которой связывают способность к оценке расстояний и масштабов объектов на небольшом удалении от наблюдателя.

Из других технологических решений, которые обсуждаются в литературе, выделим вопрос размещения на поверхности Луны навигационных маяков. Существенно, что выполнение требования безопасности перемещения по лунной поверхности на мобильном транспортном средстве типа ЛР требует введения в рассмотрение специальных визуальных ориентиров-маяков, которые могут быть достаточно легко распознаны человеком и относительно

которых известны их размеры и взаимные расстояния в некоторой системе координат. По разным источникам литературы они в разном контексте использования обозначаются по-разному: визуальные ориентиры, навигационные маяки, топографические ориентиры и др. Эти опорные точки навигации, согласно источнику литературы [14], дают возможность дополнительно к автоматическим методам навигации и управления существенно расширить возможности ЧО по ведению пространственной ориентировки и тем самым контролю автоматических режимов навигации и управления с использованием цифровых навигационных карт. Человек активно ведет контроль и использует возможности своей рабочей памяти, исходя из своих представлений, основанных не только на цифровой информации (на основе информационного образа по данным инструментальных измерений бортовыми комплексами), но и на основе образной (аналоговой) информации, которая в отдельных случаях может находиться в противоречии с приборным образом. В психологии труда это внутреннее представление (в данном случае относительно пространственного ориентирования и пространственной осведомленности) связывают с регуляторным психическим образом, благодаря которому человек способен преодолевать конфликты сенсорных систем в условиях изменения гравитации и/или действия динамических факторов (ускорений). Имеют значение и индивидуальные закономерности в организации психических процессов, определяющие паттерны оптимального состояния [16].

Для практической реализации подхода к ведению пространственной ориентировки, основанного на визуальных ориентирах, следуя основным тезисам цитируемой работы [14], можно выдвинуть требования, связанные с известными ограничениями человеческого фактора, а именно:

- ориентир должен быть хорошо заметен на фоне окружающих объектов, легко идентифицироваться и распознаваться в контексте очередного этапа перемещения по маршруту;
- должна быть обеспечена хорошая наблюдаемость (видимость) ориентира в разных ракурсах и с разных точек маршрута;
- для решения триангуляционных задач ориентиры должны быть пространственно-компактными.

Формирование визуальных естественных ориентиров и локализации робота в пространстве этих ориентиров дает основание к построению визуальных карт, которые расширяют практику использования ЦЭКМ. Речь идет о многослойных картах, на которых дополнительно к 2D-разметке размещаются маяки с информацией о визуальных ориентирах. Кроме того, если маршрут изучен ЧО, который имеет опыт его прохождения, то можно использовать метод составления так называемых когнитивных

карт. Этот термин означает, что по разметке маршрута человек должен быть способен актуализировать мысленный образ пространственных соотношений значимых для принятия решений объектов среды. Этим расширяется способность к контролю выполнения задания, так как, помимо маяков, человек оперирует более полным описанием сложностей маршрута и источников коллизий.

Особо следует отметить тот факт, что именно на более высоких уровнях системы управления, а именно интеллектуальном и стратегическом, планирование поведения системы «человек – мобильный робот» может выполняться при описании наблюдаемой сцены в терминах когнитивных карт.

Остановимся кратко на этой психологической категории, которая может быть использована при подготовке конкретного маршрута ЛР и которая представляет методический интерес в плане готовности человека к ведению пространственной ориентировки.

В общей формулировке когнитивная карта – это «образ знакомого пространственного окружения». Термин предложен в 1948 г. американским психологом Э. Толменом. В настоящее время он достаточно широко применяется в прикладных исследованиях в социальных науках, географии, психологии и педагогике [17]. Среди трактовок термина «ментальные карты», приведенных в обзоре [17], нам представляется наиболее полезным его использование в широко распространенном случае традиционных карт территорий, тематическое содержание которых связано с изображением представлений индивида о пространстве. Это означает применительно к ЦЭКМ возможность создания как элемента дополненной реальности, индивидуальных сопроводительных заметок (документов) к маршруту ЛР как в форме текста, так и голосовых комментариев с привязкой к маякам, опасным объектам на поверхности, целеуказания альтернативных маршрутов на точках пересечения проложенных путей и пр. К такой трактовке наиболее близки представления о ментальных картах как специфическому инструменту, посредством которого человек организует свою деятельность на конкретной территории. В более общих терминах онтологического подхода ментальные карты рассматриваются как структурированные системы компактного «хранения» знаний о том или ином объекте, что способствовало их терминологической трансформации в «интеллект-карты» (англ. mindmaps), имеющие пересечения с методами построения структурированных диаграмм, состоящих из понятий, их связей, зависимостей и ассоциаций. Более детальное изложение данного вопроса выходит за рамки обзора.

Отметим, что образная картина предстоящего маршрута и его окружения, включая возможные объекты коллизий и помех, составляет содержание

когнитивной карты, а способность оператора по памяти восстановить такое представление может быть использована в качестве критерия его готовности к контролю автоматической навигации и перехода в режим ручного пилотирования при значимых отклонениях от заданного маршрута.

Приведенный обзор публикаций на тему человеко-ориентированного распределения функций позволяет говорить о возможности совершенствования системы навигации в неструктурированной внешней среде, приближая ее к той, которая реализуется интеллектом человека в обычной жизни и которая объединяет зрение и семантическое представление о мире. Распознанные с помощью видеокамер визуальные ориентиры позволяют путем обнаружения их на карте также устанавливать истинные координаты и планировать движение не только по метрической карте, но и по топологическому образу среды, что в большей степени соответствует регуляторному навигационному образу у человека как образу-представлению о предстоящей задаче прохождения заданного маршрута. При этом визуальные ориентиры можно классифицировать как искусственно созданные и естественные. Выделение и отслеживание искусственных ориентиров упрощает задачу, так как они разрабатываются с оптимальным контрастом и заранее известны их точные геометрические и физические свойства [13, 14].

Современное состояние разработки моделей деятельности оператора по управлению ЛР для исследования психофизиологических возможностей космонавта в предстоящих лунных миссиях

В настоящее время для планирования миссий по роботизированному освоению Луны наибольший интерес привлекают вопросы обеспечения мобильности космонавтов в труднодоступных районах, потенциально богатых ресурсами. Для их решения проводится моделирование миссий с виртуальным прототипированием как самих роботов, так и моделей ожидаемых условий применения роботов. Одно из новых направлений связано с изучением вопросов навигации и управления ЛР с применением виртуальной среды, что также отвечает целям учета фактора нарушения видимости в труднодоступных районах Южного полюса Луны. Кроме того, вопросы обеспечения надежности человеческого фактора и безопасности транспортных операций требуют исследования лимитирующих факторов применения роботизированных транспортных средств после длительного пребывания в условиях невесомости. Это направление представлено в составе методик для исследования операторской деятельности с применением технологии ВР в ходе длительных ИЭ на базе ИМБП РАН и при выполнении

космонавтами послеполетных тестов на базе НИИ ЦПК им. Ю.А. Гагарина. В настоящее время на стендовой базе ИМБП РАН активно развивается направление изучения возможности выполнения элементов профессиональной деятельности после посадки на Луну на фоне перенесенного воздействия гипогравитации на вестибуломоторные функции ЧО и новой конфигурации взаимодействия сенсорных систем. Одним из новых тестирующих инструментов является виртуальная модель управления ЛР, обладающая большим потенциалом имитации сценариев ВКД и режимов операторской деятельности с учетом нарушений гравизависимых функций у космонавтов в длительных пилотируемых полетах на Международной космической станции (МКС). Эта модель допускает дальнейшее совершенствование в отношении возможности зрительного опознавания опорных точек (маркеров) и контроля точности навигации и позиционирования, которые могут стать решающим фактором сохранения пространственной ориентировки при выборе и отслеживании маршрута перемещения по поверхности Луны.

Возможность переключения из автоматического в ручной режим управления ЛР в настоящее время предусматривается разработчиками посредством комбинации вариантов ручного и автоматического управлений движением ЛР. Под ручным управлением в данном случае понимается формирование команд роботу ЧО, а автоматическое управление предусматривает автономное формирование бортовыми системами команд движения ЛР, возможно, с предварительной настройкой контура управления от ЧО. Такой подход потребует в дальнейшем создания развитых систем измерения, распознавания, идентификации и индикации обстановки на маршруте перемещения ЛР с учетом ограниченного видения, что представляет отдельный предмет анализа. Но очевидно, что именно результаты изучения особенностей перцептивных и когнитивных функций человека в условиях виртуальной среды в ИЭ дают ценную информацию о потенциально возможных направлениях информационной поддержки выполнения задач операторской деятельности.

Обобщая данные многочисленных исследований, можно констатировать, что построение виртуального окружения, несмотря на неоднозначные эффекты влияния ВР на психику, сенсорику и когнитивные функции человека, нашло широкое применение в психологических и эргономических приложениях, в том числе при создании новых изделий экстремальной робототехники. Систематические теоретические и методические исследования отечественных ученых, посвященные психологическому содержанию феномена присутствия или иммерсивного погружения в среду ВР (от англ. immersion — присутствие, погружение), дают основание говорить о больших перспективах дальнейшего внедрения

технологии ВР в различных прикладных областях [18, 19]. Одно из центральных положений психофизиологии состоит в том, что многомодальное воздействие на человека различного рода стимулов, продуцируемое виртуальной средой, требует согласованного функционирования механизмов интеграции сенсорной и когнитивной информации, в то время как в ситуациях, когда происходит нарушение в работе одной из сенсорных систем, в частности подверженных воздействию факторов среды, возникают риски формирования иллюзии движения собственного тела (векции) так, как это происходит во время наблюдения за движущейся стимуляцией, занимающей большую часть поля зрения неподвижного наблюдателя [20–23].

Особое место в этом отношении занимает вестибулярная система, с которой связывают возникновение так называемого симуляторного расстройства. Первоначально этот термин исследователи связывали с нарушениями состояния по типу дискомфорта, выявленными на авиационных и игровых симуляторах, имеющих в своем составе мобильную платформу и визуальную синтезируемую компьютером картину, но без функционала отслеживания движения головы наблюдателя – пользователя. Изобретение нашиваемых индикаторных систем (англ. Head-mounted Displays – HMDs) привело к появлению термина «киберукачивание», поскольку такие устройства ввиду наличия задержки между реальными движениями головы и генерируемым компьютером изображением также могут привести к близким по симптоматике нарушениям состояния в форме дискомфортных ощущений.

Несмотря на эти эффекты воздействия ВР на сенсорные системы, к настоящему времени полезность ее практического применения при использовании более совершенного мультимедийного оборудования и соблюдении ряда методических требований подтверждена успешным созданием виртуальных сред обучения и сред деятельности, которые стали составной частью системы профессионального обучения, эргономического проектирования и подготовки операторов сложных систем «человек – машина» [24, 25].

Выяснилось также, что ВР может быть базовой технологией создания инструментов психологического и психофизиологического тестирования, в том числе когда речь идет о моделировании сложных видов операторской деятельности в условиях экстремальной внешней среды [24, 26].

При разработке перспективных проектов пилотируемой космонавтики исследователи в первую очередь обращаются к построению моделей операторской деятельности с позиций создания виртуальных сред деятельности, в которых удастся реалистично воссоздать не только внешнюю сторону активности операторов, но и проанализировать

внутренние регуляторные механизмы (внутренние средства деятельности и их обеспечивающие психофизиологические резервы). На этой основе осуществляется выбор тех средств информационного обеспечения ситуационной и пространственной осведомленности оператора, которые позволяют ему выполнить сложные операции с применением современных роботизированных комплексов. Наиболее эффективно эти вопросы удается решать в условиях ИЭ, когда операторские профессионально-ориентированные тесты органично вписываются в циклограммы работ (в ходе имитации полетных заданий) и сопровождаются методами моделирования состояния человека [27–29].

Важным верифицирующим источником информации об адекватности наземного моделирования с применением ВР служат космические эксперименты с реализацией на борту МКС технологий управления напланетными робототехническими объектами [30], а также послеполетное обследование космонавтов с использованием применяемых в ИЭ задач операторской деятельности [31].

В данном обзоре при изложении состояния вопроса и характеристики возможных направлений изучения лимитирующих факторов операторской деятельности выступает виртуальная модель управления мобильным объектом, которая была реализована в компьютерном симуляторе «Лунный ровер» для применения в составе ИЭ на базе ИМБП РАН, а позднее адаптирована для применения в составе других комплексных наземных экспериментов и испытаний. Выбор этого компьютерного симулятора по управлению ЛР в виртуальной среде как методического инструмента для исследования человеческого фактора, обусловлен многолетним успешным его применением в ИЭ и достигнутой при этом преемственностью методических подходов к изучению комплекса поведенческих установок, психофизиологических особенностей и функционального состояния, ранее отработанных применительно к моделирующему стенду «Пилот-Т» [32, 33].

Модель управления ЛР в виртуальном окружении для изучения условий операторской деятельности, связанных с фактором гипогравитации

Выбранная в качестве прототипа компьютерная модель виртуального окружения деятельности для имитации ручного управления напланетным ровером адаптирована применительно к условиям длительных ИЭ на базе ИМБП РАН по моделированию операций ВКД на поверхности Луны на фоне воздействия гипогравитации и дополнительно прошла практическую апробацию в серии послеполетных экспериментов. В целом это направление лежит в русле большого числа работ, посвященных теме исследования операторских качеств космонавтов после длительных пилотируемых полетов [34–39, 40–42].

При дальнейшем изложении материалов обзора предполагается, что отработанные к настоящему дню сценарии по моделированию ручного управления ЛР могут послужить исходной базой при обосновании дополнительных средств информационной поддержки действий оператора в ходе оперативного контроля автоматики ЛР и при принятии решения о переходе из автоматического на ручной режим управления ЛР. В этих подходах отражены многие принципы распределения функций в человеко-машинной системе и способы образно-сенсорной навигации, основанной на зрительном восприятии ориентиров.

В ходе практического внедрения создавались разные технические модификации исследовательских моделей ЛР в отношении содержания визуальной, синтезируемой компьютером динамической картины лунной поверхности, наблюдаемой оператором во фронтальной плоскости, с элементами инструментальной приборной панели (с использованием принципов дополненной реальности), на которой отображаются параметры движения аппарата, расход топлива и некоторые вспомогательные данные в цифровом и символьном представлении. Построение системы визуализации проводилось в предположении хорошей видимости ориентиров и возможности распознавания помех движению на поверхности Луны, с заданными маршрутами перемещения на карте местности.

Одно из преимуществ модели состоит в возможности оперативно встраивать задачу операторской деятельности в циклограммы работ экипажа на поверхности Луны, а также проводить тест операторской деятельности в условиях моделируемых физиологических состояний, вызванных фактором гипогравитации. Этот эффект достигается за счет использования экспериментальных методик и воздействий на моделях искусственной невесомости на центрифуге [38] и при иммерсионном погружении – «сухой» иммерсии на стендовой базе «"Сухая" иммерсия» ИМБП РАН [39, 41].

При использовании симулятора «Лунный ровер» предусмотрено его включение в набор типовых сценариев выполнения операций ВКД экипажа, который предполагает не только перемещение по лунной поверхности, но и выполнение работ с полезной нагрузкой.

Технические и программные средства для реализации в ИЭ модели ЛР, требования к модели искусственной среды и сценариям разрабатывались специалистами ИМБП РАН совместно с представителями механико-математического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова [26, 40]. Результаты апробации моделей наиболее полно с точки зрения потребностей психофизиологии труда космонавта представлены в исследованиях по результатам длительных ИЭ [41,42].

Сценарии прохождения заданного маршрута в модели «Лунный ровер» в ИЭ предусматривали:

1) моделирование перемещения по поверхности Луны с визуальным контролем ориентиров (опорных навигационных точек) маршрутизации («стартовая точка», «удаленный радар», «точка забора проб грунта»);

2) сбор образцов, сочетающих применение двух типов роботов – мобильного ровера для перемещения по поверхности и роботизированного манипулятора для захвата грунта;

3) встроенное в ход выполнения задачи психологическое тестирование для оценки работоспособности ЧО.

Тем самым с применением модели «Лунный ровер» в ИЭ обеспечивается сбор данных из 3 источников: по результатам решения транспортной задачи перемещения экипажа космонавтов по лунной поверхности, выполнения роботизированных операций с полезной нагрузкой в ходе ВКД и выполнения психологических тестов в заданных точках маршрута.

При создании модели «Лунный ровер» вводились исследовательские установки на построение набора сценариев, при которых возможны различные тактики достижения оператором поставленных целей, что позволяет оценить результативность решения транспортной задачи с учетом вариативности сложности задания и индивидуальных предпочтений выбора маршрута следования ЛР.

В реализованной в ИЭ модели «Лунный ровер» рельеф отображаемой лунной поверхности представлен естественными образованиями, кратерами и камнями, которые не позволяют осуществить прямолинейное перемещение между контрольными точками маршрута. Тем самым оператору предоставлена возможность выбора тактического варианта выполнения транспортной задачи различной сложности: по сценарию более простая задача требует прохождения большего расстояния и соответственно большего расхода заряда батарей, а более сложная задача при экономии ресурса требует более «осторожного и аккуратного» вождения.

Рассмотрим основные особенности сценарных решений построения модели управления в «Лунном ровере», а также некоторые методические посылки, которые положены в основу этой разработки и ее апробирования.

1. Автономность деятельности экипажа.

В модели «Лунный ровер» предполагается автономность деятельности оператора лунохода и наличие канала оперативной связи для получения предписаний от внешнего контура контроля экспериментатором полетной операции (по аналогии коммуникации с оператором Центра управления полетами, который может располагаться на удалении в стационарной лунной базе или на лунной орбите), в

частности, для передачи экипажу сообщений об отказах технических систем лунохода, требующих ремонта ввиду риска возникновения аварийной ситуации. Эта особенность сценария позволяет изучать важный компонент группового взаимодействия.

2. Априорное знание экипажем лунохода глобальных и локальных особенностей навигации в районе перемещения по поверхности Луны.

Как известно, наличие данных глобального алгоритма маршрутизации и опорных ориентиров локальной навигации рассматривается как обязательный компонент сценариев перемещения мобильного транспортного средства по заданным маршрутам. В модели «Лунный ровер» это требование реализуется посредством инструктирования оператора – участника эксперимента перед проведением сеанса вождения лунохода. В процессе установочной беседы руководитель эксперимента излагает цель конкретного задания эксплуатации ЛР, возможные маршруты к конечной точке движения от начальной (стартовой). При этом оператору становятся известны характеристики каждого маршрута по показателям сложности вождения, затратам энергии, расстояния до промежуточных пунктов в конкретных локациях, где по циклограмме работ выполняются операции ВКД (забор проб грунта, приборные измерения и др., часть из которых выполняется в реальной среде отсеков герметизированной камеры).

3. Навигация по визуальным ориентирам.

Среди особенностей построения схемы навигации виртуальной модели «Лунный ровер» можно выделить в первую очередь перемещение в среде с наличием зрительно опознаваемых ориентиров, которые образуют навигационные опорные точки-маяки для ведения зрительного контроля окружающей среды.

Развитие идеи навигационного обеспечения может состоять во введении средств для самостоятельного решения оператором задач контроля точности навигации и позиционирования транспортного средства. Для этого в состав симулятора, возможно, будет необходимо вводить дополнительные элементы системы индикации навигационной обстановки с использованием многослойной ЦЭКМ с внесенными в нее служебными элементами навигации и позиционирования. Дополнительным средством поддержки принятия решений о точности автономного позиционирования при локальной навигации на поверхности Луны может быть применение так называемых когнитивных карт для описания в вербальной и графической формах системы навигационных ориентиров.

Одно из значимых условий повышения реалистичности моделирования деятельности и развития возможностей тестирования состоит во введении в состав модели управления автоматического режима навигации и управления ЛР, что одновременно

ведет к устранению ограничений по воспроизведению на мониторе оператора значимой для принятия решений информации, которую могут предоставить бортовые системы определения локализации ЛР и обнаружения возможных коллизий.

4. Предположение об условиях видимости на поверхности Луны.

В реализованной в ИЭ модели «Лунный ровер» приоритет отдан исключительно ручному режиму вождения лунохода, фактически так, как это происходило в эпоху полетов астронавтов на кораблях «Аполлон». Это предположение существенно облегчает решение вопросов визуализации 3D-сцены, так как снимает вопросы о необходимости имитации работы бортовых систем для решения проблем автоматической навигации и автоматического уклонения транспортного средства от объектов возможных коллизий (например, с применением технологии одновременной разведки и картографирования – SLAM). Введение в модель условия снижения видимости может потребовать более сложной виртуальной среды и специальных приемов создания контрастных по освещенности объектов, применения средств «размывания» изображения (снижения видимости из-за шумов, имитации подъема облака пыли), более широкого использования различных текстур и др., а кроме того, применения для визуализации наблюдаемой сцены имитаторов систем дополненного (улучшенного) видения. В отношении совершенствования средств визуализации один из наиболее сложных вопросов в отношении детализации и реалистичности визуализации – вопрос о необходимости использования текстур на поверхности имитируемых объектов контроля для характеристики грунта и естественных препятствий на маршруте. Этот вопрос построения визуальной среды при маршрутизации, оценки проходимости выбранного района местности и расчета рационального маршрута должен рассматриваться в числе актуальных для перспективных разработок моделей ЛР.

5. Особенности построения визуальной среды для ручного управления наведения динамического объекта на цель.

Виртуальная среда модели «Лунный ровер» позволяет отображать на мониторе в многоканальном режиме (в составе базовых 3 каналов) реалистичную динамическую картину поверхности Луны, направление движения в фиксированной местной системе координат, цифровую индикацию инструментальной информации о кинематических параметрах движения (текущая скорость, пройденное расстояние) и расход запаса энергии (заряда аккумуляторных батарей), а также положение на маршруте (с использованием навигационной карты) по данным, поступающим от бортовых систем [41, 42].

Заслуживает отдельного обсуждения вопрос расширения объема информационной поддержки

оператора по вопросам навигации и локализации на местности лунной поверхности, что будет показано в следующем подразделе.

При дальнейших модификациях применения модели учет оправдавших себя на практике и реализованных в существующей модели «Лунный ровер» методических приемов дает возможность обеспечить определенную преемственность результатов при усложнении операторской задачи и повышения реалистичности моделирования системы управления и условий окружающей среды с учетом вновь получаемых исходных данных.

Можно констатировать, что в данном исследовании модель «Лунный ровер» рассматривается как базовый исходный образец для выявления прототипов для разработки виртуальных моделей ЛР. Полезность этой модели просматривается и в том отношении, что в ней предусмотрено введение экспериментатором сигналов о нештатной ситуации, требующей от оператора принятия решения о перемещении ЛР в ручном режиме в безопасную локацию и далее, с учетом состояния бортовых систем при благоприятном развитии событий (устранения риска развития аварийной ситуации), продолжить перемещение по заданному или альтернативному (по выбору оператора) маршруту.

Проблема организации взаимодействия человека-оператора с мобильным автономным роботом при выполнении функций навигации и позиционирования в районах ограниченной видимости

Существующие планы применения роботизированных комплексов в режимах автоматической навигации и управления повышают актуальность изучения возможности ведения контроля автоматики со стороны человека, в частности, для обеспечения безопасности перемещения мобильного транспортного средства в «слепо» для оператора режиме (вне прямой видимости) по ряду взаимодополняющих каналов поступления информации:

- 1) инструментальной приборной информации;
- 2) трехмерной (3D) картине, синтезируемой на мониторах СОИ;
- 3) измерений от СТЗ и устройств дальнометрии;
- 4) данных ЦЭКМ лунной поверхности.

В традиционной постановке транспортной задачи для ЧО предусматривается реализация режима ручного управления, рассчитанного на зрительные функции оператора, позволяющие в полном объеме выполнить визуальное опознание непосредственно наблюдаемых ориентиров по маршруту движения и оценку сложности преодоления препятствий по заранее обозначенным контрольным точкам этапов маршрута. Это же положение исторически сложилось для решения задачи перемещения ЛР с преодолением и/или обходом препятствий естественного происхождения на поверхности Луны,

надежно идентифицируемых человеком в ходе непосредственного зрительного восприятия. Исходя из принятых на сегодня сценариев, которые реализуются с использованием виртуальной модели роботизированного средства – мобильного ЛР, управляемого оператором в ручном режиме, целесообразно выполнить сопоставление различных видов двигательной активности экипажа на лунной поверхности для достижения требуемой мобильности в контексте текущих задач ВКД.

Наиболее простой вид перемещения космонавта в скафандре по поверхности Луны, при отсутствии роботизированной мобильности при операциях ВКД, может быть представлен выходом на поверхность, выполнением ходьбы с поворотами и перешагиванием небольших препятствий так, как это было представлено при постановке эксперимента «Полевой тест» [43, 44].

Можно полагать, что при определенных допущениях, когда построена детальная ЦЭКМ определенной части территории Луны, выбран предстоящий район для ВнеКД в относительно небольших пределах перемещения ЛР, заданы начальная, конечная и промежуточные опорные точки, связанные с надежно опознаваемыми ориентирами на поверхности и, самое главное, имеются благоприятные условия визуального наблюдения внешней обстановки, реализованные на сегодня сценарии применения ЛР позволяют достоверно воспроизвести не только внешние средства деятельности в виртуальном окружении, но и исследовать «внутренние регуляторные механизмы» когнитивной активности по опознанию визуальных сцен, зрительных опорных ориентиров для выбора маршрута и естественных образований на поверхности по ходу перемещения, которые необходимо принимать во внимание как источников рисков коллизий. В таких предположениях при использовании навигационных приборов и отображаемой информации о внешней среде у ЧО есть необходимые инструменты деятельности, которые позволяют ему реализовать свои тактические установки, связанные с выбором способа решения задачи по оценке маршрутов и прогнозированию расходования ресурсов (топлива). Кроме того, как отмечалось выше, ЧО может выполнить дополнительные задачи в ходе прохождения маршрутов и/или по их завершении, что отвечает целям применения ЛР для ВКД.

Существенно более сложная проблема моделирования ожидает исследователей при реализации подобных сценариев в условиях перемещения ЛР в неизученной среде при снижении видимости для зрительного контроля текущей ситуации. В настоящее время обращается особое внимание на способы автоматической навигации и управления ЛР, когда при этом допускается переход в режим ручного управления в нестандартных условиях или при

недопустимом отклонении от запланированного сценария работ ВКД. Поскольку районы Южного полюса Луны имеют большие тени, создаваемые валунами, а низкие углы падения солнечных лучей скрывают потенциально опасные зоны, вероятность таких неблагоприятных условий достаточно велика, что приводит к необходимости сохранения контроля со стороны оператора прохождения маршрута ЛР при отсутствии или резком понижении видимости за счет развитых средств информационной поддержки. Также при ручном управлении ЛР оператор может столкнуться с ранее не обнаруженными и не фиксированными на ЦЭКМ местности небольшими валунами и расщелинами в местах возможного применения ЛР. В этой ситуации разработчиками экстремальной робототехники предлагаются решения, ориентированные на внедрение инструментальных средств искусственной визуализации (на базе ЦЭКМ, искусственных маяков, средств лазерной дальнометрии – лидаров, СТЗ и др.), которые могут предоставить оператору необходимый состав данных для контроля правильности выбора маршрута и избегания столкновений с препятствиями по ходу движения [6]. При этом есть основания в пользу выбора текущего варианта виртуальной модели управления ЛР как прототипа для отработки более сложных (комбинированных) режимов управления, основанных на возможности контроля оператором автоматической навигации и позиционирования автономного мобильного робота в значительно большем по размеру районе поверхности Луны, чем это предусматривается сегодняшними сценариями.

Прологом к освоению районов Луны являются масштабные международные проекты составления ЦЭКМ для последующей навигации и позиционирования роботов и искусственных сооружений, методов обнаружения искусственных объектов на лунной поверхности, способов размещения специальных маяков (навигационных ориентиров) в опорных точках навигации, которые позволяют в оперативном режиме устанавливать местонахождения объектов с помощью бортовых средств их обнаружения, распознавания и идентификации у робота.

Эти вопросы в полном объеме выходят за рамки обозначенной темы обзора, и потому основная идея расширения состава сценариев для применения ЛР будет представлена в аспектах проблем ведения пространственной ориентировки и инструментов построения реалистичного виртуального окружения для информационной поддержки операторов, т. е. преимущественно по проблеме человеко-машинного интерфейса.

Речь идет о том, что экипажу, использующему при ВКД автономный мобильный ЛР, будет необходимо предоставить возможность, исходя из существующей модели имитации зрительного контроля с применением ВР, расширить навигационную

составляющую. Возможно, что при этом СОИ будет построена как многофункциональная система, имеющая в своем составе навигационную панель, панель контроля маршрута и управления движением и панель контроля расходования ресурсов. Для решения проблем навигации и позиционирования для симулятора необходимо использовать прототип системы индикации навигационной обстановки, которая с большой долей вероятности будет содержать многослойную ЦЭКМ с внесенными в нее маяками как служебными элементами навигации и позиционирования, нанесенными и четко обозначенными труднопреодолимыми препятствиями, в дополнение к ней – синтезированную по ЦЭКМ картину обстановки по курсу движения в 3D-формате. Это позволит человеку на этапе предварительной подготовки транспортной операции выполнить анализ и сделать априорный выбор маршрутов, которые наиболее безопасны и отвечают заданным ограничениям по наличным ресурсам, а в самом процессе движения – вести оперативный контроль объектов возможных коллизий и отклонений от предписанного маршрута по результатам автоматического управления. Фактически это означает контроль работы бортового оборудования, отвечающего за прокладку и выдерживание маршрута в реальном контексте текущих проблем. Это, естественно, только один из возможных вариантов информационной поддержки выполнения операторской деятельности, но на современном уровне развития комплекса взаимообусловленных технологий он представляется реалистичным для роботизированного освоения Луны человеком. Для достижения цели информационной поддержки формирования у космонавтов информационного навигационного образа предстоящей миссии с использованием ЛР на этапе предварительного планирования миссии в качестве базового набора могут рассматриваться компьютерные средства, позволяющие оператору выбрать на ЦЭКМ необходимый район, включающий начальную и конечную целевые точки движения, преобразовать данные карты в визуальное синтезированное 3D-представление с разметкой высот и расположения маяков в опорных точках маршрута, построить карту проходимости, наметить возможные маршруты, оценить требуемые ресурсы. Это позволяет в последующем (с позиций внешнего наблюдателя) в оперативном режиме осуществлять контроль перемещения по маршруту, имея данные о локализации аппарата в выбранной системе координат на поверхности Луны и преобразованную в визуальную картину инструментальную информацию для формирования зрительного представления о сложности навигации и ожидаемых коллизий.

Следует подчеркнуть, что на этапе подготовки к миссиям ЛР должна быть составлена карта проходимости выбранного района от начальной к конечной

точке на ЦЭКМ, чтобы проложить все возможные альтернативные маршруты, исходя из прикладных задач, ресурсных ограничений и иных вводных на выполнение ВКД, и в этом контексте должны анализироваться варианты экстренного возвращения либо к исходной точке маршрута, либо к ближайшему пункту хранения запасов (кислорода, топлива и др.). Отдельный предмет анализа – составление запасных маршрутов в укрытия, если таковые будут предусмотрены в виде стационарных объектов на поверхности Луны для спасения космонавтов. В этом случае прокладка маршрутов в оперативном режиме может оказаться слишком сложной технически и в отношении располагаемого времени, а потому эту подготовительную работу также следует планировать на подготовительном этапе.

Система автоматической навигации и позиционирования будет использовать в ходе перемещения ЛР тот состав информации с бортовых моно- и стереокамер, лазерных дальномеров, датчиков вертикали, датчиков одометрии и др., который, согласно работе [6], позволяет роботу выполнять движение по маршруту с заданной точностью и при этом дает возможность оператору контролировать отклонения от безопасной траектории. Другими словами, при использовании комбинированной модели управления ЛР, сочетающей основное управление бортовыми средствами ЛР с возможностью перехода (при необходимости) в ручной режим пилотирования оператором, естественной постановкой задачи оценки качества операторской деятельности может выступать оценка максимально допустимых отклонений траектории перемещения ЛР от заранее просчитанного маршрута с опорой прежде всего на заранее выбранные опорные точки и выставленные маяки на маршруте. К их выбору могут быть предъявлены особые требования, например, помимо доступности обнаружения с помощью лидаров и распознавания с использованием СТЗ, они должны быть пригодны для визуального опознавания оператором по характерной конфигурации естественных образований на лунной поверхности и/или по рельефу на 3D-синтезируемой компьютером динамической картине.

Приведенное краткое изложение состава проблемных вопросов информационного обеспечения навигации и позиционирования в интересах поддержания пространственно-ситуационной осведомленности оператора дает описание общих контуров возможных направлений модификации существующей виртуальной модели управления мобильным объектом в неопределенной среде, предполагающей доступ оператора к современным средствам локальной навигации и позиционирования на Луне. Другими словами, ведение пространственной ориентировки достигается при интерактивном использовании ЦЭКМ поверхности Луны с воссозданием

визуальных элементов средствами виртуальной и дополненной реальности. Такая постановка предполагает продолжение изучения состояния вопроса по ряду инфраструктурных решений для освоения Луны в области навигации и позиционирования роботизированных комплексов, а также современного состояния средств цифрового моделирования для создания модифицированного виртуального окружения, что планируется сделать в наших дальнейших исследованиях [45].

На пути реализации такого подхода стоят достаточно сложные технические проблемы и одновременно возникают вопросы, какого рода ограничения человеческого фактора необходимо принимать во внимание, когда применение виртуальной реальности переходит из стадии модельных экспериментов в плоскость управления реальными робототехническими комплексами.

*Перспективы развития технологий
роботизированного освоения Луны, влияющие
на выбор методов и средств
для экспериментальной оценки возможностей космонавтов по применению мобильных
лунных роботов*

Дальнейшие перспективы разработки виртуальных моделей для исследования в изоляционных экспериментах возможностей выполнения космонавтами операций ВнеКД на поверхности Луны с применением роботов различного назначения, включая вариант использования группы роботов, связаны с общим развитием технологий роботизированного освоения Луны.

Согласно дорожным картам освоения лунных ресурсов, предполагается сделать больший акцент на применение развитых средств автоматической навигации и позиционирования мобильных автономных аппаратов на Луне, что непосредственно связано с ожидаемым существенным усложнением зрительной обстановки, в которой космонавтам предстоит вести пространственную ориентировку в труднодоступных районах Южного полюса Луны. В этом варианте выполнения лунных миссий также выявляется необходимость уточнения распределения функций в системе «человек – автомат», что определяет необходимость решения операторских задач с использованием передовых технологий разведки и визуализации внешней обстановки для улучшения пространственно-ситуационной осведомленности космонавтов.

Развитие технологий робототехники ставит перед исследователями человеческого звена вопросы: каким образом будут применяться лунные роботы новых поколений в условиях трудностей ведения прямого зрительного контроля со стороны космонавтов в труднодоступных районах Луны? Анализ источников литературы показывает, что

в значительной степени это будет достигаться за счет более развитых, чем раньше, бортовых систем (автоматического позиционирования, компьютерного зрения, многослойных цифровых навигационных карт, лазерных дальномеров, улучшенного видения и др.), которые имеют большой потенциал внедрения разработки в области человеко-машинного взаимодействия, расширяют информационную поддержку операторской деятельности в режиме контроля процесса автоматического управления и навигации автономного транспортного средства.

Из приведенных в обзоре публикаций следует, что оценка эффектов применения технологий VR применительно к перспективным проектам пилотируемой космонавтики должна учитывать эффекты иммерсивного погружения в среду VR, которые позволяют судить о реакциях оператора на новую визуальную среду, воздействие стимульного материала на отдельные анализаторы человека, что наиболее значимо в аспектах целостного восприятия пространства и влияния VR на взаимодействия анализаторов. Это взаимодействие может изменяться в зависимости от исходного состояния гравитационных систем и уровня адаптации после выполнения экипажами длительных космических полетов.

Изучение операторской деятельности космонавтов при управлении моделью ЛР в виртуальной среде деятельности является одним из практически важных элементов длительных ИЭ, позволяющих тестировать способность человека к адаптации к необычной среде на поверхности Луны. Построение модели управления мобильным объектом с применением VR позволяет достаточно широко варьировать не только состав визуального отображения внешней среды, но и тактические решения по выбору навигационного маршрута ЛР.

На сегодняшний день реализованная модель управления ЛР предполагает его пилотирование в ручном режиме при использовании органов управления типа джойстика и системы отображения информации на стандартном мониторе ноутбука. Данный вид управления имитирует условия непосредственного зрительного наблюдения внешней обстановки, и предполагает использование в качестве навигационных ориентиров некоторого числа заранее описанных и визуально опознаваемых объектов. В их число входит заданная целевая конечная точка перемещения ровера, а также набор некоторых опорных точек, которые маркируются четко опознаваемыми естественными образованиями на лунной поверхности.

Успешность использования описанной виртуальной модели управления ЛР стимулирует поиск дальнейшего развития метода моделирования, при этом постановочную идею методики изучения операторской деятельности в целом представляется полезным распространить на больший диапазон

ожидаемых условий в месте посадки спускаемого лунного аппарата, в частности, тех, в которых затруднен непосредственный зрительный контроль среды (из-за условий освещенности, рельефа местности и др.).

В интересах более широкого потенциального внедрения результатов экспериментов по применению ЛР в транспортных и связанных с ними операциях ВКД необходимо принимать во внимание доминирующие в настоящее время тенденции на усиление автоматической составляющей при проектировании режимов навигации и позиционирования автономных мобильных аппаратов на Луне и на возможность комплексирования режимов автоматического и ручного управления применительно к классу этих транспортных средств. Именно автономные мобильные транспортные средства, применение которых предполагает в качестве обязательного условия автоматическую навигацию и позиционирование в незнакомой местности при одновременном активном контроле со стороны оператора для экстренного перехода в режим ручного управления в непредвиденной ситуации, рассматриваются как наиболее реалистичная перспектива поэтапного освоения Луны с охватом районов, особо сложных для применения ЛР для транспортных операций при освоении Луны.

Таким образом, основная методологическая посылка о распределении функций в системе «человек – автомат» применительно к взаимодействию человека с ЛР состоит в том, что известные на сегодня ограничения человеческого фактора во многом проистекают из-за трудностей ведения ЧО прямого зрительного контроля внешней визуальной обстановки, что диктует рассмотрение возможных альтернатив, включая более широкое использование технологий компьютерного зрения с обучением распознавания характерных ориентиров, технологий навигации и позиционирования для построения электронных навигационных карт и прокладки маршрутов движения ЛР.

В дальнейшем на этой технологической основе перспективно рассмотрение вопросов комплектования системы отображения информации для оператора средствами улучшенного видения.

Выводы

1. Виртуальная реальность, используемая в прикладных исследованиях в области психологии и психофизиологии труда космонавтов, в настоящее время выходит за рамки узкоспециальных задач изучения способов формирования структуры предметных действий оператора на стендах и тренажерах и становится реальным исследовательским инструментом изучения ограничений человеческого фактора, которые необходимо принимать во

внимание в контексте прогнозирования надежности деятельности экипажа и безопасности пилотируемых миссий.

2. С использованием виртуальных моделей операторской деятельности, как показано в настоящем обзоре применительно к задаче ручного управления ЛР, открываются возможности выявлять ограничения человеческого фактора после воздействия (моделируемых или реальных) неблагоприятных факторов космического полета.

3. В настоящее время внимание исследователей привлекают модельные эксперименты, позволяющие изучать феномены снижения сенсорных возможностей человека при восприятии внешней среды (зрительного распознавания характерных образований, глазомерного определения удаленности и размерности объектов), принятия решений о рациональном выполнении задания (в данном случае – при прохождении маршрутов различной сложности), свидетельствующие о возможном несогласовании взаимодействия анализаторов (нарушение функционального состояния и др.).

4. Специалистами ИМБП РАН при содействии ряда организаций НИУ и вузов в разработке ИТ-инструментария предпринимаются усилия по комплексированию технологий виртуальной реальности с моделями имитации воздействия на организм неблагоприятных факторов внешней среды в ходе изоляционных экспериментов.

5. Приведенные концептуальные положения о роли ВР имеют реальную перспективу практической реализации в экспериментальных моделях операторской деятельности применительно к управлению ЛР, что дает основание к анализу применимости технологий ВР для воплощения человеко-ориентированного распределения функций в этом классе инструментальных средств и методик тестирования психофизиологических возможностей космонавта в предстоящих лунных миссиях.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН FMFR-2024-0034.

Список литературы

1. Krotkov E., Hebert M., Henriksen L. et al. Evolution of a prototype lunar rover: addition of laser-based hazard detection, and results from field trials in lunar analog terrain // *Autonomous Robots*. 1999. № 7. P. 119–130. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1008926000060>.
2. Овчаров В.Е. «Человеческий фактор» в авиационных происшествиях: (Метод. Материалы) // Межгос. авиацион. ком., Междунар. акад. проблем человека в авиации и космонавтике. М., 2005.
3. Овчаров В.Е. "Human factor" in aviation accidents: (methodical materials) // Interstate Aviation Committee, International Academy of Human Problems in Aviation and Cosmonautics. Moscow, 2005.
4. Герасимова Д.С., Юрковец Н.В. Система «Человек – машина» и ее особенности в авиации // *Актуальные проблемы авиации и космонавтики*. 2013. Т. 1. № 9. С. 217–218.
5. Герасимова Д.С., Юрковец Н.В. Man – machine system and its features in aviation // *Aktual'nye problemy aviatsii i kosmonavтики*. 2013. V. 1. № 9. P. 217–218.
6. Бабиченко А.В., Шевадронов А.С., Воробьев А.А. и др. Прототипирование бортовой экспертной системы // *Изв. Тульского гос. ун-та. Технические науки*. 2020. № 1. С. 39–45.
7. Бабиченко А.В., Шевадронов А.С., Воробьев А.А. et al. Prototyping onboard expert system // *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki*. 2020. № 1. P. 39–45.
8. Бабиченко А.В., Сухомлинов А.Б., Шевадронов А.С. и др. Моделирование системы интеллектуальной поддержки экипажа с использованием стенда полунатурного моделирования // *Изв. Тульского гос. ун-та. Технические науки*. 2020. № 1. С. 70–78.
9. Бабиченко А.В., Сухомлинов А.Б., Шевадронов А.С. et al. Modeling of the intelligent crew support system using semi-natural simulation stand // *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki*. 2020. № 1. P. 70–78.
10. Буслаев С.П., Воронцов В.А., Графодатский О.С., Крайнов А.М. Общая методология совместного применения операторного и автоматического управления движением лунохода в «ночных» кратерах на полюсах Луны // *Инженерный журнал: наука и инновации*. 2017. Вып. 8. С. 184–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.18698/2308-6033-2017-8-1665>.
11. Буслаев С.П., Воронцов В.А., Графодатский О.С., Крайнов А.М. General methodology of joint application of operator and automatic control of moonwalker movement in «night» craters at the poles of the Moon // *Inzhenernyy zhurnal: nauka i innovatsii*. 2017. V. 8. P. 184–185. DOI: <http://dx.doi.org/10.18698/2308-6033-2017-8-1665>.
12. Beer J.M., Fisk A.D., Rogers W.A. Toward a framework for levels of robot autonomy in human-robot interaction // *J. of Human-Robot Interaction*. 2014. № 3 (2). P. 74–99. DOI: 10.5898/JHRI.3.2.Beer.
13. Ермолов И.Л. О факторах, влияющих на уровень автономности в пространстве транспортных шасси наземных мобильных роботов // *Известия ЮФУ. Технические науки*. 2016. № 1. С. 210–219.
14. Ермолов И.Л. On the factors affecting the level of autonomy in space of transport chassis of land mobile robots // *Izvestiya JuFU. Tekhnicheskie nauki*. 2016. № 1. P. 210–219.
15. Спасский Б.А. Совместное управление роботами, автономное и от человека-оператора // *Робототехника и техническая кибернетика*. 2017. № 1. С. 69–75.
16. Spassky B.A. Joint control of robots, autonomous and from a human operator // *Robototekhnika i tekhnicheskaya kibernetika*. 2017. № 1. P. 69–75.

10. Спасский Б.А. Обзор современных интерфейсных систем операторов мобильных наземных роботов // Робототехника и техническая кибернетика. 2016. № 4. С. 21–31.
Spassky B.A. Review of modern interface systems of mobile land robot operators // Robototekhnika i tekhnicheskaya kibernetika. 2016. № 4. P. 21–31.
11. Fong T., Thorpe C. Vehicle teleoperation interfaces // Autonomous Robots. 2001. V. 11. № 1. P. 9–18. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1011295826834>.
12. Осман Валаа, Громов В.С. Исследование системы навигации для мобильных роботов на основе одновременной локализации и построения карты // Научно-технический вестник инфор. технологий, механики и оптики. 2020. Т. 20. № 3. С. 371–376. DOI: 10.17586/2226-1494-2020-20-3-371-376.
Osman Walaа, Gromov V.S. Research of navigation system for mobile robots based on simultaneous localization and map construction // Nauchno-tekhnicheskii vestnik informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki. 2020. V. 20. № 3. P. 371–376. DOI: 10.17586/2226-1494-2020-20-3-371-376.
13. Першина Ж.С., Каздорф С.Я., Лопота А.В. Методы визуальной навигации мобильного робота и построения картографических моделей внешней среды // Автотметрия. 2019. Т. 55. № 2. С. 92–102. DOI: 10.15372/AUT20190210.
Pershina J.S., Kazdorf S.Ya., Lopota A.V. Methods of visual navigation of mobile robot and the construction of environmental mapping models // Avtometriya. 2019. V. 55. № 2. P. 92–102. DOI: 10.15372/AUT20190210.
14. Половко С.А., Смирнова Е.Ю., Юревич Е.И. Качественное управление мобильными роботами // Робототехника и техническая кибернетика. 2014. № 3. С. 30–33.
Polovko S.A., Smirnova E.Yu., Yurevich E.I. Qualitative control of mobile robots // Robototekhnika i tekhnicheskaya kibernetika. 2014. № 3. P. 30–33.
15. Макаров И.М. Принципы построения интеллектуальных регуляторов и систем управления средствами ВВТ // Изв. ЮФУ. Технические науки. 2006. № 3. С. 3–7.
Makarov I.M. The Principles of constructing intelligent regulators and control systems of military-technical means // Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki. 2006. № 3. C. 3–7.
16. Иванов А.В., Квасовец С.В., Бубеев Ю.А. Комплексное нейрокognитивное тестирование в телемониторинге функционального состояния // Авиакосмич. и экол. мед. 2022. Т. 56. № 3. С. 71–80. DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-3-71-80.
Ivanov A.V., Kvasovets S.V., Bubeev Yu.A. Complex neurocognitive testing in telemonitoring of functional state // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2022. V. 56. № 3. P. 71–80. DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-3-71-80.
17. Митин И.И. Ментальные карты как инструмент комплексного культурно-географического исследования: анализ подходов // Географический вестник. 2018. № 4. С. 21–33. DOI: 10.17072/2079-7877-2018-4-21-33.
Mitin I.I. Mental maps as an instrument of complex cultural geographical research: the analysis of approaches // Geograficheskii vestnik. 2018. № 4. P. 21–33. DOI: 10.17072/2079-7877-2018-4-21-33.
18. Зинченко Ю.П., Меньшикова Г.Я., Баяковский Ю.М. и др. Технологии виртуальной реальности: методологические аспекты, достижения и перспективы // Нац. психол. журнал. 2010. № 1. С. 54–62.
Zinchenko Yu.P., Menshikova G.Ya., Bayakovskiy Yu.M. et al. Technologies of virtual reality: methodological aspects, achievements and prospects // Natsional'ny psikhologicheskii zhurnal. 2010. № 1. P. 54–62.
19. Кручинина А.П., Латонов В.В., Чертополохов В.А. Обзор технологий визуальной имитации в тренажерных системах // Пилотируемые полеты в космос. 2019. № 3. С. 89–107. DOI: 10.34131/MSF.19.3.89-107.
Kruchinina A.P., Latonov V.V., Chertopolokhov V.A. Review of visual simulation technologies in simulator systems // Pilotiruemye polety v kosmos. 2019. № 3. P. 89–107. DOI: 10.34131/MSF.19.3.89-107.
20. Ковалев А.И., Меньшикова Г.Я., Климова О.А., Барабанщикова В.В. Содержание профессиональной деятельности как фактор успешности применения технологий виртуальной реальности // Эксперим. психология. 2015. Т. 8. № 2. С. 45–59. DOI: 10.17759/exppsy.2015080205.
Kovalev A.I., Menshikova G.Yu., Klimova O.A., Barabanshchikova V.V. The content of professional activity as a factor of application efficiency of virtual reality technology // Eksperimental'naya psikhologiya. 2015. V. 8. № 2. C. 45–59. DOI: 10.17759/exppsy.2015080205.
21. Меньшикова Г.Я., Ковалев А.И. Векция в виртуальных средах: психологические и психофизиологические механизмы формирования // Нац. психол. журнал. 2015. № 4 (20). С. 91–104. DOI: 10.11621/npj.2015.0409.
Menshikova G.Ya., Kovalev A.I. Vection in virtual environments: psychological and psychophysiological mechanisms of formation // Natsional'ny psikhologicheskii zhurnal. 2015. № 4 (20). P. 91–104. DOI: 10.11621/npj.2015.0409.
22. Величковский Б.Б., Гусев А.Н., Виноградова В.Ф., Арбекова О.А. Когнитивный контроль и чувство присутствия в виртуальных средах // Эксперим. психология. 2016. Т. 9. № 1. С. 5–20. DOI: 10.17759/exppsy.2016090102.
Velichkovskiy B.B., Gusev A.N., Vinogradova V.F., Arbekova O.A. Cognitive control and sense of presence in virtual environments // Eksperimental'naya psikhologiya. 2016. V. 9. № 1. P. 5–20. DOI: 10.17759/exppsy.2016090102.
23. Величковский Б.Б. Влияние обнаружения и коррекции ошибок на феномен присутствия в виртуальных средах // Вестник Московского ун-та. Сер. 14. Психология. 2016. № 3. С. 25–33. DOI: 10.11621/vsp.2016.03.25.
Velichkovskiy B.B. The influence of error detection and correction on the phenomenon of presence in virtual environments // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 14. Psikhologiya. 2016. № 3. P. 25–33. DOI: 10.11621/vsp.2016.03.25.
24. Сергеев С.Ф., Харламов М.М., Крючков Б.И. и др. Виртуальные среды обучения в задачах освоения Луны с помощью роботов // Робототехника и техническая

кибернетика. 2020. Т. 8. № 3. С. 165–174. DOI: <https://doi.org/10.31776/RTCJ.8301>.

Sergeev S.F., Kharlamov M.M., Kryuchkov B.I. et al. Virtual learning environments in the tasks of lunar exploration with robots // Robototekhnika i tekhnicheskaya kibernetika. 2020. V. 8. № 3. P. 165–174. DOI: <https://doi.org/10.31776/RTCJ.8301>.

25. Сергеев С.Ф., Сергеев А.В. Индуцированная среда иммерсивного интерфейса мобильного космического робота с силомоментным оцувствлением // Третья Междунар. науч.-практ. конф. «Человеческий фактор в сложных технических системах и средах» (ЭРГО-2018): Труды / А.Н. Анохин и др., ред. 2018. СПб., С. 211–217.

Sergeev S.F., Sergeev A.V. Induced environment of immersive interface of mobile space robot with silo-motion sensing // The 3-rd International Scientific and Practical Conference «Human factor in complex technical systems and environments» (ERGO-2018): Proceedings / A.N. Anokhin et al., eds. 2018. Saint Petersburg, P. 211–217.

26. Александров В.В., Бурдин Б.В., Крючков Б.И. и др. Построение исследовательского стенда для психофизиологического тестирования интерактивного взаимодействия человека-оператора с виртуальной средой // Авиакосм. и экол. мед. 2016. № 50. С. 6–7.

Alexandrov V.V., Burdin B.V., Kryuchkov B.I. et al. Construction of research bench for psychophysiological testing of human-operator interactive interaction with virtual environment // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2016. № 50. P. 6–7.

27. Ушаков И.Б., Морук В.В., Бубеев Ю.А. и др. Основные операционные подходы к наземному моделированию пилотируемого полета на Марс // Биотехносфера. 2013. № 4. С. 11–17.

Ushakov I.B., Morukov V.V., Bubeev Yu.A. et al. Main operational approaches to ground modeling of manned flight to Mars // Biotechnosfera. 2013. № 4. P. 11–17.

28. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А., Гущин В.И., Боритко Я.С. К проекту освоения Луны: некоторые инженерно-психологические и медицинские проблемы // Косм. техника и технологии. 2015. № 3. С. 68–80.

Ushakov I.B., Bubeev Yu.A., Gushchin V.I., Boritko Ya.S. To the project of lunar exploration: some engineering-psychological and medical problems // Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii. 2015. № 3. P. 68–80.

29. Сергеев С.Ф., Бубеев Ю.А., Усов В.М. и др. Реализация концепции виртуальной среды при моделировании в изоляционных экспериментах деятельности человека при освоении Луны // Воздушно-косм. сфера. 2022. № 110. P. 38–47.

Sergeev S.F., Bubeev Yu.A., Usov V.M. et al. Realization of virtual environment concept in modeling in isolation experiments of human activity during lunar exploration // Vozdushno-kosmicheskaya sfera. 2022. № 110. P. 38–47.

30. Мулюха В.А., Заборовский В.С., Гук М.Ю., Силиненко А.В. Результаты космического эксперимента «Контур-2» по отработке технологий удаленного управления напланетными робототехническими объектами //

Изв. ЮФУ. Технические науки. 2017. № 9. С. 153–169. DOI: 10.23683/2311-3103-2017-9-153-169.

Mulyukha V.A., Zaborovsky V.S., Guk M.Yu., Silinenko A.V. Results of space experiment «Contur-2» on development of technologies of remote control of the planetary robotic objects // Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki. 2017. № 9. P. 153–169. DOI: 10.23683/2311-3103-2017-9-153-169.

31. Kharlamov M.M., Kryuchkov B.I., Usov V.M., Dolgov P.P. (2021). Tasks of professional activity of cosmonauts on the Moon and in deep space: Working out methods and technologies // IAC glex-21. 2021.

32. Бубеев Ю.А., Котровская Т.И., Счастливцева Д.В. и др. Функциональное состояние нервной системы космонавта при выполнении значимой операторской деятельности // XVI Конф. по космической биологии и медицине с международным участием: Сборник тезисов. М., 2016. С. 35–36.

Bubeev Yu.A., Kotrovskaya T.I., Schastivtseva D.V. et al. Functional state of the cosmonaut's nervous system when performing significant operator activity // Proc. of XVI Conference on Space Biology and Medicine with International participation: Collection of abstracts. Moscow, 2016. P. 35–36.

33. Бубеев Ю.А., Усов В.М., Сергеев С.Ф. и др. Итоги космического эксперимента «Пилот-Т» для моделирования взаимодействия в системе «человек-робот» на лунной поверхности // Авиакосм. и экол. мед. 2019. Т. 53. № 7. С. 65–75. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-7-65-75.

Bubeev Yu.A., Usov V.M., Sergeev S.F. et al. Results of the «Pilot-T» space experiment for modeling the interaction in the human-robot system on the lunar surface // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina. 2019. V. 53. № 7. P. 65–75. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-7-65-75.

34. Крикалев С.К., Крючков Б.И., Курицын А.А., Харламов М.М. Эксперименты с участием экипажей МКС для осуществления полета на Марс // Изв. Тульского гос. ун-та. Технические науки. 2013. № 6–2. С. 278–288.

Krikalev S.K., Kryuchkov B.I., Kuritsyn A.A., Kharlamov M.M. Experiments with participation of ISS crews for flight to Mars // Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Tekhnicheskie nauki. 2013. № 6–2. P. 278–288.

35. Крючков Б.И., Харламов М.М., Долгов П.П., Усов В.М., Коренной В.С. Исследование качества работы космонавтов при моделировании условий ВКД на поверхности Марса в экспериментах с участием экипажей МКС // Пилотируемые полеты в космос. 2021. № 3. С. 43–60.

Kryuchkov B.I., Kharlamov M.M., Dolgov P.P., Usov V.M., Korennoy V.S. Study of cosmonauts work quality during simulation of EVA conditions on Mars surface in experiments involving ISS crews // Pilotiruemye polety v kosmos. 2021. № 3. P. 43–60.

36. Долгов П.П., Иродов Е.Ю., Киришанов В.Н. и др. Подход к проведению послеполетного эксперимента по управлению планетоходом // Пилотируемые полеты в космос. 2020. № 2. С. 47–60.

Dolgov P.P., Irodov E.Yu., Kirshanov V.N. et al. Approach to post-flight control experiment of the planetary vehicle // Pilotiruemye polety v kosmos. 2020. № 2. P. 47–60.

37. Ушаков И.Б., Морук Б.В., Бубеев Ю.А. и др. Основные результаты психофизиологических исследований в эксперименте «Марс-500» // Вестник Рос. академии наук. 2014. № 84. Р. 18–27.

Ushakov I.B., Morukov B.V., Bubeev Yu.A. et al. Main results of psychophysiological studies in the experiment «Mars-500» // Vestnik Rossiyskoy akademii nauk. 2014. № 84. Р. 18–27.

38. Долгов П.П., Киршанов В.Н., Иродов Е.Ю. и др. Экспериментальные исследования возможности применения систем виртуальной реальности при моделировании на центрифуге управляемого движения лунохода // Пилотируемые полеты в космос. 2020. № 3. С. 91–108. DOI: 10.34131/MSF.20.3.91-108.

Dolgov P.P., Kirshanov V.N., Irodov E.Yu. et al. Experimental studies of virtual reality systems application in simulation on centrifuge controlled motion of a lunar rover // Pilotiruemye polety v kosmos. 2020. № 3. Р. 91–108. DOI: 10.34131/MSF.20.3.91-108.

39. Khudyakova E.P., Sedelkova V.A., Tarasenkova G.G. et al. Characteristics of operator performance in controlling a virtual lunar rover during simulated lunar gravity // XLIV academic space conference: Dedicated to the memory of academician S.P. Korolev and other outstanding Russian scientists – Pioneers of space exploration // AIP Conference Proceeding. 2021. DOI: 10.1063/5.0035989.

40. Kryuchkov B.I., Usov V.M., Chertopolokhov V.A. et al. Simulation of the «cosmonaut – robot» system interaction on the lunar surface based on methods of machine vision // ISPRS – International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences. 2017. V. 42. XLII-2/W4. P. 129–133. DOI: 10.5194/isprs-archives-XLII-2-W4-129-2017.

41. Савеко А.А., Нетреба А.И., Швед Д.М. и др. Оценка функциональных возможностей экипажа при выполнении внекорабельной деятельности после длительной изоляции в наземной модели космической станции // Авиакосм. и экол. мед. 2023. Т. 57. № 6. С. 18–27. DOI: 10.21687/0233-528X-2023-57-6-18-27.

Saveko A.A., Netreba A.I., Shved D.M. et al. Assessment of the crew functional capabilities in performing extravehicular activities after prolonged isolation in the ground model of the space station // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2023. V. 57. № 6. Р. 18–27. DOI: 10.21687/0233-528X-2023-57-6-18-27.

42. Гущин В.И., Абдюханов Р.Х., Нетреба А.И. и др. Метод моделирования операций внекорабельной деятельности на поверхности луны с учетом воздействия гипогравитации // Косм. техника и технологии. 2023. № 2. С. 5–22.

Gushchin V.I., Abdukhanov R.H., Netreba A.I. et al. Method of modeling operations of extravehicular activity on the lunar surface taking into account the impact of hypogravity // Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii. 2023. № 2. Р. 5–22.

43. Решке М.Ф., Козловская И.Б., Лысова Н. и др. Совместный российско-американский эксперимент «полевой тест»: важность для декондиционированного

экипажа после длительного космического полета // Авиакосм. и экол. мед. 2020. Т. 54. № 6. С. 94–100. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-6-94-100.

Reschke M.F., Kozlovskaya I.B., Lysova N. et al. Joint Russian-USA field test: implications for deconditioned crew following long duration spaceflight // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 6. Р. 94–100. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-6-94-100.

44. Проведение эксперимента «Полевой тест» на месте приземления СА ТПК «Союз ТМА-18М». [Электронный ресурс]. URL: www.imbp.ru/webpages/WIN1251/News/2016/P_test032016.html (дата обращения: 17.06.2024).

Conducting the experiment «Field Test» at the landing site of the «Soyuz TMA-18M» spacecraft. [Electronic resource]. URL: www.imbp.ru/webpages/WIN1251/News/2016/P_test032016.html (date of access: 17.06.2024).

45. Бубеев Ю.А., Усов В.М., Крючков Б.И. и др. Способность оператора к ведению пространственной ориентировки при дистанционном управлении беспилотными аппаратами в виртуальной среде // Авиакосм. и экол. мед. 2021. Т. 55. № 3. С. 16–27. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-3-16-27.

Bubeev Yu.A., Usov V.M., Kryuchkov B.I. et al. Operator's ability to maintain spatial orientation while remotely controlling drones in a virtual environment // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2021. V. 55. № 3. Р. 16-27. DOI: 10.21687/0233-528X-2021-55-3-16-27.

Поступила 22.03.2024

USE OF VIRTUAL MEDIA FOR MODELING IN ISOLATION STUDIES OF COMBINED CONTROL OF A LUNAR ROVER VEHICLE WITH AUTOMATIC NAVIGATION AND POSITIONING

Bubeev Yu.A.¹, Ivanov A.V.¹, Usov V.M.¹, Mikhalyuk M.V.²

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

²Federal State Institution «Scientific Research Institute for System Analysis of the Russian Academy of Sciences», Moscow

Advanced virtual reality products can be used to control robots in unexplored environments. One of the instances is virtual prototyping a human-machine system in view of the robotized lunar exploration in future.

Piloting a lunar rover (LR) in EVA suits following a prolonged transit is a critical risk factor for successful mission accomplishment. Simulation of LR driving and operation scenarios in isolation studies is a way to get a more insight in the type of operations to be performed on the Moon and

to update the virtual control model as novel navigation and positioning technologies appear.

The investigation was an attempt to test the applicability of our model in the conditions reproducing some factors which, based on literature, will complicate operator's activities. Specifically, we were focused on the effects of hindered visibility and improvements that will be required as in the computer-generated VR technologies, so visualization tools. The point is that spatial orientation with the use of optoelectronic devices and multimedia systems will be successful provided a proper consideration is given to the VR effects on operator's behavior, activity and psychic condition.

Studies of the human factor limitations with the help of virtual and augmented reality lay the ground for devising original approaches to the lunar rover operations both automatic and manual, and enhance the navigation and positioning capabilities in the event of visibility deterioration.

Key words: virtual reality, isolation study, lunar rover simulator, hindered visibility, combined operation of a lunar rover, navigation and positioning, extravehicular activity.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 5–23.

УДК 523.62:629.788:612.819.911

ВЛИЯНИЯ ГИПОМАГНИТНЫХ УСЛОВИЙ СРЕДЫ НА БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ

Орлов О.И., Гурьева Т.С., Ионов С.В., Сычев В.Н.

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

E-mail: gurieva@imbp.ru

В последнее время появляется все больше экспериментальных и теоретических данных, свидетельствующих о влиянии гипوماгнитных условий (ГМУ) на развитие и жизнедеятельность различных объектов.

Цель данного обзора – показать значимость и влияние ГМУ при подготовке и проведении экспериментов на Марсе и Луне.

Перспективы межпланетных миссий и длительного пребывания человека на Луне и Марсе ставят перед исследователями новую задачу – исследование влияния ГМУ на организм человека. Эволюция биологической материи проходила в условиях мощного магнитного поля Земли, которое прежде всего защищает жизнь на поверхности планеты от потоков заряженных частиц. Без магнитного поля жизнь на Земле в том виде, в каком она существует в настоящее время, была бы невозможна. Роль магнитного поля Земли в защите от радиации известна давно, однако в меньшей степени известна роль магнитного поля в эволюции биологической материи и его влияния на нормальное функционирование живых систем.

Ключевые слова: магнитное поле, космические полеты, магнитная камера, физиология человека и животных.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 24–29.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-24-29

Магнитное поле Земли – это силовое поле, образующееся от внутреннего ядра Земли и охватывающее всю ее поверхность и ближний космос. Величина магнитного поля на поверхности Земли колеблется от 25 до 65 мкТл (от 0,25 до 0,65 Г) [1]. Магнитное поле Земли отклоняет большую часть солнечного ветра, заряженные частицы которого в противном случае разрушили бы озоновый слой, защищающий Землю от вредного ультрафиолетового излучения [2].

Известно, что на Луне однородное магнитное поле отсутствует. Согласно существующим гипотезам, на Луне встречаются следы намагниченности, которые возникают от отдельных фрагментов метеоритов, периодически достигающих ее поверхности. Магнитное поле на поверхности Луны обычно составляет около 10 нТл, но есть очень маленькие области с намагниченностью до 100 нТл.

На Марсе планетарного магнитного поля не существует. Тем не менее магнитное поле, которое не превышает нескольких нТл, было обнаружено американским спутником Mars Global Surveyor на Северном полушарии планеты Марс и на многих участках его Южного полушария [3]. Поэтому перспектива межпланетных полетов, где полностью отсутствует магнитное поле, а также длительное пребывание на поверхности Луны, а в дальнейшем и на Марсе, предполагает более детальное изучение влияния ослабленного магнитного поля на организм как еще одного существенного космического фактора, воздействующего на земную биологическую материю.

В обзоре представлены современные данные по исследованию влияния гипوماгнитных условий (ГМУ) на различные биологические объекты, в том числе и на человека. Анализ результатов отечественных и зарубежных исследований показал, что длительное пребывание практически здоровых людей в условиях измененной среды обитания может привести к конкретным адаптивным изменениям в организме, а в случае их чрезмерного воздействия и к срыву адаптации или к снижению защитно-приспособительных механизмов, т. е. к развитию астении организма [4].

Ослабленные магнитные поля создаются искусственно, путем экранирования естественного геомагнитного поля Земли. В настоящее время существует несколько методов получения пространства с гипوماгнитной средой. Так, с использованием трехкомпонентной системы катушек Гельмгольца (СКГ) можно создать магнитное поле, направленное против компонентов магнитного поля Земли, и тем самым ослабить его до необходимой величины. Коэффициент ослабления магнитного поля Земли в месте расположения объекта составляет 80–100 раз (рис. 1).

Для ослабления магнитного поля Земли в 1000 и более раз используется гипوماгнитная камера (ГМК), изготовленная на основе рулонного магнитного материала MAP-1K. ГМК-1 (производства ИЗМИ РАН, ООО «Магнитные и криогенные системы») предназначена для экранирования магнитного поля Земли в лабораторных условиях (рис. 2).

Для человека ГМУ имеет место в некоторых производственных помещениях, самолетах, космических кораблях. Наиболее типичным примером производственных объектов, на которых созданы ГМУ, являются экранированные сооружения, применяемые в радиотехнической и радиоэлектронной промышленности. Магнитное поле Земли – это биологически активный фактор, который вызывает в организме человека ряд изменений на физиологическом, биохимическом и морфологическом уровнях. Установлено, что длительное или хроническое пребывание человека в ГМУ приводит к торможению нервных процессов, изменению регуляции сердечного ритма, снижению работоспособности, а также к нарушениям морфологии и функционированию внутренних органов. Японский врач Накагава назвал данное явление «синдромом дефицита магнитного поля человека» [6]. Основными симптомами, указывающими на наличие данного синдрома, являются:

- повышенная утомляемость;
- снижение работоспособности;
- бессонница;
- головная и суставные боли;
- гипо- и гипертония;
- сбои в пищеварительной системе;
- нарушения в работе сердечно-сосудистой системы.

В исследованиях, выполненных в Институте медицины труда РАМН, выяснилось, что при постоянной работе в ГМУ люди страдают нарушениями нервной системы. Результаты детальных клинко-физиологического обследований лиц, длительное время работающих в экранированных и подземных сооружениях (при ослаблении магнитного поля Земли в 3–10 раз), свидетельствуют об их выраженном неблагоприятном влиянии на функциональное состояние центральной нервной, сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем и на морфологический состав периферической крови. В этих исследованиях установлен высокий относительный риск развития ишемической болезни сердца. Со стороны центральной нервной системы обнаружен дисбаланс основных нервных процессов в виде дистонии мозговых сосудов, а также нарушения механизмов регуляции вегетативной нервной системы, которые проявляются в функциональных изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы в виде



Рис. 1. Получение пространства с гипомангнитной средой с использованием колец Гельмгольца



Рис. 2. Общий вид ГМК-1 [5]

лабильности пульса и артериального давления, нейроциркуляторной дистонии гипертензивного типа и нарушения процесса реполяризации миокарда [7].

Р.М. Саримов, В.Н. Бинги и В.А. Миляев провели исследования с участием 30 человек, которые выполняли тесты, позволяющие измерить параметры когнитивных процессов в центральной нервной системе в условиях уменьшения магнитного поля Земли в 10 раз. Результаты тестирования показали, что снижение магнитного поля вызывает увеличение количества ошибок и увеличение времени выполнения задания в когнитивных тестах, а также наличие тенденции к замедлению реакции для их выполнения [8].

Исследователи, изучавшие физиологические процессы, происходящие в организме человека при гипоманнитном воздействии, отмечают, что прежде всего ГМУ оказывают влияние на систему кровообращения, состояние кровеносных сосудов, активность переноса кислорода через кровь к тканям. По данным Ю.И. Гурфинкеля и соавт., флуктуации геомагнитного поля во время магнитных бурь существенно влияют на капиллярный кровоток у больных ишемической болезнью сердца, особенно у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. ГМУ также значительно уменьшают диастолическое кровяное давление у всех испытуемых на 17 %, а средняя продолжительность кардиоинтервалов увеличивается на 88,7 % по сравнению с нормой при нахождении в условиях «нулевого магнитного поля» [9]. Американские исследователи провели эксперимент по воздействию магнитного поля (магнитное поле не превышало 5 нТл), на образцы крови человека в течение 72 ч и сравнили с контрольными образцами, которые находились в нормальном магнитном поле. Результаты показали увеличение скорости притока Na^+ и Ca^{2+} в эритроциты, увеличение оттока K^+ и усиление гемолиза. Величина изменений составила 100 %. Эти результаты свидетельствуют о том, что ГМУ ускоряют старение эритроцитов. Этот эффект обусловлен снижением активности Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -АТФаз [10].

Биологическое действие ГМУ является весьма важным и для такой области человеческой деятельности, как пилотируемые полеты в дальнем космосе и длительная работа на будущей лунной базе, о чем написано выше. При подготовке полетов на Луну по программе «Аполлон» в NASA были поставлены наземные эксперименты с участием человека по исследованию возможных нежелательных последствий 10-суточного пребывания в сильно ослабленном магнитного поля Земли. В эксперименте, который проводили в лаборатории NASA, 4 здоровых молодых людей, отобранных для службы в военно-морском флоте, в течение 10 сут были подвержены воздействию «нулевого магнитного поля» (магнитное поле не превышало 50 нТл). В результате исследований не было обнаружено существенных изменений в их организмах, однако имелись различия артериального давления и снижения частоты сердечных сокращений [11].

Позднее в эксперименте на животных также была выявлена отрицательная корреляция между геомагнитными возмущениями и скоростью капиллярного кровотока (СКК). Результаты этих и других исследований позволяют предположить, что кровь сама по себе может являться сенсором вариаций магнитных полей, поскольку эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, несущие электрический заряд в потоке, в соизмеримом магнитном поле могут менять как собственные свойства, так и свойства потока.

Интересно, что не только геомагнитные возмущения, но и периоды очень спокойной геомагнитной обстановки оказывают влияния на капиллярный кровоток, замедляя его. Так, при ослаблении магнитного поля Земли в 700–1000 раз существенно менялось поведение белых крыс-самцов: резко возрастала их агрессивность, наблюдались изменения в организме [12].

В литературе представлено достаточное количество данных о влиянии ГМУ на живые организмы, принадлежащие к различным таксономическим группам. Так, опыты на белых мышах показали, что при длительном содержании их в ГМУ ускоряется их гибель. В экранированных ГМУ мыши начинали погибать через 4 мес, только некоторые доживали до 12 мес. В первом поколении самки, скрещенные с самцами той же группы, приносили нормальное потомство, тогда как во втором поколении у самок отмечались выкидыши, а к четвертому поколению воспроизводство мышей прекратилось. Эти опыты выявили у животных нарушения в морфологии и функционировании внутренних органов, а также наблюдался атипичный рост клеток и тканей, приводящих мышей к преждевременной смерти. В раннем возрасте мыши плохо переносили ГМУ, они становились вялыми и неактивными, а у некоторых из них наблюдалось облысение туловища от головы до середины спины [13].

С.М. Новиков и соавт. исследовали влияния ГМУ на возбудимость нервной клетки. В качестве объекта испытаний был использован седалищный нерв травяной лягушки (*Rana temporaria*) и окологлоточное нервное кольцо улитки (*Planorbis carinatus*). Для экранирования магнитного поля Земли использовали систему из 2 камер разного размера, изготовленных из нескольких переплетенных слоев аморфного пермаллоя K74. Камеру меньшего размера помещали в камеру большего размера, степень ослабления магнитного поля составила 400 раз. В проведенной серии экспериментов использовали по 10 пар нервных волокон. Для оценки изменения возбудимости нервного ствола в ГМУ использовали метод экстраклеточной регистрации мембранного потенциала. Результаты показали, что нахождение нервной клетки в ГМУ привело к увеличению порога возбудимых волокон и вязкости плазменной мембраны и мембран субклеточных органелл, а также к изменению динамики движения цитоплазмы нейрона [14]. Гистологические и нейрофизиологические исследования Дж. Киршвинка, проведенные на морских свинках, показали, что электрическая активность отдельных клеток задней части эпифиза мозга, подвергнутая гипоманнитному влиянию, активно реагировала на быстрое изменение вертикальной составляющей магнитного поля [15]. В работе Е.Л. Лушниковой и соавт. описаны исследования влияния ГМУ на мышей, а именно на их

сердечно-сосудистую систему. Подопытных животных помещали в камеру с ферромагнитным экранированием, в которой мышей держали разное время – от 30 мин до 24 ч. Результаты показали, что начиная с 3-го часа пребывания животных в этих условиях в миокарде мышей отмечали выраженные нарушения крово- и лимфообращения. Было зарегистрировано венозное и капиллярное полнокровие, отек интерстиция и лимфостаз, а также наблюдался спазм интрамуральных артерий и сдвиг эритроцитов. Пребывание мышей в ГМУ вызывало уменьшение объемной плотности капилляров, причем через 3 ч – на 24 %, через 6 ч – на 32 %, через 24 ч – на 30 %, на 10-е сутки мыши погибли. Подобные состояния кардиомиоцитов, как правило, приводят к атрофии отдельных клеток и их резорбции макрофагами. По мнению авторов, без магнитного поля Земли жизнь невозможна из-за отсутствия способности организма к делению клеток [16]. В работе Ю.Г. Мизун и П.Г. Мизун показано, что уменьшение магнитного поля Земли в 600 раз приводит к торможению роста кроликов, снижению их активности, развитию дистрофических изменений в печени, миокарде сердца, желудке, снижению активности ключевых ферментов цикла трикарбоновых кислот и пептозофосфатного цикла, изменению содержания форменных элементов крови: увеличилось число лейкоцитов и снизилась концентрация гемоглобина [17].

Таким образом, анализ данных литературы показывает, что значительное влияние ГМУ оказывают на развивающийся организм животных. На ранних стадиях онтогенеза биологические процессы могут быть не только нарушены, но и полностью подавлены. Японские ученые, изучая влияние ГМУ, показали, что после 5-суточного нахождения личинок тритонов в ослабленном магнитном поле Земли примерно в 10 000 раз их дальнейшее развитие в нормальном магнитном поле Земли происходило с существенными изменениями. Так, на 20-е сутки нахождения тритонов в обычных условиях у них происходило общее замедление развития, неправильное формирование позвоночника (искривление), патология глаз, а также появление двухголовых особей [18]. При исследовании мышей линии Уэбстер, помещенных на 4 мес в цилиндр из Мю-металла с ослаблением внутри него магнитного поля до 50 нТл, у них в большинстве органов была обнаружена диффузная гиперплазия (разрастание ткани), что привело их к смерти [19]. В работах Б.М. Савиных и соавт. представлены изменения ряда показателей иммунной и сердечно-сосудистой систем у мышей после пребывания их в экранированном помещении в течение 5 сут, где величина остаточного магнитного поля составляла 5–70 мТл. Результаты воздействия геомагнитного поля выявили в клеточном составе центральных и периферических лимфоидных органов мышей сдвиги в содержании ретикулярных

клеток. При этом наибольшие изменения наблюдались в клеточном составе селезенки и тимуса [20]. Инкубирование куриных яиц в ГМУ напряженностью магнитного поля 50 нТл привело к парезу ног и крыльев у 20–40 % вылупившихся цыплят [21].

Выводы

1. Анализ данных литературы по изучению влияния ГМУ на биологические объекты показывает значимость магнитного поля Земли для нормального существования биологической материи.

2. Отсутствие магнитного поля или его существенное ослабление по сравнению с земным является дополнительным фактором, увеличивающим риски для нормального функционирования биологической материи при освоении космического пространства.

3. ГМУ станут новым фактором космического полета за пределами орбиты Земли, поэтому необходимы тщательные исследования как собственно влияния ГМУ на человека, так и разработка методов профилактики действия данного фактора при межпланетных полетах человека.

4. Создание планетарных баз, в частности лунной базы, предполагает включение в состав систем жизнеобеспечения биологические компоненты, поэтому исследования влияния ГМУ на автотрофные и гетеротрофные организмы, как возможные компоненты биологических систем жизнеобеспечения, также являются одним из важных направлений исследований в области космической биологии.

Список литературы

1. Финлей К.С., Маус С., Бегган К.Д. и др. Международное геомагнитное эталонное поле: Одиннадцатое поколение // Междунар. геофиз. журнал. 2010. Т. 183. № 3. С. 1216–1230.
Finlay K.S., Mouse S., Beggan K.D. et al. International Geomagnetic Reference Field: The eleventh generation // Mezhdunarodny geofizicheskiy zhurnal. 2010. V. 183. № 3. P. 1216–1230.
2. Юло Г., Эймин К., Ланге Б. Мелкомасштабная структура геодинамики, полученная на основе данных спутников Эрстед и Marcat // Природа. 2002. 416.(68810:620-623.)
Hulot G., Eimin K., Lange B. Influence of magnetic fields on biological. Small-scale structure of geodynamics obtained on the basis of data from the Oersted and Marcat satellites // Nature. 2002. 416.(68810:620-623.)
3. Олрайт А. Загадки Луны. С точки зрения науки // National Geographic. 2015. URL: <http://documental-torrents.net/kosmos/s-tochki-zreniya-nauki-zagadki-luni-4176.html>.
Allright A. Riddles of the Moon. From the point of view of science // National Geographic. 2015. URL: <http://documental-torrents.net/kosmos/s-tochki-zreniya-nauki-zagadki-luni-4176.html>.

4. Lunar sourcebook – a user's guide to the Moon / H. Grant, D. Vaniman, B.M. French, eds. Cambridge, 1991.
5. Гудошников С.А., Венедиктов С.Н., Гребенщиков Ю.Б. Экранирующая камера для ослабления магнитного поля Земли на основе рулонных магнитных материалов // Измерительная техника. 2023. № 3. С. 58–61.
Gudoshnikov S.A., Venediktov S.N., Grebenshchikov Yu.B. Screening chamber for attenuation of the Earth's magnetic field based on rolled magnetic materials // Izmeritel'naya tekhnika. № 3. P. 58–61.
6. Травкин М.П. Жизнь и магнитное поле. Белград: Материалы для спецкурса по магнитобиологии. М., 1971.
Travkin M.P. Life and the magnetic field. Belgrade: Materials for a special course in magnetobiology. Moscow, 1971.
7. Походзей Л.В., Пальцев Ю.П., Рубцова Н.Б. Гипогеомагнитные поля как неблагоприятный фактор производственной среды и среды обитания. Итоги и перспективы исследований // Ежегодник РНКЗНИ. 2012. С. 69–82.
Pokhodzey L.V., Fingers Yu.P., Rubtsova N.B. Hypogeomagnetic fields as an unfavorable factor of the production environment and habitat. Results and prospects of research // Ezhegodnik RNKZNI. 2012. P. 69–82.
8. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Миляев В.А. Влияние «нулевого» магнитного и электростатического полей на психофизиологическое состояние человека // Биомед. технологии и радиоэлектроника. 2006. № 8–9. С. 48–58.
Sarimov R.M., Bingi V.N., Milyaev V.A. The influence of «zero» magnetic and electrostatic fields on the psychophysiological state of a person // Biomeditsinskie tekhnologii i radioelektronika. 2006. № 8–9. P. 48–58.
9. Гурфинкель Ю.И., Любимов В.В., Ораевский В.Н. Ишемическая болезнь сердца и геомагнитная активность // Конф. «Экология и геофизика». Дубна, 1995.
Gurfinkel Yu.I., Lyubimov V.V., Oraevsky V.N. Ischemic heart disease and geomagnetic activity // Conference «Ecology and Geophysics». Dubna, 1995.
10. Beischer D.E. Biomagnetics // U.S. Naval School of Aviation Medicine. Pensacola, Fla.
11. Гмитров Ю., Окубо С. Взаимосвязанное влияние искусственного статического и геомагнитного полей на регуляцию сердечно-сосудистой системы // Биоэлектромагнетика. 2002. Т. 23. № 5. С. 329–338.
Gmitrov Yu., Okubo S. Interconnected effects of artificial static and geomagnetic fields on the cardiovascular systems regulation // Bioelektromagnetika. 2002. V. 23. № 5. P. 329–338.
12. Кривова Н.А., Труханов К.А., Замощина Т.А. и др. Повышение агрессивности крыс при экспозиции в условиях гипомагнитного поля // Авиакосм. и экол. мед. 2008. Т. 42. № 6/1. С. 30–32.
Krivova N.A., Trukhanov K.A., Zamoshchina T.A. et al. Increased aggressiveness of rats when exposed to a hypomagnetic field // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2008. V. 42. № 6/1. P. 30–32.
13. Осипенко М.А., Межевикина Л.М., Краст И.В. и др. Влияние «нулевого» магнитного поля на рост эмбриональных клеток и ранних зародышей мыши в культуре in vitro // Биофизика. 2008. Т. 53. № 4. С. 705.
Osipenko M.A., Mezhevikina L.M., Krast I.V. et al. The influence of «zero» magnetic field on the embryonic cells and early mouse embryos growth in in vitro culture // Biofizika. 2008. V. 53. № 4. P. 705.
14. Новиков С.М., Максимов Г.В., Волков В.В., Шалыгин А.Н. Исследование действий ослабленного постоянного магнитного поля на возбудимость нервной клетки // Биофизика. Т. 53. № 6. С. 6.
Novikov S.M., Maksimov G.V., Volkov V.V., Shalygin A.N. Investigation of the effects of a weakened permanent magnetic field on the excitability of a nerve cell // Biofizika. V. 53. № 6. P. 6.
15. Kirschvink J.L. Paleomagnetic evidence for fossil biogenic magnetite in western Crete, Earth Planet // Sci. Lett. 1982. V. 59. P. 388–392.
16. Лушникова Е.Л., Клиникова М.Т., Молодых О.П., Ащеулова Н.В. Тканевая и внутриклеточная реорганизация миокарда мышей при воздействии гипогеомагнитного поля // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1977. № 10. С. 455–459.
Lushnikova E.L., Klinnikova M.T., Molodykh O.P., Ascheulova N.V. Tissue and intracellular reorganization of the myocardium of mice under the influence of a hypogeomagnetic field // Byulleten' eksperimentalnoy biologii i meditsiny. 1977. № 10. P. 455–459.
17. Мизун Ю.Г., Мизун П.Г. Космос и здоровье. М., 1984.
Mizun Yu.G., Mizun P.G. Space and health. Moscow, 1984.
18. Asashima M., Shimada R., Pfeifer C.J. Magnetic shielding induced early developmental abnormalities in the newt // Bioelectromagnetics. 1991. V. 12. P. 227–234.
19. Halpern M.H., van Dyke J.H. Very low magnetic field: biological effects of magnetic fields on biological material // Nature. 1964. V. 203. № 49. P. 18.
20. Савиных Б.М., Рубцова Н.Б. Влияние радиоволновых излучений на центральную нервную систему // Итоги науки и техники. Физиология человека и животных. 1978. Т. 22. С. 68–111.
Savinykh B.M., Rubtsova N.B. The effect of radio wave radiation on the central nervous system // Results of science and technology. Human and animal physiology. 1978. V. 22. P. 68–111.
21. Григорьев Ю.Г. Реакция организма в ослабленном геомагнитном поле – эффект магнитной депривации // Радиационная биология. Радиоэкология. 1995. Т. 35. № 1. С. 82–92.
Grigoriev Yu.G. The reaction of the body in a weakened geomagnetic field is the effect of magnetic deprivation // Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya. 1995. V. 35. № 1. P. 82–92.

Поступила 30.08.2023

EFFECT OF HYPOMAGNETIC ENVIRONMENT ON BIOLOGICAL OBJECTS

**Orlov O.I., Gurieva T.S., Ionov S.V.,
Sychev V.N.**

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

Recent experimental and theoretical investigations have produced an abundance of facts that the hypomagnetic environment (HME) affects the development and vital functions of organisms.

Purpose of the review is to show the HME significance and effects during preparation for and implementation of experiments on the Moon and Mars.

In expectation of human exploration missions and prolonged stays on the Moon and Mars, investigators are challenged with a new task, i.e. to explore HME effects on the human organism. Evolution of the biological material advanced in the strong magnetic field of Earth that protects largely the life on the planet surface from flows of charged particles. In the absence of the magnetic field, the life on Earth in the form it exists now would not have been possible. Whereas the radiation-protection role of Earth's magnetic field has been known for a long time, its role in evolution of the biological material and importance for the normal functioning of living systems is less clear.

Key words: magnetic field, space missions, magnetic chamber, physiology of the human and animals.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia).
2024. V. 58. № 6. P. 24–29.

УДК 612.74

СПОНТАННАЯ АКТИВНОСТЬ ПОСТУРАЛЬНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ. НЕЙРОНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ И СИГНАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Шенкман Б.С., Калашников В.Е., Шарло К.А., Туртикова О.В., Боков Р.О., Мирзоев Т.М.

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

E-mail: bshenkman@mail.ru

Одной из ключевых мышц, обеспечивающих устойчивость организма в гравитационном поле Земли у большинства млекопитающих, является камбаловидная мышца (*m. soleus*). Известно, что сразу после попадания лабораторного животного (крысы) в условия реальной или моделируемой невесомости (отрыв задней конечности крысы от субстрата при антиортостатическом вывешивании) происходит резкое снижение электрической активности *m. soleus*. Однако начиная с 3-х суток функциональной разгрузки электрическая активность *m. soleus* возобновляется и начинает нарастать, достигая уровня, характерного для контрольных животных (приблизительно к 14-м суткам антиортостатического вывешивания). Это явление получило название «спонтанная активность постуральной мышцы при функциональной разгрузке».

В данном обзоре обсуждаются спинальные механизмы развития спонтанной активности постуральной мышцы (роль ионных котранспортеров в мотонейронах спинного мозга), а также воздействие данной активности на внутриклеточную сигнализацию в волокнах *m. soleus* при гравитационной разгрузке.

Ключевые слова: функциональная разгрузка, камбаловидная мышца, спонтанная активность, спинной мозг, мотонейроны, KCC2, CLP290.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 30–40.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-30-40

Одной из ключевых мышц, обеспечивающих устойчивость организма в гравитационном поле Земли у большинства млекопитающих, является камбаловидная мышца (*m. soleus*) [1].

Ключевая роль камбаловидной мышцы в поддержании устойчивой позы животного предполагает ее длительную (не менее 11 ч в сутки) непрерывную активность [2, 3], которая становится возможной благодаря наличию в ее составе у человека, крысы и большинства млекопитающих от 70 до 90 % волокон медленного типа [4, 5].

Функциональная разгрузка задних конечностей в первые сутки антиортостатического вывешивания приводит к перераспределению сократительной активности между мышцами-разгибателями и

мышцами-сгибателями голеностопного сустава на фоне полного угасания электромиографической (ЭМГ) активности в камбаловидной мышце [1, 6]. В нескольких лабораториях было зарегистрировано глубокое снижение, вплоть до полного устранения электрической активности постуральной мышцы-экстензора, прежде всего камбаловидной мышцы, немедленно после отрыва стопы животного от субстрата. Этот феномен наблюдался при полете по параболе Кеплера на четырехглавой мышце собаки [7] и на камбаловидной мышце крысы [8]. Глубокое снижение электрической активности камбаловидной мышцы было зарегистрировано сразу после отрыва задней конечности крысы от субстрата при использовании модели вывешивания задних конечностей с помощью электромиографических электродов, имплантируемых в мышцу [9–11]. Таким образом, начиная с первых секунд отрыва стопы животного от поверхности субстрата электрическая активность камбаловидной мышцы «отключается». В результате мы можем констатировать состояние физиологического покоя постуральной мышцы, которое продолжается более 2 сут. Такая продолжительность полного «покоя» совершенно нехарактерна для нормального функционирования постуральной мышцы [2, 3]. Поэтому можно предположить, что мышца переходит в иное состояние – состояние бездействия [12]. Метаболические и сигнальные особенности этого состояния нами были описаны в недавнем обзоре [12]. В этой работе мы попытаемся проследить, как меняются состояние и сигнальные механизмы регуляции постуральной мышцы при более продолжительной экспозиции животного в условиях безопорности (3–14 сут), каковы механизмы этих изменений.

Спонтанная активность

Как показали проведенные в конце прошлого века исследования [9] электромиографической активности мышц задней конечности крысы, для камбаловидной мышцы на фоне антиортостатического вывешивания ее ЭМГ-активность отсутствует только в первые 2–3 сут. Уже на 3-и сутки этого

воздействия электромиографическая активность *m. soleus* возобновляется и начинает нарастать, достигая уровня, характерного для контрольных животных, приблизительно к 14-м суткам вывешивания (рис. 1). Это явление можно назвать спонтанной активностью.

В последующих работах различных авторов [10, 11] неоднократно наблюдался рост электромиографической активности камбаловидной мышцы крысы в условиях длительного антиортостатического вывешивания, однако сам феномен спонтанной активности оставался неисследованным и, в частности, оставался открытым вопрос о природе этого феномена и лежащих в его основе молекулярных механизмах. Была предпринята попытка оценить функциональную значимость этой активности [13] с применением денервации камбаловидной мышцы у вывешенных крыс. Денервация не привела к углублению атрофического процесса, что позволило сделать осторожный вывод, что спонтанная активность для атрофирующейся мышцы не является компенсаторной, по крайней мере на начальном этапе развития процесса. В этом контексте интересен вопрос о влиянии уровня афферентной активации нейронов спинного мозга на изменения ЭМГ-активности камбаловидной мышцы во время длительного вывешивания. Исследование афферентной нейрограммы спинного мозга на уровне сегмента L5 во время 14-суточного антиортостатического вывешивания и в процессе восстановления после него показало, что радикальное снижение ЭМГ-активности камбаловидной мышцы непосредственно после вывешивания сопровождается уменьшением афферентной нейрограммы [11]. Активность афферентного сигнала, наряду с электромиографической активностью камбаловидной мышцы, остается ниже уровня записанных перед вывешиванием контрольных значений до 6-х суток вывешивания и достигает контрольных значений между 6-ми и 9-ми сутками. На 12-е и 14-е сутки вывешивания ЭМГ-активность камбаловидной мышцы, равно как и афферентная активность L5, превышает уровни, характерные для контрольных животных. В 1-е сутки восстановления эти показатели значительно превышают характерные для 14-х суток вывешивания, и возвращаются к уровням, характерным для контрольных животных, между 3-ми и 6-ми сутками восстановления (рис. 2). Эти данные позволяют

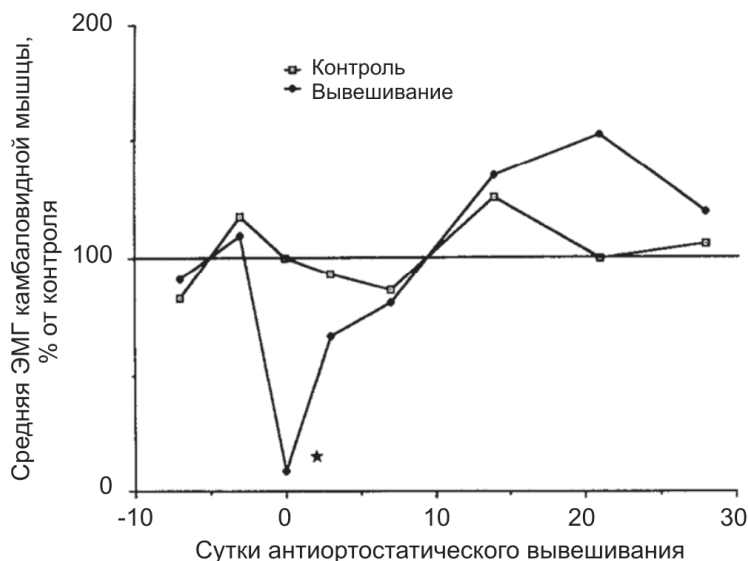


Рис. 1. ЭМГ-активность камбаловидной мышцы крысы на фоне антиортостатического вывешивания. Адаптировано из Е.К. Alfrod et al. (1987) [9].

* – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$)



Рис. 2. Физиологические адаптивные изменения нервно-мышечной активности в течение 14 сут разгрузки задних конечностей и после нее.

ЭМГ-активность камбаловидной мышцы и афферентной нейрограммы ($V \cdot s^{-1}$) выражены как среднее значение \pm S.D. ($n = 11$); Конт. – контрольные животные; D0, D3, D6, D9, D12, D14 – сутки антиортостатического вывешивания; RD0, RD3, RD6, RD9, RD12, RD14 – сутки реадaptации после вывешивания. * – достоверное отличие от контрольных значений; † – достоверное отличие от 14-х суток вывешивания (D14). Адаптировано из L. De-Donker et al. (2005) [11]

сделать вывод о том, что антиортостатическое вывешивание нельзя рассматривать как полную функциональную деафферентацию и в этом контексте правильнее говорить лишь о снижении афферентной информации в начале периода вывешивания. Не исключено, что возрастание афферентной нейрограммы в период возрастания спонтанной электромиографической активности является следствием активации 1а-проприоцепторов в результате повышения механической активности мышцы.

Во всех случаях спонтанная ЭМГ-активность камбаловидной мышцы регистрировалась при использовании имплантируемых электродов на модели вывешивания задних конечностей грызунов. Регистрация поверхностной ЭМГ мышц человека во время экспериментов с «сухой» иммерсией, как правило, показывала значительное снижение базальной ЭМГ камбаловидной мышцы (обычно не ниже 30–40 % от уровня контроля), при этом не наблюдалось подъема этого показателя, по крайней мере, на протяжении первых 5–7-х суток «сухой» иммерсии [6], и, по-видимому, снижение тонической активности при разгрузке у человека выражено в меньшей степени, чем у грызунов, несмотря на высокую схожесть структурных, метаболических, сигнальных и сократительных эффектов «сухой» иммерсии у человека и вывешивания задних конечностей крысы. В некоторой степени различия в изменениях интегральной ЭМГ в ответ на гравитационную разгрузку могут быть объяснены разницей в методологии постановки экспериментов. Регистрация электрической активности мышц у человека проводится обычно посредством наложения электродов, что не позволяет быть полностью уверенными в строгой фиксации характеристик электрического поля исключительно исследуемой мышцы, в особенности глубоко локализованной в задней группе мышц голени камбаловидной мышцы [14].

В ходе исследований феномена спонтанной активности и ее механизмов мы обратили внимание на весьма сходные явления, наблюдающиеся при нарушении целостности спинного мозга.

Механизмы повышения нервно-мышечной активности и развития отставленной спастичности при нарушении целостности спинного мозга

Известно, что нервно-мышечные изменения, вызванные хирургической изоляцией спинного мозга, устраняющей супраспинальную и в определенной степени афферентную активацию мотонейронов и связанных с ними мышц, весьма сходны с таковыми при реальной или моделируемой посредством разгрузки задних конечностей микрогравитации [15]. Относительная схожесть сигнальных процессов, обуславливающих функциональную перестройку тонической мускулатуры при различных видах гравитационной разгрузки, заставляет обратить

внимание на достаточно хорошо исследованный феномен повышенной возбудимости мотонейронов и обусловленной ею мышечной спастичности при спинальных травмах.

Повреждение спинного мозга в ряде случаев приводит к проявлению непроизвольных мышечных сокращений и развитию мышечной спастичности, локализованной ниже места повреждения [16]. Спастичность характеризуется повышением мышечного тонуса, возникающим в результате повышения возбудимости мотонейронов и усиления синаптических входов в ответ на инактивацию тормозных механизмов [16].

Механизм, приводящий к развитию спастичности при повреждениях спинного мозга, был впервые описан в работе Паскаль Буланже и соавт. На модели спинальной травматизации животных ими было показано, что посттравматическая мышечная спастичность обусловлена изменением профилей экспрессии 2 мембранных котранспортеров ионов: калий-хлоридного котранспортера KCC2 и натрий-калий-хлоридного котранспортера NKCC1 в мотонейронах спинного мозга [17].

В незрелых нейронах центральной нервной системы (ЦНС) активно экспрессируется натрий-калий-хлоридный котранспортер NKCC1, тогда как экспрессия калий-хлоридного котранспортера KCC2 минимальна. Высокая активность NKCC1 приводит к накоплению хлорид-ионов внутри нейрона. Связываясь со своим рецептором (GABAAR), ГАМК запускает ионный ток через хлоридные каналы, и ионы хлора в соответствии с градиентом концентрации покидают клетку, что приводит к деполяризации мембраны нейронов и развитию потенциала действия (рис. 3). В зрелых нейронах ЦНС экспрессия, а равно и активность NKCC1 низка, тогда как KCC2, напротив, активно экспрессируется. Это приводит к значительному снижению внутриклеточной концентрации ионов Cl^- (<10 ммоль/л). В этом случае связывание ГАМК-специфическими рецепторами и открытие ионных каналов на мембране вызывает перемещение хлорид-ионов в цитоплазму и гиперполяризацию мембраны нейрона (рис. 3) [18].

Гиперполяризация мембраны мотонейронов подавляет воздействующие на мотонейрон потенциалы действия, увеличивая стимул, необходимый для смещения мембранного потенциала до порогового значения потенциала действия. ГАМК и глицин, таким образом, играют роль основных тормозных нейротрансмиттеров в зрелом спинном мозге млекопитающих.

Как теперь известно [17], в травмированном спинном мозге происходят изменения, до некоторой степени воспроизводящие ситуацию, характерную для незрелых мотонейронов, а именно: содержание калий-хлоридного котранспортера KCC2 и отток хлорид-ионов из клетки снижаются, тогда

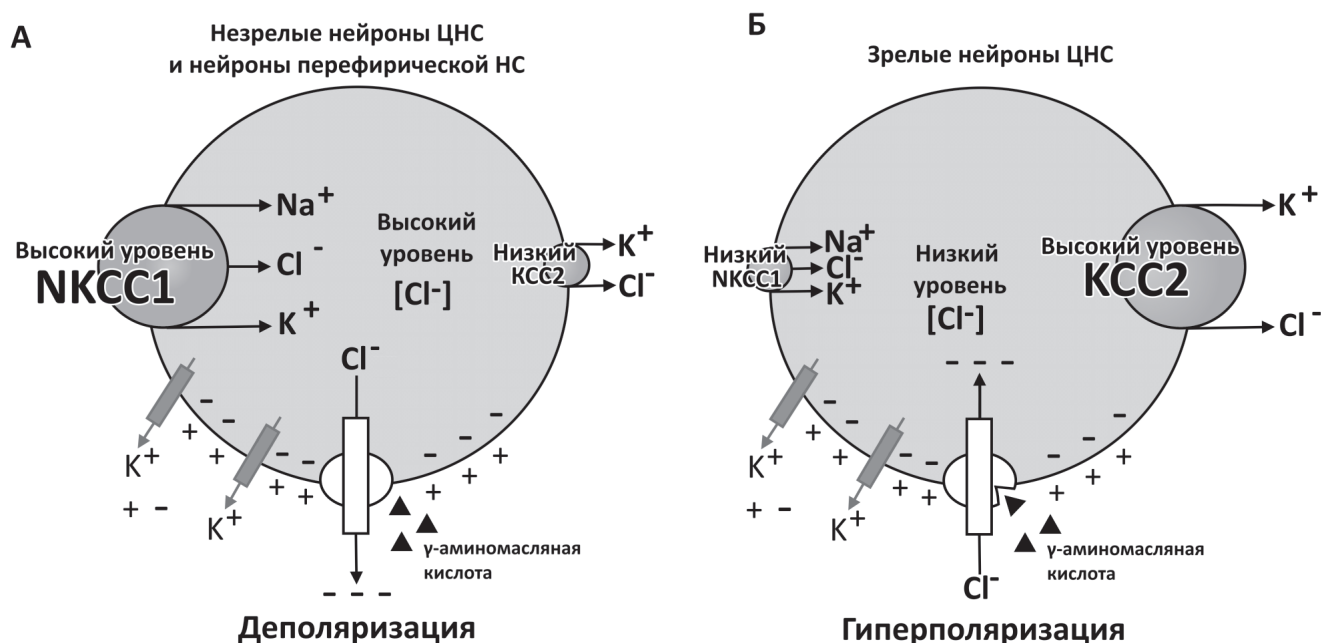


Рис. 3. Регуляция внутриклеточного содержания хлорид-ионов в незрелых (А) и зрелых (Б) нейронах и ее влияние на функцию ГАМК-рецепторов.

Адаптировано из R. Koumangoye et al. (2021) [18]

как содержание натрий-калий-хлоридного котранспортера NKCC1 и приток хлорид-ионов в клетку, напротив, увеличивается. Это приводит к сдвигу равновесного потенциала покоя в положительную сторону (с -75 до -65 мВ), что, в свою очередь, заменяя тормозные эффекты глицина и ГАМК возбуждающими, вызывает спонтанное развитие потенциала действия, повышение мышечной активности и впоследствии мышечную спастичность (рис. 4).

Этот механизм был обнаружен не только у людей и животных с нарушением целостности спинного мозга, но и в случаях нарушения мозгового кровообращения и при моделировании детского церебрального паралича [19, 20]. Понятно, что исследователей интересует вопрос о причине изменений хлоридного гомеостаза и последующих событий в мотонейронах спинного мозга и о механизмах, снижающих содержание KCC2 в этих клетках.

Недавно было показано, что у животных с нарушением целостности спинного мозга инактивация гена кальпаина-1, хорошо известной кальций-зависимой цистеиновой протеазы, предотвращает снижение содержания KCC2 и последующую спастичность мышц [21]. Результаты этого исследования позволяют сделать вывод, что именно кальпаин-зависимый протеолиз является основной причиной снижения содержания KCC2 в поясничном отделе спинного мозга. В то же время есть данные и о другом механизме снижения содержания KCC2 в мотонейронах через снижение экспрессии его мРНК [22]. Какие же события приводят к запуску

этих механизмов? Снижение содержания KCC2 было обнаружено также в мотонейронах спинного мозга при их аксотомии [22]. Авторы этой работы предполагают, что такое снижение может свидетельствовать о вкладе нервно-мышечной активности в процессы регуляции содержания KCC2 в мотонейронах. В последние годы появились работы, в которых было показано, что применение произвольных физических упражнений (бег на тредбане) на фоне биологического моделирования спинальной травмы или нарушения мозгового кровообращения предотвращают снижение содержания KCC2 в мотонейронах спинного мозга животных [23, 24].

В эксперименте Li et al. часть животных с частично нарушенной целостностью спинного мозга была подвергнута локомоторной тренировке на тредбане. В условиях такой тренировки снижения содержания KCC2 в спинном мозгу крыс не наблюдалось. Однако если животным с повреждением спинного мозга на фоне такой тренировки вводили антитела против рецепторов BDNF (TRKB), то эффект тренировки полностью устранялся, а в спинном мозге содержание KCC2 снижалось, что предполагает поддержание спонтанной активности мышц, приводящей к спастичности [24].

Исходя из этого, одним из основных регуляторов содержания калий-хлоридного котранспортера в мотонейронах спинного мозга можно считать активность нервно-мышечного аппарата. При «отключении» мотонейронов в случае спинномозговых травм, нарушении мозгового кровообращения и

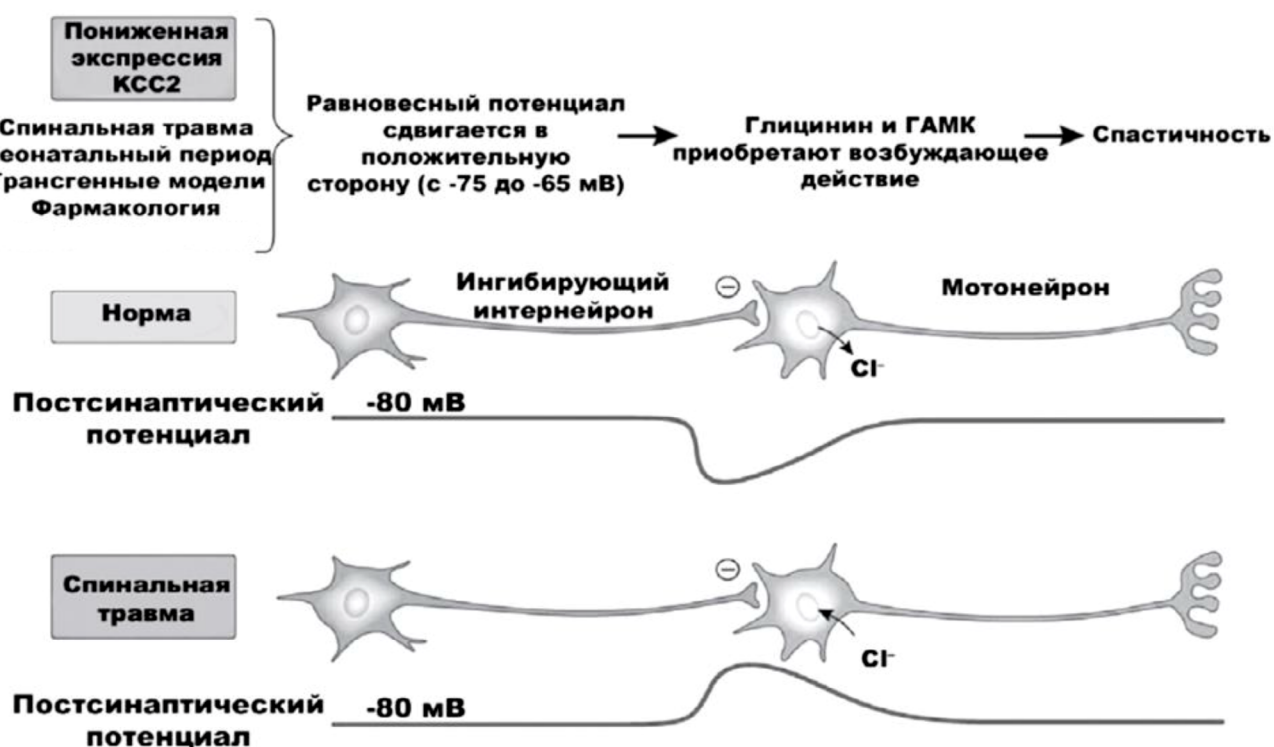


Рис. 4. Возникновение спастичности в результате изменений в регуляции содержания ионов хлора в мотонейронах. Адаптировано из V.R. Edgerton, R.R. Roy (2010) [16]

некоторых других патологических изменений наблюдается снижение содержания KCC2 с последующим изменением хлоридного гомеостаза клетки и значительного повышения ее возбудимости. В результате этих изменений мотонейроны генерируют спонтанную активность мышц, приводящую в дальнейшем к мышечной спастичности. Однако если на фоне нарушения центральной регуляции мотонейронов животному навязывается двигательная активность, изменений содержания KCC2, хлоридного гомеостаза и возбудимости не происходит. Не исключено, что медиатором, передающим в мотонейроны сигнал об активном состоянии мышц, является BDNF, секретируемый сокращающейся мышцей.

Фармакологическая модуляция экспрессии мембранных ионных котранспортеров в мотонейронах спинного мозга

Ключевая роль баланса хлоридных котранспортеров KCC2/NKCC1 в патогенезе различных неврологических расстройств, в том числе детской рефрактерной эпилепсии, невропатической боли [25] и мышечной спастичности, обусловленной травматизацией спинного мозга, делает их важной терапевтической мишенью при лечении соответствующих заболеваний, что способствует накоплению данных об эффективных методах фармакологической модуляции экспрессии KCC2 и NKCC1.

В настоящее время в литературе описано применение прохлорперазина [26] и препаратов семейства CLP: CLP257 и CLP290 для повышения экспрессии KCC2 в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга [27]. Общей особенностью этих препаратов является способность усиливать экспрессию KCC2 в мотонейронах и уменьшать гиперрефлексию и предотвращать развитие спастичности после хронической травматизации спинного мозга.

Прохлорперазин представляет собой нейролептик, по химической структуре схожий с аминазином и относящийся к антипсихотическим препаратам первого поколения. В исследовании 2017 г. показана способность прохлорперазина устранять ряд негативных последствий травматизации спинного мозга: восстанавливать реципрокное торможение, уменьшать спастичность у взрослых крыс с эффективностью, эквивалентной антиспастическому средству баклофену, восстанавливать вызванное травматизацией спинного мозга снижение KCC2 в мотонейронах ниже очага поражения [26]. Приведенные в работе данные свидетельствуют о высокой перспективности прохлорперазина в лечении неврологических расстройств, связанных с дисфункцией KCC2.

CLP257, является агонистом KCC2. Данные показывают, что CLP257 снижает концентрацию Cl⁻ за счет селективной модуляции KCC2. CLP257

эффективно усиливает транспорт Cl^- в нейронах ЦНС при сниженной функции KCC2. Показано отсутствие активности препарата в отношении NKCC1, KCC1, KCC3 или KCC4 [27].

Для улучшения фармакокинетики CLP257 было разработано карбаматное пролекарство CLP290, защищающее гидроксильную группу от глюкуронизации. Фармакокинетический профиль CLP257, образующегося в результате метаболизма CLP290, был значительно улучшен по сравнению с таковым у нативного CLP257 [27].

Как видим, в настоящее время в экспериментальных исследованиях спонтанной активности можно использовать несколько фармакологических средств, которые с доказанной эффективностью способны активировать калий-хлоридный транспорт и предотвращать снижение экспрессии KCC2.

Именно эти средства и были использованы для исследования механизмов и эффектов спонтанной активности мышц при гравитационной разгрузке.

Спинальные механизмы развития спонтанной активности и ее мышечные эффекты при гравитационной разгрузке

Сходство динамики электрической активности мышц-разгибателей голени и спинальных мотонейронов при развитии спинальных поражений и при гравитационной разгрузке позволило нам сформулировать и экспериментально проверить гипотезу, предполагающую развитие гипервозбудимости и спонтанной активности мотонейронов поясничного отдела спинного мозга при гравитационной разгрузке вследствие снижения экспрессии калий-хлоридного котранспортера KCC2 [28] (рис. 5). Оказалось,

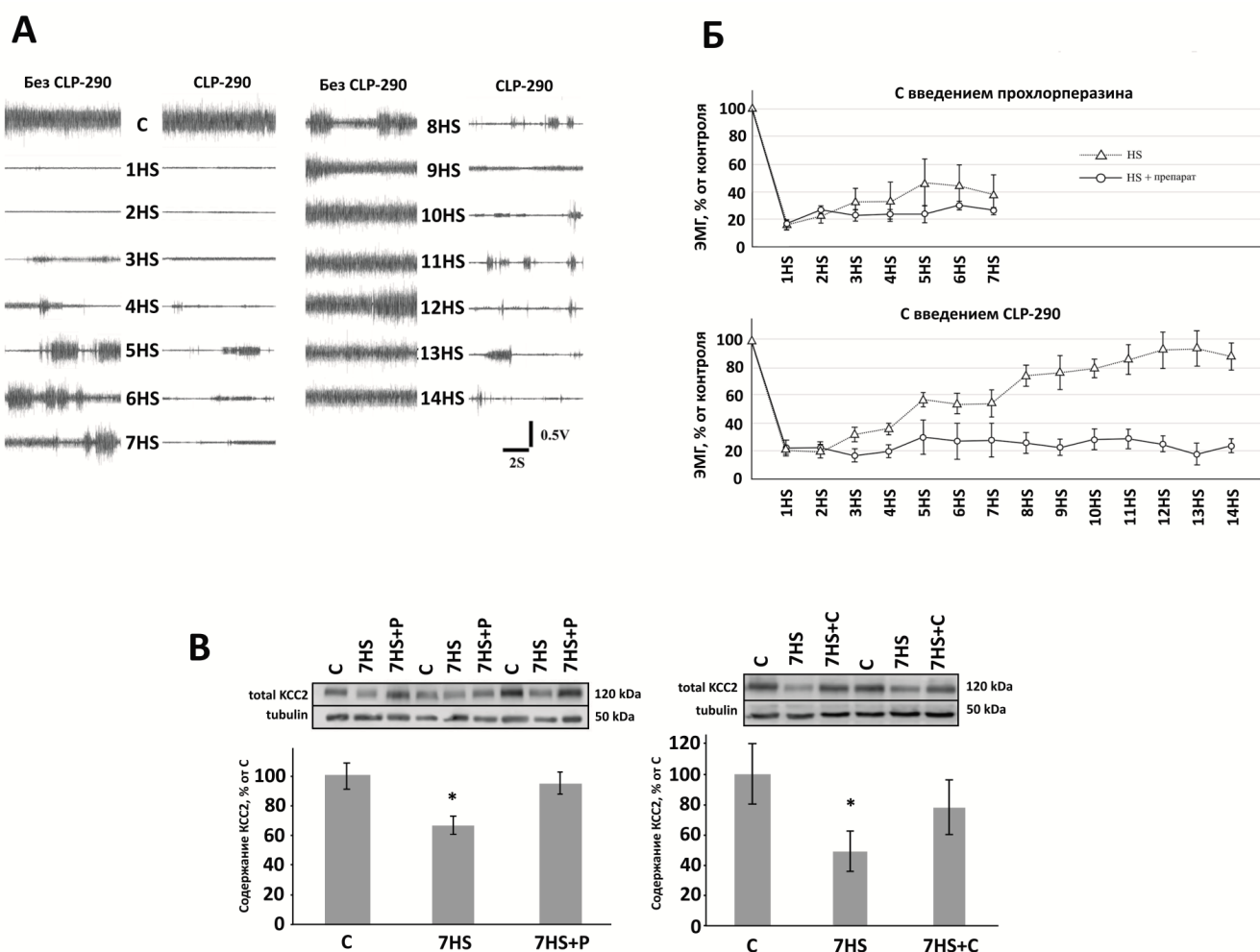


Рис. 5. Типичные паттерны ЭМГ-активности *m. soleus* крысы перед антиортостатическим вывешиванием и во время 14-суточного вывешивания без введения и с введением CLP290 (А). Интегральная ЭМГ-активность *m. soleus* крысы во время антиортостатического вывешивания с введением и без введения прохлорперазина и CLP290 (Б). Содержание KCC2 в поясничном отделе спинного мозга крысы после введения прохлорперазина или CLP290 (В).

С – контроль; HS – антиортостатическое вывешивание; 1HS – 14HS – сутки вывешивания; 7HS + P – 7-суточное вывешивание с введением прохлорперазина; 7HS + C – 7-суточное вывешивание с введением CLP290; * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$). Адаптировано из V.E. Kalashnikov et al. [28, 34].

что уже 7-суточное вывешивание задних конечностей крысы приводит к снижению содержания KCC2 и увеличению содержания NKCC в поясничном отделе спинного мозга [28]. При этом начиная со 2-х суток воздействия, как обычно, наблюдается повышение электрической активности камбаловидной мышцы при ее регистрации имплантированными электродами (см. рис. 5). При воздействии прохлорперазина на фоне вывешивания изменений содержания хлоридных котранспортеров не выявляется, одновременно электрическая активность камбаловидной мышцы снижается и достигает минимальных значений (см. рис. 5). Аналогичные эффекты наблюдались при хроническом введении CLP290 на фоне 7-суточного вывешивания с использованием канонической модели гравитационной разгрузки (см. рис. 5). Итак, было показано, что предотвращение снижения экспрессии калий-хлоридного котранспортера в поясничном отделе спинного мозга фармакологическими агентами различной природы приводит почти к полному устранению спонтанной активности разгруженной камбаловидной мышцы животного.

До недавнего времени не удавалось исследовать роль спонтанной активности в процессах молекулярной перестройки постуральной мышцы в условиях разгрузки. Для ответа на этот вопрос необходимо оценить изменения в атрофирующейся мышце, возникающие на фоне значительного снижения или устранения спонтанной активности. Это можно сделать с использованием препаратов, предотвращающих снижение экспрессии калий-хлоридного котранспортера KCC2. В наших экспериментах были проанализированы ответы сигнальных путей камбаловидной мышцы крысы при фармакологической блокаде спонтанной электрической (и, очевидно, сократительной) активности на фоне вывешивания. При хроническом введении прохлорперазина, обладающего побочным действием на кальциевый гомеостаз [29, 30], на фоне полного отсутствия сократительной активности нами были обнаружены парадоксальные изменения маркеров сигнальных путей: предотвращение повышенной при разгрузке экспрессии мышечных убиквитин-лигаз (MuRF-1 и Mafbx/atrogin-1), предотвращение снижения экспрессии рибосомальных РНК [31]. Интересно, что при этом у животных со сниженной спонтанной активностью наблюдается снижение степени атрофии медленных и быстрых волокон камбаловидной мышцы. При использовании CLP290 для предотвращения снижения экспрессии KCC2 в поясничном отделе спинного мозга перечисленные эффекты не были обнаружены [32–34]. Также в этом

эксперименте изменений размеров медленных и быстрых мышечных волокон и их соотношения не было выявлено. В то же время как при введении прохлорперазина, так и при использовании CLP290 глубокое снижение спонтанной активности сопровождалось еще более глубоким по сравнению с «чистым» вывешиванием снижением экспрессии мРНК ключевого регулятора митохондриального биогенеза PGC1 α и некоторых ферментов окислительного фосфорилирования [32, 33] (рис. 6, А). Этот факт подтверждает укоренившееся в литературе представление о том, что состояние митохондрий находится в прямой зависимости от уровня сократительной активности мышцы [35]. При этом вполне можно предположить, что спонтанная активность на фоне разгрузки предотвращает более глубокое снижение показателей биогенеза митохондрий.

Обращает на себя внимание тот факт, что у животных, у которых спонтанная активность камбаловидной мышцы подавлена под влиянием CLP290, в этой мышце значительно повышен уровень фосфорилирования рибосомальной киназы p70S6K [32] (см. рис. 6, Б). При этом уровень фосфорилирования этого фермента у животных группы «чистого» вывешивания, для которых характерна постоянная спонтанная активность камбаловидной мышцы, не демонстрирует достоверных отличий от животных группы виварного контроля (см. рис. 6, Б).

Ранее аналогичный феномен был обнаружен при 6- и 24-часовом вывешивании [36, 37]. Повышение

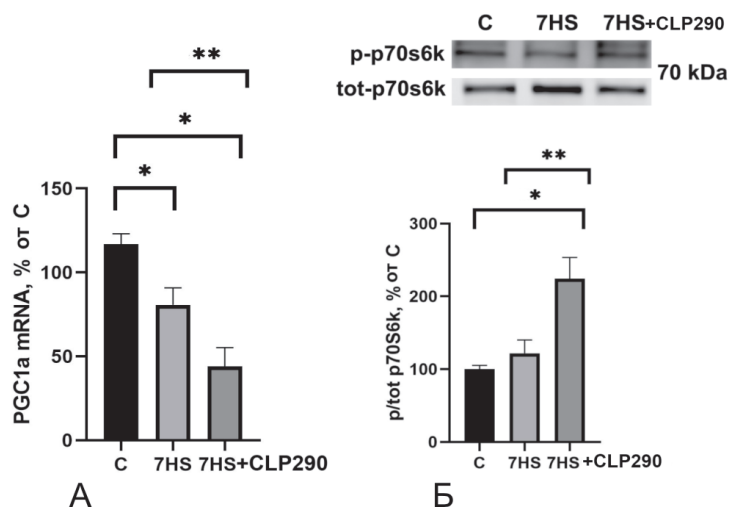


Рис. 6. Экспрессия мРНК PGC1 α (А) и уровень фосфорилирования p70S6K (Thr389) (Б) в *m. soleus* крысы при введении CLP290 на фоне 7-суточного антиортостатического вывешивания.

С – виварный контроль; 7HS – 7-суточное антиортостатическое вывешивание; 7HS + CLP290 – 7-суточное вывешивание с ежедневным введением CLP290; * – достоверное отличие от контроля ($p < 0,05$), ** – достоверное отличие от группы 7HS ($p < 0,05$). Адаптировано из K.V. Sergeeva et al. [32]

уровня фосфорилирования p70S6K на ранних стадиях разгрузки было показано и в экспериментах с иммобилизацией мышцы [38] и с денервацией [39]. Это повышение, вероятно, связано с переходом от постоянной активности камбаловидной мышцы к практически полному ее отключению (для обзора см. [13]). При таком переходе в условиях нормальной мышечной деятельности в мышечных волокнах прекращается подавление синтетических процессов и активируются анаболические сигнальные пути [40]. Эти изменения реализуются через ряд механизмов, вклад которых еще предстоит оценить.

При анализе роли спонтанной активности в работе мышечных сигнальных путей в группе «чистого» вывешивания уровень фосфорилирования рибосомальной киназы p70S6K после 7 сут воздействия не отличался от контрольного, в то время как в группе, в которой под действием CLP290 электрическая активность камбаловидной мышцы была сведена к минимуму, уровень фосфорилирования этого ключевого сигнального фермента оказался достоверно повышенным [32]. Стоит обратить внимание на то, что спонтанная активность у животных группы «чистого» вывешивания наблюдается постоянно, без периодов расслабления и отдыха. Такой режим не характерен для нормальной активности постуральной мышцы. При снижении спонтанной активности до минимума, вероятно, следует ожидать подавления тех сигнальных механизмов, которые на фоне сократительной активности препятствуют активации сигнальных путей анаболической направленности, ключевым маркером которых является p70S6K. Результатом этих процессов и является активация этого фермента. Дальнейшие исследования покажут, насколько наши гипотетические представления соответствуют реальным процессам. Как мы уже отмечали выше, снижение сократительной активности мышц путем аксотомии передних корешков приводит к снижению содержания KCC2 в мотонейронах поясничного отдела спинного мозга животного даже без нарушения его целостности [22]. У животных с частичной (половинной) перерезкой спинного мозга выше поясничного сегмента ходьба на бегущей дорожке, оборудованной системой подвеса, предотвращала снижение содержания KCC2 в мотонейронах [24]. Эти факты свидетельствуют о том, что содержание KCC2 в спинном мозге в большой степени зависит от предшествующей активности нервно-мышечного аппарата. В наших экспериментах было обнаружено, что низкочастотная хроническая электростимуляция камбаловидной мышцы на фоне вывешивания позволила достоверно уменьшить степень снижения содержания KCC2 в поясничном отделе спинного мозга (рис. 7). С большой вероятностью можно предположить, что именно 2–3-суточное пребывание животного в условиях безопорности создает предпосылки для

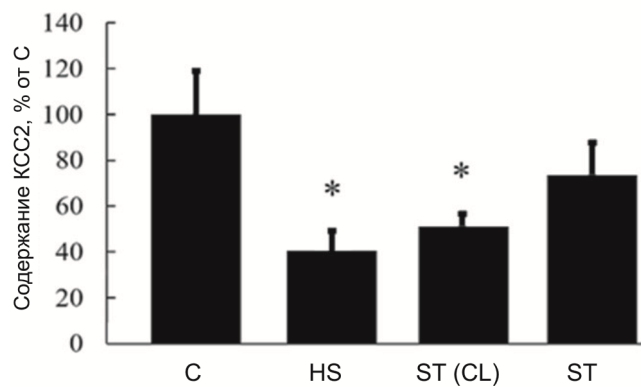


Рис. 7. Содержание KCC2 в поясничном отделе спинного мозга крысы при ежедневной электромиостимуляции на фоне 7-суточного антиортостатического вывешивания. C – виварный контроль; HS – 7-суточное антиортостатическое вывешивание; ST(CL) – 7-суточное антиортостатическое вывешивание в сочетании с электростимуляцией (участок спинного мозга с нестимулированной стороны); ST – 7-суточное антиортостатическое вывешивание в сочетании с электростимуляцией (участок спинного мозга со стимулированной стороны); * – достоверное отличие от контрольной группы ($p < 0,05$)

повышения возбудимости мотонейронов и развития спонтанной активности постуральной мышцы. Если же во время такого эксперимента мышце навязывается повышенная сократительная деятельность, то спонтанная активность или не возникает, или оказывается значительно сниженной. Понятно, что эти гипотетические представления нуждаются в дальнейшей экспериментальной проработке.

Заключение

В обзоре рассмотрен комплекс литературных и собственных данных, уже постепенно складывающихся в общую картину, описывающую ранее практически неизученное явление: спонтанную активность постуральной мышцы в условиях функциональной разгрузки. Этот феномен был открыт в 1987 г. В начале XXI в. его воспроизвели в своих экспериментах еще две лаборатории в Японии и во Франции. Действительно, оказалось, что после 2–3-суточного периода полного бездействия камбаловидной мышцы у животного, лишенного опоры на задние конечности, спонтанно возникает постепенно возрастающая электрическая активность, которая к 14-м суткам безопорности достигает уровня, характерного для животных виварного контроля. Уже первые, не очень строгие эксперименты показали, что эта активность не сказывается на степени мышечной атрофии и потому не может считаться компенсаторной в полном смысле этого слова. Однако нейрональные механизмы и сигнальная

роль этой активности долгое время оставались неизученными. Исследования, проводившиеся в лаборатории миологии ГНЦ РФ – ИМБП РАН, показали, что в условиях безопорности, как и при нарушении целостности спинного мозга, спонтанная активность камбаловидной мышцы сопровождается снижением содержания калий-хлоридного котранспортера KCC2 в поясничном сегменте спинного мозга и повышением возбудимости мотонейронов. При этом фармакологическое предотвращение снижения содержания KCC2 приводит к снижению или практически полному устранению спонтанной активности. Есть также некоторые основания полагать, что снижение KCC2 и появление спонтанной активности являются результатом полного бездействия мышцы в первые дни в условиях безопорности. Таким образом, были сделаны первые шаги к раскрытию механизмов спонтанной активности мышцы в условиях разгрузки. В этих исследованиях было также показано, что снижение спонтанной активности индуцирует значительные изменения ряда сигнальных путей в камбаловидной мышце. В то же время многие важные вопросы, связанные с механизмами спонтанной активности и ее ролью в развитии атрофических процессов в условиях разгрузки, остаются нерешенными.

Прежде всего, отсутствуют прямые свидетельства наличия спонтанной активности камбаловидной мышцы человека при различных видах гравитационной разгрузки. Одним из проявлений гипервозбудимости мотонейронов является давно известный феномен гиперрефлексии. Снижение порога Н-рефлекса было зарегистрировано у человека после пребывания в «сухой» иммерсии [1]. Поскольку гиперрефлексия при различных патологических состояниях, как правило, наблюдается при снижении содержания KCC2 в спинном мозге [41], вполне естественно предположить, что снижение содержания калий-хлоридного котранспортера в спинном мозге и развитие спонтанной активности мышцы должны происходить и у человека после пребывания в условиях моделируемой микрогравитации. Проверка этого предположения должна быть предметом будущих исследований.

До сих пор у нас нет доказательств компенсаторной роли спонтанной активности в условиях продолжающегося атрофического процесса. Сегодня мы можем говорить лишь о том, что спонтанная активность позволяет удерживать экспрессию некоторых маркеров митохондриального биогенеза на уровне выше минимального (см. выше). Отсутствуют данные, свидетельствующие в пользу аналогичного поддержания размеров мышечных волокон или маркеров сигнальных путей анаболической направленности. Одно из объяснений этого феномена может заключаться в непрерывном характере спонтанной активности, при отсутствии

интервалов, необходимых для активации анаболических путей.

До сих пор не изучены параметры, механизмы и следствия спонтанной активности при более длительных сроках гравитационной разгрузки. В случаях нарушения целостности спинного мозга уже через 1–2 мес развивается спастичность, т.е. мышечный гипертонус. К чему приведет развитие спонтанной активности при длительных сроках гравитационной разгрузки, пока неясно и требует дальнейших исследований.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 22-15-00151).

Список литературы

1. Шенкман Б.С., Мирзоев Т.М., Козловская И.Б. Тоническая активность и гравитационный контроль постральной мышцы // *Авиакосм. и экол. мед.* 2020. Т. 54. № 6. С. 58–72.
Shenkman B.S., Mirzoev T.M., Kozlovskaya I.B. Tonic activity and gravitational control of postural muscle // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2020. V. 54. № 6. P. 58–72.
2. Hodgson J.A., Roy R.R., Higuchi N. et al. Does daily activity level determine muscle phenotype? // *J. Exp. Biol.* 2005. V. 208. P. 3761–3770.
3. Lomo T. Nerve-muscle interactions // *Clinical neurophysiology of disorders of muscle and the neuromuscular junction in adults and children. IFSCN handbook of clinical neurophysiology* / E. Stalberg, ed. Amsterdam, 2003. P. 47–65.
4. Johnson M.A., Polgar J., Weightman D., Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles an autopsy study // *J. Neurol. Sci.* 1973. V. 18. № 1. P. 111–129.
5. Delp M.D., Changping D. Composition and size of type I, IIA, IID/X, and IIB fibers and citrate synthase activity of rat muscle // *J. Appl. Physiol.* 1996. V. 80. № 1. P. 261–270.
6. Григорьев А.И., Козловская И.Б., Шенкман Б.С. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2004. Т. 90. № 5. С. 508–521.
Grigoriev A.I., Kozlovskaya I.B., Shenkman B.S. The role of support afferents in organization of the tonic muscle system // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2004. V. 90. № 5. P. 508–521.
7. Юганов Е.М., Касьян И.И., Асямолов Б.Ф. Биоэлектрическая активность скелетной мускулатуры в условиях перемежающегося действия перегрузок и невесомости // *Изв. АН СССР. Сер. Биол.* 1963. № 5. С. 746–754.
Yuganov E.M., Kas'yan I.I., Asyamolov B.F. Bioelectrical activity of skeletal muscle under condition of intermittent action of overloading and weightlessness // Izvestiya Akademii Nauk SSSR. Ser. Biologiya. 1963. V. 5. P. 746–754.

8. Kawano F, Nomura T, Ishihara A. et al. Afferent input-associated reduction of muscle activity in microgravity environment // *Neurosci.* 2002. V. 114. P. 1133–1138.
9. Alford E.K., Roy R.R., Hodgson J.A., Edgerton V.R. Electromyography of rat soleus, medial gastrocnemius, and tibialis anterior during hind limb suspension // *Exp. Neurol.* 1987. V. 96. P. 635–649.
10. Kawano F, Ishihara A., Stevens J.L. et al. Tension and afferent input-associated responses of neuromuscular system of rats to hindlimb unloading and/or tenotomy // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. V. 287. P. 76–86.
11. De-Doncker L., Kasri M., Picquet F., Falempin M. Physiologically adaptive changes of the L5 afferent neurogram and of the rat soleus EMG activity during 14 days of hindlimb unloading and recovery // *J. Exp. Biol.* 2005. V. 208. P. 4585–4592.
12. Шенкман Б.С. От активности к бездействию, и снова к активности. Сигнальные процессы в постуральной мышце в переходный период // *Авиакосм. и экол. мед.* 2023. Т. 57. № 5. С. 101–118.
- Shenkman B.S. From activity to inactivity, and back to activity again. Signaling processes in the postural muscle during the transition period // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* V. 57. № 5. P. 101–118.
13. Ohira Y., Yoshinaga T., Ohara M. et al. The role of neural and mechanical influences in maintaining normal fast and slow muscle properties // *Cells Tissues Organs.* 2006. V. 182. № 3–4. P. 129–142.
14. Гидиков А.А. Теоретические основы электромиографии. Л., 1975.
- Gidikov A.A. Theoretical basis of electromyography. Leningrad, 1975.
15. Baldwin K.M., Haddad F., Pandorf C.E. et al. Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms // *Front. Physiol.* 2013. V. 4. № 284.
16. Edgerton V.R., Roy R.R. Spasticity: a switch from inhibition to excitation // *Nat. Med.* 2010. V. 16. № 3. P. 270–271.
17. Boulenguez P., Liabeuf S., Bos R. et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury // *Nat. Med.* 2010. V. 16. № 3. P. 302–307.
18. Koumangoye R., Bastarache L., Delpire E. NKCC1: Newly found as a human disease-causing ion transporter // *Function (Oxf.).* 2021. V. 2. № 1. Art. zqaa028.
19. Toda T., Ishida K., Kiyama H. et al. Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with poststroke spasticity // *PLoS ONE.* 2014. V. 9. № 12. e14328.
20. Coq J.-O., Delcour M., Ogawa Y., Peyronnet J. et al. Mild intrauterine hypoperfusion leads to lumbar and cortical hyperexcitability, spasticity, and muscle dysfunctions in rats: implications for prematurity // *Front. Neurol.* V. 9. № 423.
21. Kerzonkuf M., Verneuil J., Brocard C., Dingu N. Knockdown of calpain1 in lumbar motoneurons reduces spasticity after spinal cord injury in adult rats // *Mol. Ther.* 2024. V. 32. № 4. P. 1096–1109.
22. Akhter E.T., Griffith R.W., English A.W., Alvarez F.J. Removal of the potassium chloride co-transporter from the somatodendritic membrane of axotomized motoneurons is independent of BDNF/TrkB signaling but is controlled by neuromuscular innervation // *eNeuro.* 2019. V. 6. № 5. ENEURO.0172-19.2019.
23. Hugues N., Pin-Barre C., Brioché T. et al. High-intensity training with short and long intervals regulate cortical neurotrophic factors, apoptosis markers and chloride homeostasis in rats with stroke // *Physiol. Behav.* 2023. № 266. e114190.
24. Li X., Song X., Fang L. et al. Body weight-supported treadmill training ameliorates motoneuronal hyperexcitability by increasing GAD-65/67 and KCC2 expression via Trkb signaling in rats with incomplete spinal cord injury // *Neurochem. Res.* 2022. V. 47. № 6. P. 1679–1691.
25. Tang B.L. The expanding therapeutic potential of neuronal KCC2 // *Cells.* 2020. V. 9. № 1. e240.
26. Liabeuf S., Stuhl-Gourmand L., Gackière F. et al. Prochlorperazine increases kcc2 function and reduces spasticity after spinal cord injury // *J. Neurotrauma.* 2017. V. 34. № 24. P. 3397–3406.
27. Gagnon M., Bergeron M.J., Lavertu G. et al. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases // *Nat. Med.* 2013. V. 19. № 11. P. 1524–1528.
28. Kalashnikov V.E., Tyganov S.A., Turtikova O.V. et al. Prochlorperazine withdraws the delayed-onset tonic activity in unloaded rat soleus muscle: a pilot study // *Life (Basel).* 2021. V. 11. № 11. e1161.
29. Richelson E., Nelson A. Antagonism by neuroleptics of neurotransmitter receptors of normal human brain in vitro // *Eur. J. Pharmacol.* 1984. V. 103. № 3–4. P. 197–204.
30. Belkacemi L., Darmani N.A. Dopamine receptors in emesis: molecular mechanisms and potential therapeutic function // *Pharmacol. Res.* 2020. № 161. e105124.
31. Сергеева К.В., Шарло К.А., Калашников В.Е. и др. Влияние спонтанной нервно-мышечной активности на развитие атрофии камбаловидной мышцы в условиях функциональной разгрузки // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2023. Т. 109. № 10. С. 1430–1442.
- Sergeeva K.V., Sharlo K.A., Kalashnikov V.E. et al. Influence of spontaneous neuromuscular activity on the development of atrophy of the soleus muscle under conditions of functional unloading // *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova.* 2023. V. 109. № 10. P. 1430–1442.
32. Sergeeva X.V., Sharlo K.A., Tyganov S.A. et al. Molecular signaling effects behind the spontaneous soleus muscle activity induced by 7-day rat hindlimb suspension // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. № 15. e8316.
33. Sharlo K.A., Lvova I.D., Tyganov S.A. et al. Prochlorperazine-induced decrease in the autonomous muscle activity during hindlimb unloading is accompanied by preserved slow myosin mRNA expression // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023. V. 45. № 7. P. 5613–5630.

34. Kalashnikov V.E., Sergeeva K.V., Turtikova O.V. et al. Spontaneous tonic activity revealed in rat soleus muscle by CLP290, a novel spinal cord potassium-chloride cotransporter activator, during hindlimb suspension // J. Evol. Biochem. Phys. 2024. V. 60. № 4. P. 1660–1669.

35. Memme J.M., Erlich A.T., Phukan G., Hood D.A. Exercise and mitochondrial health. // J. Physiol. 2021. V. 599. № 3. P. 803–817.

36. Mirzoev T., Tyganov S., Vilchinskaya N. et al. Key markers of mTORc1-dependent and mTORc1-independent signaling pathways regulating protein synthesis in rat soleus muscle during early stages of hindlimb unloading // Cell. Physiol. Biochem. 2016. V. 39. P. 1011–1020.

37. Chibalin A.V., Benziene B., Zakyrjanova G.F. et al. Early endplate remodeling and skeletal muscle signaling events following rat hindlimb suspension // J. Cell. Physiol. 2018. V. 233. P. 6329–6336.

38. You J.S., Anderson G.B., Dooley M.S., Hornberger T.A. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice // Dis. Model Mech. 2015. V. 8. № 9. P. 1059–1069.

39. Tang H., Inoki K., Lee M. et al. mTORC1 promotes denervation-induced muscle atrophy through a mechanism involving the activation of FoxO and E3 ubiquitin ligases // Sci. Signal. 2014. V. 7. № 314. Art. ra18.

40. Rennie M.J. Why muscle stops building when it's working // J. Physiol. 2005. V. 569. P. 3.

41. Bilchak J.N., Yeakle K., Caron G. et al. Enhancing KCC2 activity decreases hyperreflexia and spasticity after chronic spinal cord injury // Exp. Neurol. 2021. V. 338. № 113605.

Поступила 06.02.2024

SPONTANEOUS ACTIVITY OF THE POSTURAL MUSCLE DURING FUNCTIONAL UNLOADING. NEURONAL MECHANISMS AND SIGNALING EFFECTS

Shenkman B.S., Kalashnikov V.E., Sharlo K.A., Turtikova O.V., Bokov R.O., Mirzoev T.M.

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

The soleus is one of the key muscles for stability of the majority mammals in Earth's gravity. It is well known that as soon as a laboratory animal (rat) is put in a real or modeled weightlessness (loss of the hindlimb contact with substrate due to tail-suspension) the electrical activity in m. soleus decreases sharply. However, starting on day 3 of the functional unloading this activity renews and grows to the level characteristic of control animals (approximately by day 14 of suspension). The phenomenon was termed «the spontaneous activity of unloaded postural muscle». The review discusses spinal mechanisms of the spontaneous postural muscle activity, the input of ion co-transporters in marrow motoneurons specifically, and effect of this activity on intra-cell signaling in fibers of unloaded m. soleus.

Key words: functional unloading, m. soleus, bone marrow, motoneurons, KCC2, CLP290.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 30–40.

УДК 629.78+613.6:615.9:614.771

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА ЛУННОГО ГРУНТА МОРСКОГО И МАТЕРИКОВОГО РАЙОНОВ ЛУНЫ

Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Озеров Д.С., Пахомова А.А., Лашуков П.В.

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

E-mail: barantseva@imbp.ru

Высокая реакционная активность наноразмерного диапазона частиц лунной пыли, способных проникать через защитные биологические барьеры и накапливаться в органах, создаст условия к развитию токсических рисков здоровью человека при выполнении лунных миссий как при кратковременном, так и долговременном контакте (в течение месяцев или лет).

Выраженность токсических эффектов лунной пыли будет зависеть от химического состава, физико-механических особенностей частиц (дисперсного состава, геометрической формы, адгезии, растворимости в биологических средах). Токсикологические исследования компонентов пыли проводятся в основном на имитаторах, в которых биоэффект оценивается по одному из наиболее токсичных компонентов и различных концентрациях веществ, что показывает необходимость проведения систематизации данных химического состава пыли (реголита) для создания оптимального состава имитаторов для токсикологических исследований и разработки приоритетного перечня химических компонентов пыли, приближенных к реальным условиям для разработки гигиенических нормативов при ингаляционном действии как основного пути воздействия в герметичном помещении.

В статье представлена систематизация и сравнительная оценка научных данных химического состава лунной пыли (реголита) различных регионов Луны для формирования приоритетного перечня веществ, требующих первоочередных токсикологических исследований, гигиенического нормирования и разработки методологии профилактических мероприятий.

Ключевые слова: лунная пыль (реголит), токсичность, приоритетный перечень химических веществ.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 41–54.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-41-54

Сравнительный анализ химического состава лунного грунта материкового, морского районов и Южного полюса Луны

Для анализа данных литературы выполнен информационный поиск в системах РИНЦ, PUBMED, Scopus. Проанализировано 35 источников литературы (статьи в периодических изданиях, материалы научных конференций, нормативные документы).

На поверхности Луны находятся два основных типа геоморфологических образований – материки и моря. Материки – это области с неровным рельефом, возвышающиеся на 1–2 км над прилегающими равнинами лунных морей и занимающие около 85 % всей поверхности Луны. Лунные моря представляют собой равнины, заполненные базальтовой лавой. Они в основном расположены на видимой стороне Луны. На обратной стороне Луны есть лишь два «морских» бассейна – Море Восточное и Море Москвы [1].

Реголит морских и материковых районов Луны представляет собой смесь мелких обломков магматических лунных пород и породообразующих минералов, агглютинатов (обломки пород и минералов сцементированные стеклами, образовавшиеся под воздействием микрометеоритных ударов), стеклянных частиц и грунтовых брекчий (сцементированных угловатых обломков пород), элементов солнечного ветра (водород, гелий, углерод, вода) [1, 2].

Магматические лунные породы подразделяются на следующие виды: базальты морей, анортит-норит-троктолитовые породы (АНТ-породы, характерные для лунного грунта материкового типа), KREEP-породы (соединения К, Р, и редкоземельные элементы). Основными минералами базальтов морей являются пироксен $(\text{Mg,Fe})\text{SiO}_3$, $(\text{Ca,Mg,Fe})\text{SiO}_3$, плагиоклаз $\text{Ca}(\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_8)$, ильменит (FeTiO_3) , оливин $(\text{Mg,Fe})_2\text{SiO}_4$ [3]. Крупнозернистые базальты имеют остроугольную форму. Брекчии в основном имеют сглаженную форму [4]. В составе АНТ-пород преобладают плагиоклазы и пироксены с примесями оливины [5]. Лунные пироксены, оливины и плагиоклазы имеют высокую железистость из-за отсутствия на Луне атмосферы и гидросферы, влияющих на кристаллизацию лунных пород [3, 5]. В виде включений встречаются самородные металлы, оксиды и сульфиды размером 1–50 мкм [5].

В пирокластических стеклах морских и материковых районов (образцы грунта, доставленные экспедициями «Аполлон-15» и «Аполлон-17») было установлено также содержание летучих и нелетучих компонентов – С, N, F на поверхности и внутри зерен. В этих стеклах определено H_2O – 70 мкг/г,

Таблица 1

Химический состав (в %) образцов лунного грунта, доставленных на Землю из морских и материковых районов (Викторов С.В., Чесноков В.И., 1978)

Окислы	Морские районы		Материковые районы	
	«Луна-16» (Море Изобилия)	«Аполлон-15» (Море Дождей)	«Луна-20» (горный район между Морем Изобилия и Морем Кризисов)	«Аполлон-17» (район Тавр-Литров)
SiO ₂	42,95	45,0	44,2	48,5
TiO ₂	5,5	2,54	0,32	0,95
Al ₂ O ₃	13,88	8,9	19,1	17,2
FeO	20,17	22,21	6,91	11,4
MgO	6,05	9,08	13,37	8,94
CaO	10,8	10,27	13,3	11,6
Na ₂ O	0,23	0,28	0,48	0,4
K ₂ O	0,16	0,03	0,47	0,25

S – 885 мкг/г, CO₂ – 18 мкг/г, F – 40 мкг/г, Cl – 3 мкг/г [2].

Наиболее распространенные элементы в составе горных пород и минералов Луны – кремний, кислород, алюминий, железо, кальций, магний, титан, натрий. Очень мало хрома, марганца, никеля, калия, серы, фосфора. Остальные элементы находятся в микроколичествах [5].

Основной состав лунных пород морских и материковых районов подтвержден анализом лунных метеоритов, представляющие собой фрагменты пород, которые были выброшены с поверхности Луны в результате ударных событий и достигли Земли [6].

В морском и материковом грунте тонкие фракции менее 200 мкм составляют до 70 % по массе [3]. Реголит имеет средний размер зерна около 60 мкм [7].

Наличие воды в составе реголита было определено методом ИК-спектроскопии в 1978 г. в нескольких образцах из колонки реголита «Луны-24» с содержанием воды 0,1 мас.% (1000 мкг/г) [2]. Позднее, в 2008–2009 гг., опубликованы результаты обнаружения следов воды в пирокластических стеклах из образцов грунта, доставленных экспедициями «Аполлон-15» и «Аполлон-17» (морской и материковый районы) [2]. Измерения американским картирующим спектрометром MMM (M3) на борту индийского КА Chandrayan-1 показали наличие полосы поглощения H₂O/OH почти на всей поверхности Луны, наиболее выраженной в материковых областях на свежих ударных кратерах [2].

Источником воды и ион гидроксида (H₂O/OH) может быть как эндогенный источник, так и вода, привнесенная ударами комет и астероидов, возможно образование H₂O/OH при взаимодействии протонов солнечного ветра с кислородсодержащим веществом лунной поверхности. Исследования

показали, что в период развития морского вулканизма лунные магмы содержали воду и другие летучие компоненты [2].

Анализом данных литературы установлены отличия химического состава лунного грунта морского и материкового районов Луны.

По сравнению с материковыми породами морские базальты богаче мафическими минералами (Mg, Fe) и Ti и относительно бедны Ca и Al (табл. 1, 2). Основной титансодержащей фазой в базальтах лунных морей является минерал ильменит [5, 7]. Напротив, в материковом грунте преобладают Ca, Al и Si, меньше Mg и Fe [3, 7].

Железистость породообразующего клинопироксена значительно выше в морских оливиновых базальтах, чем в материковых. В базальтах лунных морей более распространены сульфиды железа – троилит, пирротин [5]. По содержанию железа грунт морского типа существенно отличается от материкового: в «морях» 10–15 %, а в материковых районах – всего 3–5 % (см. табл. 2) [8]. Показано, что присутствие в лунном грунте металлического железа в нанofазе приводило к значительному увеличению реакционной способности пыли из морских районов. С учетом того, что металлическое железо в нанofазе локализуется по краям пылевых частиц, оно является основным фактором, определяющим токсичность лунной пыли [9].

По микроэлементному составу в реголите морских районов больше Ba, Co, Sc, Nd, Cr, тогда как образцы реголита материкового типа отличаются более высоким содержанием Zn, Ag, Au, Ni (табл. 3).

Важной особенностью обломков первичных пород материковых районов является импактный (ударный) метаморфизм, их перекристаллизация, приводящая к созданию метастабильных форм, что может повысить реакционную способность материкового грунта [3, 5, 7, 10].

Таблица 2
Химический состав (в %) морских и материковых районов Луны (Викторов С.В., Чесноков В.И., 1978)

Химический элемент	Морские районы					Материковые районы		
	Море Спокойствия («Сервейер-5»)	Океан Бурь («Аполлон-12»)	Море Изобилия («Луна-16»)	Море Дождей («Луноход-1»)	Кратер Лемонтье, морская часть («Луноход-2»)	Кратер Тихо («Сервейер-7»)	Кратер Аполлоний-С («Луна-20»)	Кратер Лемонтье, материковая часть («Луноход-2»)
Al	8	7	8	7	8,8	11	11,4	11,6
Si	21	20	20	20	24	21	21,4	22
K	-	0,3	0,08	<1	<1	-	0,08	<1
Ca	10	7	9	8	8	13	10,6	9,1
Fe	9	13	13	12	6,1	4	5,5	4,0

Неодинаковое содержание в составе реголита химических элементов и их окислов могут быть причиной разницы в биологической активности пыли [3]. По содержанию остальных химических веществ значимых отличий не наблюдается.

Особенностями района Южного полюса Луны является наличие постоянно затененных мест «холодных ловушек», содержащих минералы, окаменелости водорода, водяного льда, летучие вещества, которые могут быть жизненно важными ресурсами при строительстве Лунной базы. Наибольшей ценностью Южного полюса Луны является наличие водяного льда в большем количестве по сравнению с другими районами Луны [11].

В полярных областях Луны водяной лед был обнаружен в 1998 г. космическим аппаратом (КА) Lunar Prospector. Предполагается, что лед мог накопиться в «холодных ловушках» на дне затененных полярных кратеров, где могли оседать молекулы воды, принесенные кометами или образовавшиеся из протонов солнечного ветра. Кометы доставляли на Луну воду межзвездного происхождения с растворенными в ней химическими соединениями. Возможно сохранение в лунных ледниках высокомолекулярных соединений. Телескопом ЛЕНД установлено, что водяной лед присутствует не только в затененных областях, но и в освещенных Солнцем на глубине десятков сантиметров в окрестностях полюса [11].

Химический состав лунного грунта Южного полюса Луны исследовали методами дистанционного зондирования (зонд Clementine, США, КА Lunar Prospector) и анализом образцов непосредственно в месте посадки КА (КА LCROSS NASA, США, луноход «Юйту-2», доставленный китайской автоматической межпланетной станцией «Чанъэ-4»).

Методом дистанционного зондирования (мультиспектральной визуализации с использованием зонда Clementine, КА Lunar Prospector) установлено распространение в данном районе пород анартозитового типа, характерных для материковых районов Луны [7].

При исследовании внешнего кольца Южный полюс – Эйткен (самый крупный кратер на обратной стороне Луны) в районе горы Малаперт (южный сегмент) установлено содержание железа 3–3,5 вес.%, титана 0,2–0,3 вес.%, тория 1,5–2 мкг/г. Определено сходство пород горы Малаперт с типичными материковыми породами в месте посадки «Аполлона-16» по содержанию указанных элементов с преобладанием пород анартозитового состава [12].

Представляют особый интерес результаты химического анализа непосредственно самих образцов лунного грунта, исследованных в местах посадки КА.

В кратере Кабео, расположенном вблизи Южного полюса видимой стороны Луны, (эксперимент

Таблица 3

Микроэлементный состав реголита в разных регионах Луны* (Гавришин А.И., Иванов И.В., 2022)

Химический элемент	Морские районы				Материковые районы	
	Море Изобилия («Луна-16»)	Море Кризисов («Луна-24»)	Море спокойствия («Аполлон-11»)	Океан Бурь («Аполлон-12»)	Материковый район («Луна-20»)	Материковый район («Аполлон-16»)
Ba	185	255	176	390	120	140
Cs	0,09	0,07	0,12	0,39	0,2	0,12
Zn	33,4	14	22	8,2	76	29
Ga	4,9	1	4,9	3,3	3,4	5,2
Rb	1,9	1,7	3	3,2	2	2,3
As	0,4	0,1	0,07	1,97		
Pb	6	1,7	6	2,6	1,2	2,3
Sn	3	0,4	0,7	1,45	3	0,5
Sb	0,84	0,09	0,05	0,81	0,2	0,045
W	0,27	0,1	0,87	0,74		
Sr	230	100	176	140	230	188
La	13	50	15	33	9,7	13
V	74	110	63	94	54	25
Cu	37	3,8	8,2	7,2	27	7
Cd	0,52	0,15	0,3	0,16		
Zr	294	100	460	489	400	200
Ce	41	12	47	86	24,5	30
Eu	2,2	0,6	1,9	1,8	1,1	1,2
Ag	280	40	100	170	720	340
Au	2	7,5	2,1	1,8	7,8	10
Gd	10	3,5	18	15,7	5,5	5
Se	0,36	4,8	0,2	0,31	0,2	0,28
Co	41	50	27,2	41,5	30	26
Be	2,5	1	2,1	1,7		
Sc	37	33	61	37,3	16	10
Ni	171	160	280	200	194	380
Pr	8,6	1,5	5	10	3,3	4,6
Nd	35,7	10	47	72	16,6	15
Sm	15	2,5	12	14,7	4,5	5
Tb	1,2	0,5	2,8	4	0,78	1,1
Dy	12,5	3,5	17	20,2	5,5	7
Ho	2,8	0,9	4,6	5,2	1,2	1,5
Er	5,8	2,5	9,5	15,8	3	4
Tm	0,97	0,3	1,2	1,8	0,48	0,7
Y	58	25	130	135		
Yb	5,9	2	8,3	10,6	2,4	4,6
Lu	1,1	0,32	1,3	1,5	0,4	0,6
Cr	2000	2200	1830	2277	780	600

Примечание. * – концентрации приведены в г/т, а золота и серебра – мг/т.

LCROSS) в облаке пыли кроме паров воды были обнаружены углеводороды, газы, содержащие S и CO_2 , пары ртути. В лунном веществе обнаружены 5 % воды и летучие соединения – сероводород, аммиак, диоксид серы. Предварительные оценки концентраций летучих соединений в молекулярных процентах (принимая концентрацию H_2O за 100 %) составляют: H_2S – 17 %, NH_3 – 6 %, SO_2 – 3 %, C_2H_4 – 3 %, CO_2 – 2 %, CH_3OH – 1,5 %, CH_4 – 0,6 %, OH – 0,03 %. По-видимому, кометы и астероиды привносят на Луну не только воду, но и другие летучие органические и неорганические соединения, которые накапливаются в полярных областях [2]. Важно отметить, что кратер Кабео расположен недалеко от предполагаемого места строительства российской лунной базы.

В 2019 г. китайская автоматическая межпланетная станция «Чанъэ-4» совершила мягкую посадку в кратере Фон Карман в бассейне Эйткен, недалеко от Южного полюса обратной стороны Луны, доставив в район кратера луноход «Юйту-2». Исследованиями показаны бедные кальцием, но богатые железом минералы пироксен и оливин – соединения с высокой плотностью и низким содержанием кальция [13].

Таким образом, можно предположить, что химический состав лунного грунта в месте предполагаемого строительства лунной базы Южного полюса Луны будет характеризоваться породами материкового типа. Особенности данного района также является наличие «холодных ловушек», содержащих воду и летучие органические и неорганические соединения, что необходимо учитывать при токсикологической оценке химического состава лунного грунта.

Китайскими исследователями путем спектрального анализа (рентгеновского спектрометра) и данных химического состава образцов лунного грунта, привезенных экспедициями «Аполлон», «Луна», «Чанъэ-5», установлены модели распределения основных оксидов по поверхности Луны. Так, содержание TiO_2 , FeO , Al_2O_3 , MgO , CaO , SiO_2 составляет 1,2; 8,94; 19,9; 12,62; 9,23; 45,05 мас.% соответственно. При этом в морских районах больше TiO_2 , FeO , MgO , тогда как в высокогорьях больше Al_2O_3 , CaO , SiO_2 [14]. Получены карты глобального распределения по лунной поверхности 4 оксидов: Al_2O_3 , CaO , FeO , MgO . Среднее их содержание на Луне соответствует порядку $\text{Al}_2\text{O}_3 > \text{CaO} > \text{FeO} > \text{MgO}$. Содержание Al_2O_3 (25,66 мас.%) и CaO (15,12 мас.%) в высокогорье выше, чем в морских районах (Al_2O_3 – 14,71 мас.%, CaO – 11,45 мас.%). Высокое среднее значение токсичного Al_2O_3 по всей поверхности Луны, указывает на то, что оксид алюминия присутствует в значительном количестве, имея при этом существенные различия в его содержании между районами на поверхности Луны [15].

Перечень химических веществ, определяющих токсичность лунной пыли

По результатам анализа химического состава лунного грунта определен перечень химических веществ, подлежащих первоочередной токсикологической оценке и разработке гигиенических нормативов, определяющих токсичность лунной пыли независимо от исследуемого района.

Основными токсикологически значимыми веществами являются наночастицы свободных металлов и их оксиды Al_2O_3 , SiO_2 , TiO_2 , CaO , MgO , FeO , отражающие геологическую эволюцию Луны. Распределение оксидов на поверхности Луны неоднородно, особенно в образцах грунта высокогорья и морских районов [16].

В обитаемом лунном модуле возможно два основных источника загрязнения воздушной среды частицами лунной пыли, содержащей наночастицы металлов и металлооксидов. Первым источником является привнесение частиц лунной пыли извне при выполнении работ космонавтами на внешней поверхности Луны. Вторым источником будет являться окисление наночастиц свободных металлов в кислородной среде обитаемых модулей. Лунная пыль содержит наночастицы свободных металлов (железо, магний, титан, алюминий), которые вступают в реакцию с кислородом при комнатной температуре, что делает их очень реакционноспособными. В обитаемых отсеках КА поддерживается давление и концентрация кислорода, близкие к земным условиям, что создает благоприятную среду для образования оксидов металлов.

При отсутствии образцов естественной лунной пыли в международной практике токсикологические исследования в основном проводятся с использованием имитаторов, состав которых оценивается по одному из наиболее токсичных компонентов, в приближении по концентрации к химическому составу лунной пыли материкового или морского района.

Определение токсикологически значимых (приоритетных) летучих и нелетучих соединений необходимо для создания имитаторов из наноразмерных частиц, предназначенных для изучения острой и хронической токсичности лунной пыли на организм с установлением особенностей распределения веществ, элиминации и приоритетной роли в развитии биологического эффектов [17, 18].

Сохранение здоровья космонавтов при выполнении лунных миссий потребует постоянного контроля за загрязнением среды пылью и токсикологически значимыми химическими веществами для создания надежных средств очистки воздушной среды [20].

Токсикологическая характеристика основных негативных компонентов лунной пыли

Развитие токсических эффектов при воздействии компонентов лунной пыли возможно начиная

с первых этапов работы человека на поверхности спутника Земли, включающих выход на поверхность, проведение исследовательских работ, размещение и строительство первых элементов лунной базы [9, 20]. Развитие токсического процесса будет усугубляться длительностью и непрерывностью воздействия, обусловленное химическим составом реголита в районе выполнения человеком профессиональной деятельности, герметичностью скафандра и уровнем загрязненности воздушной среды обитаемых модулей, химическими компонентами пыли, вносимыми космонавтами после выполнения внекорабельной деятельности на скафандрах, с одеждой, оборудованием.

Проведена токсикологическая оценка основного состава химических веществ лунной пыли, определяемых в образцах морских и материковых районов, Южного полюса Луны, реголит которого по химическому составу в большей степени характерен для реголита материкового района. С практической точки зрения наиболее важным является оценка токсикологической безопасности лунной пыли в районе Южного полюса как предполагаемого места строительства лунной базы. Однако, учитывая возможность переноса веществ на большие расстояния по поверхности Луны, наличие переходных зон (море – материк), необходимо иметь сведения о токсичности химических веществ, встречающихся в морских и материковых районах.

Токсичность лунной пыли определяется химическим составом (металлы и их оксиды, неметаллы, летучие неорганические и органические соединения), формой частиц (заостренные края), дисперсностью (минимальный размер частиц – 0,01–15 мкм), высокой реакционной способностью, растворимостью в биологических средах, химических превращений в органах и тканях (биотрансформация) и эффективностью элиминации [21, 22].

Одним из ключевых факторов, определяющим негативное влияние компонентов лунной пыли и вызывающих развитие токсического процесса, является дисперсный состав наноразмерных частицы металлов, оксидов металлов, микроэлементов.

Мелко- и ультрадисперсные частицы будут обладать большей патогенетической опасностью развития токсического риска по сравнению с мелкозернистыми аналогами. Высокая реакционная способность частиц будет определяться большой поверхностью, на которой преимущественно располагаются химически активные вещества; высокой поверхностной энергией наночастиц; электронной структурой, геометрией формы и преимущественным расположением наночастиц свободных металлов и оксидов металлов по кромкам пылевых частиц [23].

Токсической активностью обладают мелкодисперсные (менее 10 мкм, тонкая пыль) и ультратонкие частицы размером менее 1 мкм (броуновское

движение для которых преобладает над гравитационным осаждением), которые практически не осаждаются, трудно улавливаются пылеочистными системами. Частицы данной размерности, состоящие из наночастиц металлов, оксидов металлов, микроэлементов и органических соединений легко проникают в легкие и кровоток, растворяются в биологических жидкостях. Адгезивность частиц увеличивает патогенетическую предрасположенность к развитию местных рефлекторно-раздражающих эффектов, воспалительных процессов в легких, развитию фибротических процессов, канцерогенных эффектов, иммунопатологических состояний, развитие системных воспалительных процессов.

Растворимость оксидов металлов, проникающих в организм через дыхательные пути, влияет на быстроту действия, так как растворение и резорбция могут происходить уже при соприкосновении со слизистыми верхних дыхательных путей. Растворимостью может определяться локализация местного действия, быстрота и степень резорбции из легочного депо, желудочно-кишечного тракта. Способность к растворимости наночастиц в биологических средах также будет определять патогенез развития повреждений. Установлено, что более растворимые наночастицы приводят к большему высвобождению ионов металлов, которые могут вызывать окислительный стресс, приводить к инактивации ферментов, повреждать мембраны клеток, молекулы ДНК [21, 22].

Основные пути поступления в организм частиц лунной пыли в организм человека: ингаляционный, алиментарный (через желудочно-кишечный тракт с пищей, при заглатывании слюны из дыхательных путей), возможность проникновения через кожу (требует изучения). Важным является проблема повреждения глаз, что потребует научного токсиколого-гигиенического обоснования методологии управления токсическими рисками здоровью человека и превентивную разработку профилактических мероприятий.

В табл. 4 представлена токсикологическая характеристика веществ морского и материкового районов Луны, которые могут оказать вредное воздействие на организм с учетом их количества, летучести, класса опасности, биологических эффектов. По имеющимся сведениям в нормативных документах о токсичности основного состава химических веществ можно предположить, что лунная пыль при хроническом воздействии на организм может быть причиной развития воспалительных процессов в легких, пневмокониозов, канцерогенных эффектов, иммунопатологических процессов, что повышает риск развития заболеваний легких другого генеза.

Кратковременное воздействие лунной пыли будет сопровождаться раздражением верхних дыхательных путей, развитием аллергических состояний.

Таблица 4

Токсикологическая характеристика основных химических веществ морских и материковых районов Луны

Химическое вещество	Концентрация оксидов, %, микроэлементов, г/т (Викторов С.В., Чесноков В.И., 1978; Гавришин А.И., Иванов И.В., 2022)		Характеристики химических веществ (СанПиН 1.2.3685-21)			
	Море	Материк	Агрегатное состояние	Летучесть	Класс опасности	Лимитирующий показатель вредности (ЛПВ)*
SiO ₂	42,9545	44,2–48,5	Аэрозоль	Нелетучее	3	Фиброгенное действие
TiO ₂	2,54–5,5	0,32–0,95	Аэрозоль	Нелетучее	4	Фиброгенное действие
Al ₂ O ₃	8,9–13,88	17,2–19,1	Аэрозоль	Нелетучее	2	Фиброгенное и резорбтивное действие
FeO	20,17–22,21	6,91–11,4	Аэрозоль	Нелетучее	3	Фиброгенное и резорбтивное действие, раздражение ВДП
MgO	6,05–9,08	8,94–13,37	Аэрозоль	Нелетучее	3	Резорбтивное действие
CaO	10,8–10,27	11,6–13,3	Аэрозоль	Нелетучее	2	Раздражение ВДП, общетоксическое действие
Ba	176–390	120–140	Аэрозоль	Нелетучее	2	–**
As	0,07–1,97	–	Аэрозоль	Нелетучее	1	Канцероген
Pb	1,7–6	1,2–2,3	Аэрозоль	Нелетучее	1	Общетоксическое действие
Sr	100–230	188–230	Аэрозоль	Нелетучее	2	–
V	63–110	25–54	Аэрозоль	Нелетучее	2	Общетоксическое действие
Cu	3,8–37	7–27	Аэрозоль	Нелетучее	4	Фиброгенное действие
Cd	0,15–0,52	–	Аэрозоль	Нелетучее	1	Канцероген
Co	27,2–50	26–30	Аэрозоль	Нелетучее	1	Аллерген
Be	1–2,5	–	Аэрозоль	Нелетучее	1	Канцероген, аллерген
Ni	160–280	194–380	Аэрозоль	Нелетучее	2	Аллерген
Cr	1830–2277	600–780	Аэрозоль	Нелетучее	1	Аллерген, раздражение ВДП
S	885 мкг/г		Аэрозоль	Нелетучее	4	Фиброгенный эффект
F	40 мкг/г		Пары	Летучее	1	Остронаправленный механизм действия
Cl	3 мкг/г		Пары	Летучее	2	Рефлекторно-резорбтивное действие

Примечание. * – ЛПВ (лимитирующий показатель вредности) – наиболее чувствительный показатель, по которому осуществляется нормирование вредного вещества; ** – ЛПВ не установлен.

Комбинированное действие химических веществ лунной пыли с однонаправленным механизмом действия может сопровождаться суммацией биологических эффектов, усиливая взаимный фиброгенный эффект. Важную роль в развитии токсических эффектов будут играть размеры частиц лунной пыли. Так, например, частицы менее 2,5 мкм транспортируются в почки, печень, мозг, вызывают повреждение тканей и воспаление [24]. Учитывая, что минимальный размер частиц лунной пыли составляет 0,01–15 мкм, необходимо учитывать механизмы токсических эффектов наночастиц металлов и их оксидов на организм человека [25].

Ингаляционная токсичность наночастиц металлов и их оксидов при изолированном и комбинированном воздействии изучается применительно к

промышленным аэрозольям, образующимся при выполнении сварочных и металлургических работ на производствах в воздухе рабочей зоны [21]. Так, в экспериментах на крысах-самцах было установлено наличие нефротоксического (дегенеративные изменения эпителия извитых канальцев), гепатотоксического (дегенерация гепатоцитов), генотоксического (повышение коэффициента фрагментации геномной ДНК в ПДАФ-тесте на ядродержащих клетках крови) эффектов наночастиц оксидов титана, кремния, алюминия. Суспензию наночастиц животным вводили внутрибрюшинно в концентрации 0,25–0,5 мг/л 3 раза в неделю в течение 6 нед. Исследования субхронической интоксикации изолированного действия наночастиц TiO₂ (0,5 мг на крысу в течение 6 нед) морфологический анализ показали

нефро- и гепатотоксичность оксида титана вследствие высокой растворимости в биологической жидкости (при добавлении к наносuspензии бычьей эмбриональной сыворотки *in vitro*). Субхроническая интоксикация наночастицами Al_2O_3 , SiO_2 , TiO_2 (оксиды состава лунной пыли) вызвала морфометрические изменения токсического повреждения почек и печени и усиленную фрагментацию геномной ДНК, свидетельствуя об органной токсичности комбинированного действия MeO-NH с более высоким эффектом генотоксического действия наночастиц Al_2O_3 по сравнению с SiO_2 и TiO_2 [21].

Установлена суммация биологических эффектов исследуемых химических веществ по показателю потери щеточной каемки эпителия извитых канальцев почек [21].

Тестирование *in vivo* при использовании стандартного протокола Draize (кролики) с воздействием фракции пылевых частиц 50 мкм подтвердило, что лунная пыль с низким содержанием титана вызывает минимальный раздражающий эффект верхних век в течение 1 ч экспозиции, который исчезает в течение 24 ч после воздействия. Наблюдаемое повреждение роговицы не требует использования средств специальной защиты и при появлении эффекта раздражения достаточно использовать полностью экранированные защитные очки [26].

Следует отметить, что в составе лунной пыли титан детектирован в виде металла и в более токсичной окисной фракции. В кислородной среде обитаемых модулей титан будет медленно оседать в зависимости от размера частиц и гравитационных сил, накапливаться и процесс окисления с образованием оксида увеличится, что потребует специальной защиты глаз от химического и/или механического повреждения глаз.

При длительном пребывании на Луне следует принимать во внимание, что в реголитах морских и материковых районов Луны микроэлементы Cr, Ni, Co, Be и большинство лантаноидов содержатся в концентрациях, значительно превышающих концентрации в земных почвах, что необходимо учитывать для обеспечения токсикологической безопасности при длительном пребывании человека на Луне [10, 27, 28]. Микроэлементы Cr, Ni, Co, Be входят в группу веществ, обладающих аллергенным, канцерогенным действием и при накоплении в обитаемых модулях будут потенциальными токсикантами, оказывающими негативное влияние общетоксического действия.

Сравнительная токсикологическая оценка химического состава реголита морских и материковых районов Луны показала, что данные районы отличаются в основном процентным содержанием оксидов кремния, титана, алюминия, железа, магния, кальция и микроэлементного состава, что значимо не влияет на разницу в развитии токсических

эффектов. При этом важной особенностью морского грунта является наличие в нем большого количества металлического железа в нанопазе, повышающего реакционную способность пыли, по сравнению с материковым грунтом [9]. По микроэлементному составу в реголите морских районов больше Ba, Co, Cr – химических веществ 1-го и 2-го классов опасности, присутствуют As, Cd, Be (1-й класс опасности), которые в материковом грунте определены не были, что делает реголит морского типа более токсичным по сравнению с материковым (см. табл. 4).

Южный полюс Луны, как ранее было указано, – это материковый район, следовательно, токсикологическая характеристика грунта будет сравнима с материковой частью других районов. Важной особенностью Южного полюса Луны является наличие в лунной пыли летучих неорганических и органических соединений: сероводорода, аммиака, оксида серы, этилена, углекислого газа, метана, метанола, ртути, относящихся в основном к веществам 3-го и 4-го классов опасности (табл. 5). Токсикологическую значимость имеют пары ртути (1-й класс опасности, резорбтивный эффект) и метанол (3-й класс опасности, поражение зрительного нерва). Кроме того, сероводород, аммиак, оксид серы, метанол обладают резким неприятным запахом, что не исключает развития рефлекторных эффектов. Данные вещества подлежат постоянному мониторингу для определения и контроля их концентраций в среде обитания.

Таким образом, токсические эффекты лунной пыли, независимо от выбранной области посадки космического корабля, определяются в основном комбинированным действием на организм оксидов кремния, титана, алюминия, железа, магния, кальция и микроэлементов, эффект которых будет проявляться при хроническом действии (воспалительные процессы в легких, фиброз, канцерогенные эффекты). Частицы лунной пыли менее 2,5 мкм будут проникать в кровь, задерживаться в органах и тканях, вызывая развитие системных воспалительных процессов. Острое воздействие пыли будет проявляться раздражением верхних дыхательных путей, аллергическими реакциями. Лунный грунт морского типа обладает более высокой реакционной способностью за счет большого количества металлического железа. Особенностью Южного полюса Луны является скопление летучих соединений, что требует подтверждения их в среде обитания и последующего мониторинга их концентраций.

При увеличении длительности выполнения человеком профессиональной деятельности на лунной поверхности пылевые частицы микронного и субмикронного размеров, левитирующие над поверхностью, и загрязнение среды обитания обитаемых модулей мелкодисперсной лунной пылью создают условия для развития токсического риска

Таблица 5

**Токсикологическая характеристика летучих соединений в кратере Кабео,
расположенного вблизи Южного полюса видимой стороны Луны,
по результатам эксперимента LCROSS (Базилевский А.Т., Абдрахимов А.М. и др., 2012)**

Химическое вещество	Концентрация в молекулярных процентах %, принимаемая концентрацию H ₂ O за 100 % (Базилевский А.Т., Абдрахимов А.М. и др., 2012)	Характеристики химических веществ (СанПиН 1.2.3685-21)			
		Агрегатное состояние	Летучесть	Класс опасности	Лимитирующий показатель вредности (ЛПВ)
Hg	–	Пары	Летучее	1	Резорбтивный
H ₂ S	17	Газ	Летучее	4	Общетоксический
NH ₃	6	Пары	Летучее	4	Рефлекторно-резорбтивный
SO ₂	3	Пары	Летучее	3	Рефлекторно-резорбтивный
C ₂ H ₄	3	Газ	Летучее	4	–
CO ₂	2	Газ	Летучее	4	–
CH ₃ OH	1,5	Пары	Летучее	3	Рефлекторно-резорбтивный
CH ₄	0,6	Газ	Летучее	4	–

здоровью человека [10]. Субхронические и хронические действия наночастиц пыли потребуют изучения особенностей токсикокинетики химического и дисперсного составов наноразмерных частиц, зависимости от растворимости в биологических жидкостях и уровней загрязненности среды обитания КА. Поэтому должны быть оценены токсические риски, вызванные воздействием наночастиц лунной пыли, для человека, в том числе при его нахождении на орбитальной станции. По состоянию на 2023 г. не выявлено данных, свидетельствующих о том, что кратковременные контакты (1 нед) с лунной пылью привели к развитию тяжелых фиброзных или смертельных онкологических заболеваний легких у астронавтов программы «Аполлон» [29]. Однако воздействие пыли на организм астронавтов было кратковременным, данные отличаются малой выборкой. Длительное хроническое воздействие лунной пыли на организм требует дальнейшего изучения.

Особенности распределения наноразмерных частиц оксидов металлов в организме человека

Основной путь поступления частиц лунной пыли в организм – ингаляционный, основным органом-мишенью являются легкие. Крупные частицы лунной пыли наносят микротравмы структурам легочной ткани, нервным окончаниям, соединительной ткани, приводя к отеку и механическому повреждению клеток. Первичной реакцией организма на повреждение является активация процессов фагоцитоза. Частицы поглощаются альвеолярными макрофагами и нейтрофилами, препятствуя пене-трации, и выводятся из организма мукоцилиарным транспортом. Более мелкие частицы (менее 1 мкм)

достигают поверхности альвеол, накапливаются в легочной паренхиме, просвете альвеол, клетках эндотелия, соединительной ткани, ткани трахеобронхиальных лимфатических узлов, альвеолярных макрофагах, с частичным их разрушением. Развивается воспаление в легочной ткани и пневмокониоз. Происходит резорбция более мелких частиц (менее 2,5 мкм) в кровоток и распространение в тканях органов (почки, печень, мозг, селезенка, стенки ЖКТ, лимфатические узлы, сердце), которые особенно богаты ретикулоэндотелиальными клетками. При этом в кровь поступают как растворенные наночастицы в виде ионов металлов, так и в виде нерастворенных наночастиц [21]. Установлено, что наночастицы оксида алюминия при ингаляционном поступлении в организм проникают из носовой полости по нервным волокнам в головной мозг [30].

При пероральном поступлении в организм наночастицы оксида титана, оксида алюминия, оксида кремния проникают в кровоток, повреждают яички, печень, почки, селезенку, сердце, головной мозг, накапливаясь в этих органах при длительном воздействии [30–34] (табл. 6).

Элиминация из организма наночастиц происходит через дыхательные пути и легкие мукоцилиарным транспортом, а наночастицы, проникшие в кровь выводятся через мочу и кал (из печени через желчь) [30, 32, 35].

При попадании на кожу частиц лунной пыли возможно ее повреждение за счет высокой скорости вращения пылевых частиц [20]. Проникновение наночастиц металлов и их оксидов через кожу в кровоток в настоящее время не установлено и требует экспериментального подтверждения.

Таблица 6

Токсикокинетика наночастиц оксидов металлов в организме лабораторных животных (по анализу данных литератур)

Химическое вещество	Пути поступления в организм, резорбция	Распределение и накопление	Экскреция	Источник	ПДК (мг/м³) (СанПиН 1.2.3685-21)	
					ПДКр.з. максимально разовая/средне- сменная	ПДКа.в. максимально разовая/ средне-суточная
Оксид кремния	Перорально	Низкая биодоступность (всасываемость)	–	Зайцева Н.В. Землянова М.А., 2014	3/1	–
	Перорально	Яички	–	Azouz R.A., Korany R.M.S., Noshu P.A., 2022		
	Внутрибрюшинно	Почки, печень	–	Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., 2018		
Оксид титана	Ингаляционно, перорально через кожу не проникает	Печень, почки, лимфатическая система, селезенка, сердце, головной мозг. Низкая скорость миграции в систему кровообращения, накопление в органах при длительном действии. Распределение в органах дыхания: носоглотка 1 нм, 90 %; трахеобронхиальная область 1 нм, 10 %; альвеолы 20 нм, 50 %	Выведение с мочой, калом (из печени через желчь)	Ши Х., Магайе Р., Кастрасова В. и др. 2013	-/10	0,5 (ОБУВ а.в.)
	Внутрибрюшинно	Почки, печень	–	Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., 2018		
	Внутрибрюшинно	Миокард	–	Эль-Хуссейни М.А. Эль-Хуссейни, Абдельазиз М. Хусейн, Азза Абдель-Азиз, 2016		
Оксид алюминия	Внутрибрюшинно	Почки, печень	–	Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др., 2018	-/6	-/0,03
	Перорально	Высокая кумуляция в печени и почках	–	Park E.J., Sim J., Kim Y. et al., 2015		
	Ингаляционно	Кумуляция в легких	–	Pauluhn J., 2009		

продолжение таблицы 6

	Ингаляционно, перорально	Проникает в мозг из носовой полости, неравномерное распределение по всем тканям	Выведение с мочой	Yokel R.A., McNamara P.J., 2001 Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М. и др., 2018 г.		
	Перорально	Гиперплазия лимфатических узлов, зоинофильная инфильтрация тканей желудка, повреждение печени, селезенки, гиперплазия костного мозга. Накопление в головном мозге, печени, крови	-			
Оксид железа	Внутрибрюшинно, интратрахеально	Накопление в печени и селезенке, увеличение клеточности бронхо-альвеолярного лаважа	Выведение мукоцилиарным транспортом	Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., 2010	-/6	-/0,04
Оксид алюминия, оксид титана, оксид кремния	Внутрибрюшинно	Аддитивность нефротоксического действия. Субаддитивность гепатотоксического действия. Субаддитивность, супераддитивность генотоксического действия	-	Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др., 2018	-	-

Выводы

1. Химический состав лунного грунта представлен в основном металлами и их оксидами (кремний, титан, алюминий, железо, магний, кальций), а также оксидами Cr, сульфидами, металлическим железом, фосфатами, микроэлементами (Ba, Zn, Sr, Zr, Ag, Au, Co, Be, Sc, Ni и др.), элементами солнечного ветра (водород, гелий, углерод), летучими и нелетучими соединениями (углеводороды (этилен, метан), парами ртути, метанол, сероводород, аммиак, диоксид серы, углекислый газ, вода), концентрации которых зависят от исследуемого района (морской, материковый, Южный полюс Луны).
2. Химический состав материкового грунта отличается от морского более высоким содержанием Ca, Al, Si и низким – Mg и Fe. Для реголита морского типа характерно высокое содержание металлического Fe и Ti, низкое – Ca и Al, определяющих его высокую реакционную способность для живых организмов. Химический состав реголита в районе Южного полюса Луны характеризуется породами материкового типа (АНТ-породы), наличием «холодных ловушек», содержащих воду, летучих и нелетучих органических и неорганических соединений (углеводороды (этилен, метан), пары ртути, метанол, сероводород, аммиак, диоксид серы, углекислый газ), что необходимо учитывать при токсикологической оценке лунного реголита в месте строительства лунной базы.
3. Установлен приоритетный перечень химических веществ, определяющих токсичность лунной пыли независимо от исследуемого района Луны. Основными токсикологически значимыми веществами являются наночастицы свободных металлов и их оксиды – Al_2O_3 , SiO_2 , TiO_2 , CaO, MgO, FeO и микроэлементы.
4. Токсические эффекты лунной пыли определяются основным химическим составом, физико-механическими особенностями частиц (дисперсность, геометрическая форма, растворимость в биологических средах), высокой реакционной способностью на клеточно-молекулярном уровне в виде окислительно-восстановительного дисбаланса, цитолиза тканево-органном уровне в виде нарушения циркуляции крови в тканях легких, головного мозга, печени, почек, определяя патогенетическую предрасположенность к развитию воспалительных процессов в легких, фиброза, канцерогенных эффектов, иммунопатологических состояний, системных воспалительных процессов при хроническом воздействии.
5. Биораспределение наноразмерных частиц в органах и тканях, повреждение органов-мишеней, растворимость в биологических жидкостях, кумуляция, выведение зависят от физических и химических свойств металлов и их оксидов как основных

токсикологически значимых компонентов лунной пыли.

6. При выполнении лунных миссий в целях сохранения здоровья космонавтов важно организовать постоянный контроль загрязнения среды их обитания лунной пылью и токсикологически значимыми химическими веществами, а также предусмотреть создание средств очистки воздушной среды в космическом аппарате и местах размещения космонавтов на Луне.

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

Список литературы

1. Гусев А.В., Косов А.С., Ханада Х. и др. 60 лет исследования Луны космическими аппаратами: спин-орбитальная динамика Луны и современные технологии РСДБ и лазерной локации лунных радиооптических маяков для Чанге-5/6, Луна-25/26/27 миссий // Труды LIV чтений К.Э. Циолковского. Калуга, 2019. С. 104–122.
2. Gusev A.V., Kosov A.S., Khanada Kh. et al. 60 years of lunar exploration by spacecraft: spin-orbit dynamics of the Moon and modern technologies of VLBI and laser ranging of lunar radio-optical beacons for Chang'e-5/6, Luna-25/26/27 missions // Trudy LIV chteniy K.E. Tsiolkovskogo. Kaluga, 2019. P. 104–122.
3. Базилевский А.Т., Абдрахимов А.М., Дорофеева В.А. Вода и другие летучие на Луне (обзор) // Астрономический вестник. 2012. Т. 46. № 2. С. 99–118.
4. Bazilevskiy A.T., Abdrakhimov A.M., Dorofeeva V.A. Water and other volatiles on the Moon (review) // Astronomicheskii vestnik. 2012. V. 46. № 2. P. 99–118.
5. Кустов В.В., Белкин В.И., Кругликов Г.Г. Биологические эффекты лунного грунта // Проблемы космической биологии. 1989. Л., Т. 61.
6. Kustov V.V., Belkin V.I., Kruglikov G.G. Biological effects of lunar soil // Problems of space biology. 1989. Leningrad, V. 61.
7. Флоренский К.П., Иванов А.В., Тарасов Л.С. и др. Морфология и типы частиц образца реголита из Моря Изобилия // Лунный грунт из Моря Изобилия. 1974.
8. Florenskiy K.P., Ivanov A.V., Tarasov L.S. et al. Morphology and particle types of the regolith sample from Mare Fertility // Lunar soil from Mare Fertility. 1974.
9. Макеев А.Б., Брянцининова Н.И. Типоморфизм породообразующих минералов лунного реголита, станций Луна-16, -20, -24, сравнение море – континент – море // Георесурсы. 2021. Т. 23. № 1. С. 94–105.
10. Makeev A.B., Bryanchaninova N.I. Typomorphism of rock-forming minerals of the lunar regolith, stations Luna-16, -20, -24, comparison sea – continent – sea // Georesursy. 2021. V. 23. № 1. P. 94–105.
11. Демидова С.И., Назаров М.А., Лоренц К.А. и др. Химический состав лунных метеоритов и вещества лунной коры // Петрология. 2007. Т. 15. № 4. С. 416–437.
12. Demidova S.I., Nazarov M.A., Lorents K.A. et al. Chemical composition of lunar meteorites and lunar crust matter // Petrologiya. 2007. V. 15. № 4. P. 416–437.
13. Ian A. Lunar resources: A Review // Progress in Physical Geography Earth and Environment. 2015. V. 39 (2). P. 137–167. DOI: 10.1177/0309133314567585.
14. Викторов С.В., Чесноков В.И. Химия лунного грунта. М., 1978.
15. Viktorov S.V., Chesnokov V.I. Chemistry of lunar soil. Moscow, 1978.
16. Баринов В.А., Ушаков И.Б. Токсикология лунной пыли в аспекте возможной профессиональной патологии космонавтов – участников экспедиции на Луну // Медицина труда и промышленная экология. 2022. Т. 62 (2). С. 72–90.
17. Barinov V.A., Ushakov I.B. Toxicology of lunar dust in the aspect of possible professional pathology of astronauts – participants of the expedition to the Moon // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2022. V. 62 (2). P. 72–90.
18. Гавришин А.И., Иванов И.В. Факторы потенциальной опасности микроэлементного состава реголита для здоровья будущих колонистов на Луне // Авиакосм. и экол. мед. 2022. Т. 56. № 1. С. 14–25.
19. Gavrishin A.I., Ivanov I.V. Potential hazard factors of microelement composition of regolith for health of future colonists on the Moon // Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina. 2022. V. 56. № 1. P. 14–25.
20. Митрофанов И.Г., Зеленый Л.М., Третьяков В.И. Луна-25: первая полярная миссия на Луну // Астрономический вестник. 2021. Т. 55. № 6. С. 497–508.
21. Mitrofanov I.G., Zeleny`j L.M., Tret`yakov V.I. Luna-25: the first polar mission to the Moon // Astronomicheskii vestnik. 2021. V. 55. № 6. P. 497–508.
22. Шевченко В.В., Чикмачев В.И., Пугачева С.Г. Структура лунного бассейна Южный полюс – Эйткен // Астрономический вестник. 2007. Т. 41. № 6. С. 483–499.
23. Shevchenko V.V., Chikmachev V.I., Pugacheva S.G. Structure of the lunar basin South Pole – Aitken // Astronomicheskii vestnik. 2007. V. 41. № 6. P. 483–499.
24. Пугачева С.Г., Феоктистова Е.А., Шевченко В.В. Китайский зонд «Чанъэ-4» в районе Южного полюса Луны // Образование и право. 2020. № 9. С. 296–301.
25. Pugacheva S.G., Feoktistova E.A., Shevchenko V.V. China's Chang'e-4 probe near the Moon's South Pole // Obrazovanie i pravo. 2020. № 9. P. 296–301.
26. Chen Yang et al. Comprehensive mapping of lunar surface chemistry by adding Chang'e-5 samples with deep learning // J. Nat. Communications. 2023. V. 14 (1). P. 1–10.
27. Shuangshuang W. et al. Global inversion of lunar surface oxides by adding Chang'e-5 samples // Remote Sens. 2024. V. 16 (10). e1812. DOI: 10.3390/rs16101812.
28. Prettyman T.H., Hagerty J.J., Elphic R.C. et al. Elemental composition of the lunar surface: analysis of gamma ray spectroscopy data from lunar prospector // J. Geophys. Res. Planets. 2006. V. 111. e12007.
29. Иванов И.В., Баринов В.А., Гавришин А.И. Перспективы создания симуляторов лунной пыли для проведения исследований по обеспечению

токсикологической безопасности участников экспедиций на Луну // Матер. XLVII академических чтений по космонавтике. М., 2023. Т. 4. С. 167–169.

Ivanov I.V., Barinov V.A., Gavrishin A.I. Prospects for the creation of lunar dust simulator for conducting research to ensure the toxicological safety of participants of expeditions to the moon // Pr. of the XLVII academic readings on cosmonautics. Moscow, 2023. V. 4. P. 167–169.

18. Каспранский Р.Р., Баринов В.А. О симуляторах лунной пыли, пригодных для проведения медико-биологических исследований // Матер. XVIII конф. по космической биологии и авиакосмической медицине с междунар. участием. М., 2023. С. 188–190.

Kaspranskiy R.R., Barinov V.A. On lunar dust simulants suitable for conducting biomedical research // Pr. of the XVIII conference on space biology and aerospace medicine with international participation. Moscow, 2023. P. 188–190.

19. Зеленый Л.М., Захаров А.В. Загадки лунной пыли // Русский космос. 2022. № 2. С. 42–49.

Zeleny L.M., Zakharov A.V. Mysteries of Moon dust // Russian space. 2022. № 2. P. 42–49.

20. Зеленый Л.М., Захаров А.В., Кузнецов И.А. и др. Лунная пыль как фактор риска при исследовании Луны // Вестник РАН. 2021. Т. 91. № 11. С. 1063–1073.

Zeleny L.M., Zakharov A.V., Kuznetsov I.A. et al. Moon dust as a risk factor in lunar exploration // Vestnik RAN. 2021. V. 91. № 11. P. 1063–1073.

21. Минигалиева И.А., Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. и др. Сравнительная и комбинированная токсичность наночастиц оксидов алюминия, титана и кремния и ее ослабление комплексом биопротекторов // Токсикол. вестник. 2018. № 2 (149). С. 18–27.

Minigalieva I.A., Katsnelson B.A., Privalova L.I. et al. Comparative and combined toxicity of nanoparticles of aluminum, titanium and silicon oxides and its attenuation by a complex of bioprotectors // Toksikologicheskii vestnik. 2018. № 2 (149). P. 18–27.

22. Gakis G.P., Aviziotis I.G., Charitidis C.A. Metal and metal oxide nanoparticle toxicity: moving towards a more holistic structure–activity approach // Environ. Sci.: Nano. 2023. V. 10. P. 761–780. DOI: 10.1039/D2EN00897A.

23. Величковский Б.Т., Кругликов Г.Г. Дискуссионные вопросы о влиянии частиц нанометрового диапазона на органы дыхания // Пульмонология. 2011. № 3. С. 5–8. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-5-8>.

Velichkovskiy B.T., Kruglikov G.G. Controversial issues on the impact of nanometer-sized particles on the respiratory system // Pulmonologiya. 2011. № 3. P. 5–8. URL: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-5-8>.

24. Hameed S., Pan K., Su W. et al. Label-free detection and quantification of ultrafine particulate matter in lung and heart of mouse and evaluation of tissue injury // Part. Fibre Toxicol. 2022. V. 19. P. 51. URL: <https://doi.org/10.1186/s12989-022-00493-8>.

25. Захаров А.В., Зеленый Л.М., Попель С.И. Лунная пыль – свойства, потенциальная опасность // Астрономический вестник. 2020. Т. 54. № 6. С. 483–507.

Zakharov A.V., Zeleny L.M., Popel' S.I. Moon dust – properties, potential danger // Astronomicheskii vestnik. 2020. V. 54. № 6. P. 483–507.

26. Meyers V.E., Garcia H.D., Monds K. et al. Ocular toxicity of authentic lunar dust // BMC Ophthalmol. 2012. V. 12. № 26. P. 26–33.

27. Гавришин А.И. Качество химического состава реголита и его влияние на условия освоения горных материковых районов Луны // Успехи современного естествознания. 2022. № 11. С. 113–117.

Gavrishin A.I. The quality of the chemical composition of regolith and its influence on the conditions for the development of mountainous continental regions of the Moon // Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2022. № 11. P. 113–117.

28. Гавришин А.И., Иванов И.В. О влиянии микроэлементного состава реголитов на безопасность труда космонавтов на Луне // Медицина труда и промышленная экология. 2023. Т. 63. № 2. С. 78–87.

Gavrishin A.I., Ivanov I.V. On the influence of the trace element composition of regoliths on the labor safety of astronauts on the Moon // Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2023. V. 63. № 2. P. 78–87.

29. Каспранский Р.Р., Баринов В.А., Ушаков И.Б., Баринов В.В. Лунная пыль и продолжительность жизни астронавтов программы «Аполлон» (анализ доступных сведений) // Матер. XVIII конф. по космической биологии и авиакосм. медицине с междунар. участием. М., 2023. С. 190–193.

Kaspranskiy R.R., Barinov V.A., Ushakov I.B., Barinov V.V. Lunar dust and the life expectancy of the astronauts of the program «Apollo» (analysis of available information) // Pr. of the XVIII conference on space biology and aerospace medicine with international participation. Moscow, 2023. P. 190–193.

30. Yokel R.A., McNamara P.J. Aluminium toxicokinetics: an updated minireview // Pharmacol. Toxicol. 2001. V. 88 (4). P. 159–67. DOI: 10.1034/j.1600-0773.2001.d01-98.x.

31. Azouz R.A., Korany R.M.S., Noshay P.A. Silica nanoparticle-induced reproductive toxicity in male albino rats via testicular apoptosis and oxidative stress // Biol. Trace Elem. Res. 2023. V. 201 (4). P. 1816–1824. DOI: 10.1007/s12011-022-03280-w.

32. Ши Х., Магайе Р., Кастранова В. и др. Наночастицы диоксида титана: обзор текущих токсикологических данных // Fibre Toxicol. 2013. Т. 10. С. 15.

Shi X., Magaye R., Kastranova V. et al. Titanium dioxide nanoparticles: a review of current toxicological data // Fibre Toxicol. 2013. V. 10. P. 15.

33. Park E.-J., Sim J., Kim Y. et al. A 13-week repeated-dose oral toxicity and bioaccumulation of aluminum oxide nanoparticles in mice // Arch. Toxicol. 2015. V. 89 (3). P. 371–379. DOI: 10.1007/s00204-014-1256-0.

34. Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М. и др. Исследование и оценка острой токсичности и кумулятивных свойств нанодисперсного оксида алюминия при пероральном поступлении // Вестник Перм. ун-та. 2018. Вып. 3. С. 313–317.

Zemlyanova M.A., Stepankov M.S., Ignatova A.M. et al. Study and evaluation of acute toxicity and cumulative properties of nanodispersed aluminum oxide upon oral administration // Vestnik Permskogo universiteta. 2018. Is. 3. P. 313–317.

35. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И. Экспериментальные данные к оценке пульмонотоксичности и резорбтивной токсичности частиц магнетита (Fe_3O_4) нано- и микрометрового диапазонов // Токсикол. вестник. 2010. № 2. С. 17–23.

Katsnelson B.A., Privalova L.I. Experimental data for assessing pulmonary toxicity and resorptive toxicity of magnetite particles (Fe_3O_4) of nano- and micrometer ranges // Toksikologicheskiy vestnik. 2010. № 2. P. 17–23.

36. СанПиН 1.2.3685-21. Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания. М., 2021.

SanPiN 1.2.3685-21. Hygienic standards and requirements for ensuring safety and (or) harmlessness of environmental factors for humans. Moscow, 2021.

Поступила. 07.10.2024

TOXICO-GYHIENIC ASSESSMENT OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF MOON SOIL SAMPLES GATHERED IN MARINE AND LAND REGIONS

Barantseva M.Yu., Mukhamedieva L.N., Ozerov D.S., Pakhomova A.A., Lashukov P.V.

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

High reactivity of the Moon's nano dust that is capable to penetrate through protective bio-barriers and accumulate in organs will pose a toxic risk to the human health in both short- and long-term (for months or years) missions to the Moon through contact.

The degree of toxic effects will depend on chemical composition of the dust, physical and chemical properties of particles (powder, geometry, adhesion, solubility in bio-media). Toxicological investigations of dust components are usually performed with imitators. Bio-effect is assessed by one of the most toxic components and various concentrations of compounds. This means that systematization of the data about dust (regolith) chemical composition is required to optimize the composition of imitators and develop a priority list of components that can be used for setting hygienic regulations in case of dust inhalation inside a pressurized module.

The paper presents systematization and comparative analysis of research data on chemical composition of the dust (regolith) samples from various Moon regions in context of defining the priority list, setting hygienic regulations and developing methods of contact prevention.

Key words: Moon dust (regolith), toxicity, priority list of chemical components.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 41–54.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ОБЩЕТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 159.9:629.7, 629.78.07:159.9

ДИНАМИКА ОБЩЕНИЯ ЭКИПАЖА И ЦУП В ЭКСПЕРИМЕНТАХ С МОДЕЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ 120- И 240 СУТОК (ЭКСПЕРИМЕНТЫ SIRIUS-19 И SIRIUS-21)

Суполкина Н.С.¹, Швед Д.М.¹, Юсупова А.К.¹, Носовский А.М.¹, Канаева Т.Р.², Гущин В.И.¹

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

²Медицинский институт Российского университета дружбы народов, Москва

E-mail: natalyasupolkina@yandex.ru

Представленные в статье результаты исследования особенностей коммуникативного поведения экипажа в экспериментах со 120- и 240-суточной изоляцией пополняют многолетний опыт анализа содержания переговоров в замкнутом контуре «экипаж – Центр управления полетами (ЦУП)» в изоляционных экспериментах, моделирующих полеты в космос. Полученные данные подтверждают выявленную ранее взаимосвязь рабочей нагрузки и особенностей общения экипажа с ЦУП. Вместе с тем описано влияние на структуру общения экипажа таких факторов, как длительность и качество подготовки, а также сплоченности экипажа.

Ключевые слова: модельный изоляционный эксперимент, контент-анализ, общение экипажа и ЦУП, отбор экипажа, рабочая нагрузка.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 55–62.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-55-62

Начиная с 1994 г. по настоящее время на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН проводятся модельные эксперименты с гермокамерной изоляцией: HUBES-94, ECOPSY-95, SFINCSS-99, «Марс-150», «Марс-500», серия экспериментов SIRIUS [1]. В данных экспериментах, в частности, изучается влияние моделируемых факторов космических полетов на состояние психоэмоционального здоровья экипажей, которое рассматривается в контексте переживания стресса, копинг-стратегий, психологической устойчивости и адаптации [2]. Показано, что факторы, моделируемые даже в краткосрочных гермокамерных экспериментах, могут оказывать существенное воздействие на комплекс психофизиологических и поведенческих показателей у обследуемых [3, 4]. Применение и развитие метода контент-анализа (КА) переговоров экспериментальных экипажей и Центра управления полетов (ЦУП) в ряде изоляционных исследований дало возможность сформировать и научно обосновать перечень содержательных характеристик общения, изучаемых для оценки

психофизиологического состояния, поведения и совместной деятельности коммуникантов [5].

С помощью КА в экспериментах был выделен ряд специфических феноменов общения изолированных экипажей с внешними абонентами – «психологическое закрывание и автономизация», «перенос (трансфер) эмоций» экипажа на ЦУП [6, 7], характерных для процесса адаптации к неблагоприятным условиям моделируемого космического полета [8]. Следует отметить, что анализ коммуникации (например, отчетов или дневниковых записей) экипажа применяется и в зарубежных модельных и космических экспериментах, в том числе для оценки эмоционального состояния и работоспособности членов экипажа [3], а также для анализа коммуникации «экипаж – ЦУП» с точки зрения функций социально-психологической поддержки [9].

В предыдущих экспериментах экипаж в течение изоляции снижал свою внешнюю коммуникативную активность: количество и длина сообщений, отправляемых ЦУПу, существенно уменьшались к концу моделируемой миссии [10]. Изменялась также структура общения: в сообщениях экипажа снижалось число просьб и требований, выражения потребностей. В целом в ходе адаптации к длительной изоляции на фоне задержки связи экипаж, как правило, становился все более автономным, независимым от ЦУП, вплоть до проявлений конфронтации. С другой стороны, автономизирующиеся экипажи в большей степени полагались на собственные ресурсы и чаще проявляли инициативу.

Ключевым фактором, который мог привести к развитию подобных негативных тенденций в информационном обмене, можно считать так называемый феномен «отрыва» [6, 7], обусловленный моделируемой в эксперименте «Марс-500» и экспериментах серии SIRIUS задержкой связи с ЦУП. Как указывали в своих работах И.Б. Ушаков и соавт. [8, 11], «...отсутствие возможности сразу получить подкрепление своего мнения, удовлетворение

потребности, связанной с информационным дефицитом, приводит к размыканию информационного контура "экипаж – ЦУП". Феномен «отрыва» был показан и в зарубежных изоляционных экспериментах [12]. Задержка связи на фоне острого периода адаптации к условиям эксперимента вызывала у экипажей растущее чувство неудовлетворенности контактом, чувство непонимания их потребностей внешними абонентами, что и сопровождалось ростом доли высказываний с аффективно-коммуникативной функцией и функцией социальной регуляции [8, 10].

Были выявлены значимые эффекты ключевых событий эксперимента (таких как моделирование высадки на поверхность планеты, нештатные ситуации, смена этапов моделируемой экспедиции), влияющих на фоне сенсорной и социальной депривации и монотонии как на общий объем коммуникации членов экипажа, так и на его структуру (соотношение различных функций общения и копинг-стратегий). Кроме того, обнаружены различия в использовании копинг-стратегий между гендерными подгруппами в экипажах экспериментов SIRIUS-17 и SIRIUS-19 [10]. Гендерные различия в копинг-стратегиях ранее были неоднократно показаны в изоляционных экспериментах [13, 14], однако в SIRIUS-17 могут быть также отнесены к влиянию разницы в возрасте и профессиональном опыте между мужскими и женскими подгруппами в данном исследовании.

Применение аналогичного подхода при анализе общения с ЦУП космических экипажей на российском сегменте Международной космической станции (МКС) позволило выявить существенные отличия [15], предположительно связанные как с наличием реальной угрозы жизни и здоровью, а также высокими рабочими нагрузками во время космического полета, так и с более тщательным отбором и подготовкой космонавтов по сравнению с членами экипажей модельных экспериментов. Поэтому проведение параллелей между результатами наземных и бортовых исследований остается затруднительным.

Нашим исходным предположением было то, что в экспериментах с 120-суточной изоляцией SIRIUS-19 и с 240-суточной изоляцией SIRIUS-21 динамика коммуникативного взаимодействия экипажа и ЦУП будет в целом схожа с наблюдавшейся в предыдущих гермокамерных изоляциях. Однако уже на начальных этапах данного 240-суточного эксперимента стали очевидны его существенные отличия.

Гипотеза данного исследования состоит в том, что сокращение численности экипажа на раннем этапе эксперимента SIRIUS-21, а также специфика отбора и подготовки экипажа могли значимо повлиять на его коммуникативное поведение.

Методика

Характеристика изоляционных исследований и выборки

В серии наземных экспериментов SIRIUS ставилась цель изучить работоспособность человека в специально моделируемых условиях изоляции, провести исследования по программе МКС, а также выявить потенциальные риски сверхдлительных космических полетов.

Изоляционный эксперимент SIRIUS-19 продолжительностью 120 сут проводился на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН в 2019 г. Цель эксперимента – изучение механизмов адаптации организма человека к условиям изоляции в гермообъекте с искусственной средой обитания, имитирующей космический полет с разработкой и апробацией различных средств профилактики негативного действия комплекса изоляционных факторов. События моделируемой миссии включали в себя полет на Луну – перелет, облет с поиском места прилунения; прилунение 4 членов экипажа для проведения операций на поверхности; пребывание на орбите Луны (с использованием технологий виртуальной реальности) и дистанционное управление луноходами; возвращение.

В эксперименте принимали участие 6 человек: 3 женщины в возрасте от 29 до 35 лет и 3 мужчин в возрасте от 31 до 45 лет, в том числе 4 россиянина и 2 гражданина США.

Изоляционный эксперимент SIRIUS-21 продолжительностью 240 сут проводился на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН в 2021–2022 гг. Цели и сценарий эксперимента были в целом аналогичны предыдущему. Сценарий эксперимента включал тестирование технологий моделирования напланетной внекорабельной деятельности, комбинирующих использование виртуальной реальности и систем адаптивного обезвешивания (использующих снабженные сервомоторами подвесы для тела человека или его сегментов) для имитации деятельности на поверхности Луны на фоне гипогравитации.

В эксперименте приняли участие 6 человек: 3 женщины в возрасте от 29 до 32 лет и 3 мужчин в возрасте от 31 до 43 лет, в том числе 3 россиянина, 2 гражданина США и 1 гражданин ОАЭ. После 1 мес изоляции 1 из участниц (30 лет) выбыла.

Ежедневная циклограмма каждого эксперимента включала рабочую зону с 8.00 до 23.00 и зону отдыха продолжительностью 8 ч. Утром перед началом рабочего дня и вечером после его завершения каждый участник выходил на связь для записи ежедневных планировочных конференций (Daily planning conference – DPC).

В обоих экспериментах применялась методика КА переговоров экипажа с ЦУП-НЭК («Центр управления полетом» Наземного экспериментального комплекса) по штатным каналам связи. Переговоры

Категории контент-анализа в контексте функций коммуникации по Б.Ф. Ломову

Категории по эффективности коммуникации	Категории по функциям коммуникации		
	Информационно-коммуникативная	Регуляционно-коммуникативная	Аффективно-коммуникативная
Эффективные / Адаптивные	Инициатива. Планирование	Принятие ответственности. Доверие. Поддержка	Юмор (позитивный). Самоконтроль. Позитивная переоценка. Положительные эмоции
Нейтральные	Информирование. Проблема. Усилия. Запрос / Требование. Время. Когнитивная нагрузка. Поиски. Поломка	Поиск поддержки. Подчинение	
Неэффективные / Деадаптивные	Избегание. Претензии	Конфронтация. Недоверие. Перекалывание ответственности. Самооправдания	Дистанцирование. Отрицательные эмоции. Сарказм

были представлены в формате стенограмм, в которых мы исследовали утренние и вечерние ДРС.

Методика контент-анализа

Применялась методика КА, разработанная для космического эксперимента [15]. Методический подход базировался на регистрации в содержании речи: а) проявлений стратегий совладания со стрессом (копинг-стратегий), согласно модели Lasarus – Folkman [16] с модификациями P. Suedfeld [17]; б) функций коммуникации по Б.Ф. Ломову [18]; в) других категорий, касающихся различных аспектов жизнедеятельности в полете или изоляции. Категории также классифицировались по принципу влияния на эффективность общения (таблица).

Статистическая обработка

Впервые массив данных был разделен по 2 основаниям: 1) по четвертям эксперимента (изоляция); 2) на основании степени напряженности рабочей нагрузки: дни со стандартной рабочей нагрузкой и дни с повышенной рабочей нагрузкой. Аналогичный подход был применен при анализе данных КА в бортовом эксперименте «Контент» [15].

Учитывая меньший по сравнению с космическим экспериментом «Контент» объем данных, для проверки гипотезы о влиянии на динамику общения экипажа таких переменных, как четверти эксперимента и рабочая нагрузка, данные экспериментов SIRIUS-19 и SIRIUS-21 были обработаны с применением метода Шапиро – Уилка, критериев Левена (Ливиня) и Манна – Уитни. Использовался программный пакет Statistica 13.

Результаты и обсуждение

Структура общения экипажа в контуре «борт – Земля» в экспериментах SIRIUS-19 и SIRIUS-21

В 1-й месяц эксперимента SIRIUS-19 отмечалось низкое число высказываний, которые относились к функции информирования. Максимум высказываний с этой функцией общения отмечался во 2-й месяц, а по мере нахождения в изоляции выявилось снижение информирования экипажем специалистов внешнего контура (рис. 1, А).

В 1-й четверти эксперимента SIRIUS-21 также отмечался минимум высказываний, относящихся к информативно-регуляционной функции, как и в предыдущем эксперименте SIRIUS. Во 2-й и последующих четвертях динамика имела противоположный характер, объем информирования возрастал по мере приближения окончания изоляции (см. рис. 1, Б).

В эксперименте SIRIUS-19 наибольшее количество высказываний, направленных на регуляцию социального взаимодействия, относилось к 1-й четверти эксперимента, далее происходило снижение числа высказываний с этой функцией общения (рис. 2, А).

В 1-й четверти эксперимента SIRIUS-21, наоборот, выявилась наименьшая доля высказываний с социально-регулятивной функцией, затем динамика по четвертям совпадала с экспериментом SIRIUS-19, было выявлено снижение количества высказываний с социально-регулятивной функцией общения (см. рис. 2, Б).

В 1-ю четверть изоляции в рамках эксперимента SIRIUS-19 была выявлена самая высокая частота эмоционально окрашенных (эмотивных)

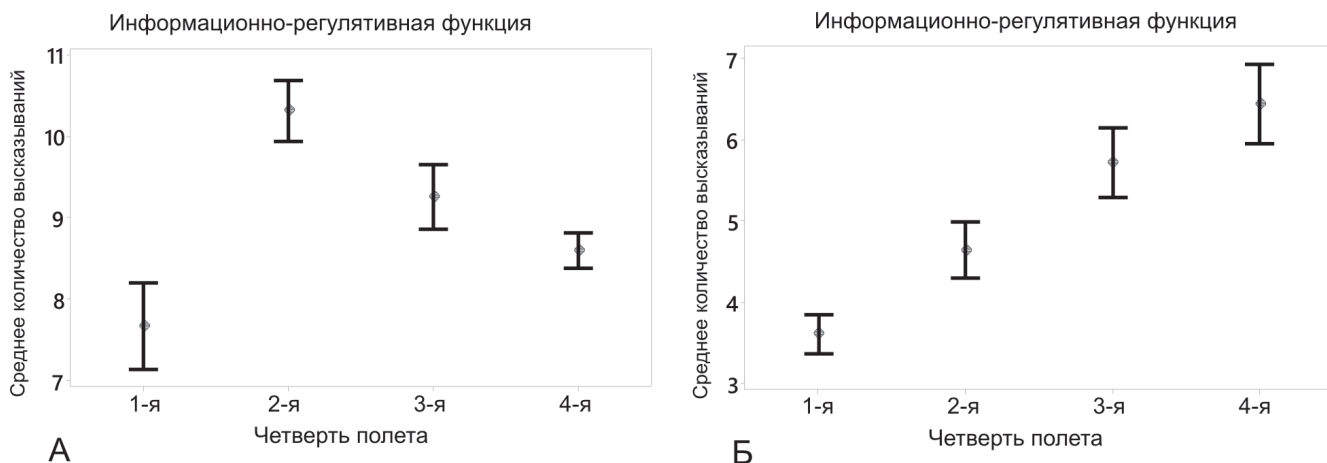


Рис. 1. Результаты контент-анализа в экспериментах: А – динамика числа высказываний с функцией информирования в эксперименте SIRIUS-19 ($p < 0,05$); Б – динамика числа высказываний с функцией информирования в эксперименте SIRIUS-21 ($p < 0,05$)

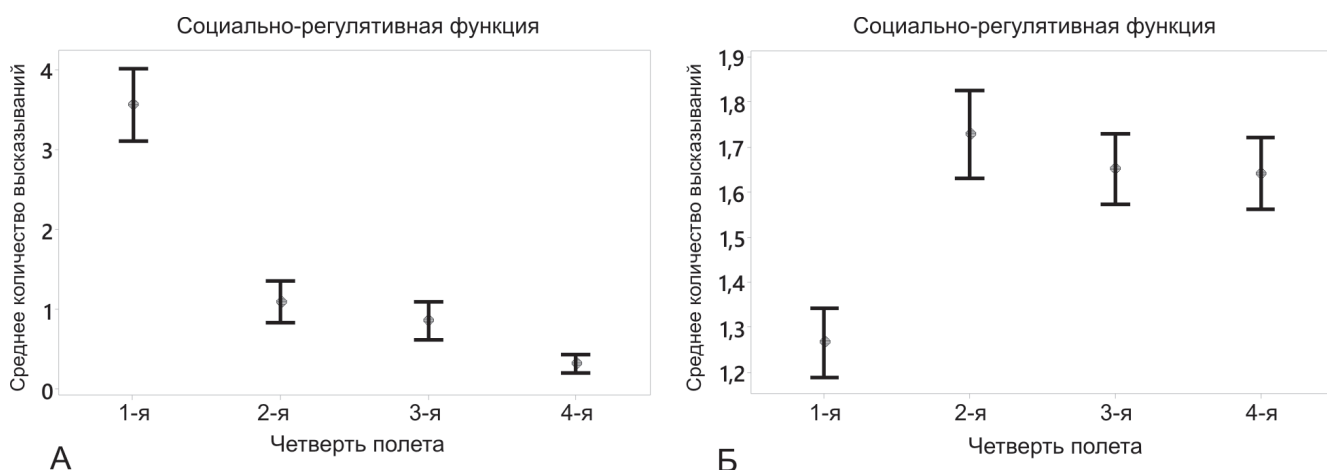


Рис. 2. Результаты контент-анализа в экспериментах: А – динамика числа высказываний с функцией социальной регуляции в эксперименте SIRIUS-19 ($p < 0,05$); Б – динамика числа высказываний с функцией социальной регуляции в эксперименте SIRIUS-21 ($p < 0,05$)

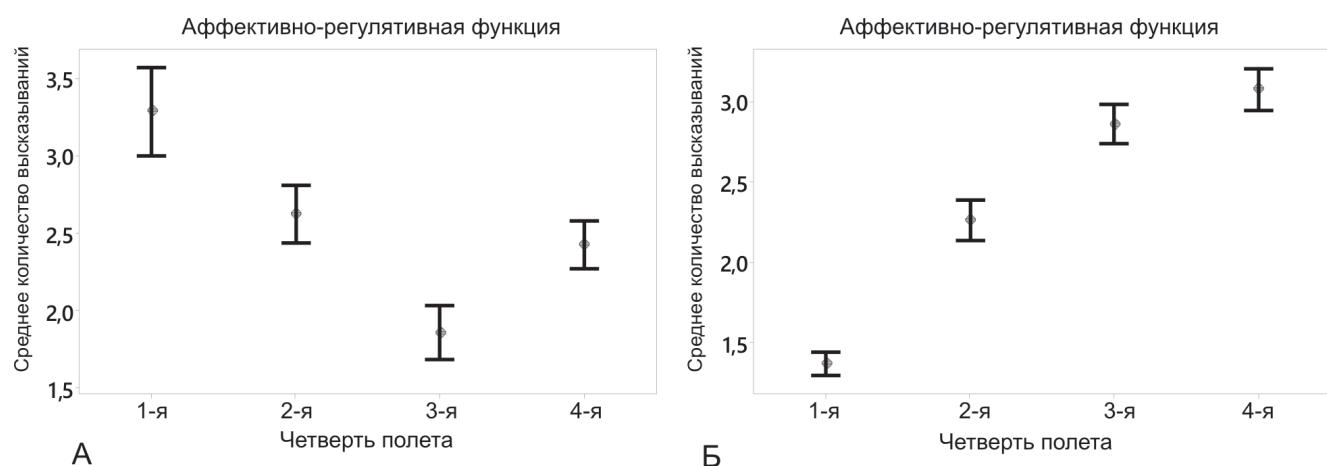


Рис. 3. Результаты контент-анализа в экспериментах: А – динамика числа эмоционально окрашенных высказываний в эксперименте SIRIUS-19 ($p < 0,05$); Б – динамика числа эмоционально окрашенных высказываний в эксперименте SIRIUS-21 ($p < 0,05$)

высказываний по сравнению с другими этапами эксперимента. Однако в целом количество высказываний эмоционального содержания к концу эксперимента также снижалось, за исключением последнего месяца, когда имело место не резко выраженное их возрастание (рис. 3, А).

В эксперименте SIRIUS-21 минимальное количество аффективно окрашенных высказываний отмечалось в 1-й четверти, к концу эксперимента их количество значимо возрастало.

Таким образом, в 4-месячной изоляции в целом происходило существенное снижение объема общения экипажа с ЦУП, за исключением 1-го месяца, когда отмечалось большое количество высказываний с функцией социальной и аффективной регуляции. В 8-месячной изоляции имела противоположная тенденция: более выраженное возрастание объема информирования и эмоционально окрашенных высказываний на протяжении всей изоляции. Вместе с тем во 2-й месяц изоляции наблюдалось возрастание числа высказываний с функцией социальной регуляции, которое затем незначительно снижалось.

Общение экипажа в дни со стандартной и повышенной рабочими нагрузками

В эксперименте SIRIUS-19 структура общения экипажа и специалистов внешнего контура (ЦУП-НЭК) зависела от степени рабочей нагрузки. В дни с высокой рабочей нагрузкой, а именно с моделируемыми нештатными ситуациями, ночными стыковками, а также в период моделируемой высадки на планету, отмечалось возрастание количества высказываний, выполняющих все 3 функции общения: аффективно-регулятивную, информационно-регулятивную и социально-регулятивную (рис. 4).

В эксперименте SIRIUS-21 удалось выявить значимое возрастание объема общения с аффективно-регулятивной функцией в дни с повышенной рабочей нагрузкой (рис. 5). Для высказываний с социально-регулятивной и информационно-регулятивной функциями мы получили данные, на основании которых невозможно утверждать о наличии или отсутствии разницы в объеме общения.

Данные SIRIUS-19, эксперимента по моделированию длительного автономного полета к планете международного гендерно-смешанного экипажа, в целом подтвердили ранее выявленную в серии исследований с длительной гермокамерной изоляцией, включая эксперимент «Марс-500» [8], тенденцию «психологического закрывания и автономизации», проявляющуюся в коммуникации с ЦУП в постепенном общем снижении объема общения, снижении доли эмоциональных высказываний, а также в сужении спектра обсуждаемых тем. Иными словами, общения с ЦУП в ходе длительной изоляции становились все более короткими, сухими и формальными.



Рис. 4. Сравнение содержания общения (по 3 функциям коммуникации) в дни с обычной и интенсивной рабочими нагрузками ($p < 0,05$) в эксперименте SIRIUS-19

Тем удивительнее, что в эксперименте SIRIUS-21, внешне отличающемся от SIRIUS-19 лишь большей продолжительностью, по мере продолжения изоляции отмечалось увеличение объема информирования и аффективно окрашенных сообщений. В отличие от результатов экспериментов «Марс-500», SIRIUS-19 и других модельных экспериментов

[8, 10], особенностью общения экипажа эксперимента SIRIUS-21 явилось доминирование в 1-й месяц изоляции эмоционально окрашенных высказываний с функцией социальной регуляции, а не высказываний с функцией информирования. Во 2-й месяц изоляции резко возросло число высказываний с

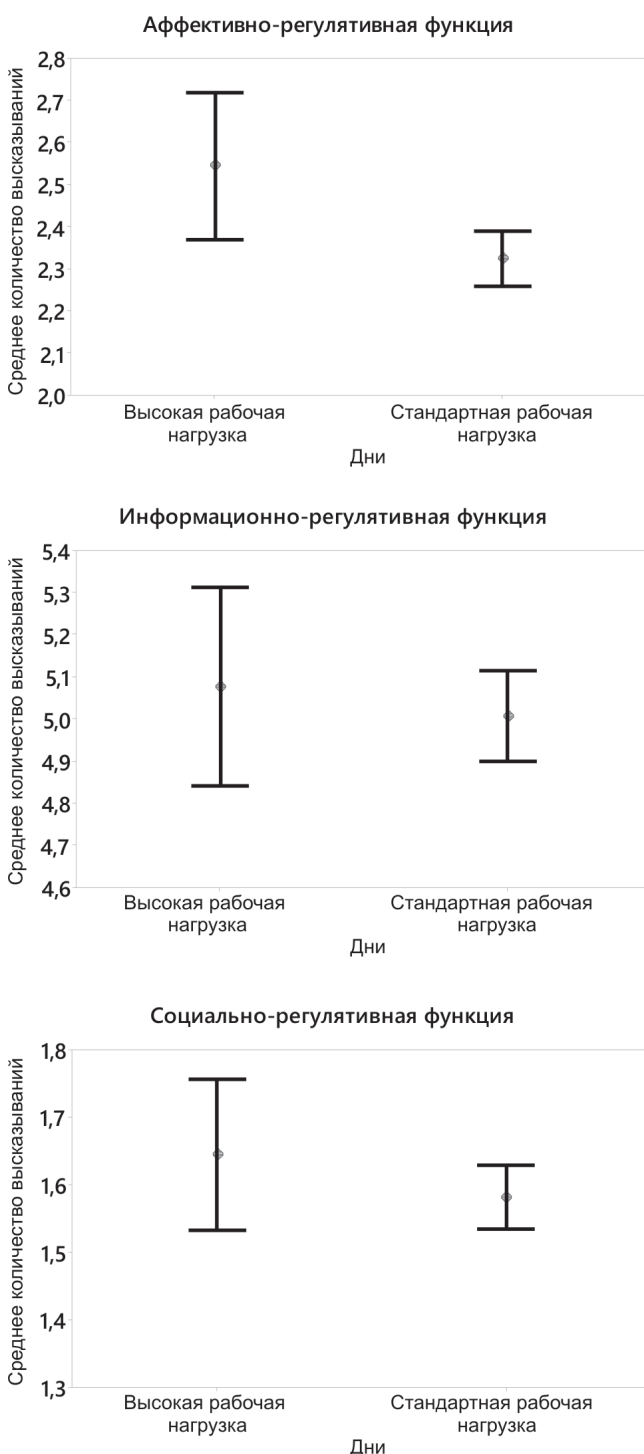


Рис. 5. Сравнение содержания общения (по 3 функциям коммуникации) в дни с обычной и интенсивной рабочими нагрузками ($p < 0,05$) в эксперименте SIRIUS-21

функцией социальной регуляции (что могло свидетельствовать о росте конфликтной напряженности), которое оставалось после этого относительно неизменными до конца экспедиции. Ранее было показано, что в замкнутом контуре общения «экипаж – ЦУП» конфликтная напряженность внутри экипажа может снижаться за счет переноса («трансфера») негативных эмоций на специалистов внешнего контура. Этот феномен отмечается как в космическом полете, так в модельных изоляционных экспериментах [6, 7]. Таким образом, в 1-й четверти 8-месячной изоляции международный экипаж в большей степени обменивался с ЦУП своими переживаниями и проявлял конфликтную напряженность. При этом обмен содержательной информацией в это время осуществлялся в меньшей степени.

В дальнейшем, начиная со 2-й четверти, содержание общения экспериментального экипажа и ЦУП-НЭК характеризовалось такой же динамикой как в «Марс-500» и SIRIUS-19, т. е. аффективные и социально-регулятивные компоненты в общении снизились при возрастании доли информирования.

Сохранение у экипажа достаточно высокой потребности общения со специалистами внешнего контура в течение 8-месячной изоляции может быть обусловлено прежде всего его недостаточной подготовленностью к реализации сложной научной программы. На качестве подготовки, как нам представляется, могли негативно сказаться 2 фактора: сокращение в результате объективных организационных проблем (включая ограничения, связанные с эпидемиологической обстановкой по COVID-19) собственно длительности подготовки экипажа, которая была существенно короче, чем в «Марс-500», отсутствие в ее составе повышающей сплоченность экипажа хорошо зарекомендовавшей себя в эксперименте «Марс-500» «тренировки на выживание». Значимость продолжительной совместной подготовки экипажей для эффективного выполнения программы международных совместных экспериментов, формирования сплоченного экипажа была подчеркнута в рекомендациях представителей Европейского, Канадского и Японского космических агентств и ИМБП, сформулированных по результатам эксперимента SFINCSS-99, известного по беспрецедентному по масштабам конфликту в экипаже и неполному выполнению в результате этого научной программы проекта [19].

Негативно сказались на качестве подготовки и сплоченности группы также изменения в составе экипажа, произошедшие по медицинским показаниям в заключительном периоде подготовки. Можно предположить, что уровень подготовки неожиданно оказавшегося в основном составе дублера был несколько более низким, а его адаптация в экипаже потребовала большего времени. При этом из практики космических полетов известно, что неожиданная

замена члена экипажа может негативно сказаться как на его индивидуальной психологической адаптации к стрессогенным условиям, так и на сплоченности малой группы [20]. Именно недостаточной степенью сплоченности экипажа (как следствия недостаточной продолжительности подготовки к эксперименту), члены которого предпочитали обсуждать возникающие проблемы со специалистами ЦУП, поддерживая большую прочность вертикальных связей, можно объяснить большое количество отражающих конфликтную напряженность и доминирование эмоций. Фактически, в данном случае речь может идти о феномене трансфера, т. е. переноса (англ. displacement) космонавтами своих негативных переживаний на ЦУП [6, 7].

В условиях изоляции мы обнаружили, как и в реальных космических полетах [15], влияние уровня рабочей нагрузки на объем и структуру общения обследуемых. Доля высказываний, выполняющих функцию обмена данными, направленных на социальное взаимодействие, а также имеющих аффективную окраску при 4-месячной изоляции в эксперименте SIRIUS-19, возрастала в дни с высокой степенью рабочей нагрузки. В течение 8-месячной изоляции в эксперименте SIRIUS-21, в дни с высокой рабочей нагрузкой значимо возрастала доля высказываний с функцией социальной регуляции. То есть участники эксперимента в проблемной ситуации более интенсивно «выясняли отношения» со специалистами внешнего контура, что в целом схоже с характером взаимодействия в космическом полете [15].

Выводы

1. Результаты изучения общения международных экипажей SIRIUS-19 и SIRIUS-21 подтвердили влияние на структуру и объем общения изолированной малой группы с ЦУП таких факторов, как длительность и качество подготовки, а также сплоченности экипажа.

2. Как и в эксперименте SFINCCS-99, недостаточная исходная подготовка, уменьшение количества членов экипажа в ходе изоляции негативно влияли на объем и содержание общения экипажа с ЦУП. Это проявлялось прежде всего в увеличении доли эмотивных высказываний и высказываний с функцией социальной регуляции.

3. Увеличение рабочей нагрузки в условиях долговременной изоляции, как и в длительном космическом полете, вызывает необходимость проявления стресс-копингов, влияет на содержание переговоров с ЦУП.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН FMFR-2024-0034.

Список литературы

1. Gushchin V.I., Vinokhodova A.G., Komissarova D.V. et al. Experiments with isolation: Past, present, and future // Hum. Physiol. 2019. V. 45. P. 730–739.
2. Gatti M., Palumbo R., Di Domenico A., Mammarella N. Affective health and countermeasures in long-duration space exploration // Heliyon. 2022. V. 8 (5). e09414. URL: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09414>.
3. Bejarano X., Camposa C., Cortesa D. et al. Astronaut training and analysis of human performance during the human operational research space analog simulation // Proc. of 73th International Astronautical Congress (IAC), Paris, France, 18–22 September 2022.
4. Zhuravleva T.V., Nichiporuk I.A., Bubeev Y.A. et al. Psychological and metabolic changes in the adaptation of the SIRIUS 17-day experiment participants to the conditions of isolation in a confined environment // Hum. Physiol. 2019. V. 45. P. 740–746. URL: <https://doi.org/10.1134/S0362119719070211>.
5. Юсупова А.К., Гушин В.И., Ушаков И.Б. Коммуникации космических экипажей в реальных и моделируемых космических полетах. М., 2011.
6. Yusupova A.K., Gushchin V.I., Ushakov I.B. Communication of space crews in real and simulated space flights. Moscow, 2011.
7. Kanas N. Humans in space. N.Y., 2015.
8. Kanas N. Behavioral health and human interactions in space. 2023.
9. Ushakov I.B., Morukov B.V., Bubeev Yu.A. et al. Main findings of psychophysiological studies in the Mars-500 experiment // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2014. V. 84. P. 106–114.
10. Frederiksen D.J. Connecting with the outside world: Psychosocially supportive aspects of operational communication between isolated crews in space and mission control on the ground // J. of Hum. Perform. in Extreme Environ. 2023. V. 18(1). Art. 9. DOI: 10.7771/2327-2937.1155.
11. Supolkina N., Yusupova A., Shved D. et al. External communication of autonomous crews under simulation of interplanetary missions // Front. in Physiol. 2021. V. 12. e751170.
12. Ушаков И.Б., Бубеев Ю.А., Гушин В.И., Боритко Я.С. К проекту освоения Луны: некоторые инженерно-психологические и медицинские проблемы // Косм. техника и технологии. 2015. № 3 (10). С. 68–80.
13. Ushakov I.B., Bubeev Yu.A., Gushchin V.I., Boritko Ya.S. On the subject of lunar exploration: Some engineering-psychology and medical problems // Kosmicheskaya tekhnika i tekhnologii. 2015. № 3 (10). P. 68–80.
14. Larson L., Wojcik H., Gokhman I. et al. Team performance in space crews: Houston, we have a teamwork problem // Acta Astronaut. 2019. V. 161. P. 108–114. URL: <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2019.04.052>.
15. Leon G., McNally C., Ben-Porath Y. Personality characteristics, mood, and coping patterns in a successful North Pole expedition team // J. of Res. in Personality. 1989. V. 23. P. 162–179. DOI: 10.1016/0092-6566(89)90021-4.

14. Bishop S.L., Kobrick R., Battler M., Binsted K. FMARS 2007: Stress and coping in Antarctic Mars simulation // *Acta Astronaut.* 2010. V. 66. P. 1353–1367.

15. Shved D., Supolkina N., Yusupova A. The communicative behavior of Russian cosmonauts: «Content» space experiment result generalization // *Aerospace.* 2024. V. 11 (2). Art. 136. URL: <https://doi.org/10.3390/aerospace11020136>.

16. Lazarus R.S., Folkman S. Stress, appraisal and coping. N.Y., 1984.

17. Suedfeld P., Legkaia K., Brcic J. Coping with the problems of space flight: Reports from astronauts and cosmonauts // *Acta Astronaut.* 2009. V. 65. № 3–4. P. 312–324.

18. Ломов Б.Ф. Психические процессы и общение. М., 2006.

Lomov B.F. Psychological processes and communication. Moscow, 2006.

19. Баранов В.М., Белаковский М.С., Демин Е.П. и др. Моделирование полета международного экипажа на космической станции – SFINCSS-99: опыт и уроки // Модельный эксперимент с изоляцией в гермообъекте: проблемы и достижения. М., 2001. С. 572–581.

Baranov B.M., Belakovsky M.S., Demin E.P. et al. Modeling the flight of an international crew on a space station – SFINCSS-99: experience and lessons // Model experiment with hermetic chamber isolation: problems and achievements. Moscow, 2001. P. 572–581.

20. Schmidt L.L., Keeton K., Slack K. et al. Risk of performance errors due to poor team cohesion and performance, inadequate selection/team composition, inadequate training, and poor psychosocial adaptation // Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions (NASA: SSP-2009-3405) / J. McMurphee, J. Charles,

eds. National Aeronautics and Space Administration. Washington, 2009.

Поступила 14.03.2024

DYNAMICS OF THE CREW-MCC COMMUNICATION IN ISOLATION STUDIES OF 120- AND 240-DAY DAYS IN DURATION (PROJECTS SIRIUS-19 AND SIRIUS-21)

Supolkina N.S.¹, Shved D.M.¹, Yusupova A.K.¹, Nosovsky A.M.¹, Kanaeva T.R.², Gushchin V.I.¹

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

²Medical Institute of Moscow People's Friendship University, Moscow

Observations of the communicative behavior in the 120- and 240-d isolation studies enrich the long experience of content analysis of communications within the closed circuit of crew-Mission control center (MCC) in space mission simulation studies. The data confirm the previously established relationship between workload and style of crew communication with MCC. In addition, the paper describes how mission duration, crew training and cohesion influence the structure of communication.

Key words: isolation studies, content-analysis, crew-MCC communication, crew selection, workload.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 55–62.

УДК 57.042,577.2,571.2

ОЦЕНКА УРОВНЯ КАРДИОМАРКЕРА ST2 ПРИ МНОГОКРАТНОМ ВРАЩЕНИИ НА ЦЕНТРИФУГЕ КОРОТКОГО РАДИУСА

Гончарова А.Г., Пастушкова Л.Х., Колотева М.И., Гончаров И.Н., Каширина Д.Н., Глебова Т.М., Ларина И.М.

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

E-mail: goncharova.anna@gmail.com

Применение центрифуги короткого радиуса (ЦКР) в качестве меры профилактики изменений в сердечно-сосудистой системе человека при воздействии реальной невесомости представляется наиболее перспективным подходом при длительных космических полетах (КП). Однако возможный кумулятивный эффект и гравитационная деформация полых органов (например, сердца) делают актуальной объективизацию рисков перерастяжения кардиомиоцитов при конкретном режиме и различной кратности вращений на ЦКР.

Проведена оценка уровня кардиомаркера растворимого ST2 в крови при 6-кратном воздействии вращений на ЦКР с участием 6 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 34 до 45 лет. Действующим фактором в испытаниях являлись перегрузки направления голова – таз (+Gz). Время одного вращения составляло 60 мин. Оценка уровня ST2 в венозной крови после каждого вращения проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

По результатам анализа установлена вариабельность растворимого ST2 в базальных условиях; низкий уровень кардиомаркера свидетельствует о высоком адаптационном потенциале и низком кардиологическом риске. Выявлено, что однократное вращение на ЦКР не влияет на уровень ST2 в крови. Шестикратное воздействие ЦКР привело к увеличению среднegrupпового уровня маркера во время 6-го эпизода вращения, относительно первого из них. Такая динамика может указывать на увеличение кардиологического риска, связанного с растяжимостью миокарда.

Исследования, оценивающие уровень ST2 после серии вращений ЦКР, позволяют оценить индивидуальную реакцию кардиомиоцитов, выделить лиц с высоким и низким адаптационным потенциалом, определить кумулятивный эффект, а также выявить возможные неблагоприятные кардиологические риски после серии вращений.

Ключевые слова: растворимый ST2, практически здоровые испытуемые, центрифуга короткого радиуса, риск кардиофиброза, меры профилактики.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 63–67.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-63-67

Применение центрифуги короткого радиуса (ЦКР) в качестве меры профилактики изменений сердечно-сосудистой системы организма человека перспективно при осуществлении длительных космических полетов (КП) и в модельных наземных исследованиях [1]. По результатам проведенных наземных исследований на ЦКР режимы перегрузок направления голова – таз (+Gz) на уровне стоп максимально до 2,0; 2,4 (с «площадкой» 30 мин и общим временем воздействия 60 мин) и 2,9 ед. (с «площадкой» 15 мин и общим временем воздействия 45 мин) были признаны перспективными для профилактики негативных последствий микрогравитации [1, 2]. В условиях 21-суточной «сухой» иммерсии (СИ) ЦКР периодически использовалась в качестве средства профилактики с одним режимом воздействия – величиной перегрузок до 2 ед. на уровне стоп, длительностью «площадки» 30 мин, общим временем воздействия 60 мин. Для предупреждения кумулятивного эффекта и возможности определения и сохранения профилактического действия ЦКР использовалась периодичность вращений с перерывом не менее 2 сут между вращениями. Полученные данные позволили предположить «тренирующий» эффект периодических вращений на ЦКР на сердечно-сосудистую систему испытуемых [1, 2]. В то же время было отмечено, что в условиях СИ режим вращения с одним длительным «плато» вызывает значительное (иногда критическое) напряжение сердечно-сосудистой системы и требует коррекции [1]. С учетом вышеизложенного, в следующем эксперименте оценивали воздействие на испытуемого перегрузок с интервальным режимом вращения и ступенчатым нарастанием перегрузки до заданной величины, периодическим замедлением вращения ЦКР и повторном цикле [3]. При выборе интервального режима вращений руководствовались данными, накопленными в процессе совершенствования существующей в настоящее время системы профилактики [1, 3].

Сравнительный анализ различных режимов локомоторных тренировок в условиях КП показал более высокую профилактическую эффективность

интервальных тренировок по сравнению с непрерывными тренировками [3, 4]. Также, по данным литературы, при сравнении эффективности применения ЦКР в экспериментах с СИ и антиортостатической гипокинезией (АНОГ) было показано, что короткое воздействие (6 сеансов по 5 мин каждый с 3-минутным отдыхом между ними) было более эффективным для сохранения ортостатической устойчивости, чем непрерывное, более длительное воздействие – в течение 30 мин. Кроме того, прерывистое воздействие лучше переносилось субъективно – при более коротком воздействии испытуемые отмечали меньший дискомфорт из-за длительного напряжения в мышцах ног, вызванного высокой величиной перегрузки +Gz [5]. Интервальный режим вращений на ЦКР может быть эффективен для уменьшения проявлений ортостатической неустойчивости из-за быстрого нарастания перегрузок до величины 2 ед. [6].

Применительно к цели данного исследования в работе были поставлены следующие вопросы: будут ли выбранные режимы вращения влиять на перерастяжение миокарда и риск развития кардиофиброза, имеется ли кумулятивный эффект перерастяжения полого мышечного органа – сердца – под действием гравитационной составляющей и может ли, как это предполагает J.L. Januzzi (2013), фоновый уровень ST2 рассматриваться как показатель индивидуального адаптационного потенциала толерантности к развитию гипертрофии сердца, фиброза и дисфункции желудочков [7]. Известно, что ST2 экспрессируется кардиомиоцитами в ответ на перерастяжение или повреждение [8]. В отличие от других кардиомаркеров, уровни ST2 быстро изменяются в ответ на состояние сердечно-сосудистой системы обследуемого, но не зависят от возраста, пола, индекса массы тела, функции почек [8]. В Фрамингемском исследовании (The Framingham Heart Study) прогностическая значимость других кардиомаркеров определялась в когорте из 3400 «здоровых» человек в течение 11 лет [9]. Кардиомаркер ST2 показал себя как наиболее значимый маркер прогноза развития сердечной недостаточности или срока гибели пациента как ее исхода [10]. Применительно к авиакосмической физиологии отмечено достоверное повышение ST2 при выполнении параболических полетов [8, 11]. Проанализировано влияние длительных КП и приземления на уровень ST2. Были исследованы образцы венозной крови 9 российских космонавтов до и после КП на МКС. В результате анализа уровней белка ST2 у всех космонавтов выявлено достоверное повышение его концентрации в 1-е сутки после КП. На 7-е сутки восстановительного периода содержание белка ST2 снижалось, приближаясь к фоновому значению. Полученные результаты свидетельствовали

о транзитном перерастяжении миокарда при приземлении и возрастании риска кардиофиброза в отдаленные сроки после КП [12].

Цель работы – определение уровня кардиомаркера ST2 применительно к медицинскому отбору, оценке индивидуальной переносимости ускорений, риску развития кардиальных изменений после однократного и многократного вращений на ЦКР.

Методика

Исследования проведены с участием 6 практически здоровых испытуемых (мужчин) в возрасте от 34 до 45 лет. Все участники подписали добровольное Информированное согласие на участие в эксперименте. Программа исследований была одобрена Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 595 от 06.09.2021 г.).

Действующим фактором являлись перегрузки направления голова – таз (+Gz). Скорость разгона ЦКР с градиентом нарастания 0,01 ед./с до перегрузки 1,27 ед. (на уровне стоп с учетом земной гравитации) с площадкой длительностью 5 мин. Далее осуществлялся разгон ЦКР с градиентом нарастания 0,01 ед./с до перегрузки 2,06 ед. с площадкой длительностью 5 мин, торможение ЦКР с градиентом уменьшения 0,01 ед. до перегрузки 1,27 ед. с площадкой длительностью 5 мин. Цикл повторялся еще 3 раза (всего 4 цикла). Разгон и торможение ЦКР выполнялись в течение 30 с; общее время вращения составляло 60 мин. Гравитационный градиент (ΔG) был равен 74,5 % (голова испытуемого находилась на расстоянии 60 см от оси вращения). С каждым испытуемым проведено одно вращение (тестовое) до начала комплексных исследований и 5 контрольных вращений на ЦКР.

Образцы крови отбирали из кубитальной вены до начала вращения и по окончании вращения в пробирки SARSTEDT-Monovette®, содержащие EDTA. Плазму отделяли центрифугированием, ее аликвоты замораживали при температуре -80 °C.

Оценку уровня ST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США) и прибора ST2-reader Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay. Результаты измерения выражали в нг/мл.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 12 с использованием дисперсионного анализа Фридмана и теста Уилкоксона для непараметрических данных (p -value < 0,05).

Результаты и обсуждение

Определение уровня кардиомаркера растворимого ST2 (далее – ST2) проводили для прогнозирования индивидуальных и групповых рисков

развития перерастяжения кардиомиоцитов под воздействием многократных (6) вращений на ЦКР. Кардиомаркер ST2 (Growth STimulation expressed gene 2, известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) продуцируется преимущественно кардиомиоцитами и фибробластами сердца и в меньшей степени экстракардиальными тканями (такими, как легкие, сосудистый эндотелий). Он присутствует в 2 изоформах: растворимая циркулирующая в крови форма и мембранно-связанная форма рецептора. Функциональным лигандом ST2 является IL-33 (интерлейкин-33), секретирующийся фибробластами. Считают, что он оказывает кардипротективный эффект в ответ на натяжение миофибрилл миокарда [13].

Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33, способствуя развитию фиброза сердца [6]. Сигнальная система ST2/IL-33 принимает участие в регуляции воспалительной и нейрогормональной активации [14–16]. Соотношение IL-33-ST2L/sST2 (мембранная и растворимая формы белка) координирует ответ миокарда на биомеханическую перегрузку, что может приводить к прогрессированию кардиофиброза, развитию гипертрофии миокарда и/или дилатации полостей сердца [7, 17]. Известно, что средний уровень ST2 в норме составляет 18 ± 5 нг/мл, а показатели свыше 35 нг/мл свидетельствуют о повышении рисков сердечной недостаточности, кардиофиброза, показаний к госпитализации и неблагоприятного исхода.

Во всех образцах плазмы 6 добровольцев, участвовавших в испытаниях на ЦКР, определен уровень кардиомаркера ST2 в фоне (до 1-го вращения), который составил 14,8–30,4 нг/мл ($M \pm SD$).

По результатам анализа у испытуемых не было выявлено достоверного повышения уровня этого кардиомаркера после завершения тестового однократного воздействия ЦКР (рис. 1). Сравнение уровня ST2 до и после 6-го сеанса вращения также не показало различий в индивидуальных данных (см. рис. 1).

Следует отметить, что у испытуемых 1 и 5 в результате однократного воздействия ЦКР уровень ST2 увеличился, но не превысил верхних значений референсного интервала (см. рис. 1), что расценено как индивидуальная реакция на воздействие данного режима ЦКР.

Исходно повышенный уровень ST2 отмечен у испытуемого 2, наиболее старшего по возрасту, с низким привычным уровнем физической активности в анамнезе. У него же отмечен максимальный уровень повышения ST2 после 6-го воздействия по

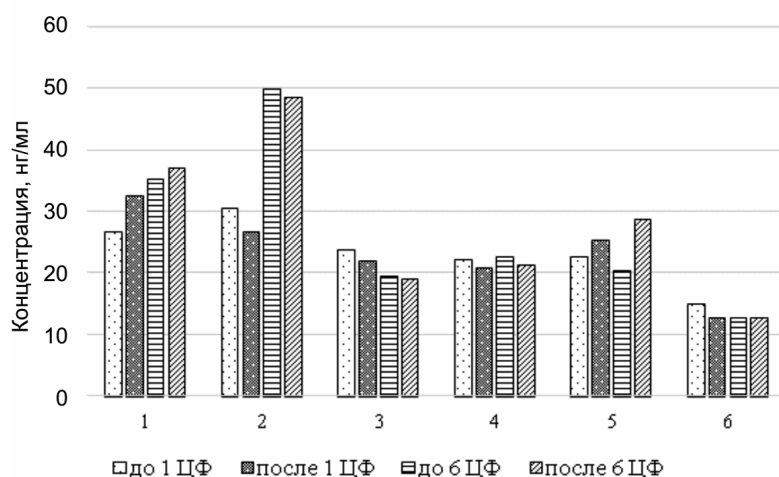


Рис. 1. Индивидуальные уровни ST2 до и после тестового (1 ЦФ) и 6-го вращений (6 ЦФ) на ЦКР

сравнению с 1-м (см. рис. 1). При этом уровень ST2 до и после 6-го вращения достоверно не менялся. Полученные результаты свидетельствуют, что длительность и параметры вращения были чрезмерны для этого испытуемого.

Вариабельность уровня ST2 в фоне можно рассматривать как критерий уровня адаптационных резервов кардиомиоцитов. Чем ниже уровень ST2 до начала исследований (в фоне), тем менее выражено повышение в ответ на повторяющееся воздействие вышеуказанных режимов вращения ЦКР. У испытуемых 3, 4 и 6 с исходно низким уровнем ST2 кумулятивный ответ воздействия не выражен. Отмечено, что исходно низкий уровень этого кардиомаркера наблюдается у профессиональных спортсменов. К этой категории условно можно отнести испытуемых 3, 4 и 6 как лиц с регулярной физической активностью, по данным анамнеза, что указывает на уровень исходной тренированности сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, результаты наглядно демонстрируют индивидуальный тип реакции уровня маркера растяжения миокарда на кратность и параметры вращения.

Анализ среднегрупповых значений уровня ST2 с использованием теста Уилкоксона (p -value 0,049) выявил достоверное повышение показателей у 2 испытуемых к 6-му воздействию ЦКР по сравнению с фоном (рис. 2), что свидетельствует об эффекте повторных воздействий ЦКР, что отмечали и основоположники гравитационной физиологии Е.Ф. Котовский и Л.Л. Шимкевич еще в 1971 г. [18]. Приведенные в работе данные углубляют понимание отдаленных рисков развития изменений миокарда под влиянием КГ и наземных модельных исследований [19].

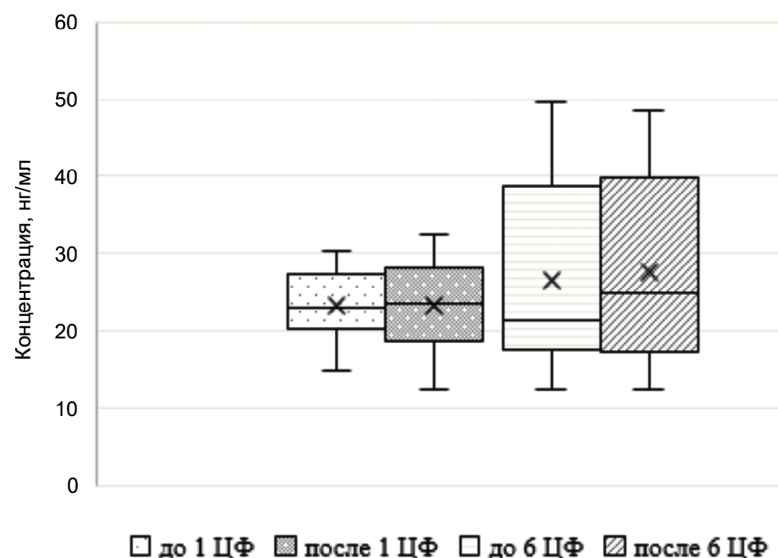


Рис. 2. Среднегрупповые значения ST2 во время 1-го и 6-го воздействий на ЦКР у испытуемых

Выводы

1. В данной работе было продемонстрировано, что определение ST2 может быть использовано для характеристики биомеханической нагрузки на кардиомиоциты при воздействии однократного и многократных вращений на ЦКР.

2. Исследования, оценивающие уровень ST2 после серии вращений ЦКР, позволяют оценить кумулятивный эффект, индивидуальную реакцию миокарда, выделить лиц с высоким адаптационным потенциалом, а также выявить возможные неблагоприятные кардиологические риски в виде снижения толерантности к развитию гипертрофии сердца, процессу фиброза и дисфункции желудочков – после серии вращений.

3. Практическое внедрение в гравитационной физиологии и медицине высокоспецифичного кардиомаркера, доказавшего свою значимость в клинической практике, позволит формировать стратегию эффективной профилактики, направленную на снижение совокупных рисков сердечно-сосудистых событий в космических миссиях и после их завершения.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований РАН FMFR-2024-0032, FMFR-2024-0037.

Список литературы

1. Орлов О.И., Колотева М.И. Центрифуга короткого радиуса как новое средство профилактики неблагоприятных эффектов невесомости и перспективные планы

по разработке проблемы искусственной силы тяжести применительно к межпланетным полетам // Авиакосм. и экол. медицина. 2017. Т. 51. № 7. С. 11–18.

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

2. Малюгин Б.Э., Колотева М.И., Поздеева Н.А. и др. Изучение функциональной адаптации зрительной системы в условиях экспериментальных режимов искусственной гравитации, создаваемой на центрифуге короткого радиуса // Офтальмохирургия. 2019. № 2. С. 59–64.

Malyugin B.E., Koloteva M.I., Pozdeyeva N.A. et al. Study of functional adaptation of the visual system in the conditions of experimental modes of artificial gravity, created on a short-radius centrifuge // Oftal'mokhirurgiya. 2019. № 2. P. 59–64.

3. Fomina E.V., Lysova N.Yu., Chernova M.V., Khustnudinova D.R., Kozlovskaya I.B. Comparative analysis of preventive efficacy of different modes of locomotor training in space flight // Hum. Physiol. 2016. V. 42. № 5. P. 539–545.

4. Фомина Е.В., Лысова Н.Ю. Сохранение физической работоспособности в длительном космическом полете (космический эксперимент «Профилактика-2») // Медико-биологические эксперименты на борту российского сегмента Международной космической станции / О.И. Орлов, ред. М., 2021.

Fomina E.V., Lysova N.Yu. Preservation of physical performance in a long-term space flight // Biomedical experiments on board the Russian segment of the International Space Station / O.I. Orlov, ed. Moscow, 2021.

5. Clément G., Paloski W.H., Rittweger J. Centrifugation as a countermeasure during bed rest and dry immersion: What has been learned? // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2016. V. 16 (2). P. 84–91.

6. Masatli Z., Nordine M., Maggioni M. Gender-specific cardiovascular reactions to +Gz interval training on a short arm human centrifuge // Front. Physiol. 2018. 31 July. Sec. Integrative Physiology.

7. Januzzi J.L.Jr. ST2 as a cardiovascular risk biomarker: from the bench to the bedside // J. Cardiovasc. Transl. Res. 2013. Aug. V. 6 (4). P. 493–500. DOI: 10.1007/s12265-013-9459-y.

8. Jirak P., Wernly B., Lichtenauer M. et al. Dynamic changes of heart failure biomarkers in response to parabolic flight // Int. J. Mol. Sci. 2020. May 14. V. 21 (10). e3467. DOI: 10.3390/ijms21103467.

9. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective // Lancet. 2014. Mar 15. V. 383 (9921). P. 999–1008. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61752-3.

10. Gruson D., Lepoutre T., Ahn S.A., Rousseau M.F. Increased soluble ST2 is a stronger predictor of long-term cardiovascular death than natriuretic peptides in heart failure patients with reduced ejection fraction // *Int. J. Cardiol.* 2014. V. 172 (1). P. 250–252. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.12.101.

11. Bimpong-Buta N.Y., Jirak P., Wernly B. et al. Blood parameter analysis after short term exposure to weightlessness in parabolic flight // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018. V. 70. P. 477–486.

12. Гончарова А.Г., Пастушкова Л.Х., Киреев К.С. и др. Влияние факторов длительных космических полётов и приземления на уровни биомаркера сердечной недостаточности и риска развития фиброза ST2 // *Пилотируемые полеты в космос.* 2023. № 1. С. 3–7.

Goncharova A.G., Pastushkova L.Kh., Kireev K.S. et al. Influence of the factors of long-duration space flights and landing on the levels of cardiac failure biomarker and sST2 fibrosis development risk // *Pilotiruemye polety v kosmos.* 2023. № 1. P. 3–7.

13. Камардинов Д.Х., Сонгуров Р.Н., Иошина В.И., Бузиашвили Ю.И. Растворимый ST2 – как биомаркер, инструмент стратификации риска и терапевтическая мишень у пациентов с хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2020. Т. 60 (2). С. 111–121.

Kamardinov D.Kh., Songurov R.N., Ioshina V.I., Buziashvili Yu.I. Soluble ST2 – as a biomarker, a tool for risk stratification and therapeutic target in patients with chronic heart failure // *Kardiologiya.* 2020. V. 60 (2). P. 111–121.

14. Azakie A., Fineman J.R., He Y. Sp3 inhibits Sp1-mediated activation of the cardiac troponin T promoter and is downregulated during pathological cardiac hypertrophy in vivo // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2006. V. 291. P. H600–H611.

15. Lupón J., Gaggin H.K., de Antonio M. et al. Biomarker-assist score for reverse remodeling prediction in heart failure: The ST2-R2 score // *Int. J. Cardiol.* 2015. Apr 1. V. 184. P. 337–343.

16. Ojji D.B., Opie L.H., Lecour S. et al. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in a cohort of hypertensive patients // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* 2013. Dec. V. 15 (12). P. 899–904.

17. Dudek M., Kałużna-Oleksy M., Migaj J., Straburzyńska-Migaj E. Clinical value of soluble ST2 in cardiology // *Adv. Clin. Exp. Med.* 2020. Oct. V. 29 (10). P. 1205–1210.

18. Котовский Е.Ф., Шимкевич Л.Л. Функциональная морфология при экстремальных воздействиях. М., 1971.

Kotovskiy E.F., Shimkevich L.L. Functional morphology under extreme impacts. Moscow, 1971.

19. Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г. и др. Маркеры отдаленных рисков развития изменений миокарда под влиянием космического полета и его моделируемых эффектов на Земле: поиск маркеров протеомными методами // *Технологии живых систем.* 2024. Т. 21. № 2. С. 5–17.

Kashirina D.N., Pastushkova L.Kh., Goncharova A.G. et al. Markers of remote risks of myocardial changes under the influence of space flight and its simulated effects on Earth: search for markers by proteomic methods // *Tehnologii zhivyyh sistem.* 2024. V. 21. № 2. P. 5–17.

Поступила 04.07.2023

DETERMINATION OF THE ST2 CARDIOMARKER LEVEL FOLLOWING REPEATED ROTATIONS ON A SHORT-ARM CENTRIFUGE

Goncharova A.G., Pastushkova L.Kh., Koloteva M.I., Goncharov I.N., Kashirina D.N., Glebova T.M., Larina I.M.

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

Rotation on a short-arm centrifuge (SAC) is considered as an option to prevent the cardiovascular disorders consequent to exposure in microgravity during long-term space missions. However, a conceivable cumulative effect and gravitational deformation of the hollow organs, e.g. the heart, calls for objectification of the risks of excessive stretching of cardiomyocytes caused by a specific protocol or number of rotations.

We conducted measurements of a soluble ST2 cardiomarker in 6 essentially healthy male subjects at the age of 34–45 years who participated in a series of 6 SAC rotations along the head-to-pelvis g-vector (+Gz). Each rotation session continued 60 minutes. Venous blood was sampled on each rotation completion for ST2 analysis using the solid phase enzyme immunoassay (ELISA).

The baseline analysis demonstrated ST2 variability. Low level of the cardiomarker points to a high adaptive potential and low cardiologic risk. Single rotation did not change the ST2 blood level. The group averaged level of the marker was increased relative to the estimated average after the first rotation. This dynamics may suggest an increased cardiologic risk associated with myocardium distention.

Therefore, ST2 measurements in a series of SAC rotations may reveal an individual reaction of cardiomyocytes, group people with a high and low adaptive potential, determine a cumulative effects, and detect potential cardiologic risks following serial rotations.

Key words: soluble ST2, essentially healthy human subjects, short-arm centrifuge, risk of cardiac fibrosis, countermeasures.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 63–67.

УДК 612.74

ИНГИБИРОВАНИЕ PI3KS ТОРМОЗИТ РАЗВИТИЕ АТРОФИИ M. SOLEUS ПРИ 3-СУТОЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ КРЫС

Зарипова К.А., Белова С.П., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л.

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

E-mail: Nemirovskaya@bk.ru

Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) (в частности, PI3K γ) может быть активирована при изменении мембранного потенциала при функциональной разгрузке мышцы, в результате чего IP3 повышает способность поступления Ca²⁺ в ядро через IP3R. Это способствует активации транскрипционных факторов, запускающих процессы атрофии.

Для изучения роли PI3K в АТФ-зависимой регуляции сигналинга скелетных мышц при их функциональной разгрузке применялся ингибитор LY294002 на фоне 3-суточного вывешивания крыс. Ингибирование PI3K при функциональной разгрузке m. soleus замедляет атрофию m. soleus, предотвращает накопление в ней АТФ, а также экспрессию E3-убиквитинлигазы MuRF1 и убиквитина, предотвращает повышение экспрессии IP3-рецепторов, регулирует активность кальций-зависимых сигнальных путей посредством снижения экспрессии кальций-зависимых маркеров mPNC CaN, а также снижения фосфорилирования CaMKII (Ca-кальмодулинкиназы II); влияет на регуляцию маркеров анаболической передачи сигналов в ненагруженных мышцах: IRS1 и 4E-BP.

Ключевые слова: фосфоинозитид-3-киназа, АТФ, MuRF1, мышечная атрофия.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 68–75.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-68-75

Изменения внутриклеточных сигнальных путей происходят в первые дни и даже часы функциональной разгрузки мышц [1]. Самым ранним эффектом разгрузки (первые 24 ч) на постуральную мышцу является деполяризация сарколеммы вследствие инактивации α 2-субъединицы Na,K-АТФазы [2]. Деполяризация мембраны развивается в течение нескольких часов функциональной разгрузки и предшествует явной атрофии скелетных мышц [2]. Активация паннексиновых каналов (PANX1), пропускающих АТФ из мышцы, происходит при деполяризации мембраны [3]. Известно, что при функциональной разгрузке мышц происходит накопление макроэргических фосфатов (АТФ, PCr) и ионов Ca²⁺ в мышечных волокнах [4, 5]. Показано, что ингибирование PANX1 при вывешивании крыс предотвращает ряд негативных эффектов, сопутствующих

разгрузке мышц [5]. Каким образом связаны процессы открытия PANX1-каналов и развитие атрофии? АТФ выходит из клетки через паннексиновые каналы и взаимодействует с P2Y1/2 пуринергическими рецепторами [3]. Ранее показано, что пуринергические рецепторы принимают участие в регуляции сигналинга и атрофических процессов m. soleus при вывешивании крыс [6]. P2Y1/2, в свою очередь, активируют PI3-киназу-гамма (PI3K) и в итоге IP3R, находящиеся в ядре и саркоплазматическом ретикулеуме (рис. 1).

Активация пуринергических рецепторов экзогенными агонистами вызывает выход кальция, который зависит от IP3 сигнального пути [7]. Ранее показано, что пуринергические агонисты преимущественно активируют PI3K γ . И вортманнин, и LY294002 предотвращают фосфорилирование тирозина и мембранную транслокацию PLC γ , а также генерацию IP3 в АТФ-стимулированных клетках [8]. IP3 генерируется путем связывания АТФ с пуринергическими рецепторами, находящимися с внешней стороны сарколеммы [8]. Активация IP3-рецепторов (IP3R) может вызывать слабый сигнал высвобождения кальция, как цитозольный, так и нуклеоплазматический, который способствует активации транскрипционных факторов, что приводит к экспрессии или репрессии генов, участвующих в регуляции мышечного фенотипа [9]. Ранее было отмечено, что фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3Ks) принимают участие в регуляции баланса между синтезом и деградацией белка во время мышечной атрофии, вызванной неиспользованием/бездействием [10]. В дополнение к своей каталитической активности каталитические субъединицы PI3K класса I обладают функциями белкового каркаса, зависят от белок-белковых взаимодействий, но не от их ферментативной активности [11]. Ключевой функцией каркаса является стабилизация белков, с которыми связаны PI3K, и она не зависит от каталитической активности PI3K. Это также объясняет, почему подходы к нокауту или нокадауну гена PI3K часто приводят к ослаблению экспрессии не только самих PI3K, но и их партнеров по связыванию. Эта важная функция стабилизации

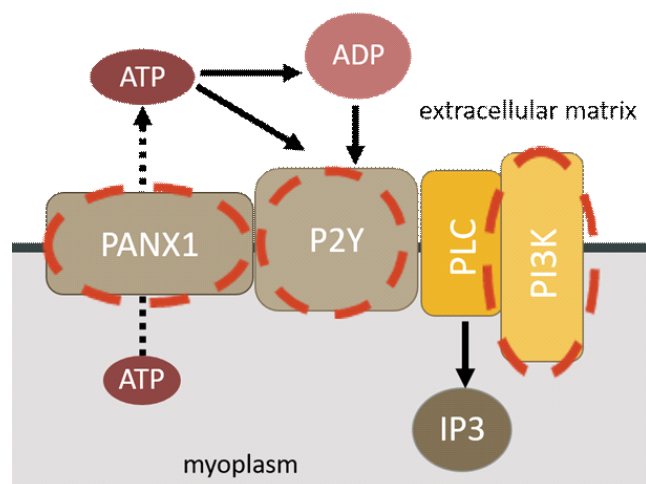


Рис. 1. Схема активации IP3K в плазмолемме скелетной мышцы.

PANX1 – паннексинные каналы; P2Y – пуриnergические рецепторы; PLC – протеинкиназа C; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; IP3 – инозитолтрифосфат

белков затрудняет использование снижения экспрессии PI3K для моделирования фармакологического воздействия с помощью этих протеинкиназ. Действительно, ингибиторы PI3K инактивируют каталитическую активность PI3K, не влияя на экспрессию белка PI3K и белок-белковые взаимодействия. Следовательно, необходимо иметь в виду разную роль PI3K: каталитическую и поддерживающую [12]. Мы предположили, что активация DHPR (L-type calcium channels) и деполяризация сарколеммы при вывешивании может действовать как датчик напряжения, активирующий фосфолипазу C/инозитол-1,4,5-трифосфат-зависимый сигнальный путь. В работе на культуре миотуб было показано, что G-белок и фосфатидинозитол-3-киназа активировались электрической стимуляцией, а повышение инозитол-1,4,5-трифосфата и медленный сигнал кальция, индуцированный электрической стимуляцией, блокировались ингибиторами фосфатидинозитол-3-киназы [13]. Авторы показали, что Gβγ/phosphatidylinositol 3-kinasey сигнальный путь вовлечен в активацию фосфолипазы C и генерацию «медленного» кальциевого сигнала. Авторы работы [14] обнаружили увеличение содержания IP3, а также IP3R1 и Ca²⁺ (цитоплазматического и ядерного) в m. soleus вывешенных крыс. Авторы полагают, что повышенный уровень IP3 и Ca²⁺ при разгрузке способствуют активации IP3R1 и увеличению концентрации Ca в ядре.

Мы предположили, что PI3K (в частности, PI3Kγ) может быть активирована при изменении мембранного потенциала при функциональной разгрузке мышцы, в результате чего IP3 может повысить способность поступления Ca²⁺ в ядро через IP3R. Это

может способствовать активации транскрипционных факторов, запускающих процессы атрофии. В настоящее время нет работ, где бы исследовали роль PI3K в регуляции сигнальных процессов мышц при ее разгрузке. Однако известна роль ингибирования PI3K для защиты сердечной мышцы [15]. Если наша гипотеза верна, изменение в работе IP3-рецепторов, вызванные ингибированием PI3K во время мышечной разгрузки, предотвратит или значительно уменьшит экспрессию E3-лигаз и помешает активации факторов транскрипции, которые влияют на мышечный фенотип. Чтобы проверить гипотезу, мы провели 3-суточный эксперимент на крысах с ингибированием PI3K.

Методика

Для изучения роли PI3K в АТФ-зависимой регуляции сигналинга скелетных мышц при их функциональной разгрузке применялся ингибитор LY294002. 24 крысы-самца линии Wistar массой тела 190 ± 10 г случайным образом были распределены на 3 группы по 8 крыс в каждой группе: контроль (С) с введением плацебо (10 % DMSO в физрастворе, объем инъекции – 400 мкл), 3-суточное вывешивание (HS) с введением плацебо, 3-суточное вывешивание с введением ингибитора PI3K LY294002 (30 мг/кг в день в 10 % DMSO в физрастворе, внутривенно) (LY) [16]. По данным авторов работы [3] у интактного контроля механизм регуляции, проверяемый в данной работе, не активирован. Поэтому применение препарата на контрольных животных не было использовано. Напротив, применение ингибиторов к контрольным животным может привести к разбалансировке сигнальных путей (Ca- и АТФ-зависимым) у контрольных животных с введением препарата и появлению эффектов, не относящихся к решению задач функциональной разгрузки мышц. Поэтому сравнение такой группы с вывешенными животными будет неадекватным.

Эксперимент был одобрен Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 617 от 22.06.2022 г.) и соответствует современным нормам и стандартам работы с животными.

Анализ содержания белковых маркеров. С помощью вестерн-блоттинга были определены белковые маркеры, активность которых определяется посттрансляционными модификациями (фосфорилированием), а не их общим содержанием в клетке. С каждого образца мышечной ткани были сделаны срезы толщиной 20 мкм (10–15 мг) на микротоме и немедленно прогомогенизированы в течение 25 мин в 100 мкл лизирующего буфера RIPA (Santa Cruz, США), содержащего 50 mM Tris (pH 7,4), 150 mM NaCl, 0,1 % Triton X-100, 0,1 % SDS, 5 mM EDTA (pH 8,0) 1 mM DTT, 1 mM PMSF, 1 mM Na3VO4, 1 mM PMSF, аprotинин (10 µg/ml), леупептин (10 µg/ml),

пепстатин А (10 µg/ml), протеазный ингибиторный коктейль и фосфатазный ингибиторный коктейль. Затем образцы центрифугировали при 12 000 g в течение 15 мин. После этого отбирали супернатант. Концентрацию белка определяли с применением реагента Бредфорда на планшетном спектрофотометре Epoch (Bio-Tek Instruments, США), измеряя поглощение на длине волны 595 нм.

Для проведения электрофореза с последующим вестерн-блоттингом мышечные лизаты разводили в 2-кратном Laemmli-буфере для образцов (5,4 mM Tris-HCl (pH 6,8), 4%-ный Ds-Na, 20%-ный глицерин, 10%-ный β-меркаптоэтанол, 0,02%-ный бромфеноловый синий). Электрофорез проводили в 5%-ном концентрирующем ПААГ (0,2%-ный метилбисакриламид, 0,1%-ный Ds-Na, 125 mM Tris-HCl (pH 6,8), 0,05%-ный аммоний персульфат, 0,1%-ный TEMED) и 10%-ном разделяющем полиакриламидном геле (ПААГ) (0,2%-ный метилбисакриламид, 0,1%-ный Ds-Na, 375 mM Tris-HCl (pH 8,8), 0,05%-ный персульфат аммония, 0,1%-ный TEMED). Для проведения электрофореза использовали трис-глициновый буфер (192 mM Tris-глицин (pH 8,6), 0,1%-ный Ds-Na). Образцы загружали из расчета 20 мкг общего белка в каждой пробе на дорожку и нормировали относительно уровня GapDH, содержащегося в той же пробе.

Электрофорез проводили при 15 mA на гель в мини-системе (Bio-Rad Laboratories) при комнатной температуре. Электроперенос белков проводился в буфере (25 mM Tris (pH 8,3), 192 mM глицин, 20%-ный этанол, 0,04%-ный Ds-Na) на нитроцеллюлозную мембрану при 100 V при температуре 4 °C в течение 2 ч. После электропереноса мембраны инкубировали в течение 5 мин в 0,3%-ном растворе Ponceau Red в 5%-ной уксусной кислоте, затем отмывали в PBS (Биолот) с 0,1%-ным Tween20 (PBST) до появления четких белковых полос на мембране. Этот этап проводился для контроля эффективности переноса. Мембраны блокировали в 5%-ном растворе сухого молока в PBST при комнатной температуре в течение 1 ч, затем помещали в раствор первичных антител на ночь при температуре 4 °C. Для выявления белковых полос использовали первичные антитела против pPI3K (1 : 500, #CSB-PA030058) фирмы Cusabio, pCaMKII (Thr286) (1 : 500, #PA1-4614), IP3 рецепторам (1 : 500, #PA5-96855) фирмы Thermo Fisher Scientific, p4E-BP1 (Tr37/46) (1 : 1,000, #2855), 4E-BP1 (1 : 1,000, #9452), IRS-1 (1 : 1000, # 2382) и GapDH (1 : 5000, #2118) фирмы Cell Signaling Technology.

Затем мембрану отмывали от первичных антител в PBST 3 раза по 5 мин на шейкере и инкубировали 1 ч с вторичными антителами goat-anti-rabbit (1 : 30 000, Jackson Immuno Research, США). Далее мембрану отмывали от вторичных антител в PBST 3 раза по 5 мин на шейкере. Выявление

проводили с помощью ECL Clarity HRP substrate (Bio-Rad Laboratories, США), хемилюминесцентный сигнал детектировали с применением сканера C-DiGit Blot Scanner (LI-COR, США). Белковые полосы проанализировали с использованием Image Studio Software (LI-COR).

Содержание АТФ в мышце. Для определения содержания АТФ в мышце использовался набор ATP Colorimetric / Fluorometric Assay Kit (MAK190; Sigma, St. Louis, MO, США). Образец ткани взвешивали, добавляли в пробирку 2N хлорную кислоту – 10 мкл/мг ткани и гомогенизировали. Затем пробы выдерживались на льду 30–45 мин. После этого образцы центрифугировались на 13 000 g 2 мин при температуре 4 °C, супернатант переносился в чистую пробирку. Объем супернатанта измеряли, доводили до 500 мкл с помощью ATP Assay Buffer. Хлорную кислоту нейтрализовали добавлением 2M KOH (KOH добавляли постепенно, перемешивая и проверяя pH с помощью индикаторной бумаги до тех пор, пока pH пробы не достигал 6,5–8. Далее пробы центрифугировали при 13 000 g 15 мин при температуре 4 °C. Супернатант использовали для дальнейшего определения АТФ.

В лунки планшета вносили по 50 мкл образца (и по 50 µl подготовленных стандартов в диапазоне 2–10 нмоль/лунка) и 50 мкл ATP Reaction Mix и инкубировали 30 мин в темноте. Оптическую плотность каждого образца измеряли с помощью планшетного спектрофотометра при 570 нм. Концентрация АТФ рассчитывалась по следующей формуле: концентрация АТФ = $B \cdot DDF / V$, где B – количество АТФ в лунке с образцом, рассчитанное по стандартной кривой; V – объем пробы, добавленный в лунки (50 мкл в нашем случае); DDF – deproteinization dilution factor – фактор разведения, считался по формуле: $DDF = (500 \text{ мкл} + \text{объем KOH (мкл)}) / \text{начальный объем пробы}$.

Содержание IP3 в мышечных лизатах было определено с использованием IP3 ELISA Kit #EU3119 фирмы Finetest, согласно протоколу производителя.

Анализ экспрессии генов. Тотальную РНК выделяли из 4–6 мг мышечной ткани с использованием RNeasy Micro Kit фирмы QIAGEN. Для обратной транскрипции использовали 1 мкг РНК, олиго(dT)15, гексануклеотиды d(N)6, обратную транскриптазу MMLV. Обратную транскрипцию проводили при температуре 37 °C в течение 60 мин согласно стандартному протоколу. ПЦР в реальном времени проводили с использованием интеркалирующего красителя SYBR Green I и праймеров фирмы «Синтол».

Статистический анализ данных. Статистическая обработка данных производилась с использованием программы REST 2009 v.2.0.12 и OpenOffice.org Calc, находящихся в свободном доступе. Для проверки различий между группами, учитывая небольшой размер выборки, был использован

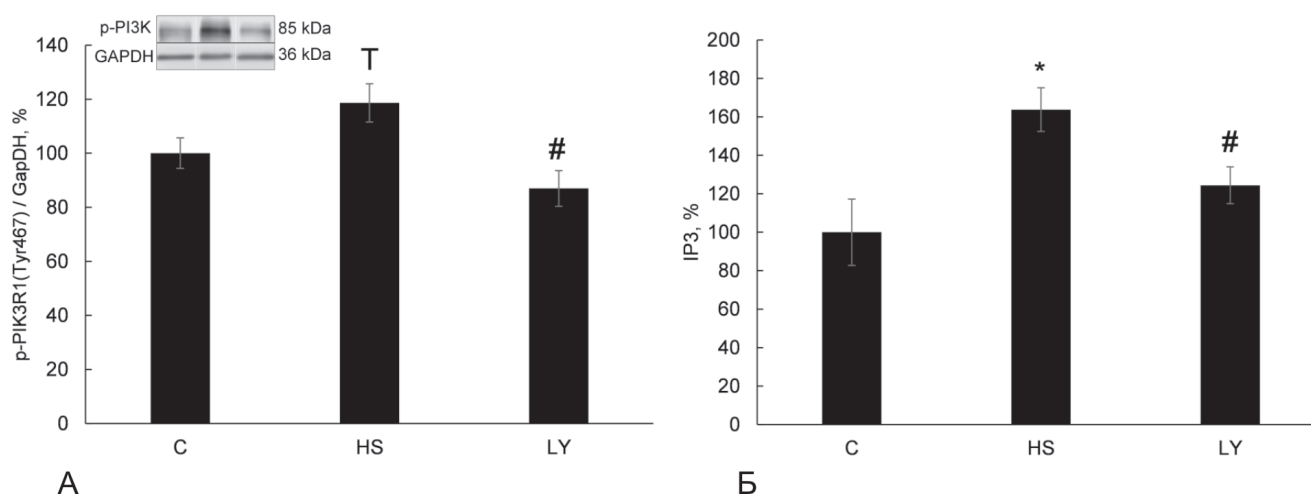


Рис. 2. Содержание pPI3K и IP3 у крыс, вывешенных 3 сут с введением препарата.

С – контроль; HS – 3-суточное вывешивание; LY – 3-суточное вывешивание с введением LY294002; Т – тенденция к увеличению (отличия от контроля) ($p = 0,07$); # – достоверное отличие от группы вывешивания, $p \leq 0,05$

непараметрический критерий Краскела – Уоллиса с последующим post-hoc анализом Данна. Значение p менее 0,05 расценивали как статистически значимое. Данные представлены в виде среднего значения и ошибки среднего.

Результаты и обсуждение

M. soleus крыс, вывешенных без введения препарата, подверглась существенной атрофии ($64,4 \pm 1,8$ мг) по сравнению с группой контроля ($96,3 \pm 2,9$ мг), ($p < 0,05$). Введение ингибитора PI3K затормозило эти изменения и масса *m. soleus* составила $75,0 \pm 2,4$, достоверно отличаясь и от группы контроля и от группы HS ($p < 0,05$).

Уровень PI3K и IP3 в вывешенной группе HS были достоверно выше, чем в группе, вывешенной с введением ингибитора (LY), $p < 0,05$ (рис. 2). Ингибирование PI3K во время функциональной разгрузки *m. soleus* предотвратило накопление в ней АТФ (группа LY), и она не отличалась от группы интактного контроля (группа С) (рис. 3).

Влияние введения ингибитора PI3K при функциональной разгрузке на кальциевый сигналинг. Фосфорилирование кальций-кальмодулинкиназы IIb (CaMKIIb) было увеличено в ненагруженной камбаловидной мышце (группа HS) относительно группы контроля (рис. 4, А). Введение ингибитора PI3K предотвратило эти изменения. Аналогичные результаты получены для содержания мРНК кальцинейрина (CaN) (см. рис. 4, Б). Содержание IP3R (инозитол-3-фосфатных рецепторов) в группе LY также было существенно ниже ($p < 0,05$), чем в группе, вывешенной без введения препарата (см. рис. 4, В).

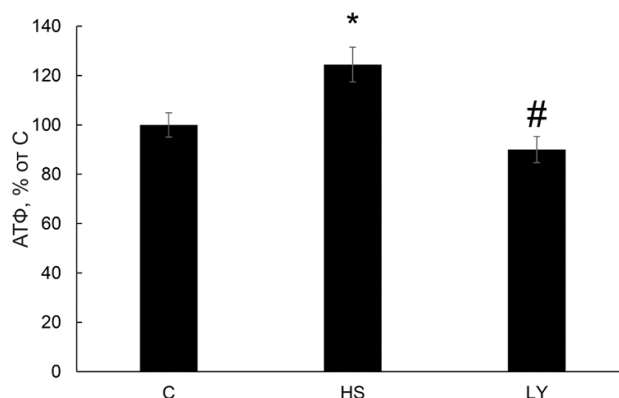


Рис. 3. Содержание АТФ в *m. soleus* при введении LY294002 на фоне 3-суточного вывешивания.

Здесь и в рис. 4–6: С – контроль; HS – 3-суточное вывешивание; LY – 3-суточное вывешивание с введением LY294002; * – достоверное отличие от контроля; # – достоверное отличие от группы вывешивания, $p \leq 0,05$

Влияние введения LY294002 при функциональной разгрузке на уровень катаболических сигнальных маркеров. В группе HS уровень экспрессии мРНК Е3-лигазы MuRF1, а также убиквитина был существенно выше, чем в группе контроля (рис. 5, А). Введение ингибитора PI3K полностью предотвратило повышение экспрессии мРНК MuRF1 в группе LY, и существенно снизило в ней экспрессию убиквитина (относительно группы HS) (см. рис. 5, Б).

Влияние введения LY294002 на уровень анаболических сигнальных маркеров. Ингибирование PI3K предотвращает снижение уровня экспрессии маркеров сигнальных путей белкового синтеза при 3-суточной разгрузке *m. soleus*. В группе с

введением ингибитора LY294002 при вывешивании крыс уровень маркеров белкового синтеза IRS-1 (рис. 6, А), 4E-BP (белок, связывающий фактор инициации трансляции 4E) (см. рис. 6, Б), не отличался

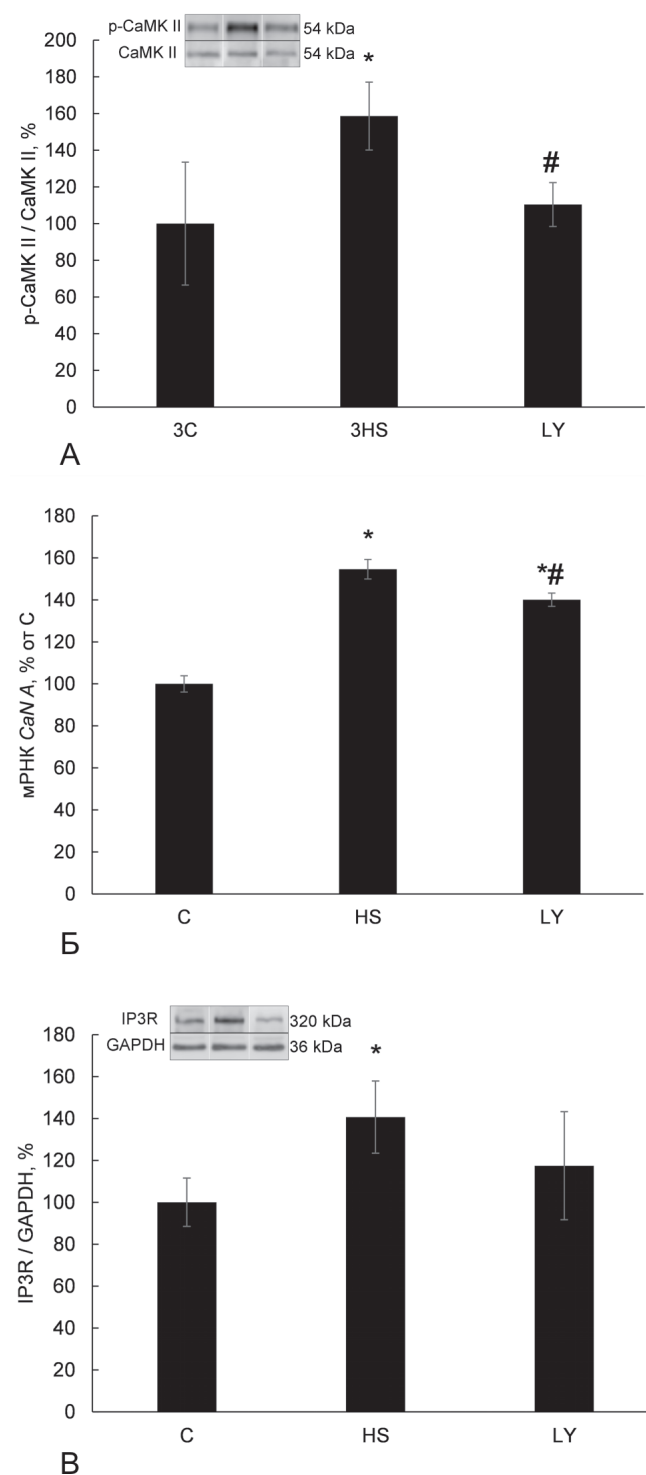


Рис. 4. Уровень фосфорилирования CaMKIIb (А), экспрессия кальциейрина А (Б) и содержание IP3R (В) в *m. soleus* при введении LY294002 на фоне 3-суточного вывешивания

от уровня группы контроля, в то время как в группе HS эти параметры были существенно снижены.

Как и в предыдущих работах, мы обнаружили атрофию *m. soleus* при разгрузке мышц [5, 6]. Степень атрофии была снижена в *m. soleus* группы, вывешенной с введением ингибитора PI3K ($p < 0,05$), по сравнению с группой HS. Снижение скорости атрофии может происходить как за счет замедления скорости катаболических процессов, так и за счет предотвращения падения скорости анаболических процессов [17].

Уровень фосфорилирования PI3K и уровень IP3 в группе LY существенно снижен по сравнению с группой HS. Результат может свидетельствовать об адекватном действии ингибитора LY на работу PI3K. Инозитол-1,4,5-трифосфат-3-киназа играет важную роль в передаче сигнала в клетках животных путем фосфорилирования инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3).

Влияние введения LY294002 на содержание АТФ в *m. soleus* крыс. На раннем этапе функциональной разгрузки (3 сут) уровень макроэргических фосфатов в мышце повышается [5]. В этот период обычно регистрируют практически полное отсутствие электрической и механической активности *m. soleus* [18]. Логично, что в этих условиях при отсутствии сократительной активности и отсутствии существенных препятствий в работе митохондрий наблюдается увеличение содержания АТФ. PI3K находится в сарколемме и встроена в каскад сигналинга, ассоциированного с работой P2Y1/2-рецепторов. Можно предположить, что ингибирование ее активности могло отразиться на передаче сигнала от пуриnergических рецепторов, активирующихся при контакте с АТФ и продуктами его распада, что повлияло на содержание АТФ в мышце.

Влияние введения LY294002 на кальциевый сигналинг. IP3 является важным вторичным мессенджером, который регулирует гомеостаз кальция Ca^{2+} в клетке [19]. Мы измерили содержание маркеров кальций-зависимой передачи сигналов (CaMK IIb и CaN). CaMKII – кальций-зависимая киназа. Во время разгрузки концентрация внутриклеточного кальция увеличивается. Внутриклеточный кальций является одним из регуляторов активности CaMKII [20]. Фосфорилирование CaMKIIb (кальций кальмодулинкиназа) было увеличено в ненагруженной камбаловидной мышце (группа HS) относительно группы контроля (см. рис. 5, А), однако введение ингибитора PI3K предотвратило эти изменения. CaMKII регулирует фосфорилирование нескольких белков, включая AMPK [20] и некоторых транскрипционных факторов [21].

Для кальциейрина (CaN) мы получили результаты, аналогичные CaMK IIb. Экспрессия CaN в *m. soleus* группы LY была существенно ниже, чем в группе, вывешенной без препарата (см. рис. 4, Б).

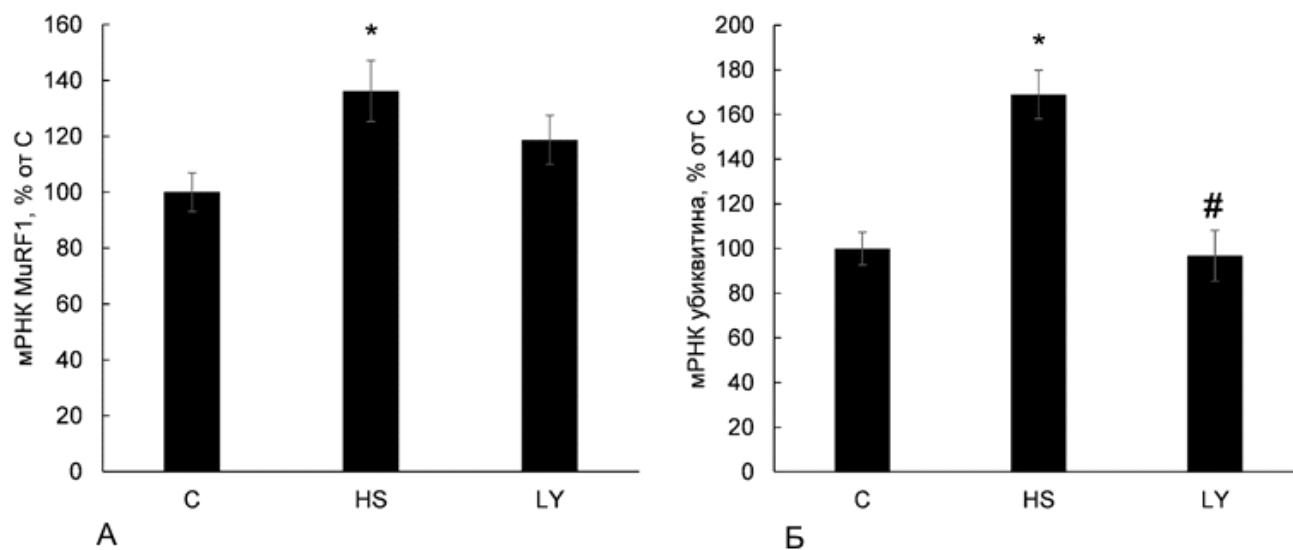


Рис. 5. Экспрессия мРНК MuRF1 (А) и убиквитина (Б) в *m. soleus* при введении LY294002 на фоне 3-суточного вывешивания

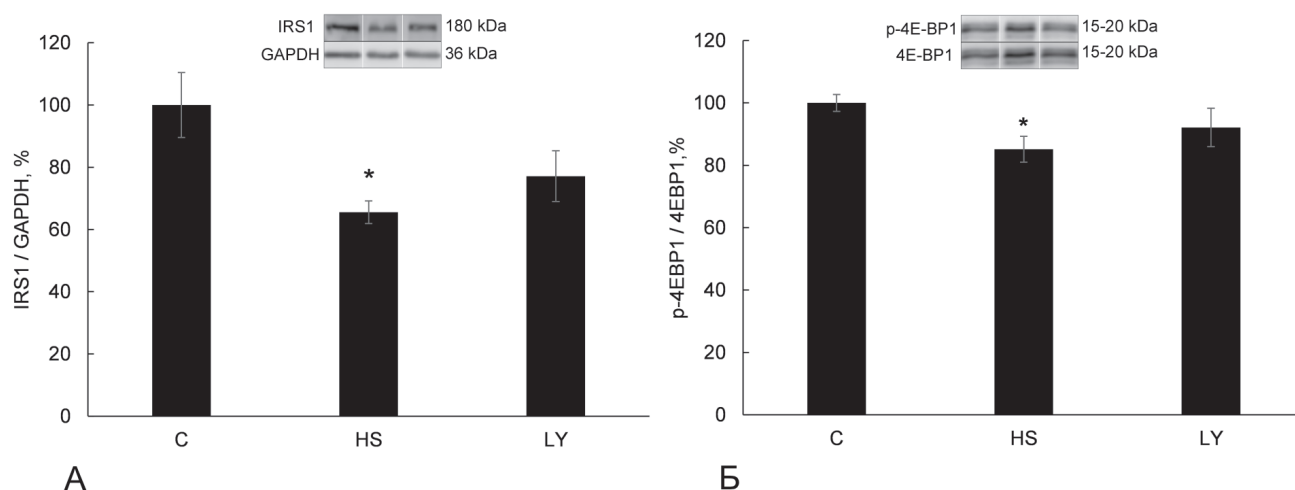


Рис. 6. Содержание IRS1 (А) и уровень фосфорилирования 4E-BP1 (Б) в *m. soleus* при введении LY294002 на фоне 3-суточного вывешивания

CaN представляет собой кальций- и кальмодулин-зависимую фосфатазу, активность которой повышается при увеличении концентрации кальция в мышцах [22]. Работа CaN и CaMKII взаимосвязана [23]. CaN может дефосфорилировать специфические белки, инициируя их транслокацию в ядро. Имеется также очевидная связь между ингибированием PI3K, уровнем ее фосфорилирования и содержанием IP3R в *m. soleus* (см. рис. 2, А, В). IP3R – кальций-зависимые рецепторы, которые активируются при повышении концентрации ионов кальция в цитоплазме и пропускают их в ядро [14]. Результаты позволяют предположить, что ингибирование PI3K оказывает

влияние на экспрессию CaN, уровень pCaMK II β и регуляцию кальций-зависимых сигнальных путей при разгрузке, и, вероятно, эти изменения связаны с предотвращением повышения уровня цитоплазматического кальция в ненагруженных мышцах крыс, получавших LY294002.

Влияние введения LY294002 при функциональной разгрузке на уровень катаболических сигнальных маркеров. В ядре кальций активирует транскрипционные факторы, запускающие экспрессию атрогенов [3]. В группе HS уровень экспрессии мРНК E3-лигазы MuRF1, а также убиквитина был существенно выше, чем в группе контроля (см. рис. 5).

Введение ингибитора PI3K полностью предотвратило эти изменения. Можно предположить, что снижение степени атрофии *m. soleus* в группе LY могло быть связано со снижением убиквитинирования и деградации в ней белков [17].

Влияние введения LY294002 на уровень анаболических сигнальных маркеров. IGF-1/AKT/mTORC1 – канонический сигнальный путь, регулирующий синтез белка на уровне инициации трансляции. Основными эффекторами этого пути являются рибосомальная протеинкиназа p70 (p70s6k) и белок, связывающий фактор инициации трансляции 4E (4E-BP1). В эту цепочку включен и белок IRS1. Снижение уровня экспрессии маркеров сигнальных путей белкового синтеза при 3-суточной разгрузке *m. soleus* было предотвращено путем ингибирования PI3K. Ранее обнаружено падение экспрессии 4E-BP при вывешивании крыс [24]. В группе с введением LY294002 при вывешивании крыс уровень IRS-1 и 4E-BP не отличался от уровня группы контроля, в то время как в группе HS эти параметры были существенно снижены (см. рис. 6). IRS1 способен активировать PI3K-комплекс. В то же время существует несколько изоформ IP3K(s). Противоречие между снижением уровня IRS1 и высоким содержанием IP3K в *m. soleus* крыс HS группы может быть связано с тем, что PLC γ , находящаяся в плазмалемме, способна активировать фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K γ). Такой механизм описан ранее [25]. Активация PLC γ происходит при деполяризации мембраны [13], которая наблюдается и при функциональной разгрузке крыс. Снижение уровня атрофии *m. soleus* в группе вывешенных крыс LY может быть связано с предотвращением снижения уровня маркеров анаболического пути mTORC1 (IRS1 и 4E-BP).

Выводы

Ингибирование фосфоинозитид-3-киназы при функциональной разгрузке *m. soleus* предотвращает накопление в ней АТФ, замедляет атрофию *m. soleus*, а также экспрессию E3-лигазы MuRF1 и убиквитина, предотвращает повышение экспрессии IP3-рецепторов, регулирует активность кальций-зависимых сигнальных путей посредством снижения экспрессии кальций-зависимых маркеров мРНК CaN, а также снижения фосфорилирования CaMKII (Ca-кальмодулинкиназа II); влияет на регуляцию маркеров анаболической передачи сигналов в ненагруженных мышцах: 4E-BP и IRS1.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 24-15-00088.

Список литературы

1. Mirzoev T.M., Shenkman B.S. Regulation of protein synthesis in inactivated skeletal muscle: signal inputs, protein kinase cascades, and ribosome biogenesis // *Biochem. (Mosc)*. 2018. V. 83. P. 1299–1317.
2. Kravtsova V.V., Petrov A.M., Matchkov V.V. et al. Distinct $\alpha 2$ Na,K-ATPase membrane pools are differently involved in early skeletal muscle remodeling during disuse // *J. Gen. Physiol.* 2016. V. 147. P. 175–188.
3. Casas M., Buvinic S., Jaimovich E. ATP signaling in skeletal muscle: from fiber plasticity to regulation of metabolism // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2014. V. 42. P. 110–116.
4. Ingalls C.P., Warren G.L., Armstrong R.B. Intracellular Ca^{2+} transients in mouse soleus muscle after hindlimb unloading and reloading // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1999. V. 87. P. 386–390.
5. Zaripova K.A., Kalashnikova E.P., Belova S.P. et al. Role of pannexin 1 ATP-permeable channels in the regulation of signaling pathways during skeletal muscle unloading // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22.
6. Zaripova K.A., Belova S.P., Kostrominova T.Y. et al. P2Y1 and P2Y2 receptors differ in their role in the regulation of signaling pathways during unloading-induced rat soleus muscle atrophy // *Arch. Biochem. Biophys.* 2024. V. 751. e109844.
7. May C., Weigl L., Karel A., Hohenegger M. Extracellular ATP activates ERK1/ERK2 via a metabotropic P2Y1 receptor in a Ca^{2+} independent manner in differentiated human skeletal muscle cells // *Biochem. Pharmacol.* 2006. V. 71. P. 1497–1509.
8. Bony C., Roche S., Shuichi U. et al. A specific role of phosphatidylinositol 3-kinase gamma. A regulation of autonomic Ca^{2+} oscillations in cardiac cells // *J. Cell Biol.* 2001. V. 152. P. 717–728.
9. Rossi A.M., Taylor C.W. IP(3) receptors – lessons from analyses ex cellula // *J. Cell Sci.* 2018. V. 132.
10. Schiaffino S., Dyar K. A., Ciciliot S. et al. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy // *FEBS J.* 2013. V. 280. P. 4294–4314.
11. Gulluni F., Martini M., De Santis M.C. et al. Mitotic spindle assembly and genomic stability in breast cancer require PI3K-C2alpha scaffolding function // *Cancer Cell.* 2017. V. 32. P. 444–459.
12. Bilanges B., Posor Y., Vanhaesebroeck B. PI3K isoforms in cell signalling and vesicle trafficking // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019. V. 20. P. 515–534.
13. Eltit J.M., Garcia A.A., Hidalgo J. et al. Membrane electrical activity elicits inositol 1,4,5-trisphosphate-dependent slow Ca^{2+} signals through a Gbetagamma/phosphatidylinositol 3-kinase gamma pathway in skeletal myotubes // *J. Biol. Chem.* 2006. V. 281. P. 12143–12154.
14. Yang H., Wang H., Pan F. et al. New findings: hindlimb unloading causes nucleocytoplasmic Ca^{2+} overload and DNA damage in skeletal muscle // *Cells.* 2023. V. 12.
15. Morello F., Perino A., Hirsch E. Phosphoinositide 3-kinase signaling in the vascular system // *Cardiovasc Res.* 2009. V. 82. P. 261–271.

16. Su J.D., Mayo L.D., Donner D.B., Durden D.L. PTEN and phosphatidylinositol 3'-kinase inhibitors up-regulate p53 and block tumor-induced angiogenesis: evidence for an effect on the tumor and endothelial compartment // *Cancer Res.* 2003. V. 63. P. 3585–3592.

17. Baehr L.M., Hughes D.C., Waddell D.S., Bodine S.C. SnapShot: skeletal muscle atrophy // *Cell.* 2022. V. 185. e1611.

18. Kawano F., Ishihara A., Ohira Y. Air-righting responses to chronic hindlimb suspension and ambulation recovery in adult rats // *Biol. Sci. Space.* 2002. V. 16. P. 149–150.

19. Gomes D.A., Leite M.F., Bennett A.M., Nathanson M.H. Calcium signaling in the nucleus // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006. V. 84. P. 325–332.

20. Raney M.A., Turcotte L.P. Evidence for the involvement of CaMKII and AMPK in Ca²⁺-dependent signaling pathways regulating FA uptake and oxidation in contracting rodent muscle // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008. V. 104. P. 1366–1373.

21. Chin E.R. The role of calcium and calcium/calmodulin-dependent kinases in skeletal muscle plasticity and mitochondrial biogenesis // *Proc. Nutr. Soc.* 2004. V. 63. P. 279–286.

22. Fajardo V.A., Gamu D., Mitchell A. et al. Sarcolipin deletion exacerbates soleus muscle atrophy and weakness in phospholamban overexpressing mice // *PLoS One.* 2017. V. 12. e0173708.

23. Kubokawa M., Nakamura K., Komagiri Y. Interaction between calcineurin and Ca/calmodulin kinase-II in modulating cellular functions // *Enzyme Res.* 2011. V. 2011. e587359.

24. Dupont E., Cieniewski-Bernard C., Bastide B., Stevens L. Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 300. P. R408–417.

25. Rhee S.G. Regulation of phosphoinositide-specific phospholipase C // *Ann. Rev. Biochem.* 2001. V. 70. P. 281–312.

Поступила 11.06.2024

INHIBITION OF THE PI3KS SLOWS DOWN ATROPHY DEVELOPMENT IN RAT'S M. SOLEUS AFTER 3-DAY FUNCTIONAL DISLOADING

Zaripova K.A., Belova S.P., Shenkman B.S., Nemirovskaya T.L.

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

Phosphoinositide-3-kinase (PI3K) (PI3K γ , specifically) can be activated by a change in the membrane potential due to muscle functional unloading; as a result, IP₃ enhances Ca²⁺ entry in the nucleus via IS3R. This benefits activation of the transcriptional factors that trigger atrophy.

Inhibitor LY294002 was used to explore the PI3K role in ATP-dependent regulation of signaling in rat's muscles after 3-day suspension. PI3K inhibition after functional unloading slows down m. soleus atrophy, prevents ATP deposition, and expression of E3-ubiquitin ligase MuRF1 and ubiquitin, prevents rise in expression of IP₃-receptors, regulates the activity of Ca-dependent signaling pathways by reducing expression of Ca-dependent mPHK CaN markers, and phosphorylation of CaMKII (Ca/calmodulin kinase II); the inhibitor modulates also regulation of the anabolic signaling markers IRS1 and 4E-BP in unloaded muscles.

Key words: phosphoinositide-3-kinase, ATP, MuRF1, muscular atrophy.

Авиакосмическая и Экологическая Медицина (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 68–75.

УДК 612.746

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА КИСЛОЙ СФИНГОМИЕЛИНАЗЫ НА РЕГУЛЯЦИЮ ЭКСПРЕССИИ БЫСТРЫХ И МЕДЛЕННЫХ ИЗОФОРМ ТЯЖЕЛЫХ ЦЕПЕЙ МИОЗИНА В КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЕ КРЫС ПРИ 7-СУТОЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ

Брындина И.Г., Протопопов В.А., Секунов А.В., Омелюхина Д.В.

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

E-mail: i_bryndina@mail.ru

Функциональная разгрузка постуральных мышц сопровождается их атрофией и перестройкой регуляции экспрессии тяжелых цепей миозина (ТЦМ, МунС), которая характеризуется сдвигом мышечного фенотипа в сторону более активного синтеза быстрых изоформ ТЦМ.

В представленной работе изучали регуляцию экспрессии генов ТЦМ I β , IIA, IIB и IIDX в камбаловидной мышце крыс (*m. soleus*) в условиях антиортостатического вывешивания (АОВ) в течение 7 сут, а также при АОВ на фоне введения блокатора кислой сфингомиелиназы (ASM) амитриптилина. Экспрессию генов ТЦМ I β , IIA, IIB и IIDX исследовали с применением ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинга. Блоттинг также применяли для оценки уровня фосфорилированных и нефосфорилированных форм белков, участвующих в регуляции мышечного фенотипа – NFAT1 и MyoD1. С использованием иммунофлуоресцентной микроскопии срезов мышц анализировали изменения церамида и ASM, а также морфологические признаки атрофии.

Установлено, что характерные для разгрузки изменения мышечного фенотипа (снижение экспрессии медленных и увеличение экспрессии быстрых изоформ ТЦМ) предотвращаются в условиях применения амитриптилина, так же как и признаки атрофии *m. soleus*. Амитриптилин предотвращал активацию MyoD1 и инактивацию NFAT1. Полученные результаты свидетельствуют об участии ASM и церамида в регуляции атрофического сигналинга и изменений мышечного фенотипа при функциональной разгрузке постуральной мышцы.

Ключевые слова: скелетные мышцы, функциональная разгрузка, мышечный фенотип, атрофия, кислая сфингомиелиназа, церамид, NFAT1, MyoD1.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 76–83.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-76-83

Сдвиг в сторону увеличения быстрых и уменьшения медленных изоформ тяжелых цепей миозина (ТЦМ) в постуральных мышцах, таких как камбаловидная мышца голени (*m. soleus*), является характерной особенностью ответа этих мышц на разгрузку, вызванную отсутствием адекватных стимулов,

поддерживающих их активное состояние. Это явление наблюдается в условиях космического полета, при длительном постельном режиме, иммобилизации и денервации мышц, травмах спинного мозга. Фенотип скелетных мышц определяется экспрессией и соотношением различных изоформ ТЦМ. У человека и крысы *m. soleus* содержит в основном медленную изоформу ТЦМ I β (около 85 %). Кроме того, в ней экспрессируются ТЦМ IIA, IIDX и IIB (последняя – только у мелких животных, но не человека), причем в нормально функционирующей мышце последние две изоформы являются минорными [1].

Основные механизмы, управляющие процессом экспрессии определенных изоформ ТЦМ в поперечнополосатых мышцах, к настоящему времени неплохо изучены, однако ставить окончательную точку в этом вопросе, безусловно, преждевременно. Важно отметить, что перестройка фенотипа постуральных мышц отражается на их контрактильной функции. Известно, что в основных сигнальных механизмах, участвующих в регуляции экспрессии ТЦМ, важную роль играют MyoD (Myogenic Differentiation 1, MyoD1) и белки семейства NFAT (Nuclear factor of activated T-cells). Транскрипционный фактор NFAT1 является признанным регулятором экспрессии медленной изоформы ТЦМ в скелетных мышцах. Его дефосфорилирование под действием кальцинейрина способствует транслокации NFAT1 в ядро и усилению экспрессии медленных изоформ ТЦМ [2].

MyoD известен как транскрипционный фактор, способствующий реализации перестройки мышечного фенотипа с медленного на быстрый [2, 3]. В медленных мышцах неактивной, фосфорилированной по T115, формы MyoD содержится в 6 раз больше по сравнению с быстрыми мышцами [4]. В условиях антиортостатического вывешивания (АОВ) активация MyoD в *m. soleus* крыс начинается уже с 1-х суток и предшествует усилению экспрессии гена ТЦМ IIB, которая наблюдается с 4-х суток, сохраняясь вплоть до 2 нед разгрузки [3].

Нами ранее показано, что в *m. soleus* крыс и мышей в условиях АОВ накапливается церамид [5–7].

Мы предположили, что сфинголипиды, особенно церамид, могут принимать участие в регуляции экспрессии ТЦМ при функциональной разгрузке мышц. В подтверждение этой гипотезы нами были получены данные о том, что усиление экспрессии быстрых изоформ ТЦМ в *m. soleus* при АОВ может быть нивелировано с помощью ингибитора кислой сфингомиелиназы (ASM) кломипрамина [8]. Однако механизмы, которые опосредуют действие ASM и церамида на мышечный фенотип в условиях разгрузки, ранее не были исследованы.

Цель работы – изучить влияние функциональной разгрузки камбаловидной мышцы крыс на белки NFAT1 и MyoD1, участвующие в регуляции экспрессии медленных и быстрых изоформ ТЦМ, и оценить возможность коррекции изменений с использованием ингибирования каталитического пути образования церамида, активируемого ASM.

Методика

Эксперименты проведены на крысах-самцах линии Wistar массой тела 250–300 г. При выполнении исследования руководствовались положениями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.), а также требованиями, предъявляемыми к работе с экспериментальными животными (приложение к приказу Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (протокол № 685/1 от 10.03.2020 г.). Животные находились в стандартной обстановке вивария при свободном доступе к воде и пище. Разгрузку мышц задних конечностей моделировали с использованием вывешивания за хвост, согласно классической модели Новикова – Ильина в модификации Morey-Holton и Globus. Крысы находились в отдельных клетках из оргстекла, их задние конечности не касались пола и были, таким образом, лишены опоры. Конструкция системы позволяла животным свободно передвигаться по клетке на передних конечностях в разных направлениях, при этом доступ к воде и пище был свободным. Длительность воздействия – 7 сут. С целью выяснения роли сфинголипидных механизмов в регуляции мышечного фенотипа при АОВ использовали амитриптилин – препарат, относящийся к группе функциональных ингибиторов ASM (functional inhibitors of acid sphingomyelinase – FIASMA). Амитриптилин (Московский эндокринный завод ФГУП, Россия) подавался в растворе (250 мг/л), заменяющем воду, в течение 14 дней (7 сут до АОВ и 7 сут в период АОВ). Интактные животные составили контрольную группу. В каждой группе было по 6–8 крыс.

После окончания воздействий у крыс, наркотизированных золетилом (тилетамин + золазепам, Вирбак, Франция, в дозе 10 мг/кг, по 0,1 мл внутривенно) извлекали камбаловидные мышцы. После этого наркотизированных животных выводили из эксперимента путем декапитации. Мышцы взвешивали и быстро замораживали в жидком азоте, после чего помещали в низкотемпературный морозильник при температуре -80 °С, где хранили до проведения исследования. В дальнейшем мышцы использовали для биохимического (RT-PCR, электрофорез в ПАГ с последующим вестерн-блоттингом) и микроскопического (иммуофлуоресцентная микроскопия, ИФМ) исследований.

Определяли следующие показатели:

- 1) уровень церамида и ASM с применением ИФМ поперечных срезов *m. soleus*;
- 2) экспрессию генов медленной и быстрых изоформ ТЦМ с использованием RT-PCR;
- 3) уровень тотальных и фосфорилированных протеинов NFAT1, MyoD1 в гомогенатах мышечной ткани (вестерн-блоттинг);
- 4) для оценки атрофии рассчитывали коэффициент масса мышцы/масса животного (в мг/г), а также проводили морфометрическое исследование поперечных срезов мышц, обработанных антителами к кавеолину-3: определяли площадь поперечного сечения и диаметр Ферета мышечных волокон.

Иммуофлуоресцентная микроскопия

Для оценки иммуофлуоресценции изготавливали серийные срезы *m. soleus* толщиной 14 мкм на микротоме HM525 NX Cryostat (Thermo Fisher Scientific, США). Срезы фиксировали 4%-ным параформальдегидом в течение 15 мин и пермеабилizировали с 1%-ным Тритоном-X100 и 5%-ным бычьим сывороточным альбумином. Срезы инкубировали в течение ночи при температуре 4 °С, используя первичные антитела к церамиду (mouse IgG, 1 : 300, Enzo Life Sciences), кислой сфингомиелиназе (rabbit IgG, 1 : 200, Affinity Biosciences), кавеолину-3 (1 : 300, Abcam). После инкубации срезы промывали и наносили соответствующие вторичные антитела Alexa Fluor 647 (goat anti-mouse IgG, 1 : 300, Abcam) или Alexa Fluor 488 (goat anti-rabbit IgG, 1 : 300, Abcam) на 45 мин при температуре 37 °С.

Флуоресцентный сигнал детектировали с применением микроскопа Nikon Eclipse E200, оснащенного EF-2E эпифлуоресцентной насадкой и цифровой RGB-камерой высокого разрешения Nikon, серии DS-FI3 (Nikon Corporation, Япония). Результаты оценки и обработки флуоресцентного сигнала были представлены в условных единицах, формируемых программным обеспечением Fiji на основании преобразования показателей количества и яркости пикселей в изображении.

Праймеры для qRT-PCR-исследования ТЦМ

Ген	Прямой праймер / Обратный праймер	№ по базе данных NCBI
β-актин (ACTB)	3'-ACCCGCGAGTACAACCTTCTT-5' 3'-CCCACGATGGAGGGGAAGAC-5'	NM_031144.3
Myh7 (ТЦМ I(b))	3'-CCAAGTTCCGCAAGGTGCAG-5' 3'-ATCCTTAGGGTTGGGTAGCACA-5'	NM_017240.2
Myh2 (ТЦМ IIa)	3'-CAAGAGACAAGCTGAGGAGGCT-5' 3'-TTCTACAGCATCAGAGCTGCCTT-5'	NM_001135157.1
Myh4 (ТЦМ IIb)	3'-ATTACAGGCGTCTCTGGAGGAAG-5' 3'-CTCAGCGTCCAGTGTGCTTTG-5'	NM_019325.1
Myh1 (ТЦМ IIId/x)	3'-AGAGACAAGCCGAGGAAGCG-5' 3'-GGTCACTTCTCTGCTTTGGATCG-5'	NM_001135158.1

Определение мРНК с использованием RT-PCR

Тотальную РНК выделяли из 20 мг замороженной при температуре -70 °С и нарезанной на криотоме при толщине срезов 20 мкм мышечной ткани (m. soleus). Для выделения мРНК из мышц использовали набор РНК-Экстран («Синтол», Россия). Нарезанную мышечную ткань суспендировали в 100 мкл деионизированной воды, свободной от нуклеаз, и далее выделение тотальной РНК проводили согласно инструкции производителя.

Выделенные образцы РНК обрабатывались ДНКазой («Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. Выделенную РНК до процедуры обратной транскрипции хранили при температуре -70 °С.

Для проведения обратной транскрипции использовали коммерческий набор ОТ-1 («Синтол», Россия). Реакцию проводили согласно инструкции производителя. Для получения кДНК использовали водный раствор, содержащий 1 мг тотальной РНК. Полученную кДНК хранили при температуре -20 °С до последующего ПЦР.

Для конструирования праймеров использовали сервис Primer BLAST, находящийся в свободном доступе (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). В качестве референсного гена использовали ген бета-актина. Характеристики праймеров указаны в таблице.

ПЦР-анализ проводили в амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США). Для проведения ПЦР в реальном времени использовали 2,5х реакционную смесь для проведения ПЦР-PB в присутствии красителя SYBR Green I («Синтол», Россия). Реакционную смесь готовили согласно прилагаемой инструкции. В смесь вносили полученную кДНК в объеме 2 мкл и 1 мкл смеси соответствующих праймеров с концентрацией 10 пмоль/мкл каждого. Для оценки количества мРНК относительно количества мРНК референсного гена использовали метод $2^{-\Delta\Delta Ct}$ [9].

Электрофорез в ПАГ и вестерн-блоттинг

Количественную оценку факторов, регулирующих экспрессию ТЦМ, проводили методом иммуноблоттинга. Уровень общего белка в пробах выравнивали в соответствии с его концентрациями, рассчитанными спектрофотометрическим методом Бредфорда. Разделение белков проводили с использованием электрофореза в градиентном (4–12 %) SDS-полиакриламидном геле (SDS-PAGE). Затем проводили их перенос на нитроцеллюлозные мембраны, которые окрашивали Ponceau S. Полученные мембраны инкубировали в течение ночи при температуре 4 °С с первичными антителами к MyoD1, NFAT1 и к их фосфорилированным формам p-MyoD1 (Thr115), p-NFAT1 (Ser326), а также к GAPDH, который использовали в качестве референсного белка (rabbit IgG, 1 : 1000, Affinity Biosciences). Вторичные антивидовые антитела с пероксидазной меткой (goat-anti-rabbit IgG, 1 : 500, Abcam, Великобритания) наносили на нитроцеллюлозные мембраны и инкубировали в течение 1 ч при температуре 37 °С. Проявляли полосы с применением диаминобензидиновой реакции. Цифровые изображения анализировали в программе ImageLab Software (Bio-Rad, США). Результаты представляли в виде условных единиц, преобразованных программным обеспечением на основании градиента серого цвета.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики на языке программирования Python (вер. 3.12) и в программе Statistica 6. Оценка достоверности различий данных в группах проводилась посредством параметрических и непараметрических методов в зависимости от характера распределения в группах, которые оценивали по Колмогорову – Смирнову и Шапиро – Уилку. Для сравнения результатов, полученных от всех групп, использовали метод ANOVA и критерий Краскела – Уоллиса. Для попарной оценки

межгрупповых различий применяли критерии Стьюдента и Манна – Уитни. Данные представлены в виде средней арифметической и средней ошибки ($M \pm m$), а также медианы, 1-го и 3-го квартилей (Q1 и Q3). Различия между группами считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как и ожидалось в соответствии с прежде полученными нами результатами, уровень ASM и церамида в гомогенатах мышечной ткани возрастал (рис. 1). Прирост церамида составил 76 % ($p < 0,001$) по сравнению с контролем, тогда как прирост ASM – 9 % ($p < 0,01$). Такие различия позволяют предполагать, что повышение образования церамида при АОВ может быть связано с усилением эффектов не только ASM, но и нейтральной сфингомиелиназы, что мы наблюдали при 4-суточном АОВ. Помимо этого, в его генерации при разгрузке мышцы могут, по-видимому, принимать участие не только каталитические пути, но и синтез церамида в ЭПР, что и было показано E. Salaun et al., в работе которых прирост уровня церамида при 7-суточном АОВ понижался под действием мириоцина – ингибитора серинпальмитоилтрансферазы [10].

Интересно, авторы работы [10] не обнаружили влияния мириоцина на атрофию *m. soleus* крыс, вызванную 7-суточным АОВ. В противовес этому нами ранее на модели 14-суточного АОВ было показано, что атрофия этой мышцы частично предотвращается в условиях применения ингибитора из группы FIASMA кломипрамина [8]. На основании этого мы высказали гипотезу, что атрофический сигналинг в вывешенной мышце связан скорее с эффектами активации каталитического пути образования церамида, чем с активацией синтеза *de novo*.

Действительно, в нашей новой работе эта гипотеза была подтверждена. Установлено, что при 7-суточном АОВ ингибитор ASM также предотвращает атрофию *m. soleus*. В частности, было показано, что к 7-м суткам разгрузки относительная сырая масса мышцы уменьшалась на 23 % по сравнению с массой мышц животных из группы виварного контроля – с 3,84 (3,66; 4,13) до 2,95 (2,49; 3,31) мг/г ($p < 0,01$). Амитриптилин предотвращал эти изменения: у крыс, получавших препарат, уменьшение массы *m. soleus* составило лишь 5,2 % (показатель был равен 3,64 (3,12; 3,91) мг/г и не отличался от контроля, $p > 0,05$). Антиатрофический эффект амитриптилина был подтвержден в морфологическом

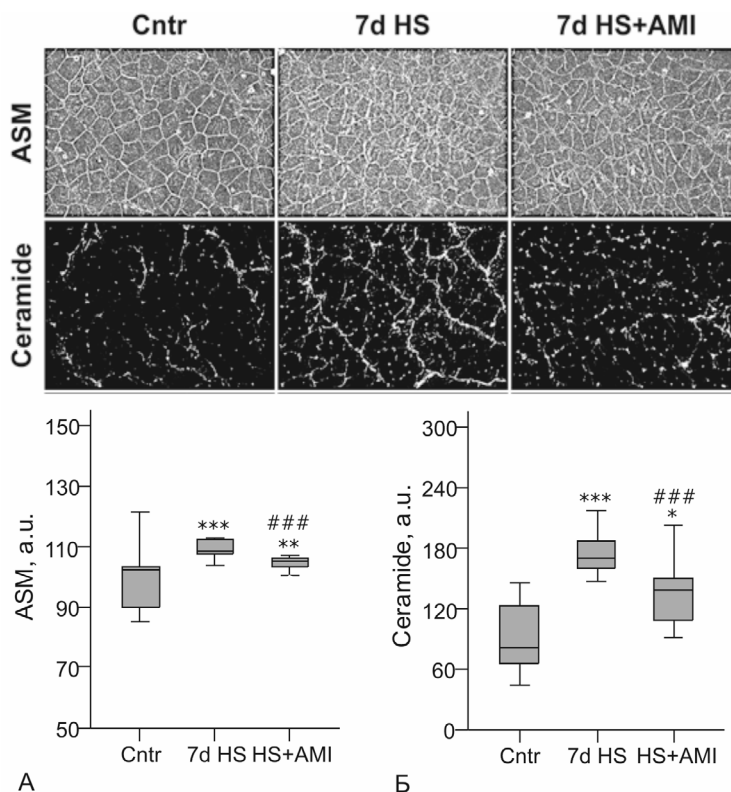


Рис. 1. Иммунофлуоресцентное исследование кислой сфингомиелиназы (ASM, А) и церамида (Б) в камбаловидной мышце крыс при 7-суточном АОВ и АОВ в условиях применения ингибитора амитриптилина.

Срезы мышц были обработаны антителами к ASM и церамиду и вторичными антителами Alexa Fluor 488 и Alexa Fluor 647. Cntr – виварный контроль; HS 7d – АОВ в течение 7 сут; HS 7d + AMI – АОВ с амитриптилином; *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ по сравнению с контролем; ### – $p < 0,001$ по сравнению с АОВ

исследовании: обнаруженное при 7-суточном АОВ уменьшение площади поперечного сечения мышцы и диаметра волокон Ферета у крыс, которым вводили амитриптилин, было менее выражено, чем у животных, не получавших препарат (рис. 2).

Различия в эффектах ингибирования серинпальмитоилтрансферазы и ASM при АОВ свидетельствуют о значимости именно каталитического пути образования церамида в развитии атрофии мышц при функциональной разгрузке *m. soleus*. Проведенные эксперименты подтверждают возможность коррекции атрофического процесса в разгруженной постуральной мышце с применением ингибиторов ASM.

Известно, что одной из мишеней церамида внутри клетки является фосфатаза PP2A, которая способна инактивировать протеинкиназу Akt/PKB и ее нижележащий субстрат mTOR [11]. Это может ослаблять анаболический сигналинг, реализуемый через систему mTOR, что вносит вклад в развитие атрофии разгруженной мышцы. Действительно, мы

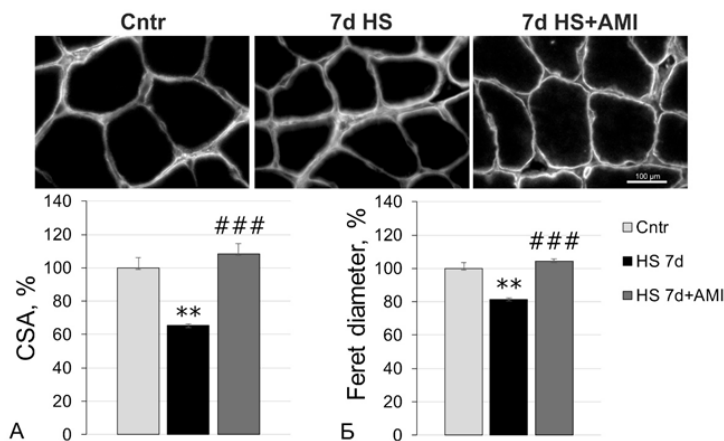


Рис. 2. Изменение площади поперечного сечения (CSA, А) и диаметра Ферета мышечных волокон (Б) при 7-суточном АОВ и АОВ в условиях применения ингибитора ASM амитриптилина.

Срезы мышц были обработаны антителами к кавеолину-3 и вторичными антителами Alexa Fluor 488. Cntr – виварный контроль; HS 7d – АОВ в течение 7 сут; HS + AMI – АОВ с амитриптилином; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ### – $p < 0,001$ по сравнению с АОВ

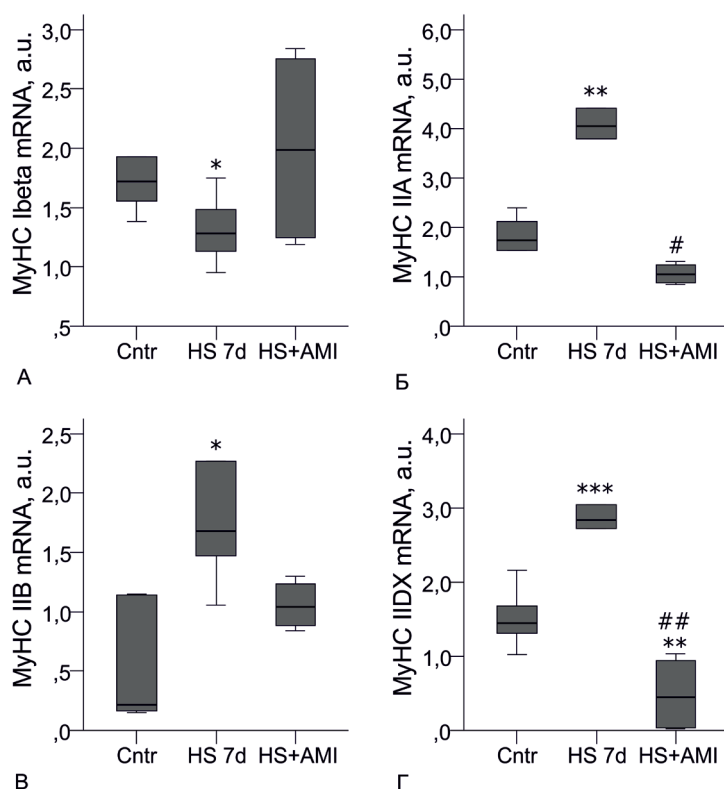


Рис. 3. Экспрессия генов медленных и быстрых изоформ ТЦМ в камбаловидной мышце крыс при 7-суточном АОВ и АОВ в условиях применения ингибитора ASM, RT-PCR.

А – ТЦМ Iβ; Б - ТЦМ IIA; В – ТЦМ IIB; Г – ТЦМ IIDX; а.у. – условные единицы; Cntr – виварный контроль; HS 7d – АОВ в течение 7 сут; HS + AMI – АОВ с амитриптилином; MyHC – ТЦМ; mRNA – мРНК; *, **, *** – $p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$ по сравнению с контролем; #, ## – $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению с АОВ

показали, что ингибитор ASM кломипрамин предотвращает снижение уровня белков p-mTOR (Ser2448) и p-p70S6K (Thr389) в m. soleus крыс при 4-суточном АОВ [8].

Важным последствием неиспользования постуральных мышц является перестройка экспрессии генов ТЦМ в сторону увеличения быстрых изоформ, что влияет на сократительные свойства этих мышц. В нашем исследовании для оценки экспрессии медленных и быстрых изоформ ТЦМ применяли RT-PCR. В соответствии с данными, которые ранее были получены другими авторами [12–14], нами обнаружено увеличение мРНК быстрых (IIA, IIB и IIDX) и уменьшение мРНК медленной (Iβ) изоформ ТЦМ (рис. 3).

В результате применения ингибитора ASM амитриптилина была достигнута коррекция этих изменений. В частности, вызванные АОВ изменения ТЦМ Iβ и IIB при использовании амитриптилина не имели достоверных отличий от контроля, а повышение ТЦМ IIA и IIDX было достоверно менее выражено по сравнению с АОВ без применения препарата.

Поставив цель выявить некоторые механизмы эффектов ASM и церамида в изменении экспрессии ТЦМ в разгруженной m. soleus, мы исследовали белки NFAT1 и MyoD1, являющиеся компонентами сигнальных путей, участвующих в регуляции мышечного фенотипа. При этом было установлено, что в гомогенате мышечной ткани снижается уровень нефосфорилированного NFAT1 и растет уровень фосфорилированного по серину 326 p-NFAT1 (рис. 4).

Известно, что NFAT1 является транскрипционным фактором, который при дефосфорилировании кальциейрином перемещается в ядро, активируя экспрессию ТЦМ Iβ. Он более активен в медленных мышцах и одновременно с активацией ТЦМ Iβ способен подавлять экспрессию ТЦМ IIB и IIDX. Повышение фосфорилирования NFAT1 может ингибировать этот процесс, поскольку фосфорилированный белок выходит из ядра [2, 15]. Интересно, что в наших опытах амитриптилин предотвращал снижение уровня NFAT1 в гомогенатах мышц; прирост уровня p-NFAT1(Ser326) также нивелировался, что могло способствовать уменьшению влияния мышечной разгрузки на экспрессию медленной изоформы ТЦМ.

В отличие от NFAT1, который регулирует экспрессию медленного миозина, MyoD в ряде работ рассматривается как

активатор экспрессии миозина быстро. Следует отметить, что ранее влияние церамида на MyoD при функциональной разгрузке мышц не изучалось. В гомогенатах вывешенной *m. soleus* нами было найдено увеличение уровня данного белка, что соответствует результатам, описанным в работах [3, 16, 17]. Помимо этого, нами обнаружено увеличение уровня p-MyoD1(Thr115). Важно отметить, что у вывешенных животных, получавших амитриптилин, повышение MyoD1 сохранялось, хотя и не отличалось достоверно от контроля (см. рис. 4). Это может свидетельствовать о том, что церамид не влияет на образование MyoD1. Однако в наших экспериментах амитриптилин предотвращал увеличение ядерной фракции MyoD1 (данные не показаны). Поэтому вопрос о влиянии церамида на экспрессию гена MyoD1 требует дальнейшего анализа.

Снижение уровня белка MyoD1, фосфорилированного по инактивационному сайту Thr115, свидетельствует об активации данного белка. У вывешенных крыс, получавших ингибитор, наблюдалась тенденция к уменьшению степени изменений p-MyoD1(Thr115), но сохранялось достоверное отличие показателя от контроля. Однако достоверного отличия соотношения p-MyoD1(Thr115)/MyoD1 от контроля в группе AOB с препаратом не найдено: у интактных крыс этот показатель составлял 100 ± 20 %, при AOB – $42,16 \pm 10,6$ % ($p < 0,05$), а при AOB с амитриптилином – $73,42 \pm 19,6$ % ($p > 0,05$).

Установлено, что фосфорилирование MyoD1 по сайту Thr115 осуществляется классическими (конвенциональными) протеинкиназами C (PKC α , β , γ) и зависит от кальция и диацилглицерола (DAG), но не церамида, который известен как активатор атипичной PKC ζ . В экспериментах *in vitro* церамид ингибировал активацию PKC α ; данный эффект был непрямым и зависел от активируемых церамидом протеинфосфатаз [18]. Возможно, что наблюдавшееся в наших экспериментах снижение фосфорилирования MyoD1 по ингибиторному сайту Thr115 и корректирующее действие амитриптилина также могут быть непрямыми. На основании вышеизложенного можно предположить, что влияние церамида на NFAT1 и MyoD1 может являться механизмом, связывающим сфинголипиды с изменением экспрессии медленной и быстрых изоформ ТЦМ в разгруженной мышце.

Таким образом, в нашем исследовании продемонстрировано влияние ингибитора ASM амитриптилина на атрофию и перестройку фенотипа

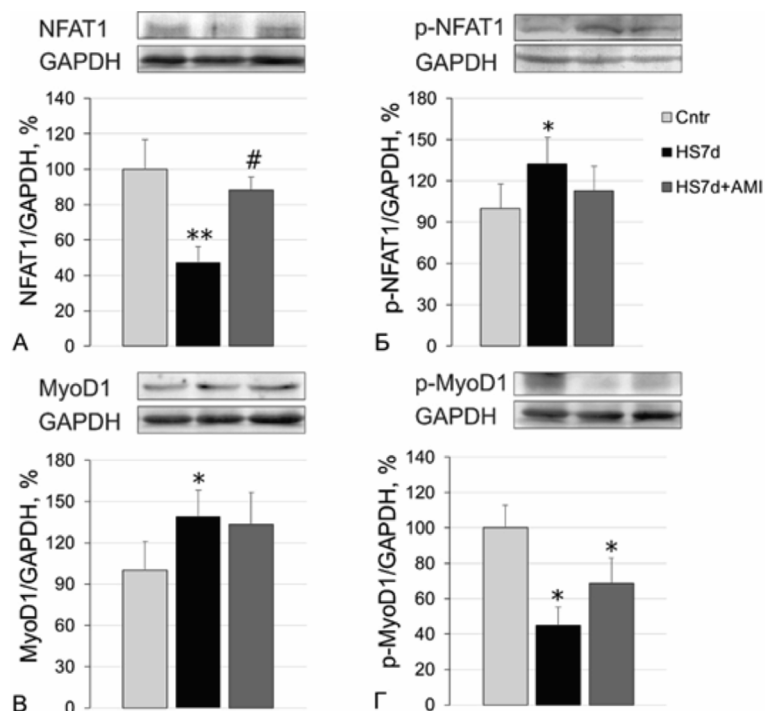


Рис. 4. Вестерн-блот-анализ изменений NFAT1 (А), p-NFAT(Ser326) (Б), MyoD1 (В) и p-MyoD1(Thr115) (Г) в камбаловидной мышце крыс при 7-суточном AOB и AOB в условиях применения ингибитора ASM. Cntr – виварный контроль; HS 7d – AOB в течение 7 сут; HS + AMI – AOB с амитриптилином; *, ** – $p < 0,05$ и $p < 0,01$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$ по сравнению с AOB

постуральной мышцы, *m. soleus*, в условиях ее 7-суточной функциональной разгрузки.

Выводы

1. Разгрузка камбаловидной мышцы крысы в течение 7 сут, вызванная AOB, сопровождается атрофией и перестройкой экспрессии генов ТЦМ, характеризующейся увеличением быстрых и снижением медленной изоформ на фоне повышения в мышце уровней ASM и церамида.
2. Функциональный ингибитор ASM амитриптилин предотвращает повышение церамида в разгруженной мышце, ограничивает атрофию и перестройку ее фенотипа.
3. Амитриптилин уменьшает активацию MyoD1, а также ограничивает инактивирующее фосфорилирование NFAT1, что можно рассматривать в качестве возможных корректирующих эффектов препарата на экспрессию медленной и быстрых изоформ ТЦМ при гравитационной разгрузке мышцы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 23-25-00420).

Список литературы

1. Baldwin K.M., Haddad F. Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle // J. Appl. Physiol. (1985). 2001. V. 90. № 1. P. 345–357.
2. Schiaffino S., Reggiani C. Fiber types in mammalian skeletal muscles // Physiol. Rev. 2011. V. 91. № 4. P. 1447–531.
3. Wheeler M.T., Snyder E.C., Patterson M.N. et al. An E-box within the MHC IIB gene is bound by MyoD and is required for gene expression in fast muscle // Am. J. Physiol. 1999. V. 276. № 5. P. C1069–1078.
4. Ekmark M., Rana Z.A., Stewart G. et al. De-phosphorylation of MyoD is linking nerve-evoked activity to fast myosin heavy chain expression in rodent adult skeletal muscle // J. Physiol. 2007. V. 584. № 2. P. 637–650.
5. Брындина И.Г., Багаутдинов М.Р., Васильева Н.Н. и др. Церамиды скелетных мышц, печени и легких грызунов при хроническом эмоциональном стрессе и моделированной невесомости // Вестник Урал. мед. акад. науки. 2012. № 2 (39). С. 108–109.
- Bryndina I.G., Bagautdinov M.R., Vasilieva N.N. et al. Ceramides in skeletal muscles, liver and lungs of rodents in chronic emotional stress and simulated weightlessness // Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2012. № 2 (39). P. 108–109.
6. Брындина И.Г., Шалагина М.Н., Овечкин С.В. и др. Сфинголипиды скелетных мышц у мышей C57/Bl6 в условиях непродолжительной моделированной гипогравитации // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2014. Т. 100. № 11. С. 1280–1286.
- Bryndina I.G., Shalagina M.N., Ovechkin S.V. et al. Sphingolipids in skeletal muscles of C57/Bl6 mice after short-term simulated microgravity // Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova. 2014. T. 100. № 11. С. 1280–1286.
7. Bryndina I.G., Shalagina M.N., Sekunov A.V. et al. Clomipramine counteracts lipid raft disturbance due to short-term muscle disuse // Neurosci. Lett. 2018. V. 664. P. 1–6.
8. Sekunov A.V., Protopopov V.A., Skurygin V.V. et al. Muscle plasticity under functional unloading: effects of an acid sphingomyelinase inhibitor clomipramine // J. Evol. Biochem. Physiol. 2021. V. 57. № 4. P. 925–935.
9. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2^{-ΔΔCT} method // Methods. 2001. V. 25. № 4. P. 402–408.
10. Salaun E., Lefevre-Orfila L., Cavey T. et al. Myriocin prevents muscle ceramide accumulation but not muscle fiber atrophy during short-term mechanical unloading // J. Appl. Physiol. 2016. V. 120. № 2. P. 178–187.
11. Dobrowsky R.T., Kamibayasha C., Mumby M.C. et al. Ceramide activates a heterotrimeric protein phosphatase 2A // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. № 21. P. 15523–15530.
12. Stevens L., Sultan K.R., Peuker H. et al. Time-dependent changes in myosin heavy chain mRNA and protein isoforms in unloaded soleus muscle of rat // Am. J. Physiol.-Cell Physiol. 1999. V. 277. № 6. P. C1044–C1049. DOI:10.1152/ajpcell.1999.277.6.c1044.
13. Dupont E., Cieniewski-Bernard C., Bastide B. et al. Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 300. № 2. P. R408–R417.
14. Mirzoev T., Tyganov S., Vilchinskaya N. et al. Key markers of mTORC1-dependent and mTORC1-independent signaling pathways regulating protein synthesis in rat soleus muscle during early stages of hindlimb unloading // Cell. Physiol. Biochem. Int. J. Exp. Cell. Physiol. Biochem. Pharmacol. 2016. V. 39. P. 1011–1020.
15. McCullagh K.J., Calabria E., Pallafacchina G. et al. NFAT is a nerve activity sensor in skeletal muscle and controls activity-dependent myosin switching // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2004. V. 101. P. 10590–10595.
16. Mozdzia P.E., Greaser M.L., Schultz E. Myogenin, MyoD, and myosin heavy chain isoform expression following hindlimb suspension // Aviat. Space Environ. Med. 1999. V. 70. № 5. P. 511–516.
17. Alway S.E., Lowe D.A., Chen K.D. The effects of age and hindlimb suspension on the levels of expression of the myogenic regulatory factors MyoD and myogenin in rat fast and slow skeletal muscles // Exp. Physiol. 2001 V. 86. № 4. P. 509–517.
18. Lee J.Y., Hannun Y.A., Obeid L.M. Ceramide inactivates cellular protein kinase C alpha // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 13169–13174.

Поступила 08.08.2024

EFFECT OF ACID SPHINGOMYELINASE INHIBITOR ON REGULATION OF FAST AND SLOW ISOFORMS OF MYOSIN HEAVY CHAIN EXPRESSION IN RAT SOLEUS MUSCLE DURING 7-DAY FUNCTIONAL UNLOADING

Bryndina I.G., Protopopov V.A., Sekunov A.V., Omeliukhina D.V.

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk

Functional unloading of postural muscles leads to atrophy and changes in regulation of myosin heavy chains (MyHC) expression resulting in shifting the muscle phenotype towards a more active synthesis of fast MHCs isoforms.

This investigation was concerned with regulation of Iβ, IIA, IIB and IIDX expression in rat m. soleus after 7-day tail-suspension; some of the suspended rats were treated with amitriptyline, an acid sphingomyelinase (ASM) inhibitor. Expression of the MyHC genes was assessed using real-time PCR and western-blotting. Blotting was also used to determine levels of phosphorylated and unphosphorylated forms of proteins involved in the regulation of muscle myosin

phenotype (NFAT1 and MyoD1). Immunofluorescence microscopy was used to analyze muscle sections for changes in ceramide and ASM, and morphological signs of atrophy.

It was shown that amitryptiline prevented such typical unloading-induced changes in m. soleus phenotype, as a decreased expression of slow MyHC isoform and increased expression of fast isoforms. Also, amitryptiline prevented muscle atrophy, activation of MyoD1 and inactivation of NFAT1. These observations indicate participation of ASM and

ceramide in signaling pathways involved in the development of postural muscle atrophy and changes in its myosin phenotype caused by functional unloading.

Key words: skeletal muscles, functional unloading, muscle phenotype, atrophy, acid sphingomyelinase, ceramide, NFAT1, MyoD1.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 76–83.

УДК 577.2

КЛЕТОЧНОЕ ДЫХАНИЕ НАТИВНЫХ И ДЕХОРИОНИЗИРОВАННЫХ ООЦИТОВ ПЛОДОВОЙ МУШКИ *DROSOPHILA MELANOGASTER* ПОСЛЕ 6-ЧАСОВОЙ ЭКСПОЗИЦИИ В УСЛОВИЯХ СИМУЛИРОВАННОЙ НЕВЕСОМОСТИ И ГИПЕРГРАВИТАЦИИ

Фомина Д.И., Гогичаева К.К., Бирюков Н.С., Огнева И.В.

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

E-mail: iogneva@yandex.ru, iogneva@imbp.ru

Проведено измерение скорости клеточного дыхания методом полярографии как маркера функции митохондрий, нативных и дехорионизированных ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, которые экспонировали в условиях симулированной невесомости и гипергравитации на уровне 2 g в течение 6 ч. Определено относительное содержание цитохрома c и АТФ-синтазы (blw) методом вестерн-блоттинга. Использовали 2 типа мух: собранных со стандартной питательной среды и со среды с добавлением 500 мг/кг фосфолипидов с полиненасыщенными жирными кислотами в хвостовых группах (эссенциальные фосфолипиды).

Полученные результаты свидетельствуют о снижении скорости клеточного дыхания нативных ооцитов за счет фолликулярных клеток (у дехорионизированных ооцитов изменений не было), причем как в условиях гипергравитации (за счет комплекса I дыхательной цепи митохондрий), так и симулированной невесомости (за счет комплекса II и, возможно, дополнительно за счет комплекса I). В условиях микрогравитации имело место снижение относительного содержания цитохрома c, при действии гипергравитации – АТФ-синтазы. Однако превентивное применение эссенциальных фосфолипидов, которое приводило к снижению холестерина в мембране клеток, предотвращало вышеописанные изменения.

Ключевые слова: невесомость, гипергравитация, ооцит, клеточное дыхание, *Drosophila melanogaster*.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 84–91.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-84-91

Освоение дальнего космоса, вероятно, будет сопровождаться необходимостью поддержания различных видов после или даже в течение длительного космического полета за пределы магнитосферы Земли, негативными факторами которого являются, помимо ионизирующего излучения и нестандартной электромагнитной обстановки, длительное пребывание в условиях невесомости и перегрузки при посадке.

Однако влияние этих факторов на репродуктивную систему различных видов, особенно на

половые клетки, практически не изучено, хотя даже в тех экспериментах, результаты которых представлены в литературе, было показано, что у мужских половых клеток – сперматозоидов меняется скорость движения на фоне изменения содержания структурных белков и уровня фосфорилирования моторных, в зависимости от микро- или гипергравитационного воздействия [1–5]. В женских половых клетках – ооцитах мышей и плодовой мушки после действия симулируемой или реальной невесомости также имело место изменение структуры цитоскелета и содержания цитоскелетных белков [6–11].

От состояния цитоскелета зависит не только механическая устойчивость клеток к различным деформациям и другим внешним воздействиям, но и функциональная активность митохондриального аппарата, в том числе поддержание локализации митохондрий [12, 13]. Микрогравитационные условия приводят к различным изменениям клеточного дыхания, например, мышечных клеток и сперматозоидов [14, 15], но при этом практически ничего неизвестно об ооцитах, хотя именно женские половые клетки большинства видов являются донорами подавляющего числа митохондрий, обуславливая энергообеспечение будущего эмбриона [16]. Кроме того, обычно ооцит окружен фолликулярными клетками, которые обеспечивают его различными веществами, например субстратами цикла Кребса, мРНК и холестерином, но их роль в поддержании такого «функционального» гомеостаза ооцита при изменении внешних механических условий остается совсем неясной.

Удобным объектом для подобного рода исследований является плодовая мушка *Drosophila melanogaster*, поскольку ее ооциты, как окруженные фолликулярными клетками (хорионом), так и дехорионизированные, можно экспонировать в симулированной невесомости и гипергравитации, разместив их на влажном субстрате, что дает возможность избежать целого ряда экспериментальных ограничений и артефактов. В случае насекомых, оогенез которых является нутриментарным,

эпителиальные фолликулярные клетки происходят из ниши стволовых клеток, расположенных латерально от гермария [17]. Самоподдержание фолликулярных стволовых клеток и их дифференцировка в 3 различных типа, один из которых будет формировать хорион, обусловлены взаимодействием с половыми, эскортными и кэп-клетками [17, 18].

Несмотря на отличия в оогенезе от млекопитающих, основные черты поддержания энергообеспечения ооцитов и ранних эмбрионов являются, по-видимому, достаточно консервативными. Например, митохондриальная ДНК начинает реплицироваться после инициации созревания ооцита в яичнике и, в частности у *Drosophila melanogaster*, контролируется каскадом JNK-insulin-Мус [19].

В связи с вышеизложенным цель работы – определение клеточного дыхания окруженных фолликулярными клетками (нативных) и дехорионизированных ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после их экспонирования в условиях симулированной невесомости или гипергравитации на уровне 2 g в течение 6 ч. Полученные нами ранее результаты свидетельствуют, что введение фосфолипидов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты в хвостовых группах (эссенциальных фосфолипидов), может предотвращать изменения структуры цитоскелета и клеточного дыхания [5]. Более того, применение этого же препарата у самок мышей позволило нам увеличить число эмбрионов, прошедших 2-клеточную стадию при проведении полного цикла экстракорпорального оплодотворения в условиях симулированной невесомости [11]. Поэтому помимо ооцитов мух, которых культивировали на стандартной среде, в исследовании использовали ооциты мух, полные циклы развития 3 предшествующих поколений которых прошли на среде, содержащей эссенциальные фосфолипиды в дозировке 500 мг/кг среды.

Методика

Организация эксперимента

Виргинных 5-суточных самок плодовой мушки *Drosophila melanogaster* линии Canton-S отбирали после разведения на стандартной питательной среде и на среде с добавлением 500 мг/кг среды фосфолипидов с полиненасыщенными жирными кислотами в хвостовых группах (эссенциальные фосфолипиды препарата Essentsiale® ForteN, A. Nattermann and Cie. GmbH, Германия). На модифицированной среде культивирование проводили минимум 3 поколений до начала отбора. Отобранных самок помещали в клетки с агаровыми чашками для сбора ооцитов, после получения половину из которых перед экспозицией дехорионизировали 50%-ным гипохлоритом натрия в соответствии со стандартным протоколом [20].

После сбора ооцитов, окруженных фолликулярными клетками (хорионом) (Och), и дехорионизированных ооцитов (Oo) их размещали на новых чашках со свежим агаром во влажной атмосфере с целью избежания пересыхания клеток, далее случайным образом выбирали чашки для контроля и экспозиции в условиях симулированной невесомости (группа 0 g) и гипергравитации (группа 2 g). Микро- и гипергравитационные условия создавали путем размещения чашек на платформе Gravite (Gravite®, GC-US-RCE010001, Space Bio-Laboratories Co., Ltd., Япония) в течение 6 ч. Чашки с ооцитами контрольных групп находились в тех же условиях окружающей среды, что и группы 0 g и 2 g.

Были сформированы следующие группы исследования. Для ооцитов мух, которых культивировали на стандартной среде:

- Och – ооциты, окруженные фолликулярными клетками (хорионом), разделенные на 2 группы контроля: 0 ч – Och_C0 и 6 ч – Och_C6, группу симулированной невесомости – Och_0g и гипергравитации – Och_2g;

- Oo – дехорионизированные ооциты, как и выше, разделенные на 2 группы контроля, 0 ч – Oo_C0 и 6 ч – Oo_C6, группу симулированной невесомости – Oo_0g и гипергравитации – Oo_2g.

Аналогичные группы были сформированы для ооцитов мух, которых культивировали на среде с добавлением эссенциальных фосфолипидов (E):

- ооциты с хорионом OchE_C0, OchE_C6, OchE_0g OchE_2g;

- дехорионизированные ооциты OoE_C0, OoE_C6, OoE_0g OoE_2g.

Для анализа эффективности использования эссенциальных фосфолипидов *per os* проводили окрашивание ооцитов на холестерин.

Определение относительного содержания холестерина в ооцитах *Drosophila melanogaster*

Ооциты *Drosophila melanogaster* после культивирования на стандартной и модифицированной эссенциальными фосфолипидами среде собирали, дехорионизировали, переносили в 4%-ный забуференный параформальдегид, инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, промывали фосфатно-солевым буфером и далее окрашивали Filipin III (#sc-205323A; Santa Cruz Biotechnology, США) в соответствии с протоколом производителя. Далее промывали фосфатно-солевым буфером и переносили в среду Fluoroshield (#F6057, Sigma, США). Изображения флуоресцентной окраски получали с использованием флуоресцентного микроскопа IX73 (Olympus Corporation, Япония) и анализировали в программном пакете Fiji (открытый доступ <https://imagej.net>).

Определение скорости поглощения кислорода методом полярографии

После экспозиции ооциты снимали с чашек с агаром, переносили в физиологический раствор для насекомых (0,65 % NaCl), добавляли пермеабилизирующий агент сапонин до конечной концентрации 10 мкг/мл, инкубировали в течение 3 мин при комнатной температуре, переносили в полярографическую кювету прибора Oxgraph+ (Hansatech Instruments Ltd., Кингс-Линн, Норфолк, Великобритания) и далее, проводили субстрат-ингибиторный анализ [21] с модификациями, подробно описанными нами ранее [10].

Кратко повторяя вышеуказанный протокол, измеряли базальную скорость поглощения кислорода V_0 , скорость поглощения при добавлении смеси глутамата и малата (10 мМ глутамат + 5 мМ малат), $V_{glu+mal}$, и максимальную скорость дыхания при добавлении 2 мМ АДФ, V_{max} . Затем поочередно добавляли ингибиторы и субстраты следующих комплексов дыхательной цепи: 0,5 мкМ ротенон (ингибитор комплекса I), 10 мМ сукцинат (субстрат комплекса II) – регистрировали скорость поглощения кислорода $V_{(II)}$, затем вводили 5 мкМ антимицин А (ингибитор комплекса III) и 0,5 мМ ТМПД + 2 мМ аскорбата (искусственные субстраты комплекса IV) и регистрировали скорость поглощения кислорода $V_{(IV)}$. После этого для каждого образца проводили тест на интактность внешней мембраны митохондрий путем добавления 10 мкМ цитохрома с. Скорость клеточного дыхания выражали в $\mu\text{mol O}_2$ на мл в минуту на мг сухой массы.

Определение относительного содержания белков методом гель-электрофореза с последующим иммуноблоттингом на нитроцеллюлозной мембране

После окончания экспозиции в условиях симулированной микрогравитации или гипергравитации ооциты экспериментальных и контрольных групп собирали с чашек с агаром, лизировали и выделяли общий белок по методу Лэммли. Далее проводили гель-электрофорез в разделяющем 12%-ным полиакриламидном геле в денатурирующих условиях с последующим переносом на нитроцеллюлозную мембрану. После определения концентрации белка в пробе наносили его одинаковое количество для электрофореза, контроль загрузки и эффективности переноса осуществляли с использованием окрашивания Ponceau S.

Мембраны окрашивали специфичными первичными антителами к цитохрому с и АТФ-синтазе (*blw*) (#ad13575 и #ad14748 соответственно, Abcam, Великобритания) и затем соответствующими вторичными антителами (#7076, Cell Signaling Technology, Danvers, Массачусетс, США) в разведениях, рекомендованных производителями.

После обработки мембран субстратом SuperSignal™ West Femto Maximum Sensitivity Substrate (#34096, Thermo Scientific™, США) детекцию белковых полос и их анализ проводили с использованием прибора ChemiDoc XR+ и соответствующего программного обеспечения Image Lab (Bio-Rad Laboratories, США).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом 2-факторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Использовали уровень значимости $p < 0,05$ при оценке достоверности изменений. Данные представлены в виде $M \pm SE$ (M – среднее арифметическое, SE – стандартная ошибка среднего).

Для получения каждого среднего значения использовали результаты минимум 3 биологических реплик.

Результаты и обсуждение

Исследования влияния невесомости и гипергравитации на функциональный статус ооцитов могут иметь не только фундаментальное, связанное с ролью силы тяжести в эволюционном процессе, но и прикладное значение, например, связанное с прогнозом выживаемости будущего эмбриона, что может быть востребовано в различных протоколах вспомогательных репродуктивных технологий.

В условиях классического экстракорпорального оплодотворения у млекопитающих (человека, мыши) проходит около 6 ч до контакта ооцита со сперматозоидом. Обсуждая возможные пути поддержания вида в условиях, например, других тел Солнечной системы, необходимо понимать энергетический статус женской половой клетки, которая станет донором митохондрий для будущего зародыша. Кроме того, ооцит в этом случае чаще всего функционирует в комплексе с фолликулярными клетками, состояние которых также имеет значение на этапе капацитации сперматозоида и пенетрации им ооцита.

Зрелый ооцит плодовой мушки *Drosophila melanogaster*, так же как и ооцит млекопитающих, окружен фолликулярными клетками, играющими ту же роль, что и клетки кумулюса [22], что делает его удобной моделью для проведения подобного рода исследований. В данной работе мы выбрали время экспозиции 6 ч по вышеописанной причине, но во избежание артефактов, связанных с такой продолжительной экспозицией, провели сравнение 2 контрольных групп (0 и 6 ч) для ооцитов с хорионом (Och) и без (Oo), в том числе на фоне введения эссенциальных фосфолипидов (OchE и OoE), и не обнаружили достоверных отличий ни по одному из исследуемых параметров.

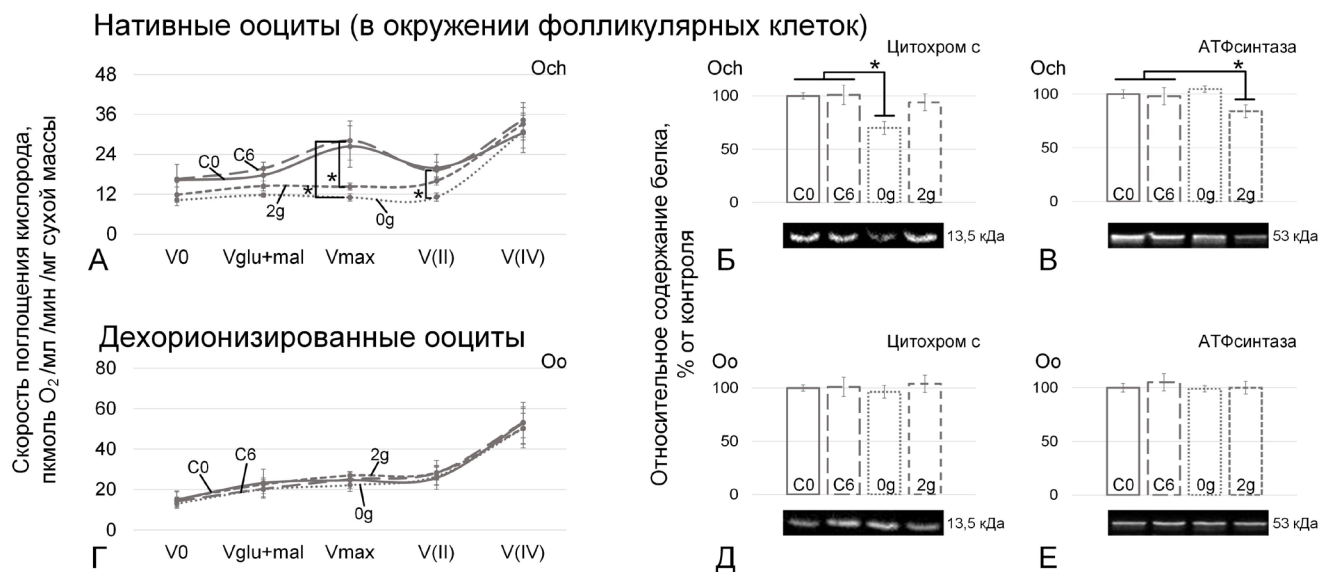


Рис. 1. Скорость поглощения кислорода и относительное содержание цитохрома с и АТФ-синтазы в нативных ооцитах, окруженных хорионом из фолликулярных клеток (А–В) и дехорионизированных ооцитов (Г–Е), после 6-часовой экспозиции в условиях симулированной невесомости (0 g) и гипергравитации (2 g).

А, Г – скорость поглощения кислорода, в том числе при добавлении ингибиторов и субстратов последующих комплексов дыхательной цепи в группах Och и Oo соответственно; Б, Д – относительное содержание цитохрома с в группах Och и Oo соответственно; В, Е – относительное содержание субъединицы F1 комплекса АТФ-синтазы (*b1/w*) в группах Och и Oo соответственно. На панелях Б, В, Д, Е под гистограммами приведены репрезентативные изображения вестерн-блотов; * – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим контролем

Экспозиция в условиях симулированной невесомости приводит к снижению параметров клеточного дыхания у ооцитов с хорионом (Och) (рис. 1, А): Vglu+mal, Vmax, V(II) через 6 ч экспозиции были ниже, чем в соответствующем контроле, на 40, 61 и 42 % ($p < 0,05$) соответственно, хотя V(IV) при этом от контроля не отличалась, что дает основания заключить участие второго комплекса дыхательной цепи, не исключая и возможной роли комплекса I в снижении максимальной скорости поглощения кислорода. Экспозиция в 2 g условиях также приводила к уменьшению максимальной скорости дыхания (Vglu+mal была ниже контроля на 27 %, Vmax – на 49 %, $p < 0,05$), но V(II) от контроля не отличалась, что свидетельствует о роли комплекса I в описанном эффекте.

Однако факт отсутствия изменения V(IV) в 0 g условиях кажется парадоксальным поскольку содержание цитохрома с, являющегося переносчиком электронов между комплексом III и IV, снизилось на 30 % ($p < 0,05$) (см. рис. 1, Б). Аналогично, в 2 g условиях не изменились V(II) и V(IV), хотя содержание одной из субъединиц терминального комплекса дыхательной цепи – АТФ-синтазы уменьшилось на 16 % ($p < 0,05$) (см. рис. 1, В). Можно предположить, что при экспозиции длительностью 6 ч исходные участки дыхательной цепи остались интактными, но в результате снижения дыхания уменьшился

синтез их компонентов и соответственно упало их относительное содержание в общем белке, что при увеличении времени воздействия приведет еще к большему снижению скорости поглощения кислорода.

При этом изменений скорости поглощения кислорода дехорионизированными ооцитами (Oo) и содержания цитохрома с, АТФ-синтазы ни в условиях симулированной невесомости, ни гипергравитации не было (см. рис. 1, Г–Е). Следовательно, можно полагать, что снижение окислительного фосфорилирования в группах ооцитов с хорионом обусловлено изменением функционального статуса фолликулярных клеток: при экспозиции в 0 g – комплексом II и, возможно, дополнительно комплексом I дыхательной цепи митохондрий, при экспозиции в 2 g условиях – комплексом I, однако механизм запуска таких изменений пока неясен.

В ряде работ показано, что транскрипционный фактор STAT3 может влиять на эффективность дыхания в результате действия на комплекс I и/или комплекс II как в дифференцированных клетках [23, 24], так и в плюрипотентных [25]. Активность STAT3 у *Drosophila melanogaster* модулирует, среди прочих, цитоскелетный белок альфа-актинин [26]. В свою очередь, относящийся к семейству актин-связывающих белков альфа-актинин может участвовать в рецепции изменения внешнего

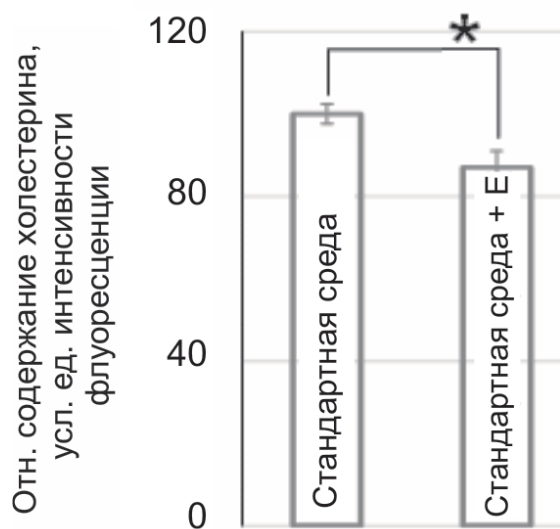


Рис. 2. Относительное содержание холестерина в ооцитах плодовой мушки *Drosophila melanogaster* линии Canton-S, которую культивировали на питательной среде с добавлением эссенциальных фосфолипидов.

* – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (стандартная питательная среда)

механического напряжения [10, 27]. В целом следует отметить, что изменение структуры цитоскелета и зависящей от него локализации митохондрий может модулировать клеточное дыхание [12–15].

Введение эссенциальных фосфолипидов в рацион с целью снижения холестерина в клеточной мембране приводит к перестройкам кортикального цитоскелета и накоплению в нем актиновых филаментов [28–32], повышая жесткость клеток и устойчивость к внешним воздействиям [5, 11]. Поэтому мы предполагали, что в ооцитах мух, которых культивировали на модифицированной эссенциальными фосфолипидами среде, вышеописанных изменений при 6-часовой экспозиции в симулированной невесомости и гипергравитации не будет. Перед началом экспозиции подтвердили эффективность использования эссенциальных фосфолипидов для снижения холестерина в мембране ооцитов: в ооцитах мух, получавших эссенциальные фосфолипиды, относительное содержание холестерина было ниже на 13 % ($p < 0,05$) (рис. 2). Следует отметить, что при таком способе введения уменьшение холестерина регистрируют в различных типах клеток, например, в мозге и эритроцитах крыс [33].

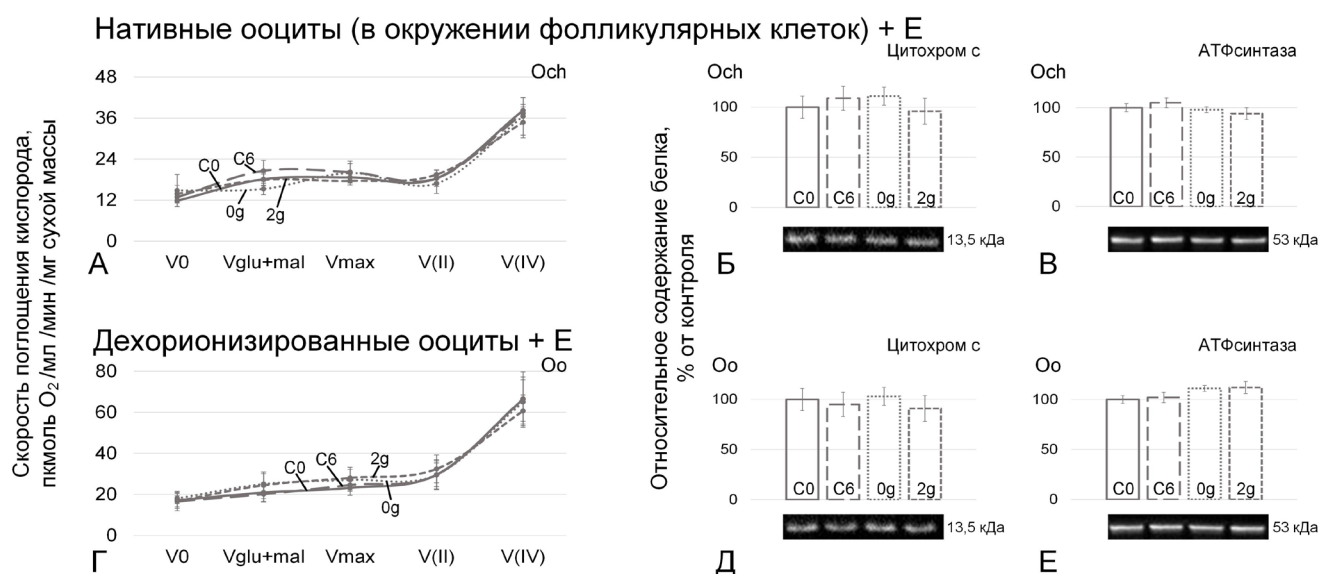


Рис. 3. Скорость поглощения кислорода и относительное содержание цитохрома с и АТФ-синтазы в нативных ооцитах, окруженных хорионом из фолликулярных клеток (А–В) и дехорионизированных ооцитов (Г–Е) плодовой мушки *Drosophila melanogaster* линии Canton-S, которую культивировали на питательной среде с добавлением эссенциальных фосфолипидов, после 6-часовой экспозиции в условиях симулированной невесомости (0 g) и гипергравитации (2 g).

А, Г – скорость поглощения кислорода, в том числе при добавлении ингибиторов и субстратов последующих комплексов дыхательной цепи в группах OchE и OoE соответственно; Б, Д – относительное содержание цитохрома с в группах OchE и OoE соответственно; В, Е – относительное содержание субъединицы F1 комплекса АТФ-синтазы (b/w) в группах OchE и OoE соответственно. На панелях Б, В, Д, Е под гистограммами приведены репрезентативные изображения вестерн-блотов

После 6-часового пребывания в условиях симулированной невесомости и гипергравитации мы не отмечали изменений клеточного дыхания и содержания исследованных белков у ооцитов, окруженных фолликулярными клетками, и по-прежнему не было изменений исследованных параметров у дехорионизированных ооцитов (рис. 3).

Таким образом, 6-часовая экспозиция нативных ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster* в поле измененной силы тяжести, действующей на них, приводит к снижению их клеточного дыхания за счет фолликулярных клеток, формирующих хорион, причем в условиях гипергравитации за счет комплекса I дыхательной цепи, в условиях симулированной невесомости – за счет комплекса II и, возможно, при участии комплекса I. При этом во время экспозиции такой длительности начинает снижаться содержание белков дыхательной цепи, которое при увеличении продолжительности воздействия может привести к тотальному уменьшению участия синтеза АТФ на мембране митохондрий.

Полученные результаты в целом позволяют осторожно предполагать, что функциональное состояние ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster* остается интактным в условиях невесомости и гипергравитации в течение времени, необходимого для формирования оплодотворенного яйца in vitro. Развитие изменений в более мелких фолликулярных клетках дает основания предполагать, что, с одной стороны, их функция как барьера между внешней средой и половой клеткой реализуется в этих условиях, но с другой стороны, возможно эффективное поддержание функционального гомеостаза ооцитов. Однако превентивное применение эссенциальных фосфолипидов *per os* предотвращает вышеописанные изменения в фолликулярных клетках, иными словами, поддерживает интактность нативных ооцитов.

Выводы

1. В нативных ооцитах (с хорионом) плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после 6-часовой экспозиции в условиях симулированной невесомости и гипергравитации на уровне 2g имело место снижение скорости поглощения кислорода в результате изменений функционального статуса фолликулярных клеток на фоне неизменной интенсивности клеточного дыхания в дехорионизированных ооцитах.

2. Через 6 ч пребывания в условиях симулированной невесомости в фолликулярных клетках снижается содержание цитохрома c, в условиях 2 g – АТФ-синтазы.

3. Превентивное получение эссенциальных фосфолипидов с питательной средой плодовой мушкой *Drosophila melanogaster* предотвращает

изменения клеточного дыхания, содержания цитохрома c и АТФ-синтазы в условиях моделируемой микро- и гипергравитации.

Работа поддержана Программой фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН FMFR-2024-0041.

Список литературы

1. Tash J.S., Bracho G.E. Microgravity alters protein phosphorylation changes during initiation of sea urchin sperm motility // FASEB J. 1999. V. 13 (Suppl.). P. S43–S44. DOI: 10.1096/fasebj.13.9001.s43.
2. Tash J.S., Kim S., Schuber M. et al. Fertilization of sea urchin eggs and sperm motility are negatively impacted under low hypergravitational forces significant to space flight // Biol. Reprod. 2001. V. 65. № 4. P. 1224–1231. DOI: 10.1095/biolreprod65.4.1224.
3. Ikeuchi T., Sasaki S., Umemoto Y. et al. Human sperm motility in a microgravity environment // Reprod. Med. Biol. 2005. V. 4. № 2. P. 161–168. DOI: 10.1111/j.1447-0578.2005.00092.x.
4. Wakayama S., Kamada Y., Yamanaka K. et al. Healthy offspring from freeze-dried mouse spermatozoa held on the International Space Station for 9 months // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2017. V. 114. № 23. P. 5988–5993. DOI: 10.1073/pnas.1701425114.
5. Ogneva I.V., Usik M.A., Burtseva M.V. et al. *Drosophila melanogaster* sperm under simulated microgravity and a hypomagnetic field: motility and cell respiration // Int. J. Mol. Sci. 2020. V. 21. № 17. e5985. DOI: 10.3390/ijms21175985.
6. Wu C., Guo X., Wang F. et al. Simulated microgravity compromises mouse oocyte maturation by disrupting meiotic spindle organization and inducing cytoplasmic blebbing // PLoS One. 2011. V. 6. № 7. e22214. DOI: 10.1371/journal.pone.0022214.
7. Zhang S., Zheng D., Wu Y. et al. Simulated microgravity using a rotary culture system compromises the in vitro development of mouse preantral follicles // PLoS One. 2016. V. 11. № 3. e0151062. DOI: 10.1371/journal.pone.0151062.
8. Zhang S., Wu Y., Weng Y. et al. In vitro growth of mouse preantral follicles under simulated microgravity // J. Vis. Exp. 2017. V. 130. e55641. DOI: 10.3791/55641.
9. Ogneva I.V., Golubkova M.A., Biryukov N.S., Kotov O.V. *Drosophila melanogaster* oocytes after space flight: the early period of adaptation to the force of gravity // Cells. 2022. V. 11. № 23. e3871. DOI: 10.3390/cells11233871.
10. Ogneva I.V. The mechanoreception in *Drosophila melanogaster* oocyte under modeling micro- and hypergravity // Cells. 2023. V. 12. № 14. e1819. DOI: 10.3390/cells12141819.
11. Sventitskaya M.A., Ogneva I.V. Reorganization of the mouse oocyte' cytoskeleton after cultivation under simulated weightlessness // Life Sci. Space Res. (Amst). 2024. V. 40. P. 8–18. DOI: 10.1016/j.lssr.2023.11.001.

12. Schatten H., Lewis M.L., Chakrabarti A. Spaceflight and clinorotation cause cytoskeleton and mitochondria changes and increases in apoptosis in cultured cells // *Acta Astronaut.* 2001. V. 49. № 3–10. P. 399–418. DOI: 10.1016/S0094-5765(01)00116-3.
13. Bartolák-Suki E., Imsirovic J., Nishibori Y. et al. Regulation of mitochondrial structure and dynamics by the cytoskeleton and mechanical factors // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 8. P. 1812. DOI: 10.3390/ijms18081812.
14. Desplanches D., Mayet M.H., Semporé B. et al. Effect of spontaneous recovery or retraining after hindlimb suspension on aerobic capacity // *J. Appl. Physiol.* (1985). 1987. V. 63. № 5. P. 1739–1743. DOI: 10.1152/jappl.1987.63.5.1739.
15. Bigard A.X., Boehm E., Veksler V. et al. Muscle unloading induces slow to fast transitions in myofibrillar but not mitochondrial properties. Relevance to skeletal muscle abnormalities in heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1998. V. 30. № 11. P. 2391–2401. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0798.
16. May-Panloup P., Chretien M.F., Malthiery Y., Reynier P. Mitochondrial DNA in the oocyte and the developing embryo // *Curr. Top Dev. Biol.* 2007. V. 77. P. 51–83. DOI: 10.1016/S0070-2153(06)77003-X.
17. McLaughlin J.M., Bratu D.P. *Drosophila melanogaster* oogenesis: an overview // *Methods Mol. Biol.* 2015. V. 1328. P. 1–20. DOI: 10.1007/978-1-4939-2851-4_1.
18. Wu X., Tanwar P.S., Raftery L.A. *Drosophila* follicle cells: morphogenesis in an eggshell // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2008. V. 19 (3). P. 271–282. DOI: 10.1016/j.semcdb.2008.01.004.
19. Wang Z.H., Liu Y., Chaitankar V. et al. Electron transport chain biogenesis activated by a JNK-insulin-Myc relay primes mitochondrial inheritance in *Drosophila* // *eLife.* 2019. V. 8. e49309. DOI: 10.7554/eLife.49309.
20. Tran S.L., Welte M.A. In-vivo centrifugation of *Drosophila* embryos // *J. Vis. Exp.* 2010. V. 40. P. 2005. DOI: 10.3791/2005
21. Kuznetsov A.V., Veksler V., Gellerich F.N. et al. Analysis of mitochondrial function in situ in permeabilized muscle fibers, tissues and cells // *Nat. Protoc.* 2008. V. 3. № 6. P. 965–976. DOI: 10.1038/nprot.2008.61.
22. Hinnant T.D., Merkle J.A., Ables E.T. Coordinating proliferation, polarity, and cell fate in the *Drosophila* female germline // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2020. V. 8. P. 19. DOI: 10.3389/fcell.2020.00019.
23. Wegrzyn J., Potla R., Chwae Y.J. et al. Function of mitochondrial Stat3 in cellular respiration // *Sci.* 2009. V. 323. № 5915. P. 793–797. DOI: 10.1126/science.1164551.
24. Zouein F.A., Duhé R.J., Arany I. et al. Loss of STAT3 in mouse embryonic fibroblasts reveals its Janus-like actions on mitochondrial function and cell viability // *Cytokine.* 2014. V. 66. № 1. P. 7–16. DOI: 10.1016/j.cyto.2013.12.006.
25. Carbognin E., Betto R.M., Soriano M.E. et al. Stat3 promotes mitochondrial transcription and oxidative respiration during maintenance and induction of naive pluripotency // *EMBO J.* 2016. V. 35. № 6. P. 618–634. DOI: 10.15252/embj.201592629.
26. Gordon O., Henry C.M., Srinivasan N. et al. α -actinin accounts for the bioactivity of actin preparations in inducing STAT target genes in *Drosophila melanogaster* // *eLife.* 2018. V. 7. e38636. DOI: 10.7554/eLife.38636.
27. Ogneva I.V. Single cell in a gravity field // *Life (Basel).* 2022. V. 12. № 10. P. 1601. DOI: 10.3390/life12101601.
28. Harder T., Simons K. Clusters of glycolipid and glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins in lymphoid cells: accumulation of actin regulated by local tyrosine phosphorylation // *Eur. J. Immunol.* 1999. V. 29. P. 556–562.
29. Brown D.A., London E. Structure and function of sphingolipid- and cholesterol-rich membrane rafts // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 17221–17224.
30. Brown D.A. Lipid rafts, detergent-resistant membranes, and raft targeting signals // *Physiol. (Bethesda).* 2006. V. 21. P. 430–439.
31. Morachevskaya E.A., Sudarikova A.V., Negulyaev Yu.A. Mechanosensitive channel activity and F-actin organization in cholesterol-depleted human leukaemia cells // *Cell Biol. Int.* 2007. V. 31. P. 374–381.
32. Chubinskiy-Nadezhdin V.I., Negulyaev Yu.A., Morachevskaya E.A. Cholesterol depletion-induced inhibition of stretch-activated channels is mediated via actin rearrangement // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2011. V. 412. P. 80–85.
33. Jayaraman T., Kannappan S., Ravichandran M.K., Anuradha C.V. Impact of Essentiale L on ethanol-induced changes in rat brain and erythrocytes // *Singapore Med. J.* 2008. V. 49. № 4. P. 320–327.

Поступила 09.07.2024

CELLULAR RESPIRATION IN NATIVE AND DE-CHOREIONIZED OOCYTES OF FRUIT FLY *DROSOPHILA MELANOGASTER* FOLLOWING 6-HOUR EXPOSURE IN SIMULATED MICROGRAVITY AND HYPERGRAVITY

Fomina D.I., Goghicheva K.K., Biriukov N.S., Ogneva I.V.

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

*Polarography was used to determine the cellular respiration rate as a marker of the mitochondrial function of native and de-choreionized oocytes from fruit flies *Drosophila melanogaster* following 6-hr exposure in simulated microgravity and hypergravity (2 g). Relative content of cytochrome c and ATP-synthase (blw) were determined using western-blotting. Two types of fly were those collected from the standard nutrient medium and from a medium with added 500 mg/kg of phospholipids with polyunsaturated fatty acids in the grumulus (essential phospholipids).*

The findings point to a decrease of the cellular respiration rate in native oocytes at the expense of follicular cells (de-choreinized oocytes had no change) that took place both in hypergravity (change in complex I in the mitochondrial respiration chain) and simulated microgravity (change in complex II and, probably, complex I). The relative cytochrome c content reduced after exposure in microgravity, while the ATP-synthase content was found reduced following exposure

in hypergravity. Essential phospholipids added to the medium reduced the cholesterol content in membrane cells and thus prevented these changes.

Key words: microgravity, hypergravity, oocyte, cellular respiration, *Drosophila melanogaster*.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 84–91.

УДК 550.387+550.75

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВОЗМУЩЕННОГО ГЕОМАГНИТНОГО ПОЛЯ НА САМОЧУВСТВИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА: ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО НАБЛЮДАТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Гайсёнок О.В.^{1, 2}, Гайсёнок Д.О.², Богачев С.А.³

¹«Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва

²Исследовательская группа исследования «Гефест», Москва

³Институт космических исследований РАН, Москва

E-mail: ovg.07@bk.ru

Проведена оценка изменений функциональных показателей работы сердечно-сосудистой системы и общего самочувствия человека в зависимости от степени возмущенности магнитного поля Земли.

В исследование были включены 19 девушек (медиана возраста 19 лет (16; 26)). В карте участницы исследования регистрировались данные возраста, клинические данные, данные о перенесенных заболеваниях, статусе курения, функциональные показатели сердечно-сосудистой системы с использованием прибора «АнгиоСкан-01П». Оценка самочувствия, активности и настроения проводилась с применением валидированного опросника САН. Степень возмущения геомагнитного поля оценивалась путем мониторинга Кр- и Ар-индексов.

Корреляционный анализ показал наличие значимых взаимосвязей ($p < 0,05$) расчетного сосудистого возраста с геомагнитными индексами Кр-3 ($r = 0,46$) и Ар-3 ($r = 0,59$), курением ($r = 0,61$) и баллом опросника Самочувствие – Активность – Настроение (САН) по категории Самочувствие ($r = -0,51$). Общий балл по опроснику САН достоверно коррелировал с Ар-3-индексом ($r = -0,5$); балл опросника САН по категории Самочувствие – с расчетным сосудистым возрастом ($r = -0,52$), индексами Кр-3 ($r = -0,49$) и Ар-3 ($r = -0,47$); положительный статус курения – с геомагнитными индексами Кр-3 ($r = 0,63$) и Ар-3 ($r = 0,63$). Расчетный биологический сосудистый возраст у курильщиков был больше – 44 (41; 49), vs 33 (30; 37), $p = 0,01$. Сравнительный анализ данных показал уменьшение общего балла оценки состояния испытуемой по опроснику САН во время возмущенного геомагнитного поля.

Полученные результаты подтверждают влияние возмущенного геомагнитного поля Земли на общее самочувствие, активность и настроение. Выделены взаимосвязанные с этим влиянием факторы, особое внимание среди которых стоит обратить на негативное влияние курения на девушек – участниц данного исследования. Достоверных различий функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в дни спокойного и возмущенного геомагнитного поля в этом исследовании не

выявлено, что может быть объяснено молодым возрастом участниц и хорошим состоянием здоровья.

Ключевые слова: возмущенное геомагнитное поле, геомагнитные индексы, самочувствие, молодой возраст, функциональные показатели, сердечно-сосудистая система.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 92–97.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-92-97

Большой научный интерес представляет изучение влияния возмущенного геомагнитного поля на состояние здоровья человека. Мониторингом геомагнитной активности в Московском регионе занимается ряд крупных научных центров (Институт земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова, Гелиогеофизический центр Института прикладной геофизики им. академика Е.К. Фёдорова, Институт физики Земли им. О.Ю. Шмидта РАН, Лаборатория солнечной астрономии ИКИ РАН). Большинство российских научных работ в этой области было выполнено в конце 90-х годов XX в. [1–3], хотя биологические эффекты возмущенного магнитного поля Земли достаточно активно изучались начиная с середины XX в. В большинстве этих ранних исследований степень влияния изменений параметров геомагнитного поля на состояние здоровья человека расценивалась как умеренная либо не подтверждалась. В то же время рядом авторов отмечалась умеренная взаимосвязь этих явлений с субъективным состоянием человека, что привело к тому, что данный феномен стал интерпретироваться как частный случай «метеозависимости». Новая достоверная информация о влиянии геомагнитных бурь на функциональные показатели работы сердечно-сосудистой системы и общее состояние человека может иметь важное значение не только для научной общественности, но и для медицинского сообщества [4–6]. Чтобы определить особенности влияния геомагнитного воздействия

на организм конкретного человека в дни наибольшей геомагнитной активности, необходимо получить большое количество клинических данных у участниц исследования в дни спокойного и возмущенного геомагнитного поля. Методом статистического анализа можно установить закономерности и причины влияния геомагнитных колебаний на человека. Данное исследование было направлено на изучение влияния возмущенного магнитного поля Земли на молодых девушек, не имеющих хронических заболеваний.

Цель исследования – оценить изменение функциональных показателей работы сердечно-сосудистой системы и общего самочувствия человека в зависимости от степени возмущенности магнитного поля Земли.

Методика

В пилотном наблюдательном исследовании приняли участие 19 женщин молодого возраста, медиана возраста 19 лет (16,0; 26,0), подписавшие Информированное согласие. Анализ функциональных показателей работы сердечно-сосудистой системы при первичном и повторном визитах (в разные дни – во время спокойного и возмущенного магнитного поля Земли) проводился с использованием диагностического персонального одноканального комплекса для анализа состояния сосудистой системы «АнгиоСкан-01П» [7]. Для этого исследования была создана специальная карта участника, в которой регистрировались возраст, клинические данные, сведения о перенесенных заболеваниях, статусе курения (не курит, курит, бросила курить), наличии аллергии и др. В карте участника регистрировались следующие функциональные показатели сердечно-сосудистой системы: систолическое и диастолическое артериальное давление; частота пульса; расчетный биологический сосудистый возраст; тип пульсовой волны; индекс сосудистой жесткости; индекс напряжения регуляторных систем (индекс стресса). Биологический сосудистый возраст (AI – Aging Index) – расчетный интегральный показатель, который является комбинацией показателей пульсовой волны, растяжимости артериальной стенки и амплитудных характеристик отраженной волны [7–10]. Экспресс-оценка самочувствия, активности и настроения участника исследования проводилась с применением валидированного опросника Самочувствие – Активность – Настроение (САН) [11]. В карте исследования также регистрировались данные мониторинга геомагнитных индексов (в день спокойного и возмущенного магнитного поля – соответственно первый и второй контроль). Полученные данные были внесены в базу данных MS Excel и проведен их анализ. Проводимое исследование является пилотной частью

наблюдательного исследования «Оценка влияния Геомагнитных бурь на Функциональные показатели работы сердечно-сосудистой системы и общее состояние человека в зависимости от возраста и соматического Статуса» (исследование «ГЕФЕСТ»). Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ (протокол № 4а от 30.10.2023 г.).

Анализ геомагнитных индексов

К-индекс представляет собой отклонение магнитного поля Земли от нормы в течение 3-часового интервала (рассчитывается как значения от 0 до 9 для каждого 3-часового интервала времени). Планетарный индекс Кр-индекс вычисляется как среднее значение К-индексов, определенных на 13 геомагнитных обсерваториях, расположенных между 44-м и 60-м градусами северной и южной геомагнитных широт, и рассчитывается также в диапазоне от 0 до 9 (Кр-3-индекс) [12]. По значениям Кр-индекса вычисляется Ар-индекс, который представляет собой изменение наиболее возмущенного элемента магнитного поля в 3-часовом интервале времени на средних широтах, преобразованные в линейной шкале в нТл (Ар-3-индекс) [13].

Мониторинг и регистрация геомагнитных данных в карте исследования осуществлялись на основании оценки планетарных К-индексов и А-индексов, предоставляемых Центром прогнозов космической погоды Института земного магнетизма, ионосферы и распространения радиоволн им. Н.В. Пушкова РАН (с использованием данных Space Weather Prediction Center National Oceanic and Atmospheric Administration, США). Выбор дня контроля (соответствующего прогнозируемой геомагнитной бури) проводился на основании прогноза Лаборатории солнечной астрономии Института космических исследований РАН (руководитель докт. физ.-мат. наук, проф. С.А. Богачев).

Статистический анализ

Для статистического анализа были применены методы стандартной описательной и непараметрической статистики. Корреляционный анализ по Спирмену использовался с целью выявления взаимосвязей между изучаемыми признаками. Для анализа различий групп по количественному признаку применялись критерии Манна – Уитни и критерий Уилкоксона для повторных измерений. Статистически значимыми различия принимались при пороговом значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Корреляционный анализ по Спирмену показал наличие значимых, статистически достоверных

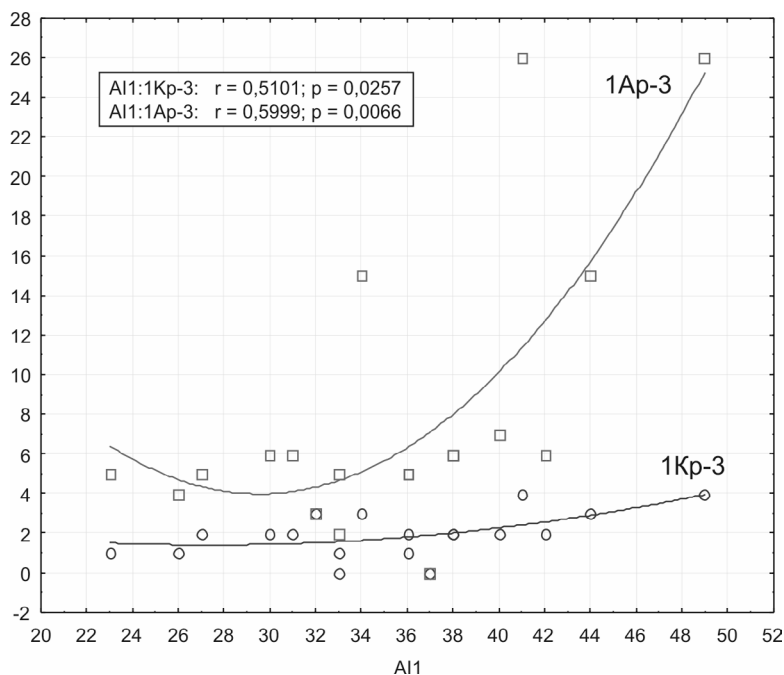


Рисунок. Графическое представление взаимосвязей изменения показателей расчетного биологического сосудистого возраста (AI1) в зависимости от величины показателей геомагнитных индексов (Кр-3 и Ар-3).

Ось абсцисс (Ох) – значения расчетного биологического сосудистого возраста (AI1) (в годах); ось ординат (Оу) – значения геомагнитных индексов (Кр-3 и Ар-3) (в баллах)

корреляционных связей ($p < 0,05$) между следующими показателями: 1) индекса стресса – с уровнем ДАД ($r = 0,49$), частотой пульса ($r = 0,46$) и баллом опросника САН по категории Активность ($r = 0,49$); 2) индекса сосудистой жесткости – с ростом ($r = -0,56$), наличием анемии ($r = -0,54$), типом пульсовой волны ($r = -0,68$); 3) расчетного биологического сосудистого возраста – с геомагнитными индексами Кр-3 ($r = 0,46$) и Ар-3 ($r = 0,59$) (рисунок), курением ($r = 0,61$) и баллом опросника САН по категории Самочувствие ($r = -0,51$); 4) частоты пульса – с САД ($r = 0,48$), индексом стресса ($r = 0,46$) и баллом опросника САН по категории Настроение ($r = 0,46$); 5) ДАД – с САД ($r = 0,47$),

индексом стресса ($r = 0,47$), общим баллом по опроснику САН ($r = 0,53$) и баллом по категории Активность ($r = 0,52$); 6) общий балл по опроснику САН достоверно коррелировал с Ар-3-индексом ($r = -0,5$); 7) балл опросника САН по категории Самочувствие – с расчетным биологическим сосудистым возрастом ($r = -0,52$), индексами Кр-3 ($r = -0,49$) и Ар-3 ($r = -0,47$). Отдельно корреляционные взаимосвязи балльной оценки по опроснику САН (для всех категорий) с уровнем возмущенности геомагнитного поля (геомагнитными индексами) представлены в табл. 1.

Кроме этого, зарегистрированы статистически достоверные корреляции массы тела с возрастом ($r = 0,54$), роста с индексом сосудистой жесткости ($r = -0,51$), положительного статуса курения с геомагнитными индексами Кр-3 ($r = 0,63$) и Ар-3 ($r = 0,63$). Учитывая выявленные в поисковом анализе статистически значимые корреляции курения и геомагнитных индексов, отдельный сравнительный анализ первичных данных по всем показателям проведен для групп некурящих ($n = 16$) и курящих ($n = 3$). Полученные в нем результаты представлены в табл. 2.

В группе курящих по сравнению с некурящими отмечены более высокие показатели индекса массы тела (21,1 (20,0; 23,9) vs 20,2 (18,4; 21,5), частоты пульса (85 (71; 90) vs 78 (74; 83) и индекса стресса (77 (69; 286) vs 69 (25; 93), но эти различия не достигали статистически значимого уровня ($p > 0,05$).

Достоверные различия между группами выявлены по показателю расчетного биологического сосудистого возраста, что ожидаемо можно было предполагать, учитывая известный негативный факт влияния курения на состояние сосудов и риск развития атеросклероза [8, 10]. Расчетный биологический сосудистый возраст у курильщиков был старше (44 (41; 49) vs 33 (30; 37), $p = 0,01$), притом что по показателю паспортного возраста

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи балльной оценки по опроснику САН (для всех категорий) с уровнем возмущенности геомагнитного поля (геомагнитными индексами)

Геомагнитный индекс	САН1	С1	А1	Н1
1Кр-3	-0,412723	-0,497465*	-0,380051	-0,308340
1Ар-3	-0,503211*	-0,468906*	-0,551224*	-0,464909*

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таблица 2

Сравнительный анализ первичных данных по всем показателям для некурящих и курящих

Показатель	Группа 1 (некурящие, n = 16)*	Группа 2 (курящие, n = 3)*	Сумма рангов группы 1	Сумма рангов группы 2	Манна – Уитни U-тест	Z-тест	p
Балл по опроснику САН	174,5 (148,0; 180,0)	152,0 (138,0; 183,0)	162,0	28,0	22,0	0,16	0,86
Балл (Самочувствие)	58,0 (48,5; 62,0)	49,0 (49,0; 61,0)	166,0	24,0	18,0	0,61	0,53
Балл (Активность)	55,5 (47,0; 58,5)	55,0 (46,0; 57,0)	163,5	26,50	20,5	0,33	0,73
Балл (Настроение)	59,5 (55,5; 65,0)	48,0 (43,0; 65,0)	169,0	21,0	15,0	0,95	0,34
Систолическое АД	106,5 (98,5; 110,0)	110,0 (100,0; 110,0)	157,0	33,0	21,0	-0,27	0,77
Диастолическое АД	67,5 (60,0; 72,0)	60,0 (60,0; 75,0)	164,0	26,0	20,0	0,39	0,69
Частота пульса	78,0 (74,0; 83,5)	85,0 (71,0; 90,0)	152,5	37,50	16,5	-0,78	0,43
Расчетный биологический сосудистый возраст	33,5 (30,5; 37,5)	44,0 (41,0; 49,0)	137,0	53,0	1,0	-2,51	0,01
Индекс сосудистой жесткости	-9,0 (-11,6; 1,5)	-11,4 (-20,1; 5,1)	166,0	24,0	18,0	0,61	0,53
Индекс стресса	69,0 (25,0; 93,0)	77,0 (69,0; 286,0)	150,0	40,0	14,0	-1,06	0,28

Примечание. * – данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей.

Таблица 3

**Изменение основных показателей анкетированных
в зависимости от степени возмущенности геомагнитного поля**

Показатель	1-й контроль			2-й контроль			p
	Медиана	Верх. кв.	Ниж. кв.	Медиана	Верх. кв.	Ниж. кв.	
Балл по опроснику САН	174,0	148,0	181,0	144,0	125,0	158,0	0,08
Балл (Самочувствие)	57,0	49,0	62,0	50,0	38,0	52,0	0,23
Балл (Активность)	55,0	46,0	58,0	49,0	40,0	51,0	0,08
Балл (Настроение)	59,0	50,0	65,0	51,0	43,0	57,0	0,06
Систолическое АД	107,0	99,0	110,0	105,0	100,0	120,0	0,37
Диастолическое АД	67,0	60,0	74,0	69,0	60,0	70,0	0,48
Частота пульса	79,0	73,0	85,0	74,0	71,0	77,0	0,16
Расчетный биологический сосудистый возраст	36,0	31,0	40,0	38,0	33,0	43,0	0,9
Индекс сосудистой жесткости	-9,2	-12,1	2,5	-6,0	-16,1	6,80	0,9
Индекс стресса	73,0	26,0	96,0	66,0	55,0	78,0	0,15
Кр-3	2,0	1,0	3,0	4,0	3,0	7,0	0,01
Ар-3	6,0	5,0	7,0	32,0	18,0	130,0	0,005

отмечено обратное (19,0 (16,0; 26,0) vs 20,0 (18,0; 26,0).

Сравнительный анализ данных показал уменьшение общего балла оценки состояния испытуемой по опроснику САН во время возмущенного геомагнитного поля как по общей оценке состояния, так и отдельным категориям оценки самочувствия, активности и настроения (табл. 3). Обращает внимание, что статистические показатели этих различий приближаются к уровню достоверности, которого они, вероятно, смогли бы достичь при большем объеме выборки настоящего исследования. Динамика изменения уровней геомагнитных индексов при первом и повторном анкетировании подтверждает правильный выбор дней для проведения контрольного исследования, учитывая статистически достоверные различия индексов. В табл. 3 отражены также изменения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы во время возмущения геомагнитного поля. Отсутствие достоверных различий функциональных сосудистых показателей в дни спокойного и возмущенного геомагнитного поля может быть объяснено молодым возрастом участниц, хорошим состоянием здоровья, отсутствием у них изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, так как ее изменения, вероятнее всего, являются пусковым моментом для повышенной метеочувствительности у лиц старшего возраста.

Выводы

1. Полученные результаты подтвердили влияние возмущенного геомагнитного поля Земли на общее самочувствие, активность и настроение при использовании анкетирования по валидированному опроснику САН. Выделены взаимосвязанные с этим влиянием факторы, среди которых особое значение имеет негативное влияние курения.

2. Достоверных различий функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в дни спокойного и возмущенного геомагнитного поля в настоящем исследовании не выявлено, что может быть объяснено молодым возрастом участниц и хорошим состоянием их здоровья.

Список литературы

1. Oraevsky V.N., Breus T.K., Baevsky R.M. et al. Effect of geomagnetic activity on the functional status of the body // *Biofizika*. 1998. V. 43. № 5. P. 819–926.
2. Baevsky R.M., Petrov V.M., Chernikova A.G. Regulation of autonomic nervous system in space and magnetic storms // *Adv. Space Res.* 1998. V. 22. № 2. P. 227–234.
3. Kuleshova V.P., Pulinets S.A., Sazanova E.A. et al. Biotropic effects of geomagnetic storms and their seasonal variations // *Biofizika*. 2001. V. 46. № 5. P. 930–934.

4. Бреус Т.К., Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Медицинские эффекты магнитных бурь // *Клиническая медицина*. 2005. Т. 83. № 3. С. 4–12.

5. Breus T.K., Komarov F.I., Rapoport S.I. Medical effects of geomagnetic storms // *Klinicheskaya meditsina*. 2005. V. 83. № 3. P. 4–12.

6. Chertok I.M., Abunina M.A., Abunin A.A. et al. Relationship between the magnetic flux of solar eruptions and the Ap index of geomagnetic storms // *Sol. Phys.* 2015. V. 290. P. 627–633.

7. Krylov V.V. Biological effects related to geomagnetic activity and possible mechanisms // *Bioelectromagnetics*. 2017. V. 38. № 7. P. 497–510.

8. Baskova I.P., Pavlova I.B., Parfenov A.S. Analysis of the effects of medicinal leech on arterial function in elderly volunteers by means of photoplethysmography with Angioscan-01 // *Hum. Physiol.* 2014. V. 40. № 2. P. 214–219.

9. Urbina E.M., Williams R.V., Alpert B.S. et al. American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association // *Hyperten*. 2009. V. 54. № 5. P. 919–950.

10. Kotsis V., Stabouli S., Karafillis I. et al. Early vascular aging and the role of central blood pressure // *J. Hyperten*. 2011. V. 29. № 10. P. 1847–1853.

11. Kotsis V., Antza C., Doundoulakis I. et al. Markers of early vascular ageing // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 22. P. 3200–3204.

12. Доскин В.А., Лаврентьева Н.А., Мирошников М.П. и др. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния // *Вопросы психологии*. 1973. С. 141–145.

13. Doskin V.A., Lavrentieva N.A., Miroshnikov M.P. et al. Test of differentiated self-assessment of functional state // *Voprosy psikhologii*. 1973. № 6. P. 141–145.

14. Bartels J. The standardization index K and planetary index Kp // *IAGA Bulletin*. 1955. V. 12. P. 88–101.

15. Петров В.Г., Гамза Е.И. Оценка планетарных индексов геомагнитной активности по данным отдельных магнитных обсерваторий российского сектора // *Геомагнитизм и аэрономия*. 2021. Т. 61. № 4. С. 468–477.

16. Petrov V.G., Gamza E.I. Assessment of planetary indices of geomagnetic activity based on data from individual magnetic observatories in the Russian sector // *Geomagnetizm i aeronomiya*. 2021. V. 61. № 4. P. 468–477.

Поступила 02.05.2024

EVALUATION OF THE EFFECT OF DISTURBED GEOMAGNETIC FIELD ON WELL-BEING AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM OF HUMANS: FIRST RESULTS OF A PILOT FOLLOW-UP STUDY

Gaisenok O.V.^{1, 2}, Gaisenok D.O.², Bogachev S.A.³

¹United Hospital with Outpatient Clinic of the Administration of the President of the Russian Federation, Moscow

²GEFEST Study Research Group, Moscow

³Space Research Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow

We studied changes in the cardiovascular functional parameters and well-being on the background of Earth's magnetic field disturbances. Participants were 19 young females (median age = 19 (16; 26)). The participant profile sheet included information about age, lab data, diseases in the past, smoking, and data of the cardiovascular system investigation using AngioScan-01P. Information about well-being, activity and mood was collected using a validated WAM

questionnaire. Level of the geomagnetic field disturbance was calculated by monitoring the Kp- and Ap indices.

Correlation analysis showed significant relations ($p < 0.05$) between the calculated vascular age and Kp-3 ($r = 0.46$) and Ap-3 ($r = 0.59$), smoking ($r = 0.61$) and WAM score, well-being, specifically ($r = -0.51$). The WAM total score correlated reliably with Ap-3 ($r = -0.5$); well-being correlated with the calculated vascular age ($r = -0.52$), Kp-3 ($r = -0.49$) and Ap-3 ($r = -0.47$); the positive smoking status correlated with Kp-3 ($r = 0.63$) and Ap-3 ($r = 0.63$). Calculated vascular age of smokers was older –44 (41;49), vs – 33 (30;37), $p = 0.01$. Comparative analysis of these data showed a decrease of the total WAM score in the period of GMF disturbance.

These findings confirm the negative effect of disturbed GMF on well-being, activity and mood. Among the factors that amplify the effect of particular concern is smoking. Absence of difference in the cardiovascular parameters on the days of quiet and disturbed GMF can be explained by youth and good health of the participants.

Key words: disturbed geomagnetic field, GMF indices, well-being, young age, functional parameters, cardiovascular system.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 92–97.

УДК 612.11

СООТНОШЕНИЕ ЛЕЙКОЦИТОВ И КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПОСЛЕ COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ СУБАРКТИЧЕСКОГО РЕГИОНА РОССИИ

Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Каббани М.С.

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

E-mail: shchegoleva60@mail.ru

Экстремальные климатозоологические условия субарктического региона препятствуют разворачиванию процессов саморегуляции, возвращающих системы организма к оптимальному режиму функционирования, что приводит к активации и напряжению клеточного и гуморального звеньев иммунитета и сокращению резервных возможностей иммунного гомеостаза. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) имеет решающее значение для иммунной системы, поскольку оказывает существенное влияние на процесс кроветворения и дифференцировку иммунных клеток. Уровень VEGF увеличивается во время COVID-19, что сказывается на патогенезе COVID-19 и может быть использовано в качестве индикатора прогноза тяжести COVID-19.

Проведено исследование соотношения содержания уровней VEGF и лейкоцитов у жителей субарктического региона после COVID-19. Обследовано 29 женщин в возрасте 40 ± 2 года, не имеющих хронических заболеваний, через 6 мес после COVID-19 легкой или умеренной тяжести, проживающих в субарктическом регионе РФ (Архангельская область, г. Архангельск). Обследование включало определение содержания в периферической крови нейтрофилов, фенотипов лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF).

Через 6 мес после COVID-19 у обследуемых женщин выявлен дефицит общего количества лимфоцитов (20,7 %); повышенное содержание клеток $CD8^+$ – $0,52 (0,44; 0,68) \times 10^9$ кл/л и $CD16^+$ – $0,55 (0,48; 0,72) \times 10^9$ кл/л. Повышенное содержание VEGF (>100 пг/мл) жестко взаимосвязано ($r = 0,79$, $p < 0,01$) с высоким уровнем содержания клеток ($CD8^+$, $CD16^+$) у 51,7 % обследуемых лиц.

У женщин, проживающих в субарктическом регионе, через 6 мес после COVID-19 регистрируется замедление восстановления иммунного гомеостаза, механизмом которого является соотношение содержания VEGF и клеток ($CD8^+$, $CD16^+$).

Ключевые слова: субарктика, COVID-19, фактор роста эндотелия сосудов, иммунный гомеостаз.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 98–102.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-98-102

Общеизвестно, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует рост кровеносных сосудов. Однако признано, что VEGF участвует в нормальных физиологических процессах, таких как костеобразование, кроветворение, заживление ран и иммунологические реакции, поскольку оказывает существенное влияние на процесс кроветворения и дифференцировку иммунных клеток [1, 2]. Многочисленные типы клеток, такие как мезангиальные клетки почек, тромбоциты, опухолевые клетки, макрофаги и кератиноциты, продуцируют VEGF. Кроме того, факторы роста и цитокины, секретируемые лимфоцитами и макрофагами, запускают секрецию VEGF [2, 3]. Есть сведения о патологическом пути образования сосудов и факторов регуляции ангиогенеза. Описаны основные свойства VEGF и его рецепторов, их роль в регуляции сосудистого роста при развитии злокачественных новообразований и заболеваний сетчатки [4, 5]. Известно действие VEGF на врожденный и адаптивный иммунный ответ путем непосредственного взаимодействия с иммунными клетками или опосредованного изменения экспрессии белков эндотелиальных клеток. При этом клетки ($CD8^+$, $CD16^+$) способны усиливать эффекты VEGF и стимуляцию ангиогенеза [6]. VEGF имеет не прямое влияние на функцию антигенпрезентирующих клеток опосредованно, снижая их активность и способность представлять антигены на своей поверхности, что замедляет иммунную реакцию [6].

Уровень VEGF увеличивается во время COVID-19, что может быть использовано в качестве индикатора прогноза тяжести COVID-19 [7]. VEGF может оказывать существенное влияние на патогенез COVID-19, косвенно участвуя в возникновении отека легких, способствовать снижению уровня насыщения кислородом организма и изменению функциональных характеристик кровеносных сосудов [7]. Одной из важных причин повышения уровня VEGF при COVID-19 является повышение концентрации интерлейкина-6 (IL-6), который активизирует процесс образования и секреции VEGF [8].

У пациентов с COVID-19 выявлены повышенные уровни VEGF в плазме как на начальных стадиях инфекции, так и в период выздоровления. Вполне вероятно, что такое повышение концентрации VEGF может быть причиной обширного повреждения микроциркуляторного русла и других связанных функциональных систем. VEGF может служить потенциальным биомаркером долгосрочных эффектов (осложнений) COVID-19 [9, 10].

На данный момент вопрос об уровне VEGF в периферической крови после выздоровления от COVID-19 и его взаимосвязи с иммунными показателями недостаточно изучен.

Регионы высоких широт имеют отличительные климатогеографические особенности, такие как низкие температуры в течение практически всего года, резкие изменения атмосферного давления, фотопериодизм и низкий индекс ультрафиолетового излучения [11]. Экстремальные климатоэкологические условия субарктического региона препятствуют разворачиванию процессов саморегуляции, возвращающих системы организма к оптимальному режиму функционирования, что приводит к активации и напряжению клеточного и гуморального звеньев иммунитета и в конечном счете к сокращению резервных возможностей организма [12].

В литературе чаще всего представлены методы лечения, особенно у лиц с коморбидным фоном или хронической патологией в анамнезе [13]. Известно, что заболевание COVID-19 сопровождается железодефицитной анемией, что не только снижает активность адаптивного иммунитета, но и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14].

За последние годы в литературе появились исследования, посвященные изучению фактора роста эндотелия сосудов при диагностике различных заболеваний, в том числе цереброваскулярных. Доля смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России достигает 56 %. Известно, что цереброваскулярная патология часто развивается как постковидный синдром [15]. Весьма актуальной становится задача поиска современных механизмов ранней диагностики сосудистых нарушений, что может значительно повысить показатели медицинской реабилитации, профилактики и качества жизни людей после COVID-19, особенно в экстремальных климатических условиях субарктического региона.

Представляло интерес изучить уровень фактора роста эндотелия сосудов VEGF в соотношении с концентрациями лейкоцитов после COVID-19 у людей, проживающих в экстремальных климатических условиях субарктического региона.

Цель работы – выявить соотношение уровня содержания VEGF и лейкоцитов у жителей субарктического региона после COVID-19.

Методика

Работа выполнена на базе лаборатории физиологии иммунокомпетентных клеток Института физиологии природных адаптаций Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН совместно с ООО «БИОЛАМ», г. Архангельск. В обследовании на добровольной основе приняли участие 29 женщин в возрасте 40 ± 2 года, не имеющих хронических заболеваний, через 6 месяцев после COVID-19 легкой или умеренной тяжести, проживающих в субарктическом регионе РФ (Архангельская область, г. Архангельск). Работа выполнена в соответствии с этическими нормами согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г. Для проведения исследования получено заключение этического комитета ФГБУН ФИЦКИА РАН (протокол № 4 от 10.02.2022 г.). Комплекс иммунологического обследования людей включал определение содержания в периферической крови нейтрофилов, лимфоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), фенотипов лимфоцитов ($CD8^+$, $CD16^+$) и VEGF. Определение концентрации VEGF в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Содержание нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови выполнено с использованием гематологического анализатора Pentra 60 ABX. Фенотипирование лимфоцитов ($CD8^+$ и $CD16^+$) проведено с применением метода непрямой иммунопероксидазной реакции, с использованием моноклональных антител на препаратах лимфоцитов типа «высушенная капля», с применением пероксидазного конъюгата и окрашиванием раствором хромогена для анализа в иммерсионной микроскопии (микроскоп Nikon Eclipse 50i). Статистическую обработку результатов осуществляли с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и SPSS 20.0 для Windows. Использовали медиану (Me) с процентильным интервалом 25–75 (Q1; Q3) для указания содержания изученных показателей вследствие отсутствия нормального распределения; для исследования структуры взаимосвязей изучаемых переменных применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Различия сравниваемых показателей принимались достоверными при уровне значимости $p < 0,05–0,01$.

Результаты и обсуждение

Как видно из представленных данных (таблица), медиана количества нейтрофилов составляет $3,18 (2,63 : 4,16) \times 10^9$ кл/л, что находится в пределах физиологических норм с регистрацией в 6,9 % случаев с высокими содержаниями нейтрофилов.

Содержание изученных показателей и их отклонение от оптимальных физиологических норм

Показатель	Женщины (n = 29)			Норма
	Медиана и проценти Me (Q1 : Q3)	Низкое, %	Высокое, %	
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	1,96 (1,63 : 2,06)	20,7	0,0	1,5–3,5
Нейтрофилы, $\times 10^9$ кл/л	3,18(2,63 : 4,16)	0,0	6,9	1,5–5,5
NLR	2,08(1,33 : 2,21)	0,0	51,7	1,0–2,0
CD8 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,52 (0,44 : 0,68)	0,0	82,8	0,2–0,4
CD16 ⁺ , $\times 10^9$ кл/л	0,55 (0,48 : 0,72)	0,0	58,6	0,25–0,5
VEGF, пг/мл	91,6 (51,3 : 174,3)	0,0	0,0	10–246

Медиана содержания лимфоцитов (1,96 (1,63 : 2,06) $\times 10^9$ кл/л) находится в пределах физиологических норм, но имеет признаки низкой концентрации, так как распределение показателя находится в интервале 1,63–2,06 (ближе к нижней границе физиологических норм), с регистрацией в 20,7 % случаев дефицита количества лимфоцитов в периферической крови.

Относительно низкое содержание лимфоцитов увеличило соотношение нейтрофилов к лимфоцитам, и медиана их соотношения составила 2,08 (1,33 : 2,21), что находится на верхней границе физиологических норм в 51,7 % случаев. Известно, что цитотоксические лимфоциты имеют фенотип CD3⁺CD8⁺. К сожалению, в связи с ограничениями, вызванными условиями сбора материала и последующим анализом клеточных популяций, у авторов не было возможности провести анализ клеток сразу по 2 этим маркерам. Вследствие этого далее в тексте клетки с фенотипом CD8⁺ мы будем называть Т-лимфоцитами (CD8), понимая, что среди этих клеток есть и другие типы клеток, например, NK-клетки.

Медиана содержания клеток (CD16⁺) превышает референтные величины и составляет 0,55 (0,48 : 0,72) $\times 10^9$ кл/л у 58,6 % обследуемых женщин, при этом у 31,0 % лиц указанная концентрация выявлена в пределах 0,4–0,5 $\times 10^9$ кл/л.

Количество Т-лимфоцитов (клеток с маркером CD8⁺) в периферической крови превышает пределы физиологических норм (0,2–0,4) $\times 10^9$ кл/л, причем медиана их количества составляет 0,52 (0,44 : 0,68) $\times 10^9$ кл/л, а частота встречаемости случаев с повышенной концентрацией клеток CD8⁺ достигает 82,8 % среди обследуемых женщин.

Концентрация фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) составляет 91,6 (51,3 : 174,3) пг/мл, что находится в пределах физиологических норм.

Установлена высокая прямая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,79$, $p < 0,01$) между уровнем содержания Т-лимфоцитов (CD8⁺) и (CD16⁺). Установлена статистически достоверная умеренная

взаимосвязь между концентрацией VEGF с клетками (CD16⁺) и (CD8⁺) при разделении обследуемых на 2 группы, в зависимости от концентрации VEGF (выше и ниже 100 пг/мл), ($r(\text{CD8 cVEGF} < 100) = 0,51$, $r(\text{CD8 cVEGF} > 100) = 0,59$, $r(\text{CD16 cVEGF} < 100) = 0,52$, $r(\text{CD16 cVEGF} > 100) = 0,56$, $p < 0,05$): повышение концентрации VEGF приводит к непропорциональному повышению содержания лимфоцитов с маркером (CD16⁺) и Т-лимфоцитов (CD8⁺) у 51,7 % обследуемых.

Исследования, проведенные во влажно-континентальном регионе Турции, показали, что количество нейтрофилов и лимфоцитов спустя 3 мес после COVID-19 находится пределах 3,0 $\times 10^9$ кл/л и 1,6 $\times 10^9$ кл/л соответственно, если человек не имел персистирующий постострый синдром COVID-19 [16]. Исследования во влажно-континентальном регионе Китая выявили признаки снижения содержания нейтрофилов и лимфоцитов в периферической крови через 6 мес после COVID-19, а восстановление их количества установлено спустя 12 мес после COVID-19 [17]. Следует отметить, что исследование, проведенное во влажно-субтропическом регионе Китая, спустя 2–6 мес после перенесенной инфекции, показало, что количество нейтрофилов находится в пределах норм, а количество лимфоцитов значительно увеличилось – до 2,3 $\times 10^9$ кл/л – у обследуемых через 6 мес после выздоровления, заметно отличалось от значений, полученных 2 мес спустя, и способствовало восстановлению соотношения нейтрофилов к лимфоцитам до нормальных физиологических пределов [18]. Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что у обследованных женщин субарктического региона через 6 мес после COVID-19 есть незначительные признаки персистирующего постострого синдрома COVID-19 за счет относительно низкого содержания лимфоцитов и напряженного уровня соотношения нейтрофилов к лимфоцитам.

Проведенные исследования во влажно-субтропическом регионе Австралии выявили высокое содержание Т-лимфоцитов (CD8⁺), сохраняющееся 8

мес и более у переболевших COVID-19 как признак персистирующего постострого синдрома COVID-19 [19]. Содержание Т-лимфоцитов (CD8⁺) у 82,8 % обследованных женщин субарктического региона спустя 6 мес после COVID-19 было крайне высоким и составляло 0,52 (0,44 : 0,68).

Исследования в тропическом регионе Испании и Греции выявили восстановление содержания Т-лимфоцитов (CD16⁺) до оптимальных физиологических пределов в течение 2 мес после COVID-19 [20, 21]. В нашем случае в условиях субарктического региона у 58,6 % обследуемых женщин установлено высокое содержание указанных клеток (CD16⁺). Можно предположить, что высокое содержание Т-лимфоцитов (CD8⁺) и (CD16⁺), сохраняющееся спустя 6 мес после заболевания, является компенсаторной реакцией на торможение восстановления концентрации лимфоцитов.

Согласно проведенным исследованиям в экваториальном климатическом регионе Сингапура и во влажно-субтропическом регионе Китая концентрация VEGF обследуемых увеличивается до 2 и более раз во время COVID-19, но быстро восстанавливается сразу после выздоровления при отсутствии сопутствующих хронических заболеваний [22, 23], что совпадает с полученными нами результатами.

В работе [24] указано, что повышение концентрации VEGF вызывает снижение концентрации клеток (CD16⁺; CD8⁺). Указанная взаимосвязь в нашем исследовании незначительно усиливается при повышении содержания VEGF выше 100 пг/мл, а повышение содержания клеток с маркерами CD8⁺ и CD16⁺ мы склонны считать компенсаторной реакцией.

Выводы

1. В условиях субарктического региона РФ у 20,7 % обследуемых женщин через 6 мес после COVID-19 регистрируются признаки торможения восстановления адаптивного иммунного гомеостаза за счет выраженного дефицита общего количества лимфоцитов, соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) на фоне повышенных концентраций Т-лимфоцитов (CD8⁺) и (CD16⁺).

2. Повышенные концентрации VEGF (выше 100 пг/мл), жестко взаимосвязанные ($r = 0,79$, $p < 0,01$) с повышенным уровнем содержания клеток (CD8⁺ и CD16⁺), на наш взгляд косвенно свидетельствуют о недостаточности клеточного адаптивного иммунного ответа в постковидный период у 51,7 % женщин, проживающих в условиях субарктического региона РФ.

Работа выполнена в рамках государственного задания, шифр научной темы FUUW-2022-0054 «Физиологическая значимость особенностей

иммунного гомеостаза, функциональной и рецепторной активности иммунокомпетентных клеток у людей в экстремальных меняющихся условиях среды с учетом профессионального статуса и социально значимых заболеваний у жителей Приарктического региона», № государственной регистрации 122011700267-5.

Список литературы

1. Li Y.L., Zhao H., Ren X.B. Relationship of VEGF/VEGFR with immune and cancer cells: staggering or forward? // *Cancer Biol. & Med.* 2016. V. 13. № 2. P. 206–214.
2. Klein M., Catargi B. VEGF in physiological process and thyroid disease // *Annales d'Endocrinologie*. 2007. V. 68. № 6. P. 438–448.
3. Walters G., Pountos I., Giannoudis P.V. The cytokines and micro-environment of fracture haematoma: Current evidence // *J. of Tissue Engineer. and Regener. Med.* 2018. V. 12. № 3. P. e1662–e1677.
4. Корчагина А.А., Шеин С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга // *Вестник РАМН*. 2013. № 11. С. 104–114.
Korchagina A.A., Shein S.A., Gurina O.I., Chekhonorin V.P. The role of VEGFR receptors in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors // *Vestnik RAMN*. 2013. № 11. P. 104–114.
5. Светозарский Н.Л., Артифексова А.А., Светозарский С.Н. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) // *J. of Siberian Med. Sci.* 2015. № 5. Статья № 24.
Svetozarskiy N.L., Artifeksova A.A., Svetozarskiy S.N. Growth promoting factor of endothelium of vessels: biological properties and practical value (literature review) // *J. of Siberian Med. Sci.* 2015. № 5. Art. 24.
6. Geindreau M., Ghiringhelli F., Bruchard M. Vascular endothelial growth factor, a key modulator of the anti-tumor immune response // *Int. J. of Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 9. Art. № 4871.
7. Kong Y., Han J., Wu, X. et al. VEGF-D: a novel biomarker for detection of COVID-19 progression // *Critical care (London, England)*. 2020. V. 24. № 1. Art. № 373.
8. Sahebnaasagh A., Nabavi S.M., Kashani, H.R.K. et al. Anti-VEGF agents: As appealing targets in the setting of COVID-19 treatment in critically ill patients // *Int. Immunopharmacol.* 2021. V. 101. Pt. B. Art. № 108257.
9. Pang J., Xu F., Aondio G. et al. Efficacy and tolerability of bevacizumab in patients with severe COVID-19 // *Nat. Communications*. 2021. V. 12. № 1. Art. № 814.
10. Talotta R. Impaired VEGF-a-mediated neurovascular crosstalk induced by SARS-CoV-2 spike protein: a potential hypothesis explaining long COVID-19 symptoms and COVID-19 vaccine side effects? // *Microorganisms*. 2022. V. 10. № 12. Art. № 2452.
11. Лушнов А.М., Лушнов М.С. Медицинские информационные системы: многомерный анализ медицинских и экологических данных. СПб., 2013.

Lushnov A.M., Lushnov M.S. Health information systems: multivariate analysis of health and environmental data. St.-Petersburg, 2013.

12. Donaldson S., Adlard B., Odland J.Ø. Overview of human health in the Arctic: conclusions and recommendations. Arctic monitoring and assessment program // Int. J. of Circumpolar Health. 2016. V. 75. Art. № 33807.

13. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-COV-2 как основа для выбора патогенетической терапии // Иммунология. 2020. Т 41. № 1. С. 83–91.

Kostinov M.P. Immunopathogenic properties of SARS-COV-2 as a basis for the choice of pathogenetic therapy // Immunologiya. 2020. V. 41. № 1. P. 83–91.

14. Liu W., Li H. COVID-19 disease: ORF8 and surface glycoprotein inhibit heme metabolism by binding to porphyrin. [Electronic resource]. URL: <https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74e1dbb8c1ab62f3db6cb>.

15. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // Поведенческая неврология. 2021. № 2. С. 14–22.

Zakharov V.V. Post-COVID syndrome through the eyes of a neurologist // Povedencheskaya nevrologiya. 2021. № 2. P. 14–22.

16. Kerget B., Çelik E., Kerget F. et al. Evaluation of 3-month follow-up of patients with postacute COVID-19 syndrome // J. of Med. Virol. 2022. V. 94. № 5. P. 2026–2034.

17. Chen Y., Zhang N., Zhang J. et al. Immune response pattern across the asymptomatic, symptomatic and convalescent periods of COVID-19 // Biochim. Biophys. Acta Proteins Proteom. 2022. V. 1870. № 2. Art. № 140736.

18. Dun Y., Liu C., Ripley-Gonzalez J.W. et al. Six-month outcomes and effect of pulmonary rehabilitation among patients hospitalized with COVID-19: a retrospective cohort study // Ann. of Med. 2021. V. 53. № 1. P. 2099–2109.

19. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nat. Immunol. 2022. V. 23. № 2. P. 210–216.

20. Herrera L., Martin-Inaraja M., Santos S. et al. Identifying SARS-CoV-2 'memory' NK cells from COVID-19 convalescent donors for adoptive cell therapy // Immunol. 2022. V. 165. № 2. P. 234–249.

21. Kostopoulos I.V., Orologas-Stavrou N., Rousakis P. et al. Recovery of innate immune cells and persisting alterations in adaptive immunity in the peripheral blood of convalescent plasma donors at eight months post SARS-CoV-2 Infection // Microorganisms. 2021. V. 9. № 3. Art. № 546.

22. Chi Y., Ge Y., Wu B. et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China // The J. of Infect. Diseases. 2021. V. 222. № 5. P. 746–754.

23. Ong S.W.X., Fong S.W., Young B.E. et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered coronavirus disease 2019 patients // Open Forum Infectious Diseases. 2021. V. 8. № 6. Art. № ofab156.

24. Ribatti D. Immunosuppressive effects of vascular endothelial growth factor // Oncol. Lett. 2022. V. 24. № 4. Art. № 369.

Поступила 29.02.2024

CORRELATION BETWEEN CONCENTRATIONS OF LEUKOCYTES AND VASCULAR ENDOTHELIUM GROWTH FACTOR IN PERIPHERAL BLOOD OF RESIDENTS OF THE RUSSIAN SUBARCTIC REGION WHO HAVE HAD COVID-19

Shchegoleva L.S., Shashkova E.Yu., Filippova O.E., Kabbani M.S.

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

The extreme climate and eco-environment of the Russian subarctic region hamper the processes of self-regulation and re-establishment of optimal functioning of the body systems. This leads to activation and stressing the cell and humoral mechanisms of immunity and disruption of immune homeostasis. Vascular endothelium growth factor (EGF) is key for the immune system as it influences substantially the blood-forming processes and immune cell differentiation. The fact that VEGF concentration rises during COVID-19 and impacts its pathogenesis can be used as a prognostic indicator of COVID-19 severity.

Correlation of VEGF and leukocytes after the COVID-19 epidemic was investigated in residents of the subarctic Arkhangelsk region. Participants were 29 females at the age of 40 ± 2 yrs without chronic diseases who had had light or severe COVID-19 six months earlier. The examination included peripheral blood analysis for neutrophils, lymphocyte phenotypes CD8⁺ and CD16⁺, and VEGF.

In 6 months after COVID-19, the females had a deficient total lymphocyte count (20.7 %), and increases in concentration of CD8⁺ – $0.52 (0.44; 0.68) \times 10^9$ cells/l and CD16⁺ – $0.55 (0.48; 0.72) \times 10^9$ cells/l. The increase in VEGF (>100 pg/ml) was in a strong correlation ($r = 0.79, p < 0.01$) with high levels of CD8⁺ and CD16⁺ in 51.7 % females.

The examination showed also a delayed recovery of immune homeostasis which is dependent on the correlation between VEGF and cells CD8⁺ and CD16⁺.

Key words: subarctic, COVID-19, growth factors of the vascular endothelium, immune homeostasis.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 98–102.

УДК 611.08:599.3/8+615.216.85

ДЕЙСТВИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ И НОВОГО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ НА УРОВНЕ ГИППОКАМПА У ЖИВОТНЫХ

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Яснецов В.В.

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

E-mail: vicyas@yandex.ru

В экспериментах на переживающих срезах гиппокампа крыс установлено, что новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 в концентрации 5 мМ угнетали ортодромные популяционные ответы в поле СА1 на 78 ± 2 и 96 ± 3 % соответственно, а препарат сравнения мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат) в аналогичной концентрации также их подавлял на 52 ± 4 %. По выраженности действия ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 превосходили мексикор в 1,5 и 1,8 раза соответственно, а ЛХТ 3-21 превосходил ЛХТ 20-19 в 1,2 раза. Специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX (1 мкМ) ослаблял депрессирующий эффект ЛХТ 20-19 в 1,1 раза более выражено, чем ЛХТ 3-21: на 91 ± 1 и 85 ± 1 % соответственно. Также обнаружено, что на фоне действия L-глутамата (0,75 М) ЛХТ 20-19 (5 мМ) подавлял вызванные ответы нейронов на 83 ± 1 %, а ЛХТ 3-21 (5 мМ) – на 92 ± 1 %. В свою очередь, CNQX ослаблял угнетение ЛХТ 20-19 вызванных ответов в 1,1 раза более выражено, чем ЛХТ 3-21: на 94 ± 1 и 84 ± 1 % соответственно. Следовательно, ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 угнетают синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс. Оба соединения имеют L-глутаматергическую природу, которая проявляется у ЛХТ 3-21 практически полностью, а у ЛХТ 20-19 – в меньшей степени (преимущественно). В реализацию действия новых веществ вовлечены глутаматные AMPA-рецепторы: у ЛХТ 20-19 – главным образом, а у ЛХТ 3-21 – преимущественно. Можно заключить, что гиппокамп играет значительную роль в реализации центрального действия указанных новых соединений.

Ключевые слова: новое производное никотиновой кислоты, новое гетероциклическое соединение, популяционные ответы, вызванные ответы, L-глутамат, глутаматные AMPA-рецепторы, гиппокамп.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 103–107.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-103-107

Важнейшей чертой современной жизни, как известно, является интенсивное развитие мореплавания, авиации и космонавтики, активное внедрение скоростных видов наземного транспорта, а также

его автоматизация [1, 2]. Это определяет широкую распространенность болезни движения (БД), или укачивания, как в профессиональной среде, так и при бытовом перемещении человека на транспорте [3, 4].

Сегодня многие научные коллективы продолжают разработку немедикаментозных подходов к профилактике и лечению БД [5, 6]. Однако, несмотря на многочисленные исследования в данном направлении методов, позволяющих быстро и надежно предотвращать или минимизировать симптомы укачивания, пока не найдено [7].

В сравнении с немедикаментозным подходом фармакотерапия БД выглядит предпочтительнее, являясь намного эффективнее, и используется как средство выбора [8, 9]. Поэтому поиск новых эффективных вестибулопротекторов и изучение их механизма действия на разных уровнях центральной нервной системы своевременны и актуальны.

Для исследования нами был выбран гиппокамп – центральная многофункциональная парная структура лимбической системы, наиболее старой системы головного мозга. Он расположен в медиальных височных отделах больших полушарий в одноименной борозде над парагиппокампальной извилиной, образует с двух сторон медиальные стенки нижних рогов боковых желудочков и связан между собой комиссуральными нервными волокнами, проходящими в спайке свода большого мозга. Согласно цитоархитектонике гиппокампа, в нем на уровне расположения пирамидных нейронов выделяют 4 поля – СА1, СА2, СА3, СА4. Пирамидные нейроны поля СА1 расположены очень плотно и образуют 2 слоя. Во втором слое указанного поля находятся также коллатерали Шаффера, которые соединяют клетки полей СА3 и СА4 с апикальными дендритами пирамидных нейронов поля СА1. Через систему свода гиппокамп связан с различными мезодизэнцефальными структурами, а посредством нисходящей части медиального переднемозгового пучка – с неспецифическими структурами среднего мозга и моста [10–12].

Гиппокамп участвует в процессах памяти (консолидация ее следов, сохранение и забывание

информации) и обучения у человека и животных, формировании эмоций, хранении и обработке пространственной информации и необходим для ориентации, решения даже простейших задач, требующих пространственной памяти (играет роль в поиске кратчайших путей между уже хорошо известными местами), выступает в качестве интегратора мультимодальной сенсорной информации во времени и пространстве, генерирует тета-ритм при удержании внимания, задействован в развитии нейродегенеративных заболеваний, расстройств пищевого поведения и др. Также в нем у крыс идентифицированы клетки памяти и места [12–16]. Кроме того, установлено, что поле CA1 гиппокампа крыс принимает участие в патогенезе укачивания, вызванного вращением, и в этот процесс вовлечен сигнальный биохимический путь CaMKII/CREB клетки [17].

В связи с этим цель настоящего исследования – изучение механизма действия нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и нового гетероциклического соединения ЛХТ 3-21 в поле CA1 гиппокампа крыс. Действие данных веществ на уровне гиппокампа у животных ранее не изучалось.

Методика

Электрофизиологические эксперименты проводили на переживающих срезах гиппокампа белых нелинейных крыс-самцов массой 200–220 г (35 животных). Крыс декапитировали под общей анестезией диэтиловым эфиром, после чего извлекали гиппокамп из больших полушарий и готовили поперечные срезы толщиной 350–400 мкм, помещая их затем в перфузионную камеру проточного типа. Перфузию осуществляли искусственной спинномозговой жидкостью со скоростью 2 мл/мин при температуре $35 \pm 0,5$ °C. Состав перфузионной среды (мМ): NaCl – 126, KCl – 3, NaH_2PO_4 – 1,25, MgSO_4 – 1,2, CaCl_2 – 2, NaHCO_3 – 26, глюкоза – 10. Раствор насыщали газовой смесью (95 % O_2 и 5 % CO_2 ; pH 7,4). Период адаптации среза к искусственной спинномозговой жидкости продолжался не менее 1 ч, после чего приступали к регистрации исходных показателей. Суммарную электрическую активность регистрировали в пирамидном слое поля CA1 с применением одноканальных стеклянных микроэлектродов, заполненных 0,15 М раствором натрия хлорида. Ортодромную электрическую стимуляцию осуществляли с применением биполярных электродов, помещенных в области коллатералей Шаффера. Регистрировали ортодромные популяционные ответы и внеклеточно вызванные ответы нейронов. Методика описана нами ранее в работе [18].

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), а также мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат; ООО «ЭкоФармИнвест», Россия) как препарат сравнения. В качестве аналитического вещества применяли специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX (Sigma-Aldrich, США), а для возбуждения нейронов – натриевую соль L-глутаминовой кислоты (Sigma-Aldrich, США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием программы BioStat Pro, применяя для определения значимости различий параметрический (t-критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни) методы статистики. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

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

Результаты и обсуждение

Перфузия переживающих срезов гиппокампа крыс растворами, содержащими новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 в концентрациях от 1 мкМ до 2,5 мМ (каждый по $n = 6$), существенно не изменяла ортодромные популяционные ответы (латентный период, амплитуда и их форма) в поле CA1.

ЛХТ 20-19 в концентрации 5 мМ ($n = 8$) статистически значимо ($p < 0,001$) подавлял популяционные ответы на 78 ± 2 %.

Более выражено действовало другое новое соединение – ЛХТ 3-21 в концентрации 5 мМ ($n = 9$): оно значимо ($p < 0,001$) угнетало популяционные ответы на 96 ± 3 % (рисунок), превосходя эффект ЛХТ 20-19 в 1,2 раза ($p < 0,001$).

В свою очередь, препарат сравнения мексикор в концентрации 5 мМ ($n = 8$) подавлял ортодромные популяционные ответы на 52 ± 4 % ($p < 0,001$).

После отмывания изучаемых веществ и мексикора (до 1 ч) ортодромные популяционные ответы полностью восстанавливались.

По выраженности действия ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 значимо ($p < 0,001$) превосходили мексикор в 1,5 и 1,8 раза соответственно.

Показано, что специфический блокатор глутаматных AMPA-рецепторов CNQX в концентрации 1 мкМ ($n = 6$) существенно не влиял на популяционные ответы в поле CA1 гиппокампа крыс. Вместе с тем на фоне его действия (добавление в перфузирующую жидкость до введения в среду изучаемых веществ) депрессирующий эффект ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 (5 мМ) значимо ($p < 0,001$) ослаблялся на 91 ± 1 % ($n = 8$) и 85 ± 1 % ($n = 8$) соответственно.

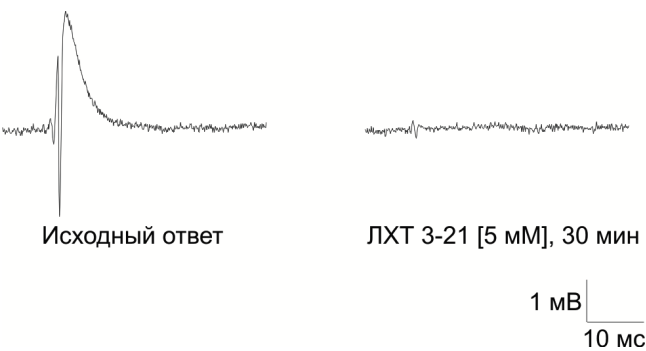


Рисунок. Влияние нового гетероциклического соединения ЛХТ 3-21 в концентрации 5 мМ на ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс. По оси абсцисс – время, 10 мс; по оси ординат – амплитуда, 1 мВ

Следовательно, CNQX более выражено (в 1,1 раза, $p < 0,001$) ослабляет угнетающее действие ЛХТ 20-19, чем ЛХТ 3-21.

При изучении вызванных ответов нейронов поля СА1 на фоне действия L-глутамата (важнейший возбуждающий медиатор в гиппокампе [19]) и новых соединений установлено, что он в концентрации 0,75 М значимо ($p < 0,001$) увеличивает их в 2 раза (таблица). На фоне действия L-глутамата ЛХТ 20-19 (5 мМ) значимо ($p < 0,001$) подавлял вызванные ответы на $83 \pm 1 \%$, а ЛХТ 3-21 в аналогичной концентрации – на $92 \pm 1 \%$ ($p < 0,001$; см. табл.).

По влиянию на вызванные ответы на фоне действия L-глутамата ЛХТ 3-21 превосходил ЛХТ 20-19 в 1,1 раза ($p < 0,001$).

Следует отметить, что CNQX (1 мкМ) значимо ($p < 0,001$) ослаблял угнетение ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 (5 мМ) вызванных ответов на 94 ± 1 и $84 \pm 1 \%$ соответственно (см. табл.). Следовательно, CNQX более выражено (в 1,1 раза, $p < 0,001$) ослабляет депрессирующий эффект ЛХТ 20-19, чем ЛХТ 3-21.

Можно заключить, что гиппокамп играет значительную роль в реализации центрального действия новых веществ ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21.

Наши данные хорошо согласуются с полученными ранее результатами в аналогичных экспериментальных условиях. Так, новые производные никотиновой кислоты ЛХТ 6-20 и ЛХТ 7-20 в концентрации 5 мМ угнетали ортодромные популяционные ответы в поле СА1 гиппокампа крыс [20]. Сравнение эффекта изученных в настоящей работе веществ с указанными соединениями показало, что ЛХТ 20-19 значимо ($p < 0,001$) превосходит ЛХТ 6-20 в 1,8 раза, но не ЛХТ 7-20, а ЛХТ 3-21 превосходит оба соединения в 2,2 и 1,4 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Итак, новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 угнетают синаптическую передачу в системе коллатерали Шаффера – пирамидные нейроны поля СА1 гиппокампа крыс. При этом они превосходят мексикор в 1,5 и 1,8 раза соответственно, а ЛХТ 3-21 превосходит ЛХТ 20-19 в 1,2 раза. Оба соединения имеют L-глутаматергическую природу, которая проявляется у ЛХТ 3-21 практически полностью, а у ЛХТ 20-19 – в меньшей степени (преимущественно). Необходимо подчеркнуть, что в реализацию действия новых веществ вовлечены глутаматные AMPA-рецепторы: у ЛХТ 20-19 – главным образом, а у ЛХТ 3-21 – преимущественно.

Таблица

Влияние нового производного никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и нового гетероциклического соединения ЛХТ 3-21 (как в отдельности, так и со специфическим блокатором глутаматных AMPA-рецепторов CNQX) на вызванные ответы нейронов поля СА1 гиппокампа крыс на фоне действия L-глутамата

Вещество	Число опытов, n	Вызванные ответы, %
Исходные ответы	7	100 ± 1
L-глутамат (0,75 М)	7	$200 \pm 2^{***}$
Эффект веществ – угнетение вызванных ответов на фоне действия L-глутамата		
ЛХТ 20-19 (5 мМ)	7	83 ± 1^{ooo}
ЛХТ 3-21 (5 мМ)	8	$92 \pm 1^{ooo,###}$
Ослабление депрессирующего эффекта веществ на фоне действия CNQX		
CNQX (1 мкМ) + ЛХТ 20-19 (5 мМ)	7	94 ± 1^{sss}
CNQX (1 мкМ) + ЛХТ 3-21 (5 мМ)	8	84 ± 1

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с исходными ответами: *** – $p < 0,001$; ^{ooo} – $p < 0,001$ – значимость различий по сравнению с L-глутаматом; ^{###} – $p < 0,001$ – значимость различий по сравнению с ЛХТ 20-19; ^{sss} – $p < 0,001$ – значимость различий по сравнению с CNQX + ЛХТ 3-21 (критерий Уилкоксона – Манна – Уитни).

Выводы

1. На переживающих срезах гиппокампа крыс новое производное никотиновой кислоты ЛХТ 20-19 и новое гетероциклическое соединение ЛХТ 3-21 в концентрации 5 мМ угнетают ортодромные популяционные ответы в поле CA1 на 78 ± 2 и 96 ± 3 % соответственно. Препарат сравнения мексикор (5 мМ) также их подавляет на 52 ± 4 %. По выраженности действия ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21 превосходят мексикор в 1,5 и 1,8 раза соответственно, а ЛХТ 3-21 превосходит ЛХТ 20-19 в 1,2 раза.

2. Обосоединения имеют L-глутаматергическую природу, которая проявляется у ЛХТ 3-21 практически полностью, а у ЛХТ 20-19 – в меньшей степени (преимущественно). В реализацию действия новых веществ вовлечены глутаматные AMPA-рецепторы: у ЛХТ 20-19 – главным образом, а у ЛХТ 3-21 – преимущественно.

3. Гиппокамп играет значительную роль в реализации центрального действия ЛХТ 20-19 и ЛХТ 3-21.

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

Список литературы

1. 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.
2. 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.
3. Emond W., Bohrmann D., Zare M. Will visual cues help alleviating motion sickness in automated cars? A review article // *Ergonomics*. 2023. Nov. 19. P. 1–34. URL: <https://doi.org/10.1080/00140139.2023.2286187>.
4. Kotian V., Irmak T., Pool D. et al. The role of vision in sensory integration models for predicting motion perception and sickness // *Exp. Brain Res.* 2024. V. 242. № 3. P. 685–725.
5. Lagami D., Gutkovich Y.E., Jamison A. et al. Seasickness susceptibility and the vestibular time constant: a prospective study // *Exp. Brain Res.* 2024. V. 242. № 1. P. 267–274.
6. Thomas V.A., Kelley A.M., Lee A. et al. Preliminary evaluation of an osteopathic manipulative treatment to prevent motion sickness // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2023. V. 94. № 12. P. 934–938.
7. Wang R., Yan Y., Tie Y. et al. Hypoxic acclimatization training improves the resistance to motion sickness // *Front. Neurosci.* 2023. V. 17. e1216998.
8. Keshavarz B., Golding J.F. Motion sickness: current concepts and management // *Curr. Opin. Neurol.* 2022. V. 35. № 1. P. 107–112.
9. Karrim N., Byrne R., Magula N., Saman Y. Antihistamines for motion sickness // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2022. V. 10. № 10. Art. CD012715.
10. 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.
11. Alves I.S., Coutinho A.M.N., Vieira A.P.F. et al. Imaging aspects of the hippocampus // *Radiographics*. 2022. V. 42. № 3. P. 822–840.
12. Ben-Zion Z., Korem N., Fine N.B. et al. Structural neuroimaging of hippocampus and amygdala subregions in posttraumatic stress disorder: a scoping review // *Biol. Psychiatry Glob. Open Sci.* 2023. V. 4. № 1. P. 120–134.
13. Nemati S.S., Sadeghi L., Dehghan G., Sheibani N. Lateralization of the hippocampus: A review of molecular, functional, and physiological properties in health and disease // *Behav. Brain Res.* 2023. V. 454. e114657.
14. Barbosa D.A.N., Gattas S., Salgado J.S. et al. An orexigenic subnetwork within the human hippocampus // *Nature*. 2023. V. 621. № 7978. P. 381–388.
15. Choi S.H., Tanzi R.E. Adult neurogenesis in Alzheimer's disease // *Hippocampus*. 2023. V. 33. № 4. P. 307–321.
16. Duvelle É., Grieves R.M., van der Meer M.A.A. Temporal context and latent state inference in the hippocampal splitter signal // *eLife*. 2023. № 12. e82357.
17. Yonelinas A., Hawkins C., Abovian A., Aly M. The role of recollection, familiarity, and the hippocampus in episodic and working memory // *Neuropsychologia*. 2024. V. 193. e108777.
18. Wang J., Liu J., Pan L. et al. Storage of passive motion pattern in hippocampal CA1 region depends on CaMKII/CREB signaling pathway in a motion sickness rodent model // *Sci. Rep.* 2017. № 7. e43385.
19. Мотин В.Г., Яснецов В.В. Исследование действия специфического агониста NMDA-рецепторного комплекса NMDA на уровне гиппокампа крыс // *Бюллетень эксперим. биологии и медицины*. 2015. Т. 159. № 6. С. 672–675.
20. Motin V.G., Yasnetsov V.V. Effect of NMDA, a specific agonist to NMDA receptor complex, on rat hippocampus // *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015. V. 159. № 6. P. 672–675.
21. Nimgampalle M., Chakravarthy H., Sharma S. et al. Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications // *Ageing Res. Rev.* 2023. V. 89. e101994.
22. Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Действие двух новых производных никотиновой кислоты на уровне гиппокампа у крыс // *Авиакосм. и экол. мед.* 2023. Т. 57. № 2. С. 74–77.
23. Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Yasnetsov V.V. Action of two new nicotinic acid derivatives on the level of hippocampus in rats // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2023. V. 57. № 2. P. 74–77.

Поступила 29.02.2024

EFFECT OF A NEW NICOTINIC ACID DERIVATIVE AND A NEW HETEROCYCLIC COMPOUND ON THE LEVEL OF ANIMAL'S HIPPOCAMPUS

Yasnetsov Vik.V., Ivanov Yu.V., Yasnetsov V.V.

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

Experiments on hippocampal slices in rats demonstrated that new nicotinic acid derivative LKHT 20-19 and heterocyclic compound LKHT 3-21 at the concentrations of 5 mM inhibited orthodromic population responses in field CA1 by 78 ± 2 % and 96 ± 3 %, respectively; comparison preparation mexicor (ethylmethylhydroxypyridine succinate) in the similar concentration inhibited these responses by 52 ± 4 %. Effectiveness of LKHT 20-19 and LKHT 3-21 exceeded that of mexicor in 1.5 and 1.8 times, respectively; LKHT 3-21 exceeded LKHT 20-19 in 1.2 times. Competitive AMPA receptor antagonist CNQX at 1 μ M counteracted the depressing effect of LKHT 20-19 in 1.1 times more distinctly

than of LKHT 3-21: by 91 ± 1 % and 85 ± 1 %, respectively. Also, in the presence of L-glutamate (0.75 M), LKHT 20-19 (5 mM) inhibited the evoked responses of neurons by 83 ± 1 % and LKHT 3-21 (5 mM) by 92 ± 1 %. In its turn, CNQX mitigated inhibition of the LKHT 20-19 evoked responses in 1.1 times more distinctly than LKHT 3-21, i.e. by 94 ± 1 % and 84 ± 1 %, respectively. Therefore, LKHT 20-19 and LKHT 3-21 inhibit the synaptic transmission between the Schaffer collaterals and CA1 pyramidal neurons. Both compounds have the L-glutamate origin that shows itself almost entirely in LKHT 3-21 and less, though predominantly, in LKHT 20-19. Effects of these new compounds are achieved owing the main (LKHT 20-19) or predominant (LKHT 3-21) involvement of the AMPA glutamate receptors. It can be concluded that the hippocampus has a significant role in realization of the central effect of these new compounds.

Key words: new nicotinic acid derivative, new heterocyclic compound, population responses, evoked responses, L-glutamate, AMPA glutamate receptors, hippocampus.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 103–107.

УДК 614.256

ПРАВОВЫЕ ВОПРОСЫ СОБЛЮДЕНИЯ ВРАЧЕБНОЙ ТАЙНЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ВОЕННО-ВРАЧЕБНОЙ (ВРАЧЕБНО-ЛЕТНОЙ) ЭКСПЕРТИЗЫ

Наумов П.Ю.¹, Холиков И.В.², Утюганов А.А.³

¹Главный военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Балашиха, Московская область

²Институт законодательства и сравнительного правоведения при Правительстве Российской Федерации, Москва

³Пермский военный институт войск национальной гвардии Российской Федерации

E-mail: iv_kholik@mail.ru

Социальная озабоченность вопросами сохранения врачебной тайны обусловлена тем, что сведения, ее составляющие, весьма специфичны, а их незаконное распространение может привести к серьезным неблагоприятным последствиям для граждан, ущемить их права и права их близких родственников, нанести урон достоинству личности и деловой репутации. Потому данное направление исследования является актуальным, однако слабо разработанным в медицинской и правовой литературе.

В статье представлено описание и обоснование правового режима соблюдения врачебной тайны в отношении военнослужащих при проведении военно-врачебной экспертизы.

Методологической опорой настоящего исследования стал системный, сравнительно-правовой и диалектический подход. Основными научными методами исследования выступили анализ и синтез, сравнение и аналогия, дедукция и индукция, систематизация и классификация, абстрагирование и обобщение эмпирических и историко-правовых данных.

Познание правовых аспектов осуществления военно-врачебной экспертизы позволяет утверждать, что в настоящее время исследуемый предмет является достаточно урегулированным. Также по вопросу сохранения врачебной тайны имеется устоявшаяся правоприменительная и судебная практика. Однако это не исключает корректировки норм, регулирующих обращение военно-врачебных (врачебно-летных) комиссий со сведениями, составляющими врачебную тайну, при производстве военно-врачебной экспертизы.

Ключевые слова: экспертное заключение, виды медицинских экспертиз, военно-врачебная экспертиза, медицинское освидетельствование, военно-врачебная комиссия, врачебная тайна, охраняемая законом тайна, правовой режим.

Авиакосмическая и экологическая медицина. 2024. Т. 58. № 6. С. 108–116.

DOI: 10.21687/0233-528X-2024-58-6-108-116

Сформировавшаяся по поводу основ законодательства в области охраны здоровья граждан

правотворческая (нормотворческая) правоприменительная практика о порядке соблюдения врачебной тайны наглядно свидетельствует о том, что вопросы, связанные с таким соблюдением, являются острыми с точки зрения реакции как граждан, так и государственных органов. Нарушение режима доступа к сведениям, составляющим врачебную тайну, а также отказ в предоставлении этих сведений заинтересованным лицам многократно являлись предметом обращения в Конституционный и Верховный суды Российской Федерации.

Наряду с другими категориями граждан, профессиональную служебную деятельность по обеспечению обороны страны и безопасности государства осуществляют военнослужащие, имеющие право на медицинское обеспечение и прохождение военно-врачебной экспертизы с целью определения категории годности, причинной связи и решения иных вопросов [1].

При проведении военно-врачебной (врачебно-летной) экспертизы военно-врачебные (врачебно-летные) комиссии, ее проводящие, используют сведения, составляющие врачебную тайну, что требует ее сохранения в силу специфичности режима доступа должностных лиц к сведениям, составляющим врачебную тайну [2].

Последние позитивные изменения законодательства в области защиты врачебной тайны и имеющаяся консолидированная судебная практика высших судебных инстанций позволяет сохранять, конфиденциально обрабатывать и правильно передавать (разглашать) сведения, составляющие врачебную тайну. Однако в силу специфики правового статуса военнослужащих (приравненных к ним по медицинскому обеспечению лиц) и особым законодательным регулированием их медицинского обеспечения данный вопрос остается актуальным для научной разработки его концептуальных основ и изучения вектора правоприменительной практики.

Исследование проблем оказания военно-служащим и иным лицам медицинской помощи,

проведения в отношении них военно-врачебной и иной экспертизы проведено в трудах А.В. Андреева [3], И.В. Бухтиярова [4, 5], В.С. Вовкодава [6, 7], О.В. Дамаскина [8], А.И. Землина [9, 10], О.И. Орлова [11, 12], В.М. Корякина [13], А.В. Кудашкина [14], П.Ю. Наумова [15–19], А.В. Нестерова [20], в современных разработках [21–24] и других исследованиях [25–27]. Правовой режим сохранения врачебной тайны, в том числе при проведении различных видов медицинских экспертиз, также является вопросом, на который обращали свое познавательное внимание ученые и практики [26–36].

Установленный в России общий, нормативный правовой режим накопления, сохранения, распространения и передачи сведений, составляющих врачебную тайну, а также установления правовых мер по их защите от незаконного и несанкционированного вмешательства установлен законодательством об основах охраны здоровья граждан, о статусе военнослужащих, о проведении военно-врачебной экспертизы.

Системообразующими нормами в ракурсе соблюдения режима сохранности врачебной тайны являются предписания ч. 1 ст. 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», сведения о факте обращения гражданина за оказанием медицинской помощи, состоянии его здоровья и диагнозе, иные сведения, полученные при его медицинском обследовании и лечении, составляют врачебную тайну. Также врачебная тайна внесена в перечень сведений ограниченного распространения п. 4 перечня сведений конфиденциального характера, утвержденного Указом Президента Российской Федерации 6 марта 1997 г. № 188, где врачебная тайна относится к сведениям, связанным с профессиональной деятельностью, доступ к которым ограничен в соответствии с Конституцией Российской Федерации и федеральными законами.

Лица, которым стала известна врачебная тайна по причине выполнения ими трудовых (служебных, должностных) обязанностей, при обучении, проведении научных исследований или исследований информационно-социологического (статистического) характера также не имеют права на ее неограниченное распространение, за исключением случаев, установленных ч. 3 и 4 ст. 13 (ч. 2 ст. 13 вышеуказанного закона).

Согласно п. 6 ч. 4 ст. 13 вышеуказанного Федерального закона предоставление сведений, составляющих врачебную тайну, без согласия гражданина или его законного представителя допускается в целях проведения военно-врачебной экспертизы по запросам военных комиссариатов, кадровых служб и военно-врачебных (врачебно-летных) комиссий федеральных органов исполнительной власти и федеральных государственных органов, в

которых федеральным законом предусмотрена военная и приравненная к ней служба.

В соответствии с ч. 4 ст. 92 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» при ведении персонифицированного учета в сфере здравоохранения должны обеспечиваться конфиденциальность персональных данных лиц, которые участвуют в осуществлении медицинской (фармацевтической) деятельности, лиц обучаемых для будущего профессионального осуществления такой деятельности, а также лиц, которым оказывается медицинская помощь, и лиц, в отношении которых проводятся медицинские экспертизы, медицинские осмотры и медицинские освидетельствования.

Одним из требований, предъявляемых к военнослужащим (ст. 34 Федерального закона «О воинской обязанности и военной службе»), является необходимое для прохождения военной службы состояние здоровья (которое устанавливается в результате определения категории годности к военной службе).

Статьей 356 Устава внутренней службы Вооруженных сил Российской Федерации, утвержденного Указом Президента Российской Федерации от 10 ноября 2007 г. № 1495 (далее – УВС ВС РФ), установлено, что военнослужащий не должен скрывать своего заболевания. При заболевании он обязан немедленно доложить об этом непосредственному начальнику и с его разрешения обратиться за медицинской помощью.

В силу п. 10 Положения о военно-врачебной экспертизе, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565, не допускается разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, без согласия гражданина или его законного представителя, в том числе после смерти гражданина, лицами, которым они стали известны при проведении военно-врачебной экспертизы, за исключением случаев, установленных законодательством Российской Федерации.

Предоставление сведений медицинской организацией командиру воинской части о состоянии здоровья военнослужащего в целях определения его соответствия требованиям, предъявляемым к военнослужащим, проведения военно-врачебной экспертизы и других мероприятий медицинского обследования и освидетельствования сам по себе прав военнослужащего на сохранение врачебной тайны не нарушает, поскольку федеральными законами и иными нормативными правовыми актами установлена обязанность военнослужащих этим требованиям соответствовать, а командирам в целях установления соответствия предъявляемым к военнослужащему требованиям установлены полномочия направлять их на обследование, лечение и

освидетельствование в том числе и военно-врачебной комиссией, а также получать эти результаты и на основании их принимать решение о дальнейшем служебном предназначении военнослужащих. Более того, ст. 356 УВС ВС РФ военнослужащему установлена обязанность военнослужащего не скрывать своего заболевания и докладывать своему начальнику о нем, за неисполнение которой военнослужащий может быть привлечен к установленной законом ответственности.

Еще одним случаем передачи сведений, составляющих врачебную тайну и находящихся в распоряжении военно-врачебных комиссий, является законодательство об обороте оружия. Эти нормативные установления призваны сохранить общественный порядок и обеспечить безопасность граждан от применения оружия людьми, имеющими заболевания, препятствующие этому. Так, согласно ч. 9 ст. 6.1 Федерального закона от 13 декабря 1996 г. № 150-ФЗ «Об оружии», в случае выявления у гражданина, являющегося владельцем оружия, при оказании ему медицинской помощи заболеваний, при наличии которых противопоказано владение оружием, медицинская организация уведомляет об этом владельца оружия и оформляет сообщение установленного содержания, направляемого в уполномоченный орган. Данным решением также аннулируются результаты предыдущего освидетельствования. При этом законодательством об оружии режим сохранения конфиденциальности сведений, составляющих врачебную тайну, не урегулирован.

Правовая политика по особой охране сведений, составляющих врачебную тайну распространена и на граждан, страдающих психическими заболеваниями (ст. 9 Закона Российской Федерации от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»).

В ч. 1 ст. 12 Федерального закона от 18 июня 2001 г. № 77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации» установлено, что пациент, больной туберкулезом, имеет право на сохранение врачебной тайны, за исключением сведений, непосредственно связанных с оказанием противотуберкулезной помощи.

Стоит заметить, что в соответствии с требованиями Федерального закона от 12 августа 1995 г. № 144-ФЗ «Об оперативно-розыскной деятельности» при осуществлении оперативно-розыскной деятельности проводятся различные оперативно-розыскные мероприятия, проведение которых предполагает право на получение различных документов и изучение информации. При этом прав на получение информации, составляющей врачебную тайну, органам, осуществляющим оперативно-розыскную деятельность, не предоставлено. Это не соответствует целям и задачам оперативно-розыскной

деятельности, и потому в данной части законодательство может быть уточнено.

К наиболее ярким примерам правоприменительной практики в области соблюдения режима сохранения врачебной тайны относятся некоторые дела, нашедшие свое отражение в постановлениях и определениях Конституционного Суда Российской Федерации, постановлениях Пленума Верховного Суда Российской Федерации, определениях соответствующих коллегий Верховного Суда Российской Федерации и иных судебных постановлениях кассационной, апелляционной и первой инстанций.

Так, в постановлении Конституционного Суда Российской Федерации от 13 января 2020 г. № 1-П указано на несовершенство отдельных положений ст. 13 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и несоответствие их Конституции Российской Федерации в связи с неопределенностью и тем, что они не позволяют близким родственникам умершего пациента получать сведения о нем, составляющие врачебную тайну.

Интересным примером рассмотрения дела, связанного с соблюдением режима сохранности сведений, составляющих врачебную тайну, является определение Конституционного Суда Российской Федерации от 25 октября 2018 г. № 2690-О. Конституционный Суд в данном судебном акте указал на право работодателя получать сведения, составляющие врачебную тайну, если они необходимы для выяснения возможности работником выполнять возложенные на него трудовые обязанности.

Еще в 2012 г. в постановлении Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 13 декабря 2012 г. № 35 «Об открытости и гласности судопроизводства и о доступе к информации о деятельности судов» было указано, что при рассмотрении в судебном процессе материалов, содержащих врачебную тайну, судебный процесс может быть проведен в закрытом режиме.

В постановлении Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 26 ноября 2019 г. № 50 «О некоторых вопросах, возникающих в связи с рассмотрением судами административных дел о госпитализации гражданина в медицинскую противотуберкулезную организацию в недобровольном порядке» в п. 11 постановления разъяснено, что суды имеют право как по ходатайству лиц, участвующих в деле, так и самостоятельно рассматривать данную категорию споров в закрытых судебных заседаниях с целью сохранения информации ограниченного распространения и составляющих охраняемую законом тайну.

Пример вмешательства Верховного Суда Российской Федерации в неправильное понимание нижестоящими судами законодательного режима сохранения врачебной тайны служит кассационное

определение Судебной коллегии по административным делам Верховного Суда Российской Федерации от 15 января 2020 г. № 31-КА19-4, в котором нижестоящим судам было указано на необходимость выяснения при рассмотрении соответствующих категорий споров, относятся ли запрашиваемые сведения к сведениям, составляющим врачебную тайну.

Любопытно, что в определении Верховного Суда Российской Федерации от 4 июня 2021 г. № 309-ЭС21-7233 по делу № А60-5008/2020 высший судебный орган страны разъяснил, что органы Роспотребнадзора, проводящие проверку соблюдения требований санитарного законодательства, не вправе получать доступ к сведениям, составляющим врачебную тайну, поскольку они не уполномочены законом осуществлять контроль качества и безопасности медицинской деятельности.

На особый правовой режим врачебной тайны направлены и нормы российского уголовно-процессуального законодательства. Так, ст. 29 (п. 7 ч. 2) Уголовно-процессуального кодекса Российской Федерации определено, что только суд уполномочен принимать решение на производство выемки предметов и документов, составляющих врачебную тайну. С точки зрения правоприменительной практики эти нормы конкретизированы в постановлении Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 1 июня 2017 г. № 19 «О практике рассмотрения судами ходатайств о производстве следственных действий, связанных с ограничением конституционных прав граждан (статья 165 УПК РФ)».

Примером рассмотрения дел в области сохранности врачебной тайны в отношении военнослужащих является определение Судебной коллегии по гражданским делам Верховного Суда Российской Федерации от 12 марта 2018 г. № 72-КГ17-13, в котором рассмотрено дело об обжаловании свидетельства о болезни, где были вынесены заключения военно-врачебной комиссии о категории годности и причинной связи заболеваний (увечий) с прохождением военной службы. Дело было направлено на новое рассмотрение.

Должностным лицам военно-врачебных (врачебно-летных) комиссий при организации ознакомления пациентов (военнослужащих, сотрудников) со сведениями (носителями сведений), составляющих врачебную тайну, или получения копий документов, содержащих такие сведения, помимо федерального законодательства об основах охраны здоровья граждан в России, следует ориентироваться на два важнейших и полезных с прикладной точки зрения нормативных правовых документа в этой области. Речь идет о приказе Минздрава России от 12 ноября 2021 г. № 1050н «Об утверждении порядка ознакомления пациента либо его законного представителя с медицинской документацией, отражающей состояние здоровья пациента» и приказе Минздрава

России от 31 июля 2020 г. № 789н «Об утверждении порядка и сроков предоставления медицинских документов (их копий) и выписок из них».

Данные документы содержат в себе конкретные (весьма практичные) требования о порядке направления запросов об ознакомлении (получении копий документов) со сведениями, составляющими врачебную тайну, требованиях к таким запросам (обращениям), сроках и правилах рассмотрения подобных обращений, процедуры и алгоритма действий должностных лиц по организации ознакомления пациента с запрашиваемыми сведениями или направления в его адрес (выдачи) копий соответствующих документов. Следует обратить внимание на то, что оба названных приказа содержат в себе сведения к содержанию запроса, в том числе идентификации лица, направившего данное обращение, с обязательным указанием его личных персональных данных, реквизитов документов, удостоверяющих личность, права и полномочия. Отсутствие в запросе указанных сведений может являться законным основанием для отказа в получении копий медицинских документов или ознакомлении с ними.

Требования к документам, с которыми ежедневно работают военно-врачебные (врачебно-летные) комиссии и в которых содержатся сведения, составляющие врачебную тайну, определены приказом Минздрава России от 5 августа 2022 г. № 530н (регулирует ведение медицинской документации в стационарных условиях), приказом Минздрава России от 15 декабря 2014 г. № 834н (регулирует ведение медицинской документации в амбулаторных условиях), приказом Минздрава России от 14 сентября 2020 г. № 972н (регулирует порядок выдачи справок и медицинских заключений), приказом Минобороны России от 18 января 2021 г. № 21 (регулирует ведение медицинской документации военно-врачебными (врачебно-летными) комиссиями Минобороны России), приказом Росгвардии от 20 мая 2019 г. № 166 (регулирует ведение медицинской документации военно-врачебными (врачебно-летными) комиссиями Росгвардии), приказом Минобороны России от 23 декабря 2020 г. № 715 (регулирует оказание медицинской помощи и ведение медицинской документации военно-врачебными (врачебно-летными) комиссиями Минобороны России, Росгвардии и других органов при выполнении задач вне мест постоянной дислокации организаций, частей и подразделений при выполнении военнослужащими задач в условиях военного времени, ведения военных (боевых) действий, выполнения боевых (учебно-боевых), служебно-боевых (оперативно-служебных) задач в области обороны).

К таким документам относятся: медицинские характеристики; запросы и ответы на них; медицинские карты пациентов, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях; медицинские

карты пациентов, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях, в условиях дневного стационара; протоколы и справки по итогам заседаний военно-врачебной комиссии по определению степени тяжести увечья; ведомость эвакуируемых раненых и больных; первичная медицинская карточка; заключения, справки и свидетельства о болезни и другие юридически значимые документы.

Должностным лицам военно-врачебных (врачебно-летных) комиссий следует осторожно и бережливо обращаться с любыми сведениями, составляющими врачебную тайну. Незаконное разглашение сведений, составляющих врачебную тайну, влечет наложение административного штрафа на граждан в размере от пяти тысяч до десяти тысяч рублей; на должностных лиц – от сорока тысяч до пятидесяти тысяч рублей или дисквалификацию на срок до трех лет; на юридических лиц – от ста тысяч до двухсот тысяч рублей в соответствии со ст. 13.14 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях.

За незаконное получение сведений, составляющих врачебную тайну, их разглашение или незаконное распространение предусмотрена и уголовная ответственность по ст. 137 Уголовного кодекса Российской Федерации (Нарушение неприкосновенности частной жизни), предусматривающей различные виды уголовных наказаний, в том числе лишение свободы сроком до пяти лет [19].

Выводы

1. Проведенное исследование правового регулирования, реального правоприменения и проблемных вопросов законодательного порядка сохранения врачебной тайны позволяют предложить определенные изменения в законодательство Российской Федерации в сфере охраны здоровья граждан. Так, п. 6 ч. 4 ст. 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» предлагается дополнить полномочиями командиров (начальников) организаций (воинских частей) по запросу получать сведения, составляющие врачебную тайну, в целях проведения военно-врачебной (врачебно-летней) экспертизы. Пункт 3 ч. 4 ст. 13 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» также целесообразно было бы дополнить полномочиями на выдачу (передачу) сведений, составляющих врачебную тайну по запросу органов, осуществляющих оперативно-розыскную деятельность и по запросу органов, уполномоченных в сфере оборота оружия.

2. Внесение указанных изменений в законодательство Российской Федерации в сфере охраны здоровья граждан позволит уточнить положения

законов в части приведения перечня должностных лиц, имеющих право получать (запрашивать) сведения, составляющие врачебную тайну, в соответствии с иным федеральным законодательством (например, об оперативно-розыскной деятельности) и позволит в полном объеме реализовать государственные полномочия (функции) в области медицинского обеспечения военнослужащих и проведения в отношении них военно-врачебной экспертизы (позволит командирам (начальникам) запрашивать сведения, необходимые для принятия решений о дальнейшем служебном предназначении военнослужащих, исходя из их состояния здоровья).

3. Федеральному законодателю, возможно, было бы целесообразно рассмотреть вопрос о правовом установлении самого термина «врачебная тайна», поскольку более точным было бы применение в законодательстве термина «медицинская тайна», который был бы более точно связан с осуществлением медицинской (фармацевтической) деятельности. Это, по нашему мнению, перспективная тема для продолжения дальнейшего исследования.

Список литературы

1. Гаврилов С.О., Глебов И.Н., Чукин С.Г. и др. Право в точке бифуркации: обсуждение концептуального исследования военных проблем международного права: (Дискуссия в формате «круглого стола» по материалам главы 6 «Военные проблемы международного права» тома III монографии «Военное право») // Государство и право. 2022. № 12. С. 59–67. DOI: 10.31857/S102694520023301-2.
2. Гаврилов С.О., Глебов И.Н., Чукин С.Г. et al. Law at the bifurcation point: discussion of the conceptual study of military problems of international law (round table discussion based on the materials of chapter 6 «Military problems of international law» of volume III of the monograph «Military law») // Gosudarstvo i pravo. 2022. № 12. P. 59–67. DOI: 10.31857/S102694520023301-2.
3. Холиков И.В., Наумов П.Ю. Трансляция знаний и критерии научности: концепты современной теории военного права // Государство и право. 2024. № 1. С. 100–116. DOI 10.31857/S1026945224010101.
4. Холиков И.В., Наумов П.Ю. Knowledge transfer and criteria of scientificity: concepts of the modern theory of military law // Gosudarstvo i pravo. 2024. № 1. P. 100–116. DOI 10.31857/S1026945224010101.
5. Андреев А.В. О необходимости медицинского освидетельствования военно-врачебными комиссиями кандидатов для обучения в общеобразовательных организациях со специальными наименованиями «президентское кадетское училище», «суворовское военное училище», «нахимовское военно-морское училище», «кадетский (морской кадетский) военный корпус» // Право в Вооруженных Силах – Военно-правовое обозрение. 2018. № 1. С. 98–103.

Andreev A.V. On the need for medical examination by military medical commissions of candidates for training in general education organizations with the special names of «presidential cadet school», «Suvorov military school», «Nakhimov naval school», «cadet (naval cadet) military corps» // *Pravo v vooruzhennykh silah – voenno-pravovoe obozrenie*. 2018. № 1. P. 98–103.

4. Бухтияров И.В., Холиков И.В., Большакова В.М., Наумов П.Ю. Опыт концептуализации военных аспектов медицинского права (обсуждение главы 14 учебника «Медицинское право России», отв. ред. А.А. Мохов, изд-во «Проспект», 2022 – материалы дискуссии) // *Медицина труда и промышленная экология*. 2023. Т. 63. № 1. С. 67–73. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-1-67-73.

Bukhtiyarov I.V., Kholikov I.V., Bolshakova V.M., Naumov P.Yu. Experience of conceptualizing military aspects of medical law (discussion of Chapter 14 of the textbook «Medical Law of Russia», ed. by A.A. Mokhov, Prospect Publishing House, 2022 – discussion materials) // *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2023. V. 63. № 1. P. 67–73. DOI: 10.31089/1026-9428-2023-63-1-67-73.

5. Bukhtiyarov I.V., Rubtsova N.B., Kholikov I.V. Occupational health in Russia // *Occupational Medicine and Work Ability*. 2018. № 3. P. 46–57.

6. Вовкодав В.С., Холиков И.В. Человеческий фактор безопасности полетов: военно-правовые аспекты // *Военное право*. 2017. № 6. С. 177–179.

Vovkodav V.S., Kholikov I.V. Human factor in flight safety: military-legal aspects // *Voennoe pravo*. 2017. № 6. P. 177–179.

7. Холиков И.В., Вовкодав В.С. Законодательное обеспечение медицинского освидетельствования специалистов авиационного персонала государственной авиации // *Право в Вооруженных Силах – Военно-правовое обозрение*. 2019. № 7. С. 38–44.

Kholikov I.V., Vovkodav V.S. Legislative support for medical examination of specialists of aviation personnel of state aviation // *Pravo v vooruzhennykh silah – voenno-pravovoe obozrenie*. 2019. № 7. P. 38–44.

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

Damaskin O.V., Kholikov I.V. Problematic issues of legal regulation of medical flight examination in Russia // *Representative power – 21st century: legislation, comments, problems*. 2018. № 3. P. 10–13.

9. Землин А.И., Гоц Е.В., Матвеева М.А., Торшин А.А. Противодействие распространению пандемии коронавирусной инфекции COVID-19 в мегаполисах с использованием беспилотных автомобилей: опыт, правовые и организационные аспекты // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. Т. 14, № 6. С. 455–483. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-455-483.

Zemlin A.I., Gots E.V., Matveeva M.A., Torshin A.A. Counteracting the spread of the COVID-19 coronavirus pandemic in megacities using unmanned vehicles: experience,

legal and organizational aspects // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. V. 14. № 6. P. 455–483. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-6-455-483.

10. Землин А.И., Наумов П.Ю., Шепель Р.Н. Ценности здравоохранения на языке права: критические размышления об этических и правовых основах стандартов медицинской сортировки в российской военно-медицинской службе // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024. Т. 23. № 4. С. 115–120. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4023.

Zemlin A.I., Naumov P.Ju., Shepel' R.N. Healthcare values in the language of law: critical reflections on the ethical and legal foundations of medical triage standards in the Russian military medical service // *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2024. V. 23. № 4. P. 115–120. DOI: 10.15829/1728-8800-2024-4023.

11. Григорьев А.И., Орлов О.И., Баранов В.М. Космическая медицина. Научные основы, достижения и вызовы // *Вестник Российской академии наук*. 2021. Т. 91. № 11. С. 1036–1040. DOI: 10.31857/S0869587321110050.

Grigoriev A.I., Orlov O.I., Baranov V.M. Space medicine. Scientific foundations, achievements, and challenges // *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk*. 2021. V. 91. № 11. P. 1036–1040. DOI: 10.31857/S0869587321110050.

12. Орлов О.И., Мамонова Е.Ю., Леванов В.М. и др. Функциональный подход к группировке профессиональных рисков для здоровья работников // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 1. С. 54–58. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-1-54-58.

Orlov O.I., Mamonova E.Ju., Levanov V.M. et al. Functional approach to grouping professional risks to workers' health // *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2019. V. 53. № 1. P. 54–58. DOI: 10.21687/0233-528X-2019-53-1-54-58.

13. Корякин В.М. Правовые аспекты медицинского обеспечения специальной военной операции // *Право в Вооруженных Силах – военно-правовое обозрение*. 2022. № 8. С. 28–32.

Koryakin V.M. Legal aspects of medical support for a special military operation // *Pravo v Vooruzhennykh Silakh – voenno-pravovoe obozrenie*. 2022. № 8. P. 28–32.

14. Кудашкин А., Холиков И. Опыт концептуализации специальных военных операций в современном праве // *Пути к миру и безопасности*. 2023. № 1. С. 31–47. DOI: 10.20542/2307-1494-2023-1-31-47.

Kudashkin A., Kholikov I.V. Experience of conceptualizing special military operations in modern law // *Puti k miru i bezopasnosti*. 2023. № 1. P. 31–47. DOI: 10.20542/2307-1494-2023-1-31-47.

15. Наумов П.Ю., Большакова В.М., Землин А.И., Холиков И.В. Концептуальные аспекты производства медицинских экспертиз при обжаловании в судебном порядке заключений по итогам проведения военно-врачебной экспертизы // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021. Т. 13. № 6. С. 283–306. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-283-306.

Naumov P.Yu., Bol'shakova V.M., Zemlin A.I., Kholikov I.V. Conceptual aspects of the production of medical examinations

when appealing in court against conclusions based on the results of a military medical examination // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2021. V. 13. № 6. P. 283–306. DOI: 10.12731/2658-6649-2021-13-6-283-306.

16. Наумов П.Ю., Холиков И.В. Характеристика правовых основ проведения военно-врачебной экспертизы в войсках национальной гвардии Российской Федерации // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. Т. 15. № 1. С. 474–493. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-474-493.

Naumov P.Yu., Kholikov I.V. Characteristics of the legal basis for conducting military medical examination in the troops of the National Guard of the Russian Federation // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2023. V. 15. № 1. P. 474–493. DOI: 10.12731/2658-6649-2023-15-1-474-493.

17. Наумов П.Ю., Баранова Н.Н., Холиков И.В., Купцов С.А. Комплексное исследование правовых основ и проблемных вопросов оказания первой помощи военнослужащим (военнослужащими) // *Медицина катастроф*. 2023. № 3. С. 57–64. DOI: 10.33266/2070-1004-2023-3-57-64.

Naumov P.Yu., Baranova N.N., Kholikov I.V., Kuptsov S.A. A comprehensive study of the legal framework and problematic issues of providing first aid to military personnel (military personnel) // *Meditsina katastrof*. 2023. № 3. P. 57–64. DOI: 10.33266/2070-1004-2023-3-57-64.

18. Наумов П.Ю., Холиков И.В., Солдатов С.К. Концептуализация понятия «военно-врачебная экспертиза» в междисциплинарном контексте // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2024. Т. 16. № 1. С. 422–445. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-1071.

Naumov P.Yu., Kholikov I.V., Soldatov S.K. Conceptualization of the concept of «military medical examination» in an interdisciplinary context // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2024. V. 16. № 1. P. 422–445. DOI: 10.12731/2658-6649-2024-16-1-1071.

19. Наумова Л.Ю., Наумов П.Ю., Пятилышнова О.М., Гибизов А.С. Особенности правового регулирования возмещения расходов за оказание услуг военнослужащим войск национальной гвардии Российской Федерации высокотехнологичной медицинской помощи // *Право в Вооруженных Силах – военно-правовое обозрение*. 2019. № 10. С. 77–82.

Naumova L.Yu., Naumov P.Yu., Pyatilyshnova O.M., Gibizov A.S. Peculiarities of legal regulation of reimbursement of expenses for the provision of high-tech medical care services to military personnel of the National Guard of the Russian Federation // *Pravo v Vooruzhennykh Silakh – voenno-pravovoe obozrenie*. 2019. № 10. P. 77–82.

20. Нестеров А.В. Экспертика: общая теория экспертизы. М., 2014.

Nesterov A.V. Expertise: general theory of expertise. Moscow, 2014.

21. Бабайцева Е.С., Большакова В.М., Наумов П.Ю. Вопросы исполнения обязанностей военной службы при оказании военнослужащим медицинской помощи или прохождения ими медицинского освидетельствования // *Военное право*. 2021. № 5. С. 78–86.

Babaytseva E.S., Bol'shakova V.M., Naumov P.Yu. Issues of the performance of military service duties when providing medical care to military personnel or undergoing a medical examination // *Voennoe pravo*. 2021. № 5. P. 78–86.

22. Бабайцева Е.С., Холиков И.В. Некоторые вопросы правового регулирования медицинского обеспечения войск национальной гвардии Российской Федерации // *Военное право*. 2020. № 2. С. 78–86.

Babaytseva E.S., Kholikov I.V. Some issues of legal regulation of medical support for the troops of the National Guard of the Russian Federation // *Voennoe pravo*. 2020. № 2. P. 78–86.

23. Большакова В.М., Енгибарян Г.В., Наумов П.Ю. Медицинское обеспечение как особый вид обеспечения Вооруженных Сил Российской Федерации, других войск, воинских формирований и органов: комментарий к статье 17.1 Федерального закона «Об обороне» от 31 мая 1996 года // *Право в Вооруженных Силах – военно-правовое обозрение*. 2021. № 2. С. 30–37.

Bol'shakova V.M., Engibaryan G.V., Naumov P.Yu. Medical support as a special type of support for the Armed Forces of the Russian Federation, other troops, military formations and bodies: commentary to Article 17.1 of the Federal Law «On Defense» of May 31, 1996 // *Pravo v Vooruzhennykh Silakh – voenno-pravovoe obozrenie*. 2021. № 2. P. 30–37.

24. Большакова В.М., Холиков И.В., Наумов П.Ю. Медицинское обеспечение судебной системы Российской Федерации // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. Т. 14. № 1. С. 103–127. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-103-127.

Bol'shakova V.M., Kholikov I.V., Naumov P.Yu. Medical support of the judicial system of the Russian Federation // *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2022. V. 14. № 1. P. 103–127. DOI: 10.12731/2658-6649-2022-14-1-103-127.

25. Холиков И.В., Жданов К.В. Оказание помощи Гвинеической Республике в борьбе с эпидемией геморрагической лихорадки Эбола // *Воен.-мед. журнал*. 2015. Т. 336. № 2. С. 93–95.

Kholikov I.V., Zhdanov K.V. Providing assistance to the Republic of Guinea in the fight against the Ebola hemorrhagic fever epidemic // *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2015. V. 336. № 2. P. 93–95.

26. Холиков И.В., Шафалинов В.А., Волгин А.Р., Яковлев С.В. Деятельность сил и средств медицинской службы в условиях ликвидации последствий чрезвычайной ситуации (Опыт работы российского военно-медицинского контингента в Республике Индонезия) // *Воен.-мед. журнал*. 2007. Т. 328. № 3. С. 10–13.

Kholikov I.V., Shafalinov V.A., Volgin A.R., Yakovlev S.V. Activities of medical service forces and means in the context of liquidation of consequences of an emergency (Experience of the Russian military medical contingent in the Republic of Indonesia) // *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2007. V. 328. № 3. P. 10–13.

27. Сазонова К.Л., Холиков И.В. The Ebola response team deployment in the Guinea Republic: organizational, ethical, legal issues and a problem of responsibility // *Ethical*

challenges for Military Health Care personnel / D. Messelken, D. Winkler, eds. N.Y., 2018. P. 38–51.

28. Павлов А.В. Врачебная тайна в Республике Казахстан и в Российской Федерации: выборочный сравнительный анализ законодательства // Медицинское право. 2019. № 6. С. 49–54.

Pavlov A.V. Medical confidentiality in the Republic of Kazakhstan and in the Russian Federation: a selective comparative analysis of legislation // Meditsinskoe pravo. 2019. № 6. P. 49–54.

29. Павлюк Ю.Б. Некоторые особенности соблюдения врачебной тайны и применения положений законодательства, регулирующего основы охраны здоровья граждан // Современное право. 2021. № 8. С. 33–37. DOI: 10.25799/NI.2021.11.73.005.

Pavlyuk Yu.B. Some features of compliance with medical confidentiality and the application of provisions of legislation regulating the fundamentals of protecting the health of citizens // Sovremennoe pravo. 2021. № 8. P. 33–37. DOI: 10.25799/NI.2021.11.73.005.

30. Полубинская С.В., Шишков С.Н. Некоторые правовые проблемы соблюдения врачебной тайны в психиатрической практике // Государство и право. 2021. № 11. С. 111–122. DOI: 10.31857/S102694520017459-5.

Polubinskaya S.V., Shishkov S.N. Some legal issues of maintaining medical confidentiality in psychiatric practice // Gosudarstvo i pravo. 2021. № 11. P. 111–122. DOI: 10.31857/S102694520017459-5.

31. Рубанова М.Е., Портенко Н.Н., Масляков В.В. Правовые аспекты врачебной тайны // Журнал прикладных исследований. 2021. № 2-2. С. 63–69. DOI: 10.47576/2712-7516_2021_2_2_63.

Rubanova M.E., Portenko N.N., Maslyakov V.V. Legal aspects of medical confidentiality // Zhurnal prikladnykh issledovaniy. 2021. № 2-2. P. 63–69. DOI: 10.47576/2712-7516_2021_2_2_63.

32. Савкова В.М., Савков Д.С. Правовое регулирование врачебной тайны как объекта правонарушений медицинской организации и ее работников // Здравоохранение Дальнего Востока. 2021. № 2. С. 53–58. DOI: 10.33454/1728-1261-2021-2-53-58.

Savkova V.M., Savkov D.S. Legal regulation of medical confidentiality as an object of offenses of a medical organization and its employees // Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka. 2021. № 2. P. 53–58. DOI: 10.33454/1728-1261-2021-2-53-58.

33. Филатова Н.Ю., Абрамович Ю.Б. Уголовная ответственность за разглашение врачебной тайны // Образование и право. 2023. № 3. С. 201–205. DOI: 10.24412/2076-1503-2023-3-201-205.

Filatova N.Yu., Abramovich Yu.B. Criminal liability for disclosure of medical confidentiality // Obrazovanie i pravo. 2023. № 3. P. 201–205. DOI: 10.24412/2076-1503-2023-3-201-205.

34. Холиков И.В. Правовые аспекты оценки психического здоровья авиационного персонала и раскрытия конфиденциальной медицинской информации //

Современные противоречия и направления развития авиационной и космической медицины: Матер. науч.-практ. конф., посв. 60-летию кафедры авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 21–22 ноября 2018 г.) / Б.Н. Котив, ред. СПб., 2018. С. 313–319.

Kholikov I.V. Legal aspects of assessing the mental health of aviation personnel and disclosing confidential medical information // Modern contradictions and directions of development of aviation and space medicine: Proceedings of the scientific and practical conference dedicated to the 60th anniversary of the Department of Aviation and Space Medicine of the S.M. Kirov Military Medical Academy (St-Petersburg, November 21–22, 2018) / B.N. Kotiv, ed. St-Petersburg, 2018. P. 313–319.

35. Холопова Е.Н., Дегтярев А.В. Охрана информации, отнесенной к врачебной тайне, на государственной и муниципальной службе // Медицинское право. 2017. № 2. С. 26–31.

Kholopova E.N., Degtyarev A.V. Protection of information classified as medical confidentiality in state and municipal service // Meditsinskoe pravo. 2017. № 2. P. 26–31.

36. Смирнов Д.В., Наумов П.Ю. Организационно-правовые основы управления профессиональным психологическим отбором в войсках национальной гвардии России // Психология и право. 2024. Т. 14. № 1. С. 214–234. DOI: 10.17759/psylaw.2024140114.

Smirnov D.V., Naumov P.Yu. Organizational and legal foundations for managing professional psychological selection in the troops of the Russian National Guard // Psikhologiya i pravo. 2024. V. 14. № 1. P. 214–234. DOI: 10.17759/psylaw.2024140114.

Поступила 16.08.2023

LEGAL MATTERS OF THE OBSERVANCE OF MEDICAL SECRECY IN THE PROCESS OF ARMY (FLIGHT) MEDICAL EXAMINATION

Naumov P.Yu.¹, Kholikov I.V.², Utiuganov A.A.³

¹Main Military Clinical Hospital of the National Guard troops Russian Federation, Balashikha, Moscow region

²Institute of Legislation and Comparative Law under the Government of the Russian Federation, Moscow

³Perm Military Institute of National Guard Troops of the Russian Federation, Perm

The reason for social concern over the observance of medical secrecy is that illegal disclosure of specific information may have serious adverse consequences for patients, infringe upon their rights or rights of their family members, harm dignity and business reputation. This is why investigations in this field are topical, especially considering that medical and legal literature on the subject is scanty.

The paper describes and justifies the legal regime of medical secrecy observance in the process of army (flight) medical examination.

Methodology of the investigation rested on the system, comparative-legal and dialectic approaches. The principle methods were analysis and synthesis, comparison and analogy, deduction and induction, systematization and classification, abstracting and generalization of empirical, historical and legal data.

Scrutiny of the legal aspects underlying the army flight medical examination proves that at present the subject of investigation is well regulated. Also, medical secrecy is

protected by the established law enforcement and judicial practices. However, revision of the legal norms that pertain to handling confidential information by the army flight medical boards should not be excluded.

Key words: examination report, types of medical examination, army flight medical examination and certification, army flight medical board, medical secrecy, confidentiality protected by law, legal regime.

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 108–116.

ХРОНИКА И ИНФОРМАЦИЯ

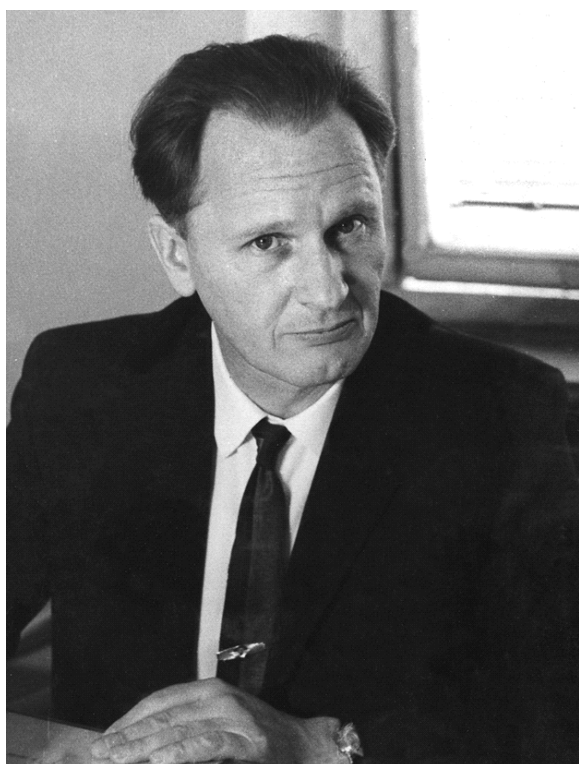
НЕФЁДОВ ЮРИЙ ГЕРАСИМОВИЧ. К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ

Баранов В.М., 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. № 6. С. 117–123.



Юрий Герасимович Нефёдов (1924–1996) – талантливый ученый и организатор науки, крупный специалист в вопросах физиологии, гигиены и радиационной безопасности, один из основателей Института медико-биологических проблем 3-го Главного управления при Минздраве СССР.

Родился 23 ноября 1924 г. в г. Москве в семье служащего. О своих родителях и периоде жизни до прихода в науку Юрий Герасимович кратко написал в автобиографии. *«Мой отец, Нефёдов Герасим Алексеевич, родился в 1892 г. в семье крестьянина в селе Борисово, Дмитровского района, Московской области. До 1917 г. был рабочим-слесарем. После Октябрьской революции служил в Красной Армии, в органах милиции республики и рабоче-крестьянской инспекции (РКИ), а последние 10 лет*

до начала Великой Отечественной войны работал преподавателем в высших учебных заведениях г. Москвы. В годы Великой Отечественной войны служил в Советской Армии, а в 1952 г. был демобилизован по болезни. В 1959 г. отец умер. Моя мать, Нефёдова Софья Андреевна, родилась в 1895 г. в Луганске в семье мелкого служащего, домашняя хозяйка.

После окончания в 1941 г. 10 классов средней школы я до 1942 г. работал помощником машиниста на базе Главметаллосбыта в г. Москве, а в мае месяце этого года был мобилизован и направлен в Военно-морскую медицинскую академию. В 1943 г. в связи с болезнью был демобилизован и в 1944 г. поступил в 1-й Московский мединститут. После окончания института в 1948 г. я был принят в аспирантуру Института биофизики АМН СССР».

После ее успешного окончания, в 1952 г. Нефёдов Ю.Г. был зачислен на должность младшего научного сотрудника того же Института. В том же году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Нарушения гемодинамики при острых лучевых поражениях».

Уже в 1953 г. Ю.Г. Нефёдов был назначен заведующим лабораторией, научной задачей которой было обеспечение радиационной безопасности и изучение обитаемости объектов специального назначения. Коллектив сотрудников, возглавляемый Ю.Г. Нефёдовым в 1953–1954 гг. в экспедиционных условиях провел большой комплекс работ по исследованию радиационной безопасности и обитаемости объектов с транспортными ядерно-энергетическими установками.

В период 1953–1958 гг. в лаборатории Ю.Г. Нефёдова было проведено большое количество камерных испытаний, положивших начало новой области медицины – физиологии и гигиене человека, находящегося в условиях длительного пребывания в герметически замкнутом пространстве. Так, в конце 1953 г. был начат 60-суточный натурный эксперимент с участием человека. Для

этой цели была выделена действующая дизельная подводная лодка Б-2 «Декабрист» с экипажем из 45 человек вместе с врачами-экспериментаторами во главе с Ю.Г. Нефёдовым, которая 2 месяца лежала на грунте Финского залива. Эксперимент был успешно завершён в январе 1954 г. По его результатам исследователи получили нормативные документы и «добро» на создание АПЛ (атомная подводная лодка). Лаборатория Ю.Г. Нефёдова принимала непосредственное участие в работах по созданию первой АПЛ (проводила ее санитарно-гигиеническое сопровождение).

В апреле 1961 г. на одной из наших АПЛ («К-19») произошла серьёзная авария атомного реактора с большим выбросом радионуклидов. Одним из первых, кто пришёл на помощь к пострадавшим подводникам, был Ю.Г. Нефёдов. Он организовал эвакуацию восьмерых наиболее пострадавших моряков в специализированную московскую клиническую больницу № 6 Третьего главного управления при МЗ СССР. Несмотря на все предпринятые усилия врачей, все моряки погибли, а сам Ю.Г. Нефёдов во время эвакуации, по подсчётам физиков, только от пораженных подводников получил наведенную дозу облучения порядка 100 бэр.

В 1958–1962 гг. Ю.Г. Нефёдов принимал участие в работе по созданию системы радиационной безопасности на атомоходном ледоколе «Ленин» и других объектах специального назначения, их испытаниях и эксплуатации. На основе обобщения полученных результатов был выработан ряд мероприятий, обеспечивающих полную безопасность эксплуатации подобных объектов. В 1972 г. за эти работы он в составе коллектива удостоен Государственной премии СССР. Большой объём экспериментальной работы, ее научная значимость в плане теории и практики медицины позволили Ю.Г. Нефёдову в 1963 г. успешно защитить докторскую диссертацию, а в 1965 г. ему было присвоено ученое звание профессора.

Вместе с академиком А.В. Лебединским он был организатором Института медико-биологических проблем в системе Министерства здравоохранения СССР (до 1965 г. он назывался Институт космической биологии и медицины). Огромная энергия и творческая инициатива Ю.Г. Нефёдова во многом способствовали созданию в кратчайший срок крупнейшего в стране научно-исследовательского института, на который возложено решение ответственных задач современной медицинской и биологической науки.

Являясь крупным специалистом в вопросах физиологии, гигиены и радиационной безопасности Ю.Г. Нефёдов возглавил научное руководство по проведению ряда уникальных экспериментов по медико-биологическому обеспечению космических полетов. В 1967–1968 гг. в ИМБП МЗ СССР был

проведен годовой медико-технический эксперимент (ныне известный мировой общественности под названием «Год в земном звездолете»), научным руководителем которого являлся Ю.Г. Нефёдов. Итоги проведения этого уникального эксперимента имели большое значение для дальнейшей разработки проблемы медицинского обеспечения длительных космических полетов. В 1969 г. за успешное осуществление годового медико-технического эксперимента Ю.Г. Нефёдов был награжден орденом Трудового Красного Знамени.

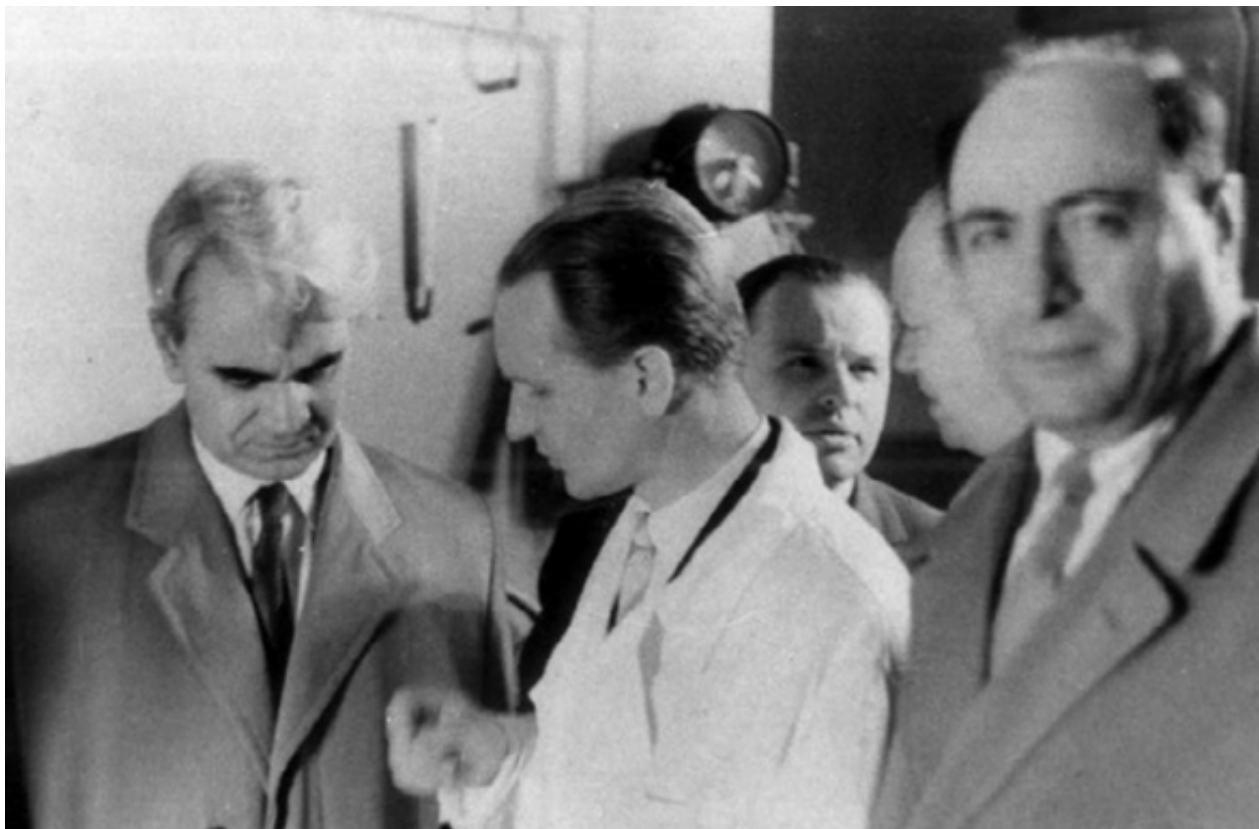
В 1971 г. в ИМБП был введен в эксплуатацию наземный экспериментальный комплекс (НЭК), предназначенный для изучения перспективных систем жизнеобеспечения и основанный на использовании последних достижений отечественной биологии, техники, химии и медицины. В состав этого комплекса входили физико-химические и биолого-технические системы регенерации воды, санитарно-бытовых вод, очистки атмосферы от диоксида углерода (CO₂) и вредных примесей; выращивания растений в невесомости.

Для решения поставленных задач были привлечены ученые и специалисты самых различных областей науки и техники, и в этом союзе медиков, биологов, инженеров, химиков, математиков рождалась новая наука.

Большой вклад Ю.Г. Нефёдов внес в проведение комплекса экспериментов на биологических спутниках Земли, начиная со спутника «Космос-110» (1966) с собаками Ветерок и Уголёк, находившимися в космическом полете в течение 22 суток – самое продолжительное в то время пребывание живого организма в космосе. Были получены уникальные данные о влиянии на организм факторов длительной невесомости. К тому времени длительность пребывания в космосе человека не превышала 14 суток (декабрь 1965 г., полет астронавтов Ф. Бормана и Дж. Ловелла на корабле «Джемини-7»).

Ю.Г. Нефёдов много усилий вложил в создание Центра управления медицинским обеспечением космических объектов (ЦУМОКО) на базе ИМБП. Ввод в эксплуатацию первой очереди этого объекта был осуществлен 15 сентября 1975 г. Возможность получения оперативной телеметрической медицинской информации, ведение непосредственной речевой связи специалистов института с экипажами в ходе полета, привлечение в оперативном порядке консультантов различного медицинского профиля по тем или иным возникающим вопросам существенно расширили объём оказания медицинской помощи космонавтам.

Профессионализм и широкий кругозор Ю.Г. Нефёдова во многих областях медицинской науки, его блестящие организаторские способности высоко ценили коллеги из других организаций и ведомств. Он был авторитетом и пользовался



Президент Академии наук СССР Келдыш М.В., проф. Нефёдов Ю.Г., проф. Григорьев Ю.Г., зам. министра здравоохранения СССР Бурназян А.И., апрель 1962 г.



Петров Ю.А., первый зам. директора ИМБП Нефёдов Ю.Г., Лебединский А.В., Нахильницкая З.И., декабрь 1963 г.



Годовой медико-технический эксперимент «Год в земном звездолете». Переговоры с «дальним космосом», 1968 г.



В кабинете директора: Газенко О.Г. (слева) и первый заместитель директора Нефёдов Ю.Г., 1970 г.



Слева направо: Панченко Е.И., Адамович Б.А., космонавт Титов Г.С., Спица И.И., Нефёдов Ю.Г., Бирюков Е.Н. возле ЦУМОКО в ИМБП, 1979 г.



Совещание участников программы «Интеркосмос» по космической биологии и медицине. В президиуме (слева направо): Егоров Б.Б., Гуровский Н.Н., Нефёдов Ю.Г.



Участники советско-французской рабочей встречи (Корсика). На фото: Гурфинкель В.С., Котовская А.Р., Седов А.В., Нефёдов Ю.Г. и др.



Нефёдов Ю.Г. (в центре) и Воронин В. (второй справа) знакомятся с французским оборудованием для совместных экспериментов (г. Дубна), 1976 г.

заслуженным уважением как ученый, руководитель и организатор. Юрий Герасимович являлся председателем секции Межведомственной комиссии по спецпроблемам при Минздраве СССР, членом научного совета секции спецфизиологии АН СССР, членом ученых советов нескольких научно-исследовательских институтов, членом редколлегии ряда журналов, в том числе «Бюллетеня радиационной безопасности» и журнала «Космическая биология и авиакосмическая медицина».

В ИМБП Ю.Г. Нефёдов проработал с декабря 1963 г. до конца своей жизни – 1996 г., из них 19 лет в должности первого заместителя директора Института (1983).

Он автор и соавтор более 150 научных работ, под его руководством защищено 6 докторских и 15 кандидатских диссертаций.

Награжден орденами Ленина (1966) и Трудового Красного Знамени (1959, 1969, 1975). Лауреат Государственной премии (1972, 1980).

Уже будучи тяжело больным, Юрий Герасимович делился с навещавшими его сотрудниками своими мыслями о перспективах развития космической медицины, о тех научных проблемах, которые он хотел решить, но не успел, о своих, как ему казалось, ошибках в жизни и науке. Говорил с надеждой, что космическая пилотируемая космонавтика России будет развиваться, а обеспечивать ее развитие будет и развивающаяся космическая медицина.

NEFEDOV YURI GERASIMOVICH. ON THE 100TH ANNIVERSARY OF HIS BIRTH

Baranov V.M., Belakovskiy M.S.

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

Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina (Russia). 2024. V. 58. № 6. P. 117–123.

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «АВИАКОСМИЧЕСКАЯ И ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА». 2024. Т. 58. №№ 1–6

Обзоры

Баранцева М.Ю., Мухамедиева Л.Н., Озеров Д.С., Пахомова А.А., Лашуков П.В. Токсиколого-гигиеническая оценка химического состава лунного грунта морского и материкового районов Луны, № 6 (41)

Богоцкой К.А., Тарасова О.С., Панчин Ю.В. Метод лазерной спекл-контрастной визуализации: исследование регуляции мозгового кровотока в экспериментах на грызунах, № 2 (10)

Бубеев Ю.А., Иванов А.В., Усов В.М., Михайлюк М.В. Применение виртуальной среды для моделирования в изоляционных экспериментах комбинированного управления луноходом с автоматической навигацией и позиционированием на лунной поверхности, № 6 (5)

Бубеев Ю.А., Сыркин Л.Д., Поляков А.В., Усов В.М., Карпов А.А., Иванов А.В. Применение телеконсультаций для оценки личностного адаптационного потенциала и выявления показаний к оказанию квалифицированной психологической помощи работникам в удаленных регионах РФ, № 1 (5)

Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Скоромец Т.А., Саркисян А.М., Орлов И.А. Коннектом и микрогравитация, № 4 (5)

Котов О.В., Поляков А.В., Ковачевич И.В., Поздняков С.В., Репенкова Л.Г. Совершенствование средств медицинского обеспечения внекорабельной деятельности, № 2 (5)

Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А., Кочергин А.Ю., Ничипорук И.А. Система гемокоагуляции в наземных экспериментах, моделирующих эффекты космического полета: по материалам российских исследований, № 1 (17)

Орлов О.И., Гурьева Т.С., Ионов С.В., Сычев В.Н. Влияния гипомагнитных условий среды на биологические объекты, № 6 (24)

Русанов В.Б., Яхья Ю.Д., Орлов О.И. Вариабельность сердечного ритма как маркер регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза в космическом полете, № 1 (25)

Суполкина Н.С., Юсупова А.К., Рюмин О.О. Оперативное психологическое сопровождение экипажа в космическом полете: история становления, современное состояние, перспективы развития, № 3 (5)

Шенкман Б.С., Калашников В.Е., Шарло К.А., Туртикова О.В., Боков Р.О., Мирзоев Т.М. Спонтанная активность постуральной мышцы при функциональной разгрузке. Нейрональные механизмы и сигнальные эффекты, № 6 (30)

Экспериментальные и общетеоретические исследования

Арокина Н.К. Протективное влияние нооклерина и славинорма на кардиореспираторные функции крыс при охлаждении в воде, № 3 (75)

Астафьева С.Н., Зарипов Р.Н., Михайловская А.Н., Дьяченко А.И. Исследование вентиляционной функции легких человека методами респираторной акустики в условиях 5-суточной женской «сухой» иммерсии, № 5 (32)

Благинин А.А., Ву К.Х., Жильцова И.И. Оценка влияния дыхания под избыточным давлением на функциональное состояние организма вьетнамских авиационных специалистов с использованием программно-аппаратного комплекса «БАРС-ГД», № 5 (54)

Бондаренко В.А., Митрикас В.Г. Дополнительная поглощенная доза от солнечных протонных событий на МКС, № 5 (66)

Боровик А.С., Павлова Е.А., Жедяев Р.Ю., Рукавишников И.В., Тарасова О.С., Виноградова О.Л. Изменение фазовых соотношений колебаний артериального давления и сердечного ритма при ортостазе: влияние гравитационной разгрузки, № 5 (25)

Брындина И.Г., Протопопов В.А., Секунов А.В., Омелюхина Д.В. Влияние ингибитора кислой сфингомиелиназы на регуляцию экспрессии быстрых и медленных изоформ тяжелых цепей миозина в камбаловидной мышце крыс при 7-суточной функциональной разгрузке, № 6 (76)

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, № 4 (72)

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, № 4 (44)

Гайсёнок О.В., Гайсёнок Д.О., Богачев С.А. Оценка влияния возмущенного геомагнитного поля на самочувствие и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы человека: первые результаты пилотного наблюдательного исследования, № 6 (92)

Гончарова А.Г., Пастушкова Л.Х., Колотева М.И., Гончаров И.Н., Каширина Д.Н., Глебова Т.М., Ларина И.М. Оценка уровня кардиомаркера ST2 при многократном вращении на центрифуге короткого радиуса, № 6 (63)

Горбачева Е.Ю., Свентицкая М.А., Бирюков Н.С., Огнева И.В. Влияние краткосрочного антиортостатического вывешивания на овариально-гипофизарную ось у мышей, № 3 (55)

Дешевая Е.А., Фиалкина С.В., Шубралова Е.В., Смирнов Ю.И. Исследования микрофлоры в зоне модуля МИМ2 Международной космической станции до и после внекорабельной деятельности, № 3 (35)

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, № 4 (15)

Дунаев А.В., Локтионова Ю.И., Жарких Е.В., Федорович А.А., Сидоров В.В., Васин А.В., Дубинин В.И. Исследование микроциркуляции крови в условиях невесомости с помощью портативных лазерных доплеровских флоуметров, № 1 (47)

Еськов К.Н. Изменчивость типов инструментального поведения операторов при многократном выполнении методики «Гомеостат», № 3 (22)

Журавлева Т.В., Логинов В.И. Психологические особенности адаптации организма здорового человека к моделируемым факторам космического полета в эксперименте с 21-суточной «сухой» иммерсией, № 1 (62)

Журавлева О.А., Маркин А.А., Серова А.В., Кузичкин Д.С., Журавлева Т.В., Вострикова Л.В., Логинов В.И., Смирнова Т.А. Метаболические реакции организма здорового человека в динамике эксперимента SIRIUS-21, № 2 (73)

Зарипова К.А., Белова С.П., Шенкман Б.С., Немировская Т.Л. Ингибирование PI3Ks тормозит развитие атрофии m. soleus при 3-дневной функциональной разгрузке крыс, № 6 (68)

Иванов И.В., Бурмистров В.И., Маткевич Е.И. Анализ возможных уровней облучения космонавтов при краткосрочной лунной миссии, № 1 (32)

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, № 4 (66)

Ильин В.К., Соловьёва З.О., Носовский А.М., Рыкова М.П., Шеблаева А.С., Шеблаев М.В., Ловцевич С.М., Краева Л.А., Гизингер О.А. Исследование влияния профилактического приема аутопробиотика на основе *Streptococcus salivarius* на состояние микробиоты полости рта у участников изоляционного эксперимента SIRIUS-2021, № 1 (94)

Ильин В.К., Шеф К.А., Комиссарова Д.В., Усанова Н.А., Сафронова М.А., Коростелева А.Г., Лукичёва Н.А., Гордиенко К.В., Васильева Г.Ю. Оценка эффективности пробиотика, подвергнутого сочетанному воздействию тяжелых частиц и гипомангнитной среды, в эксперименте с вывешиванием крыс, № 3 (68)

Карташов Д.А., Павленко В.И., Черкашина Н.И., Иванова О.А., Толочек Р.В., Шуршаков В.А. Анализ радиационных нагрузок в каюте МКС при использовании защиты из композитного материала, № 5 (60)

Кошлань Н.А., Исакова М.Д., Кошлань И.В., Мельникова Ю.В., Беляева А.Г., Штемберг А.С., Шамсутдинова О.А., Мухаметзянова Е.И., Гварамия И.А., Клоц И.Н. Динамика изменения гематологических, биохимических, цитогенетических параметров и неврологические проявления у обезьян, облученных ионами криптона высоких энергий, № 2 (105)

Кудрявцева Н.С., Сорокин А.Е. Анализ показателей надежности системы жизнеобеспечения лунной базы первого этапа освоения Луны, № 2 (117)

Кузнецова П.Г., Коротаев К.С., Лебедева С.А., Швед Д.М., Савинкина А.О., Гущин В.И., Ильин Е.А. Исследование психической работоспособности и групповой динамики в автономных условиях зимовки на станции «Восток», № 1 (68)

Кутько О.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Шмаров В.А., Жирова Э.А., Орлова К.Д., Садова А.А., Власова Д.Д., Шульгина С.М., Лысенко Е.А., Уткин К.В., Пономарёв С.А. Влияние длительного космического полета на становление и развитие Т-клеточного иммунитета человека, № 3 (12)

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, № 4 (58)

Миллер Н.В., Зобова Л.Н., Рошин В.Ю., Бадаква А.М. Методика контрольного тестирования при исследовании влияния «сухой» иммерсии на параметры выполнения зрительно-моторной задачи, № 1 (88)

Морева Т.И., Морева О.В. Регуляция мозгового кровообращения при когнитивной деятельности человека. Эксперимент «Марс-500», № 2 (52)

Наумов П.Ю., Холиков И.В., Утюганов А.А. Правовые вопросы соблюдения врачебной тайны при проведении военно-врачебной (врачебно-лётной) экспертизы, № 6 (108)

Орлов О.И., Озеров Д.С., Мухамедиева Л.Н., Лашуков П.В., Носовский А.М. Нейросетевые модели анализа биомаркеров выдыхаемого воздуха для неинвазивной оценки процессов липопероксидации в организме здорового человека, № 5 (39)

Осецкий Н.Ю., Манько О.М., Константинова Н.А., Артамонов А.А., Орлов О.И. Взаимосвязь вариаций геомагнитного поля и функционирования кардиореспираторной системы человека в условиях зимовки на антарктической станции «Восток», № 5 (47)

Осипова П.Д., Карпов Д.С., Дымова А.А., Шеф К.А., Жукова Е.А., Ковалев М.А., Поляков Н.Б., Соловьёв А.И., Гуридов А.А., Жуховицкий В.Г., Поддубко С.В. Динамика качественного и количественного состава микробиома внутренних поверхностей Международной космической станции за период наблюдений с 2016 по 2022 г., № 3 (47)

Пасекова О.Б., Сигалева Е.Э., Мацнев Э.И., Марченко Л.Ю., Иванов К.П., Сигалева Т.В., Ильин В.К., Морозова Ю.А., Томиловская Е.С. Динамика показателей функционального состояния органа слуха и состава микрофлоры лор-органов человека в условиях наземного моделирования эффектов микрогравитации, № 2 (81)

Пастушкова Л.Х., Русанов В.Б., Каширина Д.Н., Попова О.В., Гончарова А.Г., Носовский А.М., Ларина И.М. Протеомика крови и вариабельность сердечного ритма при моделировании эффектов космического полета в иммерсионном погружении у женщин, № 2 (41)

Попова О.В., Русанов В.Б., Лучицкая Е.С., Орлов О.И. К вопросу о нарушении сердечного ритма в космическом полете, № 5 (15)

Ратушный А.Ю. Морфофункциональные свойства мезенхимальных стромальных клеток при воздействии GDF11, № 4 (52)

Савинкина А.О., Швед Д.М., Лебедева С.А., Виноходова А.Г., Кузнецова П.Г., Гущин В.И. Индивидуальные особенности и факторы успешности адаптации к условиям двухнедельной изоляции, моделирующей полет на Луну, № 2 (17)

Самойленко Т.В., Шишкина В.В., Антакова Л.Н., Горюшкина Е.С., Атякшин Д.А. Актин гладкомышечных клеток как критерий гравичувствительности желудочно-кишечного тракта мышей и монгольских песчанок, № 1 (102)

Секунов А.В., Протопопов В.А., Брындина И.Г. Изменения сарколеммального кавеолина-3 как результат церамид-ассоциированных эффектов кислой сфингомиелиназы при 14-дневной функциональной разгрузке камбаловидной мышцы крыс, № 2 (99)

Семенов Ю.С. Дыхание и газообмен человека при дыхании с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха, № 4 (38)

Семенов Ю.С., Попова Ю.А., Горбунова А.А., Ерюкова Т.А., Дьяченко А.И., Суворов А.В. Особенности реакции системы кровообращения человека на дыхание с дополнительным отрицательным давлением во время вдоха при различных положениях тела и в условиях «сухой» иммерсии, № 2 (65)

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, № 4 (25)

Солдатов П.Э., Носовский А.М., Тюрин-Кузьмин А.Ю., Шулагин Ю.А. Коррекция кислородного голодания в экспериментах на животных при моделировании эффектов с помощью многокомпонентной газовой смеси на основе комбинации инертных газов, № 3 (62)

Суполкина Н.С., Швед Д.М., Юсупова А.К., Носовский А.М., Канаева Т.Р., Гущин В.И. Динамика общения экипажа и ЦУП в экспериментах с модельной изоляцией продолжительностью 120- и 240 суток (эксперименты SIRIUS-19 и SIRIUS-21), № 6 (55)

Типисова Е.В., Аликина В.А., Зябишева В.Н., Типисов И.Н., Елфимова А.Э., Молодовская И.Н. Антиспермальные антитела и периферический дофамин у мужчин с учетом контрастной фотопериодики Европейского Севера, № 2 (90)

Тихомирова Н.А., Ушакова С.А., Шихов В.Н., Трифонов С.В., Анищенко О.В., Тихомиров А.А. Определение уровня светового насыщения продукционной деятельности пшеницы при выращивании на растворах с использованием минерализованных экзометаболитов человека применительно к БТСЖО, № 4 (84)

Украинцева Ю.В., Журина Ю.Д., Лазарев И.Е., Томиловская Е.С. Сравнение изменений ЭЭГ покоя в ходе 21-суточной «сухой» иммерсии и 21-суточной антиортостатической гипокинезии, № 1 (55)

Фиалкина С.В., Осипова П.Д., Васин А.Л., Лебедев В.М., Спасский А.В., Буравков С.В., Поддубко С.В., Орлов О.И. Влияние гипомагнитного поля на характер роста и морфологию клеток бактерий рода *Bacillus*, № 5 (89)

Фомина Д.И., Гогичаева К.К., Бирюков Н.С., Огнева И.В. Клеточное дыхание нативных и дехорионизированных ооцитов плодовой мушки *Drosophila melanogaster* после 6-часовой экспозиции в условиях симулированной невесомости и гипергравитации, № 6 (84)

Фомина Е.В., Романов П.В., Буракова А.А., Ганичева А.А., Сенаторова Н.А., Бахтерева В.Д., Кокуева М.А., Алферова И.В., Шушунова Т.Г., Савенко О.А., Харламов М.М., Гришин А.П., Матвеев В.П., Васин А.В., Пекарская Н.П., Поляков А.В., Ярманова Е.Н., Лемешко Е.В., Губкин С.В., Тапальский Д.В., Василевская М.В. Новый опыт отработки элементов медицинского обеспечения лунных миссий в кратковременном космическом полете, № 5 (5)

Фомина Г.А., Сальников А.В., Глебова Т.М., Колотева М.И. Влияние серии вращений на центрифуге короткого радиуса на антиортостатические реакции артериальной гемодинамики здоровых лиц (по данным доплерфлоуметрии), № 3 (28)

Харин С.А., Поддубко С.В. Особенности микробной колонизации конструкционных материалов, используемых в космической технике, при их многолетнем экспонировании в среде обитания Международной космической станции, № 5 (78)

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, № 4 (32)

Шпаков А.В., Воронов А.В., Пучкова А.А., Примаченко Г.К. Биомеханические характеристики циклических локомоций человека в исследованиях с различными наземными моделями анти- и ортостатической гипокинезии, № 2 (28)

Шульгина С.М., Рыкова М.П., Кутько О.В., Шмаров В.А., Антропова Е.Н., Жирова Э.А., Орлова К.Д., Садова А.А., Власова Д.Д., Пономарев С.А. Влияние краткосрочной изоляции в гермообъекте малого объема на субклиническую реактивацию латентных патогенов человека вирусной и бактериальной природы, № 1 (80)

Щёголева Л.С., Шашкова Е.Ю., Филиппова О.Е., Каббани М.С. Соотношение лейкоцитов и концентраций фактора роста эндотелия сосудов в периферической крови после COVID-19 у жителей субарктического региона России, № 6 (98)

Якубец Д.А., Маркина Е.А., Буравкова Л.Б. Дифференциальная экспрессия генов молекул адгезии и межклеточного взаимодействия в микроэксплантах костного мозга при моделировании микрогравитации, № 5 (72)

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Карсанова С.К., Яснецов В.В. Исследование вестибулопротекторных свойств нового производного никотиновой кислоты и нового гетероциклического соединения, № 4 (80)

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Действие нового производного никотиновой кислоты и нового гетероциклического соединения на уровне гиппокампа у животных, № 6 (103)

Яснецов Вик.В., Иванов Ю.В., Яснецов В.В. Влияние новых производных никотиновой кислоты на гиппокамп крыс, № 2 (113)

Методики

Котов А.Н., Катунцев В.П., Сухоставцева Т.В., Баранов В.М. К вопросу об оценке ортостатической устойчивости организма человека, № 1 (118)

Орлов О.И., Мамонова Е.Ю., Переведенцев О.В. Использование матричного метода для оценки системы медицинского обеспечения работников промышленных предприятий нефтяной компании, № 1 (111)

Переведенцев О.В., Плотников А.Д. Применение сверточных нейронных сетей для автоматизированной первичной диагностики заболеваний кожи в длительных межпланетных космических экспедициях, № 3 (82)

Рябов В.А., Сиксин В.В., Щеголев И.Ю. Формирование защиты для космических аппаратов от нейтронов, № 3 (89)

Хроника и информация

Баранов В.М., Белаковский М.С. Нефёдов Юрий Герасимович. К 100-летию со дня рождения, № 6 (117)

Белаковский М.С. «Космос не то место, куда летают за здоровьем» (к 75-летию со дня рождения космонавта О.Ю. Атькова), № 2 (122)

Белаковский М.С. Космос, радиация, человек (к 70-летию академика Игоря Борисовича Ушакова), № 5 (100)

Орлов О.И., Котов О.В., Белаковский М.С. С мечтой о космосе и биологии, № 5 (106)

Орлов О.И., Белаковский М.С. «Я ничего не знал об этих исследованиях...Для меня все было интересно», № 4 (93)

Орлов О.И., Белаковский М.С., Поляков А.В., Поздняков С.В. Космический врач В.В. Богомолов, № 3 (96)

Некролог

Делоне Наталья Львовна, № 4 (98)

Авторский указатель

- Аликина В.А., № 2 (90)
 Алферова И.В., № 5 (5)
 Анищенко О.В., № 4 (84)
 Антакова Л.Н., № 1 (102)
 Антропова Е.Н., № 1 (80), № 3 (12), № 4 (25)
 Арокина Н.К., № 3 (75)
 Артамонов А.А., № 5 (47)
 Астафьева С.Н., № 5 (32)
 Атякшин Д.А., № 1 (102)
 Бадаква А.М., № 1 (88)
 Баковец Д.В., № 4 (58)
 Баранов В.М., № 1 (118), № 6 (117)
 Баранцева М.Ю., № 6 (41)
 Бахтерева В.Д., № 5 (5)
 Белаковский М.С., № 2 (122), № 3 (96), № 4 (93),
 № 5 (100), № 5 (106), № 6 (117)
 Белова С.П., № 6 (68)
 Беляева А.Г., № 2 (105)
 Бирюков Н.С., № 3 (55), № 6 (84)
 Благинин А.А., № 5 (54)
 Благинина Е.А., № 4 (58)
 Богачев С.А., № 6 (92)
 Богоцкой К.А., № 2 (10)
 Боков Р.О., № 6 (30)
 Бондаренко В.А., № 5 (66)
 Боровик А.С., № 5 (25)
 Брындина И.Г., № 2 (99), № 6 (76)
 Бубеев Ю.А., № 1 (5), № 6 (5)
 Буравкова Л.Б., № 5 (72)
 Буравков С.В., № 5 (89)
 Буракова А.А., № 5 (5)
 Бурмистров В.И., № 1 (32)
 Васендин Д.В., № 4 (72)
 Василевская М.В., № 5 (5)
 Васильева Г.Ю., № 3 (68)
 Васин А.В., № 1 (47), № 5 (5)
 Васин А.Л., № 5 (89)
 Величко А.Я., № 4 (72)
 Величко Н.П., № 4 (72)
 Вильчинская Н.А., № 4 (44)
 Виноградова О.Л., № 5 (25)
 Виноходова А.Г., № 2 (17)
 Власова Д.Д., № 1 (80), № 3 (12)
 Воронов А.В., № 2 (28)
 Вострикова Л.В., № 2 (73)
 Ву К.Х., № 5 (54)
 Гайсёнок Д.О., № 6 (92)
 Гайсёнок О.В., № 6 (92)
 Галанин И.В., № 4 (5)
 Ганичева А.А., № 5 (5)
 Гварамия И.А., № 2 (105)
 Герасимова Ю.И., № 4 (32)
 Гизингер О.А., № 1 (94), № 4 (66)
 Глебова Т.М., № 3 (28), № 6 (63)
 Гогичаева К.К., № 6 (84)
 Гончаров И.Н., № 6 (63)
 Гончарова А.Г., № 2 (41), № 6 (63)
 Горбачев В.П., № 4 (32)
 Горбачева Е.Ю., № 3 (55)
 Горбунова А.А., № 2 (65)
 Гордиенко К.В., № 3 (68)
 Горюшкина Е.С., № 1 (102)
 Гришин А.П., № 5 (5)
 Губкин С.В., № 5 (5)
 Гуридов А.А., № 3 (47)
 Гурьева Т.С., № 6 (24)
 Гущин В.И., № 1 (68), № 2 (17), № 6 (55)
 Дешевая Е.А., № 3 (35), № 4 (15)
 Дубинин В.И., № 1 (47)
 Дудина Е.А., № 4 (58)
 Дунаев А.В., № 1 (47)
 Дымова А.А., № 3 (47)
 Дьяченко А.И., № 2 (65), № 5 (32)
 Елфимова А.Э., № 2 (90)
 Емельянов Ю.А., № 4 (58)
 Ерюкова Т.А., № 2 (65)
 Еськов К.Н., № 3 (22)
 Жарких Е.В., № 1 (47)
 Жедяев Р.Ю., № 5 (25)
 Жильцова И.И., № 5 (54)
 Жирова Э.А., № 1 (80), № 3 (12)
 Жукова Е.А., № 3 (47)
 Журавлева О.А., № 1 (17), № 2 (73), № 4 (25)
 Журавлева Т.В., № 1 (62), № 2 (73)
 Журина Ю.Д., № 1 (55)
 Жуховицкий В.Г., № 3 (47)
 Зарипов Р.Н., № 5 (32)
 Зарипова К.А., № 6 (68)
 Захаренко Д.В., № 4 (15)
 Зобова Л.Н., № 1 (88)
 Зябишева В.Н., № 2 (90)
 Иванов А.В., № 1 (5), № 6 (5)
 Иванов И.В., № 1 (32)
 Иванов К.П., № 2 (81)
 Иванов Ю.В., № 2 (113), № 4 (80), № 6 (103)
 Иванова О.А., № 5 (60)
 Изотова Т.А., № 4 (72)
 Ильин В.К., № 1 (94), № 2 (81), № 3 (68), № 4 (66)
 Ильин Е.А., № 1 (68)
 Ионов С.В., № 6 (24)
 Исакова М.Д., № 2 (105)
 Каббани М.С., № 6 (98)
 Калашников В.Е., № 6 (30)
 Канаева Т.Р., № 6 (55)
 Карпов А.А., № 1 (5)
 Карпов Д.С., № 3 (47)
 Карсанова С.К., № 4 (80)
 Карташов Д.А., № 5 (60)

- Катунцев В.П., № 1 (118)
 Каширина Д.Н., № 2 (41), № 6 (63)
 Клоц И.Н., № 2 (105)
 Ковалев М.А., № 3 (47)
 Ковачевич И.В., № 2 (5)
 Кокуева М.А., № 5 (5)
 Колодин Д.Л., № 4 (72)
 Колотева М.И., № 3 (28), № 6 (63)
 Комиссарова Д.В., № 3 (68)
 Константинова Н.А., № 5 (47)
 Коростелева А.Г., № 3 (68)
 Коротаев К.С., № 1 (68)
 Котов А.Н., № 1 (118)
 Котов О.В., № 2 (5), № 5 (106)
 Кочергин А.Ю., № 1 (17)
 Кошлань И.В., № 2 (105)
 Кошлань Н.А., № 2 (105)
 Краева Л.А., № 1 (94), № 4 (66)
 Кудрявцева Н.С., № 2 (117)
 Кузичкин Д.С., № 1 (17), № 2 (73)
 Кузнецова П.Г., № 1 (68), № 2 (17)
 Кутько О.В., № 1 (80), № 3 (12)
 Лазарев И.Е., № 1 (55)
 Лапшина Т.А., № 4 (58)
 Ларина И.М., № 2 (41), № 6 (63)
 Лашуков П.В., № 5 (39), № 6 (41)
 Лебедев В.М., № 5 (89)
 Лебедева С.А., № 1 (68), № 2 (17)
 Лемешко Е.В., № 5 (5)
 Ловцевич С.М., № 1 (94), № 4 (66)
 Логинов В.И., № 1 (62), № 2 (73)
 Локтионова Ю.И., № 1 (47)
 Лукичёва Н.А., № 3 (68)
 Лучицкая Е.С., 5 (15)
 Лысенко Е.А., № 3 (12)
 Мамонова Е.Ю., № 1 (111)
 Манько О.М., № 5 (47)
 Маркин А.А., № 1 (17), № 2 (73), № 4 (25)
 Маркина Е.А., № 5 (72)
 Марченко Л.Ю., № 2 (81)
 Матвеев В.П., № 5 (5)
 Маткевич Е.И., № 1 (32)
 Мацнев Э.И., № 2 (81)
 Мельникова Ю.В., № 2 (105)
 Миллер Н.В., № 1 (88)
 Мирзоев Т.М., № 4 (44), № 6 (30)
 Митрикас В.Г., № 5 (66)
 Михайловская А.Н., № 5 (32)
 Михайлюк М.В., № 6 (5)
 Молодовская И.Н., № 2 (90)
 Морева О.В., № 2 (52)
 Морева Т.И., № 2 (52)
 Морозова Ю.А., № 2 (81)
 Мухамедиева Л.Н., № 5 (39), № 6 (41)
 Мухаметзянова Е.И., № 2 (105)
 Нарышкин А.Г., № 4 (5)
 Наумов П.Ю., № 6 (108)
 Немировская Т.Л., № 6 (68)
 Никоноров А.Г., № 4 (66)
 Ничипорук И.А., № 1 (17)
 Носовский А.М., № 1 (94), № 2 (41), № 3 (62), № 4 (66), № 5 (39), № 6 (55)
 Огнева И.В., № 3 (55), № 6 (84)
 Озеров Д.С., № 5 (39), № 6 (41)
 Омелюхина Д.В., № 6 (76)
 Орлов И.А., № 4 (5)
 Орлов О.И., № 1 (25), № 1 (111), № 3 (96), № 4 (15), № 4 (93), № 5 (15), № 5 (39), № 5 (47), № 5 (89), № 5 (106), № 6 (24)
 Орлова К.Д., № 1 (80)
 Орлова К.Д., № 3 (12)
 Осецкий Н.Ю., № 5 (47)
 Осипова П.Д., № 3 (47), № 5 (89)
 Павленко В.И., № 5 (60)
 Павлова Е.А., № 5 (25)
 Панчин Ю.В., № 2 (10)
 Пасекова О.Б., № 2 (81)
 Пастушкова Л.Х., № 2 (41), № 6 (63)
 Пахомова А.А., № 6 (41)
 Пекарская Н.П., № 5 (5)
 Переведенцев О.В., № 1 (111), № 3 (82)
 Плотников А.Д., № 3 (82)
 Поддубко С.В., № 3 (47), № 5 (78), № 5 (89)
 Поздняков С.В., № 2 (5), № 3 (96)
 Поляков А.В., № 1 (5), № 2 (5), № 3 (96), № 5 (5)
 Поляков Н.Б., № 3 (47)
 Пономарёв С.А., № 1 (80), № 3 (12)
 Попова О.В., № 2 (41), № 5 (15)
 Попова Ю.А., № 2 (65)
 Примаченко Г.К., № 2 (28)
 Протопопов В.А., № 2 (99), № 6 (76)
 Пучкова А.А., № 2 (28)
 Ратушный А.Ю., № 4 (52)
 Репенкова Л.Г., № 2 (5)
 Романов П.В., № 5 (5)
 Рошин В.Ю., № 1 (88)
 Рукавишников И.В., № 5 (25)
 Русанов В.Б., № 1 (25), № 2 (41), № 5 (15)
 Рыкова М.П., № 1 (80), № 1 (94), № 3 (12), № 4 (25), № 4 (66)
 Рюмин О.О., № 3 (5)
 Рябов В.А., № 3 (89)
 Савенко О.А., № 5 (5)
 Савинкина А.О., № 1 (68), № 2 (17)
 Садова А.А., № 1 (80), № 3 (12)
 Сальников А.В., № 3 (28)
 Самойленко Т.В., № 1 (102)
 Саркисян А.М., № 4 (5)
 Сафронова М.А., № 3 (68)
 Свентицкая М.А., № 3 (55)
 Седелкова В.А., № 4 (32)
 Секунов А.В., № 2 (99), № 6 (76)
 Семенов Ю.С., № 2 (65), № 4 (38)
 Сенаторова Н.А., № 5 (5)

Сергеева К.В., № 4 (44)
 Серова А.В., № 2 (73), № 4 (25)
 Сигалева Е.Э., № 2 (81)
 Сигалева Т.В., № 2 (81)
 Сидоров В.В., № 1 (47)
 Сиксин В.В., № 3 (89)
 Скоромец Т.А., № 4 (5)
 Смирнов Ю.И., № 3 (35)
 Смирнова Т.А., № 2 (73)
 Солдатов П.Э., № 3 (62)
 Соловьев А.И., № 3 (47)
 Соловьёва З.О., № 1 (94), № 4 (66)
 Сорокин А.Е., № 2 (117)
 Спасский А.В., № 5 (89)
 Суворов А.В., № 2 (65)
 Суполкина Н.С., № 3 (5), № 6 (55)
 Сухоставцева Т.В., № 1 (118)
 Сыркин Л.Д., № 1 (5)
 Сычев В.Н., № 4 (15), № 6 (24)
 Тапальский Д.В., № 5 (5)
 Тарасенков Г.Г., № 4 (32)
 Тарасова О.С., № 2 (10), № 5 (25)
 Типисов И.Н., № 2 (90)
 Типисова Е.В., № 2 (90)
 Тихомиров А.А., № 4 (84)
 Тихомирова Н.А., № 4 (84)
 Толочек Р.В., № 5 (60)
 Томиловская Е.С., № 1 (55), № 2 (81)
 Трифонов С.В., № 4 (84)
 Туртикова О.В., № 6 (30)
 Тыганов С.А., № 4 (44)
 Тюрин-Кузьмин А.Ю., № 3 (62)
 Украинцева Ю.В., № 1 (55)
 Усанова Н.А., № 3 (68)
 Усенко Г.А., № 4 (72)
 Усов В.М., № 1 (5), № 6 (5)
 Устинов С.Н., № 4 (15)
 Уткин К.В., № 3 (12)
 Утюганов А.А., № 6 (108)

Ушакова С.А., № 4 (84)
 Федорович А.А., № 1 (47)
 Фиалкина С.В., № 3 (35), № 4 (15), № 5 (89)
 Филиппова О.Е., № 6 (98)
 Фомина Г.А., № 3 (28)
 Фомина Д.И., № 6 (84)
 Фомина Е.В., № 5 (5)
 Хамидуллина Н.М., № 4 (15)
 Харин С.А., № 5 (78)
 Харламов М.М., № 5 (5)
 Холиков И.В., № 6 (108)
 Худякова Е.П., № 4 (32)
 Черкашина Н.И., № 5 (60)
 Шамсутдинова О.А., № 2 (105)
 Шарло К.А., № 6 (30)
 Шашкова Е.Ю., № 6 (98)
 Швед Д.М., № 1 (68), № 2 (17), № 6 (55)
 Шеблаев М.В., № 1 (94), № 4 (66)
 Шеблаева А.С., № 1 (94), № 4 (66)
 Шенкман Б.С., № 4 (44), № 6 (30), № 6 (68)
 Шеф К.А., № 3 (47), № 3 (68)
 Шихов В.Н., № 4 (84)
 Шишкина В.В., № 1 (102)
 Шмаров В.А., № 1 (80), № 3 (12)
 Шпаков А.В., № 2 (28), № 4 (32)
 Штемберг А.С., № 2 (105)
 Шубралова Е.В., № 3 (35)
 Шулагин Ю.А., № 3 (62)
 Шульгина С.М., № 1 (80), № 3 (12)
 Шуршаков В.А., № 5 (60)
 Шушунова Т.Г., № 5 (5)
 Щеголев И.Ю., № 3 (89)
 Щёголева Л.С., № 6 (98)
 Юсупова А.К., № 3 (5), № 6 (55)
 Якубец Д.А., № 5 (72)
 Ярманова Е.Н., № 5 (5)
 Яснецов В.В., № 2 (113), № 4 (80), № 6 (103)
 Яснецов Вик.В., № 2 (113), № 4 (80), № 6 (103)
 Яхья Ю.Д., № 1 (25)

Редколлегия журнала сердечно поздравляет
с юбилейными датами сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН:

Еременко Светлану Григорьевну

Кондратьева Евгения Николаевича

Полтавец Александра Геннадиевича

Ульзытуева Сухэ Тогошиевича

Федорову Ольгу Порфирьевну

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