

ISSN 0131-1646

Том 49, Номер 6

Ноябрь - Декабрь 2023



ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА

www.sciencejournals.ru



СОДЕРЖАНИЕ

Том 49, номер 6, 2023

Ноябрь—Декабрь

Статьи журнала по соглашению авторов с компанией Pleiades Publishing, Inc.

публикуются на английском языке в журнале “*Human Physiology*” ISSN 0362-1197, Pleiades Publishing, Inc.

Памяти Учителя, Наставника, Руководителя	5
Контроль силы хвата в ходе 21-суточной “сухой” иммерсии <i>И. С. Зеленская, А. А. Савеко, Л. Е. Амирова, В. В. Китов, И. Н. Носикова, К. А. Зеленский, Е. С. Томиловская</i>	7
Влияние 21-суточной антиортостатической гипокинезии на архитектуру и функцию скелетной мышцы у человека <i>Ю. А. Коряк, Р. Р. Прочий, Н. С. Кнутова</i>	18
Влияние факторов 21-суточной антиортостатической гипокинезии на уровень биомаркера “растяжения” миокарда ST2 в крови <i>Л. Х. Пастушкова, А. Г. Гончарова, Д. Н. Каширина, И. Н. Гончаров, И. М. Ларина</i>	36
Кардиореспираторные реакции человека во время субмаксимальной физической нагрузки после 14-суточного пребывания в условиях моделированной лунной гравитации <i>А. А. Пучкова, А. В. Шпаков, В. П. Катунцев, Д. М. Ставровская, Г. К. Примаченко</i>	41
Состояние сетчатки и зрительного нерва в условиях 21-дневной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) <i>М. А. Грачева, А. А. Казакова, О. М. Манько</i>	51
Показатели вариабельности сердечного ритма и артериального давления как предикторы развития дневной сонливости в условиях длительной изоляции <i>Г. В. Ковров, О. Н. Исаева, А. Г. Черникова</i>	61
Влияние гравитационной разгрузки на динамику перераспределения крови при ортостазе: исследование методом ИК-спектроскопии <i>Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. А. Пучкова, А. В. Шпаков, О. Л. Виноградова, А. С. Боровик</i>	67
“Неслуховые” эффекты воздействия шума на организм человека <i>Е. Э. Сигалева, О. Б. Пасекова, Н. В. Дегтеренкова, Л. Ю. Марченко, Э. И. Мацнев</i>	76
Влияние гипомагнитной среды на метаболизм и психофизиологические реакции здорового человека <i>А. А. Маркин, О. А. Журавлева, Т. В. Журавлева, Д. С. Кузичкин, Е. А. Маркина, А. В. Поляков, Л. В. Вострикова, И. В. Заболотская, В. И. Логинов</i>	84
Возможности и ограничения по использованию приложения к смартфону <i>Sleep Cycle</i> для анализа сна в спортивной практике <i>А. Н. Вётош, А. Б. Петров, А. С. Котова, О. В. Тихомирова</i>	92

ОБЗОРЫ

Иммунологические аспекты реактивации латентных инфекций
в условиях космического полета и Антарктики

*С. М. Шульгина, М. П. Рыкова, О. В. Кутько, В. А. Шмаров, Е. Н. Антропова,
Э. А. Жирова, Е. А. Лысенко, К. Д. Орлова, Д. Д. Власова, С. А. Пономарёв*

98

Концепция аллостаза и вегетативная регуляция в космическом полете

В. Б. Русанов, И. М. Ларина, А. М. Носовский

117

Риск тромбообразования и механизмы активации гемостаза
у дайверов после погружений

Д. С. Кузичкин, А. А. Маркин, О. А. Журавлева

128

CONTENTS

Vol. 49, No. 6, 2023

November–December

A simultaneous English language translation of this journal is available from Pleiades Publishing, Inc.

Distributed worldwide by Springer. *Human Physiology* ISSN 0362-1197.

In memory of a Teacher, Mentor, Leader	5
Grip Force Control in 21-Day Dry Immersion	
<i>I. S. Zelenskaya, A. A. Saveko, L. E. Amirova, V. V. Kitov, I. N. Nosikova, K. A. Zelensky, E. S. Tomilovskaya</i>	7
Effect of 3 Weeks of Strict Head-Down Tilt Bed Rest on Human Muscle Function and Architecture	
<i>Yu. A. Koryak, R. R. Prochiy, N. S. Knutova</i>	18
Influence of Factors of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Level of Myocardial Extensibility Biomarker ST2 in the Blood	
<i>L. Kh. Pastushkova, A. G. Goncharova, D. N. Kashirina, I. N. Goncharov, I. M. Larina</i>	36
Cardiorespiratory Reactions During Submaximal Exercise in Humans after 14-Day Simulated Lunar Gravity	
<i>A. A. Puchkova, A. V. Shpakov, V. P. Katuntsev, D. M. Stavrovskaya, G. K. Primachenko</i>	41
State of the Retina and Optic Nerve in 21-Day Head-Down Tilt Bed Rest	
<i>M. A. Gracheva, A. A. Kazakova, O. M. Manko</i>	51
Heart Rate Variability as a Predictor of Daytime Sleepiness During Prolonged Isolation	
<i>G. V. Kovrov, O. N. Isaeva, A. G. Chernikova</i>	61
Influence of Gravitational Unloading on the Dynamics of Blood Redistribution During Orthostasis: The Study by Near-Infrared Spectroscopy	
<i>R. Yu. Zhedyaev, O. S. Tarasova, A. A. Puchkova, A. V. Shpakov, O. L. Vinogradova, A. S. Borovik</i>	67
Broadband Noise Exposure Psychoacoustic Effects Evaluation in Healthy Volunteers	
<i>E. E. Sigaleva, O. B. Pasekova, N. V. Degterenkova, L. Yu. Marchenko, E. I. Matsnev</i>	76
Influence of the Hypomagnetic Environment on the Metabolism and Psychophysiological Reactions of a Healthy Human	
<i>A. A. Markin, O. A. Zhuravleva, T. V. Zhuravleva, D. S. Kuzichkin, E. A. Markina, A. V. Polyakov, L. V. Vostrikova, I. V. Zabolotskaya, V. I. Loginov</i>	84
Possibilities and Limitations on Use Sleep Cycle Smartphone Apps for Sleep Analysis in Sports Practice	
<i>A. N. Vjotosh, A. B. Petrov, A. S. Kotova, O. V. Tikhomirova</i>	92

REVIEWS

Immunological Aspects of Reactivation of Latent Infections in Space Flight and Antarctica	
<i>S. M. Shulgina, M. P. Rykova, O. V. Kutko, V. A. Shmarov, E. N. Antropov, E. A. Zhirova, E. A. Lysenko, K. D. Orlova, D. D. Vlasova, S. A. Ponomarev</i>	98
The Concept of Allostasis and Autonomic Regulation in Space Flight	
<i>V. B. Rusanov, I. M. Larina, A. M. Nosovsky</i>	117
Risk of Thrombosis and Mechanisms of Activation of Hemostasis in Divers after Diving	
<i>D. S. Kuzichkin, A. A. Markin, O. A. Zhuravleva</i>	128

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ, НАСТАВНИКА, РУКОВОДИТЕЛЯ

DOI: 10.31857/S0131164623340015, EDN: BCLPQY



11 февраля 2023 г. не стало Анатолия Ивановича Григорьева Академика РАН, вице-президента Академии в 2007–2017 гг., директора Института медико-биологических проблем на протяжении 20 лет (1988–2008). Ему было без малого 80 лет, которые он прожил ярко и плодотворно. Анатолий Иванович был успешен в профессии, которой посвятил всю свою жизнь, весь талант и отдал все силы.

Он был и остается выдающимся ученым в области космической медицины и гравитационной физиологии. Работы Анатолия Ивановича и его коллег были не просто признаны как новаторские, они задавали тренды развития экспериментальных исследований в космических агентствах США, Германии, Франции. Признанием вклада А.И. Григорьева в развитие космической медицины явилось большое число иностранных наград высокого уровня различных государств. В СССР и Российской Федерации Анатолий Иванович был удостоен Государственными премиями и орденами, а также премиями имени выдающихся отечественных ученых — М.В. Ломоносова, Л.А. Орбели, В.В. Парина, И.М. Сеченова, А.А. Ухтомского.

Но прежде всего Анатолий Иванович был врачом, и всегда через призму врачебного долга рассматривал космические проблемы. Человек и его безопасность на космических орбитах были для него всегда главным вопросом, и оставались в

центре внимания и на научных конференциях, и на заседании Государственной медицинской комиссии, и в беседах с космонавтами. Он ощущал свою персональную ответственность за медицинскую безопасность участников космических полетов всех наших орбитальных станций — “Салют”, “Мир”, МКС. С другой стороны, он никогда не забывал о перспективах использования научных достижений космической медицины на Земле, в клинической практике.

Самые продолжительные в мировой практике пилотируемые полеты — это огромная заслуга Анатолия Ивановича. Под его руководством в Институте медико-биологических проблем были выполнены уникальные длительные, наземные модельные эксперименты в условиях антиорто-статической гипокинезии, изоляции в гермообъекте, повышенного давления. Именно результаты обширных научных программ этих экспериментов позволили обосновать, предложить к разработке, и затем внедрить в практику космических полетов методы медицинского контроля, оценки рисков, прогноза. А также создать и совершенствовать комплекс средств и методов профилактики, которые позволяют сохранить здоровье и работоспособность космонавтов несмотря на воздействие экстремальных факторов космического полета. И всегда в центре любой проблемы он, прежде всего, ставил безопасность человека. Не техника, а все-таки человек — самое главное звено длительной космической экспедиции. В этом Анатолий Иванович был всегда убежден. Он сам мечтал полететь в космос, а в результате подготовил нескольких врачей-космонавтов, которые выполнили уникальные научные программы в космическом полете.

Для нас, тех, кто с ним работал, кто его знал на протяжении долгих лет, Анатолий Иванович был не только талантливым ученым, организатором науки. Он был наставником, руководителем, советчиком. Его отличали интерес и открытость к новым знаниям и направлениям исследования, вместе с острой критикой “завиральных” идей. Диапазон его научных интересов был просто необозримым. Практически всю свою профессиональную жизнь Анатолий Иванович много читал, и был готов обсудить новые научные публикации

и идеи. Если экспериментальные результаты порой расходились с гипотезой, говорил, что нужно проверить еще раз и попытаться найти причину. Он не боялся сказать, что чего-то не понимает или не знает. Анатолий Иванович умел удивительно внимательно и терпеливо общаться с сотрудниками, а в интервью журналистам просто и доходчиво рассказать о самых сложных научных проблемах, связанных с фундаментальными и прикладными задачами космической биологии и медицины. Он был главным редактором нескольких научных журналов, но к журналу “Физиология человека” относился особенно, полагая, что научные исследования в этой области должны

быть не только фундаментальными и интегративными, но и понятными практикующим врачам.

Все, кто сохраняет благодарную память об Анатолии Ивановиче, согласятся, что он был потрясающим Человеком — мудрым, доброжелательным, скромным. Его ученики и последователи продолжают развивать его идеи, и это самый верный залог того, что он продолжает быть с нами. Этот номер дает представление о широте научных интересов и путях развития гипотез и идей выдающегося ученого Анатолия Ивановича Григорьева.

**О.И. Орлов,
И.М. Ларина,
Л.Б. Буравкова**

УДК 612.763+612.062

КОНТРОЛЬ СИЛЫ ХВАТА В ХОДЕ 21-СУТОЧНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ

© 2023 г. И. С. Зеленская¹, *, А. А. Савеко¹, Л. Е. Амирова¹, В. В. Китов¹,
И. Н. Носикова¹, К. А. Зеленский¹, Е. С. Томиловская¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: radostniyden@mail.ru

Поступила в редакцию 05.06.2023 г.

После доработки 24.07.2023 г.

Принята к публикации 28.07.2023 г.

Во время космического полета (КП) изменения в функциях верхних конечностей могут повлиять на качество работы оператора. В то же время данных по этой теме очень мало, поскольку большая часть работ сосредоточена на изучении структуры и функций нижних конечностей. Целью настоящей работы явилось исследование характеристик контроля силы хвата при снижении опорных и проприоцептивных сенсорных сигналов в условиях наземного моделирования эффектов КП – “сухой” иммерсии (СИ). Продолжительность воздействия СИ составляла 21 сут. 10 добровольцев мужского пола выполняли тесты с использованием ручного динамометра: на максимальную произвольную силу, удержание целевого усилия, воспроизведение этого усилия по памяти и на градацию силы хвата. Испытуемые выполняли эту серию тестов дважды до воздействия СИ, затем на 1-е, 3-й, 5-е, 10-е, 15-е и 20-е сут СИ, а также на 1-й и 3-й дни восстановительного периода. Результаты показывают, что воздействие СИ сопровождалось увеличением проприоцептивной чувствительности при выполнении задач без зрительной обратной связи, в то время как с открытыми глазами, начиная с 5-х сут СИ, испытуемые чаще ошибались в воспроизведении целевого усилия с использованием доминирующей руки. Нарушение сенсорной обработки/модуляции под влиянием факторов СИ может быть причиной этого феномена.

Ключевые слова: контроль движений, “сухая” иммерсия, космический полет, сила хвата, динамометрия.

DOI: 10.31857/S0131164623600313, **EDN:** EMOMWV

Точное регулирование силы хвата является одним из наиболее сложных примеров высококвалифицированной мелкой моторики [1]. Кроме того, сила хвата должна быть синхронизирована с движениями рук [2–3]. Так, контроль силы хвата зависит от работы многих элементов сенсомоторной системы человека и их взаимодействия. В свою очередь, факторы микрогравитации, в частности отсутствие опоры и аксиальной нагрузки, вызывают развитие спинальной гиперрефлексии [4–6], изменения в порядке вовлечения двигательных единиц [7, 8], снижение мышечного тонуса [9, 10] и скоростно-силовых свойств мышц [11], что приводит к атрофическим процессам в скелетных мышцах [12, 13] и нарушениям точности контроля мышечной силы [14], контроля позы и локомоции [15–19]. Мышцы нижних конечностей наиболее чувствительны к гравитационным переходам [20–23]. Таким образом, нижние конечности чаще являются предметом исследований воздействия микрогравитации по сравнению с верхними. На данный момент требуется больше информации о влиянии отсутствия/снижения опорной аффе-

рентации на верхние конечности, а именно – на качество работы космического оператора руками. Например, в 1997 г. космический корабль “Прогресс 234” столкнулся с космической станцией “Мир” при попытке стыковки. Анализ этого случая выявил негативное влияние факторов космического полета (КП) на операторскую деятельность [24]. Многочисленные исследования демонстрируют изменения в контроле движений рук как в условиях реальной микрогравитации [25–28], так и в условиях, моделирующих ее факторы [29–36].

Цель настоящей работы – исследование характеристик контроля силы хвата при снижении опорных и проприоцептивных сенсорных сигналов в условиях модели физиологических эффектов КП – 21-суточной “сухой” иммерсии (СИ).

В рамках данной работы исследование контроля силы хвата в условиях длительного хронического воздействия СИ было проведено впервые. Данные сведения полезны для понимания возможных рисков при внекорабельной и операторской деятельности [24, 27], особенно в рамках бу-

Таблица 1. Циклограмма исследования характеристик контроля силы захвата

Сутки до начала воздействия (ФОН)				Сутки воздействия “сухой” иммерсии																					Сутки периода восстановления (После)			
−4	−3	−2	−1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	0	1	2	3
v		v		v		v		v					v					v					v			v		v

Примечание: галочками (v) отмечены дни проведения обследования.

душих лунных экспедиций с сопоставимой продолжительностью воздействия. Кроме того, эти данные могут быть полезны для исследований с участием неврологических пациентов с длительным постельным режимом в анамнезе [37].

МЕТОДИКА

Экспериментальная группа включала 10 здоровых мужчин-правшей. Средний возраст участников составлял 29.3 ± 3.56 года, рост – 175.8 ± 0.03 см, а масса тела – 73.24 ± 10.97 кг (среднее значение $\pm SEM$). Критерии включения: индекс

массы тела <30 кг/м², рост ≤ 180 см. Критерии исключения: любые патологии дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, сенсомоторной, кровеносной, нервной и сердечно-сосудистой систем.

Протокол тестирования. Был использован стандартный протокол СИ [38–40]. Важно отметить, что испытуемому разрешалось использовать свои руки для личных нужд (гигиена полости рта, прием пищи и подобное). Согласно протоколу, испытуемые покидали иммерсионную ванну не более чем на 35 мин в день преимущественно в горизонтальном положении (например, для гигиенических или исследовательских процедур). Испытуемые не употребляли алкоголь, продукты, содержащие кофеин, и препараты центрального действия. Погружение в СИ начиналось в 9:00 утра и заканчивалось в 9:00 утра после 21 дня экспозиции (СИ 1–21). График исследования исключал переутомление участников и дополнительные стрессовые факторы. Все тесты требовали отсутствия посторонних шумов. Измерение силы контроля хвата проводили в первой половине дня, по крайней мере, через 1 ч после еды. Измеряли характеристики контроля силы хвата за 4 и 2 сут до погружения (ФОН-4/2), затем на 1-е, 3-и, 5-е, 10-е, 15-е и 20-е сут СИ, а также на 1-й и 3-й дни восстановительного периода (После + 1/3). Схема графика исследования представлена в табл. 1. Экспериментальные сессии, проводимые в течение первых трех дней после СИ, позволяют зарегистрировать острые эффекты СИ, расширяя понимание аналогичных функциональных показателей членов экипажей сразу после КП [36, 37]. Испытуемые выполняли все тесты лежа в иммерсионной ванне. В исследованиях до и после СИ испытуемого погружали в ванну перед началом выполнения тестов. На время тестирования под головой и плечами испытуемого помещали подушку (рис. 1, А). Положение головы и расстояние до экрана были стандартными и контролировались исследователем.

Изометрический датчик в ручном динамометре имеет частоту дискретизации 50 Гц и точность измерения 50 грамм. Динамометр подключали к ноутбуку для обеспечения визуальной обратной связи. Специалисты ГНЦ РФ – ИМБП РАН

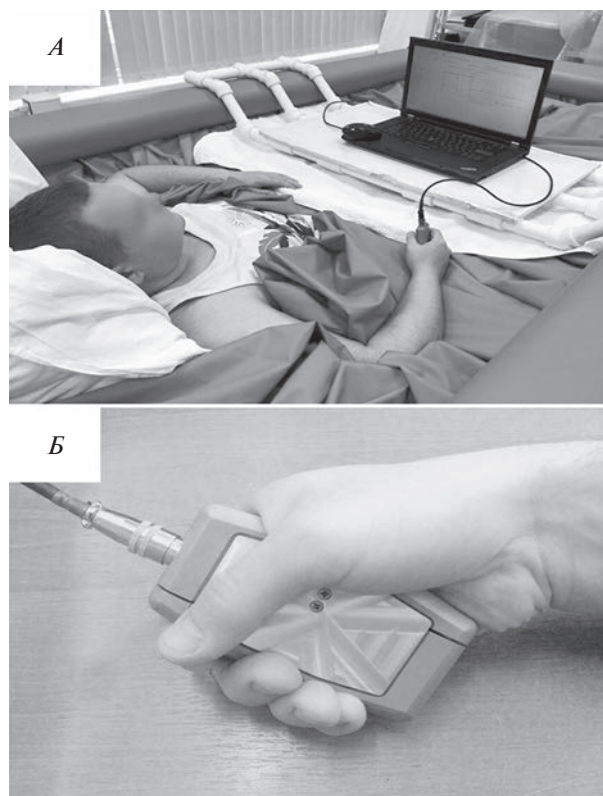


Рис. 1. Испытуемый при проведении тестирования с использованием ручного динамометра в положении лежа в иммерсионной ванне.

А – положение испытуемого при проведении тестирования. Б – ручной динамометр.

(г. Москва) разработали и протестировали на надежность данный динамометр и программное обеспечение для него (рис. 1, Б). Разработку использовали в российско-американском эксперименте “Полевой тест” [41]. Длительное использование этого устройства космонавтами с аналогичным набором тестов было основной причиной выбора оборудования для данного исследования. Это также необходимо для дальнейшего сравнения полученных результатов с данными, полученными после КП. Для записи и обработки данных использовали среду *Matlab*.

Исследование состояло из серии тестов, описанных ниже. Г. Ганчев и др. использовали эту серию тестов для изучения контроля силы хвата у космонавтов после 7-суточного орбитального КП [25]. Описанная последовательность различных заданий во всех тестах всегда была одинаковой. Нагрузки и перерывы в ходе тестирования сводили к минимуму любую усталость во время выполнения задач. Например, *L.A. Jones* и *I.W. Hunter* [42] показали, что мышечная усталость наступает только через 228 с при удержании 35% от среднего значения результатов трех попыток воспроизведения максимальной произвольной силы.

Тест на максимальную произвольную силу. Серия тестов начиналась с определения максимальной произвольной силы хвата (МПС) (рис. 2, А). Испытуемый совершал три сжатия динамометра доминирующей рукой без визуальной обратной связи. Продолжительность интервалов отдыха между попытками не ограничивали. При этом минимальный интервал отдыха составлял 10 с. Значением МПС считали максимальный результат из трех попыток. Среднее значение всех трех попыток воспроизведения МПС принимали за целевое усилие для дальнейших тестов и определяли для каждой экспериментальной сессии.

Тест на удержание целевого усилия. Испытуемый сжимал ручной динамометр доминирующей рукой и удерживал его с силой, максимально близкой к целевому усилию, в течение 15 с. Линии фактической силы удержания и целевого уровня отображались на экране ноутбука и служили визуальным сигналом обратной связи для участника. Затем испытуемый закрывал глаза и продолжал удерживать целевое усилие по памяти в течение 15 с (рис. 2, Б). Для анализа использовали среднее усилие в первые 10 с записи с открытыми глазами и последние 10 с — с закрытыми глазами. Технические неполадки привели к отмене этого тестирования на 10-е сут СИ.

Тест на воспроизведение целевого усилия по памяти. Целевое усилие было таким же, как и в предыдущем тесте — 30% от среднего значения трех попыток МПС. Испытуемый старался максимально точно воспроизвести видимое на экране целевое усилие в ходе 10 следующих друг за

другом кратковременных сжатий динамометра, используя доминирующую руку. Затем испытуемый закрывал глаза и выполнял еще 5 сжатий доминирующей рукой по памяти. После 20–30-секундного перерыва участник повторял 10-кратное воспроизведение видимого целевого усилия доминирующей рукой. Сразу после этого испытуемый закрывал глаза, менял руку на недоминирующую и делал 5 попыток воспроизведения целевого усилия по памяти (рис. 2, В).

Тест на градацию усилия. Испытуемый выполнял серию последовательных сжатий динамометра с закрытыми глазами от минимального усилия до максимального. Задача состояла в том, чтобы каждая следующая попытка превосходила предыдущую с наименьшей разницей (рис. 2, Г). Количество градаций не было ограничено. Участник использовал только доминирующую руку и повторял этот тест 3 раза с перерывом в 20–40 с между попытками. Анализировали количество ошибок среди всех сжатий динамометра. Сжатие считалось ошибочным, если оно было меньше или равно предыдущему сжатию. Для анализа использовали данные, полученные в серии с наименьшим процентом ошибок. При равном количестве ошибок в двух или более сериях отдавали предпочтение данным из более ранней попытки. Также проанализировали минимальное усилие сжатия (минимальный порог) и среднюю разницу между двумя соседними сжатиями (дифференциальный порог) (рис. 2, Г).

Статистический анализ. Все данные были записаны в кг. Для анализа данных использовали “*GraphPad Prism*” версии 8 (*GraphPad*, США). Были проверены все данные на нормальность, используя тест Шапиро-Уилка. Данные МПС анализировали с использованием *ordinary one-way ANOVA*; данные о силе удержания — *two-way RM ANOVA* (сессия × визуальная обратная связь); данные о силе воспроизведения — *two-way RM ANOVA* (сессия × визуальная обратная связь с доминирующей рукой; сессия × используемая рука с закрытыми глазами; сессия × используемая рука с открытыми глазами); данные о градации силы (количество правильных градаций, минимальный порог и дифференциальный порог) — *ordinary one-way ANOVA*; данные о градации силы (количество ошибок) — тест Крускала-Уоллиса с поправкой Данна. Уровень значимости был стандартным — $p \leq 0.05$. Были представлены все данные в виде среднего значения $\pm SEM$. Когда средние значения совокупности неизвестны, *SEM* помогает сделать надежный вывод о том, насколько оценочное значение отличается от среднего значения совокупности. *SEM* показывает, как значение *SD*, так и размер выборки, и подходит для нашей ситуации лучше, чем *SD* [43].

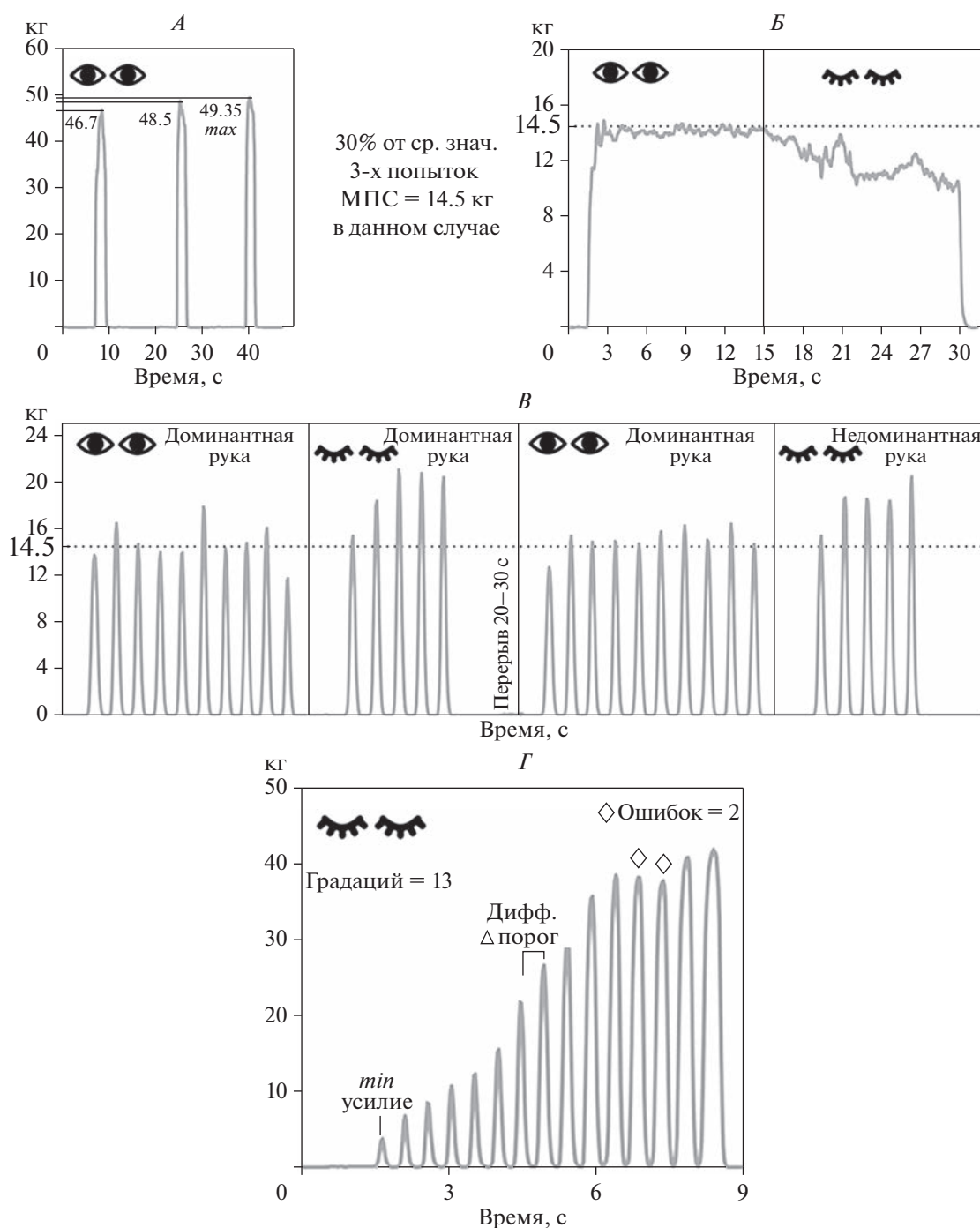


Рис. 2. Примеры исходных данных, полученных в различных тестах.

А – данные теста на максимальную произвольную силу. **Б** – данные теста на удержание целевого усилия. **В** – данные теста на воспроизведение целевого усилия. **Г** – данные теста на градацию силы сжатия. Открытые и закрытые глаза во время теста обозначены соответствующими знаками.

Для повышения надежности выводов были добавлены, проанализированы и визуализированы контрольные результаты, помогающие отследить возможные эффекты сенсомоторного обучения при выполнении этой серии тестов. В общей сложности для получения контрольных результа-

тов были использованы данные 48 добровольцев (6 женщин и 42 мужчин), собранные командой проекта. Тесты на удержание и воспроизведение эталонной силы были проведены 5 раз 12 добровольцами – 6 женщинами (30.2 ± 5.5 лет; 1.66 ± 0.1 м; 62.1 ± 8.4 кг) и 6 мужчинами (35.5 ± 4.2 года;

1.72 ± 0.1 м; 74.0 ± 8.7 кг); кроме того, еще 12 мужчин проводили эти тесты 2 раза (29.8 ± 6.6 лет; 1.77 ± 0.04 м; 70.2 ± 9.1 кг). Тесты на максимальную произвольную силу и градуацию силы хвата были выполнены 9 раз 24 добровольцами — 6 женщинами (30.2 ± 5.5 лет; 1.66 ± 0.1 м; 62.1 ± 8.4 кг) и 18 мужчинами (32.7 ± 5.4 года; 1.75 ± 0.1 м; 72.1 ± 8.9 кг); кроме того, 24 других добровольца мужского пола выполняли эти тесты 6 раз (28.5 ± 3.7 года; 1.73 ± 0.05 м; 72.2 ± 7.6 кг). Для наглядности в аннотации к каждому рисунку отражена информация о количестве участников в результатах контроля. Экспериментальные и контрольные данные анализировали отдельно, поскольку количество испытуемых в экспериментальной группе было меньше, что связано с трудностями и особенностями проведения длительного иммерсионного эксперимента [44].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тест на максимальную произвольную силу. Результаты исследования не выявили значимого влияния СИ на динамику значений МПС (рис. 3).

Тест на удержание целевого усилия. С открытыми глазами все испытуемые во всех экспериментальных сессиях успешно справлялись с задачей удержания целевого уровня. Закрытие глаз, как правило, приводило к уменьшению фактической силы удержания. Так, контрольные результаты демонстрируют значительную разницу между усилиями удержания с закрытыми и открытыми глазами в ходе пяти тестирований (рис. 4, Б). В то же время в экспериментальной группе среднее усилие удержания динамометра с закрытыми глазами становилось все ближе и ближе к целевому усилию в ходе воздействия СИ. Таким образом, этот параметр с закрытыми глазами был значительно ниже, чем с открытыми только в течение первых четырех сеансов. Эта разница отсутствовала с 5-х сут СИ до конца эксперимента (рис. 4, А и В). Только на 1-е и 3-и сут после СИ наблюдалось достоверное увеличение значений силы удержания динамометра с закрытыми глазами относительно исходного уровня — на 1.33 ± 0.28 кг ($p = 0.0111$) и на 1.31 ± 0.32 кг ($p = 0.0134$) соответственно ($F(8, 72) = 2.122$).

Тест на воспроизведение исходной силы по памяти. В отличие от данных предыдущего теста, после закрытия глаз воспроизводящие усилия доминирующей и недоминирующей руками были значительно выше целевого уровня и результатов с открытыми глазами (рис. 4 и 5). Однако в первый день воздействия СИ эти различия не наблюдались (рис. 5, А и В). Интересно, что при выполнении теста доминирующей рукой и с закрытыми глазами разница между фактическими и целевыми усилиями вернулась к исходной уже на 3-и сут СИ (рис. 5, А).

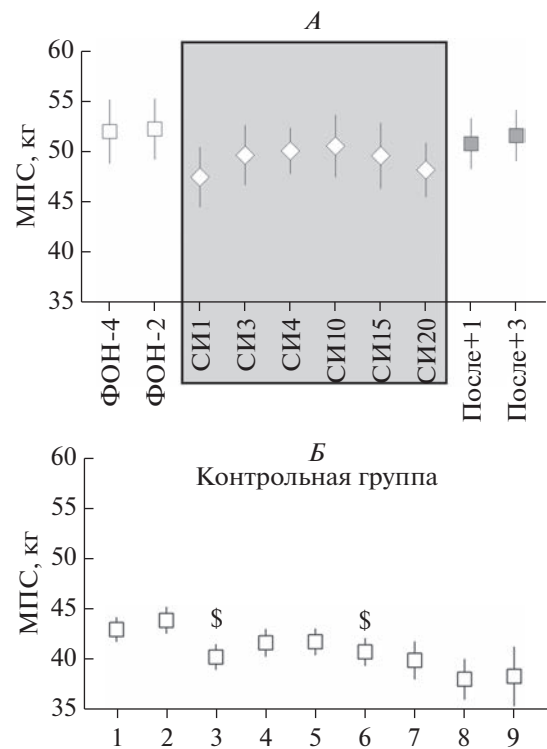


Рис. 3. Динамика изменения средних значений максимальной произвольной силы (МПС; максимальный результат 3 сжатий). А — результаты, полученные за 2 и 4 дня до начала “сухой” иммерсии (СИ) (ФОН-2/4), на 1–20-е сут СИ (СИ1–20) и на 1 и 3 дни восстановительного периода (После +1/3); $n = 10$. Б — контрольные результаты данного параметра в ходе повторного опыта выполнения этого теста ($n = 48$ для 1–6 опыта; $n = 24$ для 7–9 опыта). \$ — $p < 0.05$ по сравнению с данными 2-го опыта выполнения теста.

При выполнении теста недоминирующей рукой и с закрытыми глазами разница между фактическими и целевыми усилиями наблюдалась только до воздействия СИ — в первые два сеанса (рис. 5, Б). Начиная с первых суток СИ, испытуемые воспроизводили целевое усилие недоминирующей рукой успешнее. Достоверная разница между результатами с закрытыми глазами, полученными с доминирующей и недоминирующей руками, была зафиксирована на 5-е сут СИ (4.20 ± 1.31 кг; $p = 0.0190$) и на 3-и сут после СИ (4.16 ± 1.31 кг; $p = 0.0211$).

В то же время контрольные результаты не демонстрируют выраженного эффекта сенсомоторного обучения в этом тесте (рис. 5, В).

Начиная с 3-х сут СИ, мы наблюдали значительную разницу между фактическими и целевыми усилиями доминирующей рукой с открытыми глазами. Эта разница постепенно увеличивалась с 5-х сут воздействия (с 0.68 ± 0.20 кг; $p = 0.0209$) до

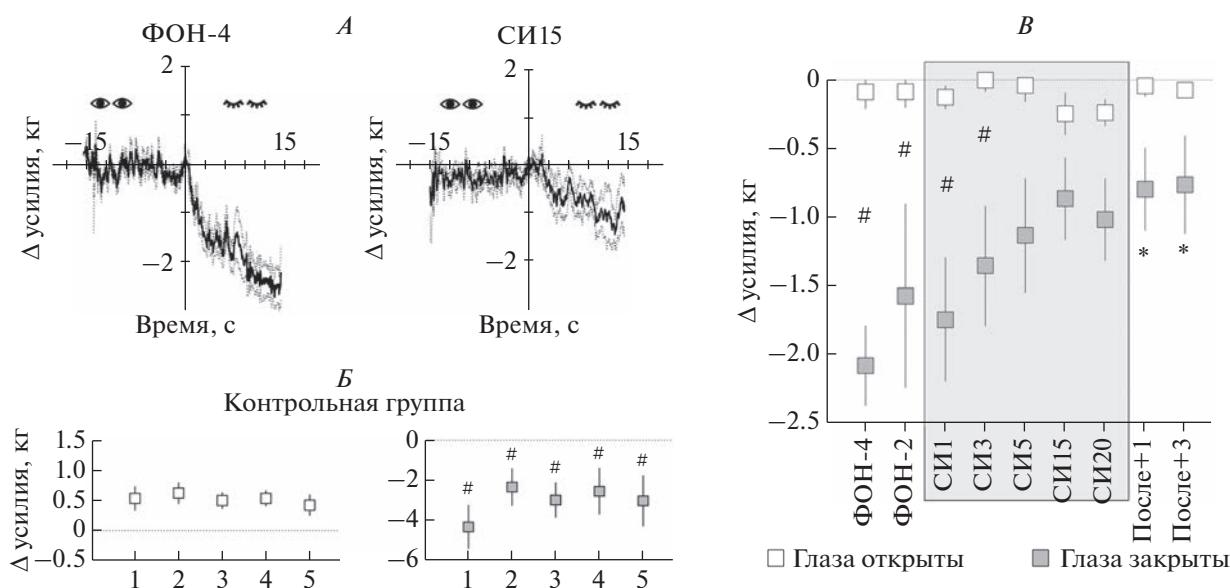


Рис. 4. Динамика изменения средних значений силы захвата при удержании целевого усилия.

А – кривые средней силы захвата, выраженные как отклонение от целевого усилия, за 4 дня до начала “сухой” иммерсии (СИ) (ФОН-4), на 15-й день СИ (СИ15). По оси абсцисс – время в секундах (с); по оси ординат – разница между фактическим и целевым усилиями захвата при открытых (слева от оси ординат) и закрытых (справа от оси ординат) глазах. $x = 0$ соответствует целевому усилию. *Б* – контрольные результаты, выраженные как отклонение фактической силы удержания от целевого уровня при открытых (белые квадраты) и закрытых (серые квадраты) глазах во время повторного опыта выполнения этого теста ($n = 24$ для 1–2 опыта; $n = 12$ для 3–5 опыта). *В* – аналогичные данные отклонения силы удержания с открытыми (белые квадраты) и закрытыми (серые квадраты) глазами в экспериментальной группе; $n = 10$. ФОН-2/4 – исходные значения, полученные за 2/4 дня до погружения в иммерсионную ванну; СИ1–20 – 1–20-е сут иммерсионного воздействия; После +1/3 – 1/3 день восстановительного периода. Пунктирная линия соответствует целевому уровню. # – $p < 0.05$ по сравнению с открытыми глазами, * – $p < 0.05$ по сравнению с ФОН-4.

3-го дня восстановления (до 0.80 ± 0.15 кг; $p = 0.0004$; рис. 5, *А* и *Б*).

Тест на градацию усилия. Контрольные результаты этого теста демонстрируют, что испытуемые обучались с каждым последующим опытом – количество градаций постепенно увеличивалось при уменьшении ошибочных градаций (рис. 6, *В*).

В экспериментальной группе количество градаций также увеличилось в течение первых четырех сеансов с 18.22 ± 1.13 до 23.7 ± 2.12 . После 5-го дня СИ это число имело тенденцию к уменьшению, однако оно не было ниже результатов первого опыта (рис. 6, *А*). В то же время, если процент ошибок составлял $9.31 \pm 2.56\%$ на первом сеансе и $7.83 \pm 2.93\%$ – на втором сеансе, то в первый день СИ этот показатель увеличивался до $11.69 \pm 3.53\%$, не достигая, однако, уровня достоверности.

Принимая во внимание результаты контрольной группы, мы связываем снижение минимального порога с 3-х сут СИ (с 1.2 до 0.58 кг) с эффектом сенсомоторного обучения (рис. 7, *А*). Аналогично, динамика значений дифференциального порога в первые 3 сеанса может быть обусловлена сенсомоторным обучением (рис. 7, *В*). Несмотря на это, снижение значений дифференциального

порога на 15-е и 20-е сут СИ, вероятно, отражает влияние факторов СИ – на 0.73 ± 0.19 и 0.86 ± 0.18 кг ниже результатов ФОН-4, соответственно ($F(7.468, 1157) = 3.196$; $p < 0.01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты позволяют подтвердить гипотезу о том, что факторы СИ – снижение интенсивности опорных и проприоцептивных сенсорных сигналов – влияют на контроль силы хвата. Таким образом, улучшение результатов теста на удержание целевого усилия доминирующей рукой (рис. 4, *В*) и его воспроизведения недоминирующей рукой (рис. 5, *Б*), а также более низкий дифференциальный порог в СИ (рис. 7, *Б*) свидетельствуют в пользу увеличения проприоцептивной чувствительности при закрытых глазах во время воздействия СИ.

Это явление не наблюдалось при выполнении задачи со зрительной обратной связью. Результаты воспроизведения целевого усилия по памяти доминирующей рукой с открытыми глазами (рис. 5, *А*) показывают, что выполнение таких заданий может сопровождаться большим количе-

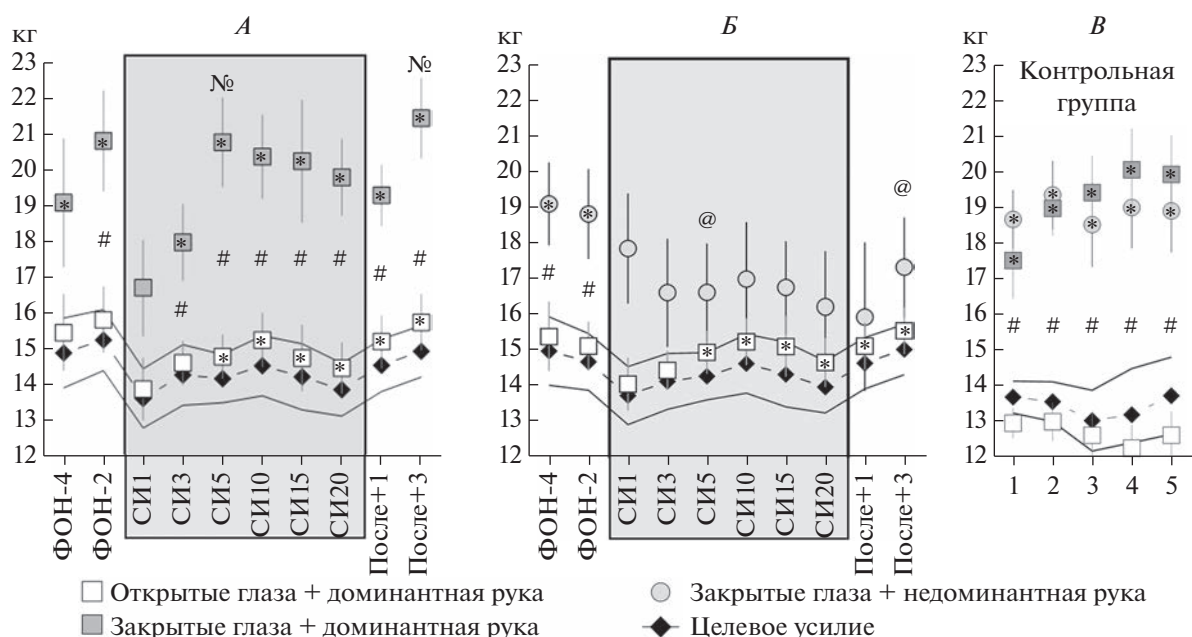


Рис. 5. Динамика изменений средних значений силы захвата при попытке воспроизведения целевого усилия (черные ромбы).

А — результаты, полученные доминирующей рукой с открытыми (белые квадраты) и закрытыми (серые квадраты) глазами в экспериментальной группе ($n = 10$). *Б* — результаты, полученные с открытыми глазами доминирующей рукой (белые квадраты) и с закрытыми глазами недоминирующей рукой (серые круги) в экспериментальной группе ($n = 10$). *В* — контрольные результаты этих параметров при пяти повторных опытах выполнения этого теста ($n = 24$ для 1–2 опыта; $n = 12$ для 3–5 опыта). ФОН-2/4 (см. рис. 4). Линиями, окружающими черные ромбы, обозначены *SEM* для целевых значений силы. * — $p < 0.05$ по сравнению с целевым уровнем, # — $p < 0.05$ по сравнению с открытыми глазами доминирующей рукой, @ — $p < 0.05$ по сравнению с закрытыми глазами доминирующей рукой, № — $p < 0.05$ по сравнению с закрытыми глазами недоминирующей рукой.

ством ошибок при отсутствии/снижении опорного афферентного притока более 5-и сут.

Результаты также показывают, что в контроле воспроизведения целевой силы хвата опорные и проприоцептивные афферентные сигналы играют менее значимую роль, в частности, по сравнению с наличием зрительной обратной связи. Однако острый период адаптации — первые два-три дня воздействия СИ — является исключением из этого предположения (рис. 5, *А*). Более точное воспроизведение целевого усилия, а также большее количество градаций и ошибок в них, при использовании доминирующей руки с закрытыми глазами в первые 3 дня воздействия СИ также может указывать на особенности острых адаптивных реакций на факторы СИ (рис. 4, *А* и рис. 6, *А*).

Наблюдаемые изменения могут быть обусловлены изменением процессов сенсорной обработки (*SPD*) [45, 46] или изменением сенсорной модуляции (*SMD*) [47] в ходе СИ. Так, многие исследования указывают на изменение модуляции сенсорных сигналов в данных условиях. Несмотря на отсутствие прямого воздействия СИ на вестибулярный аппарат, происходит повышение чувствительности к вестибулярным сигналам [48, 49], а также повышение контрастной чувствительности зрительной системы в диапазо-

не низких пространственных частот при специфической чувствительности магноцеллюлярного пути к этим частотам [50, 51]. Также были зарегистрированы изменения в функции слухового аппарата [52] и изменения в корковой организации произвольных движений [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные изменения не указывают на значительное снижение операторских возможностей в области управления усилием хвата при 21-суточном воздействии “сухой” иммерсии. Пространственная дезориентация и вестибулярные расстройства, а не снижение опорной и проприоцептивной афферентации, вероятно, играют ключевую роль в значительном ухудшении деятельности оператора в реальном космическом полете.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлений, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН (Москва). (Протокол № 483 от 03 августа 2018 г.).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письмен-

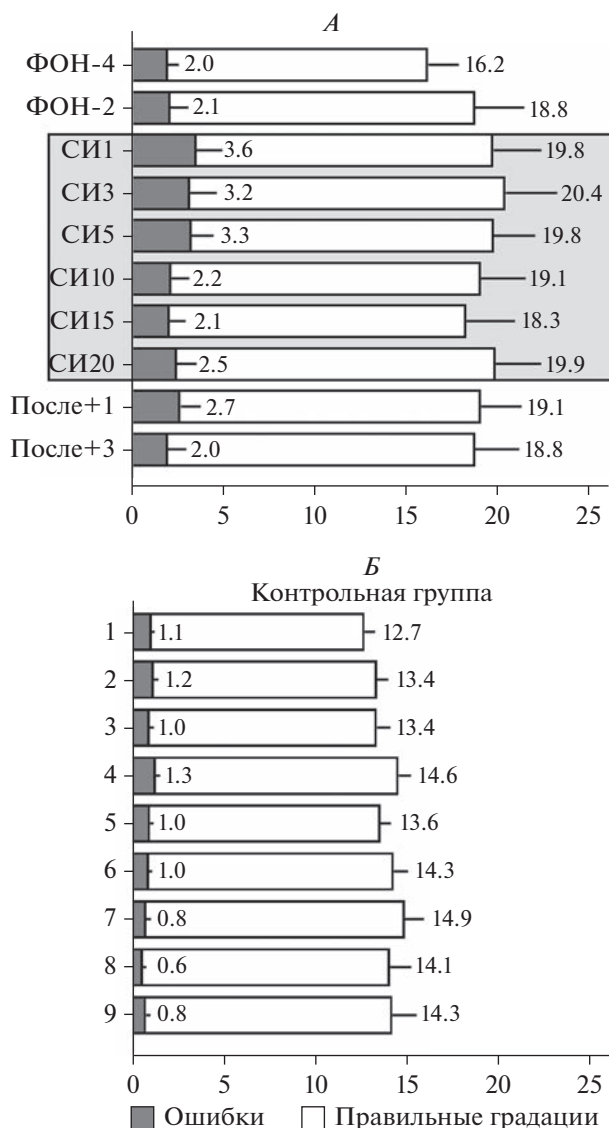


Рис. 6. Динамика количества правильных (белый цвет) и ошибочных (серый цвет) сжатий в тесте на градацию силы. *А* – результаты, полученные в экспериментальной группе; $n = 10$. *Б* – контрольные результаты этих параметров во время повторных опытов выполнения этого теста ($n = 48$ для 1–6 опыта; $n = 24$ для 7–9 опыта). ФОН-2/4 (см. рис. 4).

ное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 19-15-00435), <https://rscf.ru/project/19-15-00435/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. И.С. Зеленская, К.А. Зеленский и Е.С. Томиловская разработали дизайн исследования. И.С. Зеленская провела исследование. И.С. Зеленская, А.А. Савеко и

Л.Е. Амирова проанализировали результаты экспериментальной группы. А.А. Савеко проанализировала контрольные результаты; была произведена глобальная переработка рукописи. И.С. Зеленская и Л.Е. Амирова написали черновик рукописи. В.В. Китов, И.Н. Носикова и К.А. Зеленский внесли вклад в раздел “Методика”. Е.С. Томиловская была руководителем 21-суточного иммерсионного эксперимента и оказывала консультативную поддержку на каждом этапе подготовки настоящей работы. Все авторы прочитали и одобрили окончательную представленную рукопись.

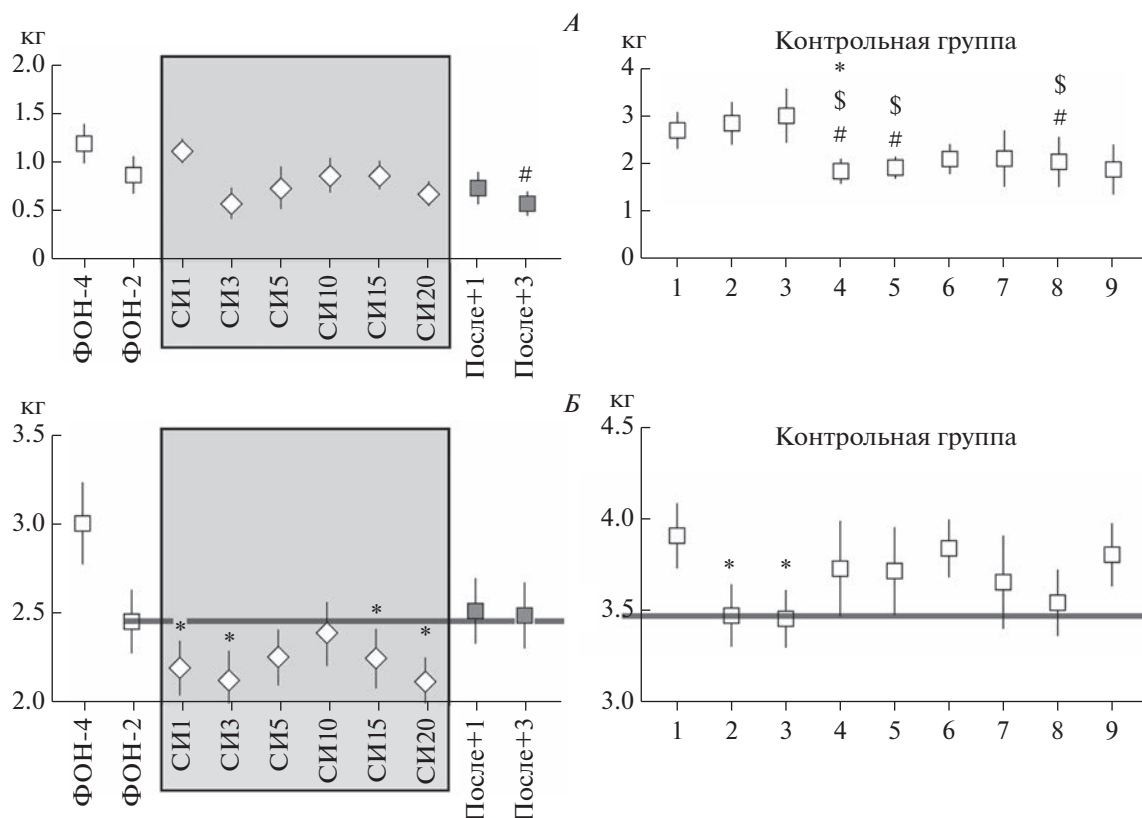


Рис. 7. Динамика значений порогов при выполнении теста на градиацию силы сжатия.

А – минимального порога сжатия. *Б* – дифференциального порога сжатия. Слева – результаты экспериментальной группы ($n = 10$), справа – контрольные результаты ($n = 48$ для 1–6 опыта выполнения; $n = 24$ для 7–9 опыта). ФОН-2/4 (см. рис. 4). * – $p < 0.05$ по сравнению с данными ФОН-4 или 1-го опыта, \$ – $p < 0.05$ по сравнению с данными 2-го опыта, # – $p < 0.05$ по сравнению с данными 3-го опыта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johansson R.S., Westling G. Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects // *Exp. Brain Res.* 1984. V. 56. № 3. P. 550.
2. Flanagan J.R., Tresilian J.R. Grip-Load Force Coupling: A General Control Strategy for Transporting Objects // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* 1994. V. 20. № 5. P. 944.
3. Grover F., Lamb M., Bonnette S. et al. Intermittent coupling between grip force and load force during oscillations of a hand-held object // *Exp. Brain Res.* 2018. V. 236. № 10. P. 2531.
4. Закирова А.З., Шигуева Т.А., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Влияние механостимуляции опорных зон стоп на характеристики Н-рефлекса в условиях безопорности // *Физиология человека.* 2015. Т. 45. № 2. С. 46.
Zakirova A.Z., Shigueva T.A., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. Effects of mechanical stimulation of the sole support zones on the H-reflex characteristics under conditions of support unloading // *Human Physiology.* 2015. V. 41. № 2. P. 150.
5. Kozlovskaya I.B. Gravity and the Tonic Postural Motor System // *Human Physiology.* 2018. V. 44. № 7. P. 725.
6. Носикова И.Н., Рыбова А.М., Дмитриева Л.Е. и др. Особенности вызванных магнитной стимуляцией моторных потенциалов мышц голени в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии у здоровых добровольцев // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 3. С. 44.
Nosikova I.N., Ryabova A.M., Dmitrieva L.E. et al. Specific features of the motor potentials of the leg muscles induced by magnetic stimulation under the conditions of a five-day «dry» immersion in healthy volunteers // *Human Physiology.* 2021. V. 47. № 3. P. 282.
7. Attias J., Grassi A., Bosutti A. et al. Head-down tilt bed rest with or without artificial gravity is not associated with motor unit remodeling // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. V. 120. № 11. P. 2407.
8. Kozlovskaya I.B., Kirenskaya A.V. Mechanisms of disorders of the characteristics of fine movements in long-term hypokinesia // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2004. V. 34. № 7. P. 747.
9. Shenkman B.S., Tsaturyan A.K., Vikhlyantsev I.M. et al. Molecular Mechanisms of Muscle Tone Impairment under Conditions of Real and Simulated Space Flight // *Acta Naturae.* 2021. V. 13. № 2. P. 85.
10. Schoenrock B., Zander V., Dern S. et al. Bed rest, exercise countermeasure and reconditioning effects on the human resting muscle tone system // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 810.
11. Demangel R., Treffel L., Py G. et al. Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle

- disuse using the dry immersion model // *Physiol. J.* 2017. V. 595. № 13. P. 4301.
12. Juhl O.J., Buettmann E.G., Friedman M.A. et al. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system // *NPJ Microgravity.* 2021. V. 7. № 1. P. 28.
 13. Vil'chinskaya N.A., Mirzoev T.M., Lomonosova Y.N. et al. Effect of Short-term Dry Immersion on Proteolytic Signaling in the Human Soleus Muscle // *Human Physiology.* 2017. V. 43. № 7. P. 787.
 14. Shigueva T.A., Kitov V.V., Amirova L.E. et al. Effects of microgravity on characteristics of the accuracy control of movements / 39th ISGP Meeting & ESA Life Sciences Meeting. 18-22 Jun 2018 ESA / ESTEC, Keplerlaan 1, Noordwijk, Netherlands // *Front. Physiol.* <https://doi.org/10.3389/conf.fphys.2018.26.00051>
 15. Iwase S., Nishimura N., Tanaka K., Mano T. Effects of microgravity on human physiology / *Beyond LEO-Human Health Issues for Deep Space Exploration* // Ed. Robert J. Reynolds. [Электронный ресурс]. IntechOpen, 2020. ISBN 978-1-78985-510-4. 110 p. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90700>
 16. Sayenko D.G., Miller T.F., Melnik K.A. et al. Acute effects of dry immersion on kinematic characteristics of postural corrective responses // *Acta Astronaut.* 2016. V. 121. P. 110.
 17. Bareille M.P., Maillet A. Human: Bed Rest/Head-Down-Tilt/Hypokinesia / *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth.* River Publishers, 2022. P. 133.
 18. Mulavara A.P., Peters B.T., Miller C.A. et al. Physiological and Functional Alterations after Spaceflight and Bed Rest // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018. V. 50. № 9. P. 1961.
 19. Шишкин Н.В., Ермаков И.Ю., Амирова Л.Е. и др. Вертикальная устойчивость с открытыми и закрытыми глазами до и после воздействия 21-суточной "сухой" иммерсии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 4. С. 52.
Shishkin N.V., Ermakov I.Yu., Amirova L.E. et al. [Vertical stability with open and closed eyes before and after 21-day dry immersion] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2020. V. 54. № 4. P. 52.
 20. Nguyen N., Kim G., Kim K.S. Effects of microgravity on human physiology // *Korean J. Aerosp. Environ Med.* 2020. V. 30. № 1. P. 25.
 21. Hagio S., Ishihara A., Terada M. et al. Muscle synergies of multidirectional postural control in astronauts on Earth after a long-term stay in space // *J. Neurophysiol.* 2022. V. 127. № 5. P. 1230.
 22. Ohira T., Kawano F., Goto K. et al. Responses of neuromuscular properties to unloading and potential countermeasures during space exploration missions // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2022. V. 136. P. 104617.
 23. Erdeniz B., Tükel Ş. The effects of weightlessness on human body: spatial orientation, sensory-integration and sensory-compensation / *Comparative Kinesiology of the Human Body.* Academic Press, 2020. P. 477.
 24. Bloomberg J.J., Reschke M.F., Clement G. et al. Evidence Report: Risk of Impaired Control of Spacecraft/Associated Systems and Decreased Mobility Due to Vestibular / National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson Space Center Houston, Texas, 2015. 152 p. [Электронный ресурс]. Report/Patent Number JSC-CN-34446. NTRS 20150018603.
 25. Gantchev G., Gatev P., Stambolieva K. et al. Weightlessness influences the handgrip force matching // *Bylgarska Akademiya na Naukite, Dokladi.* 1994. V. 47. № 10. P. 115.
 26. Gaveau J., Paizis C., Berret B. et al. Sensorimotor adaptation of point-to-point arm movements after spaceflight: the role of internal representation of gravity force in trajectory planning // *J. Neurophysiol.* 2011. V. 106. № 2. P. 620.
 27. Moore S.T., Dilda V., Morris T.R. et al. Long-duration spaceflight adversely affects post-landing operator proficiency // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 2677.
 28. Tays G.D., Hupfeld K.E., McGregor H.R. et al. The Effects of Long Duration Spaceflight on Sensorimotor Control and Cognition // *Front. Neural. Circuits.* 2021. V. 15. P. 723504.
 29. Гуровский Н.Н., Черпахин М.А. К вопросу о сенсорно-моторной координации человека в условиях невесомости // *Косм. биол. и мед.* 1967. Т. 1. № 3. С. 52.
Gurovsky N.N., Cherpakhin M.A. [On the sensomotor coordination of man during weightlessness] // *Kosm. Biol. Med.* 1967. V. 1. № 3. P. 52.
 30. Bock O., Cheung B.S.K. Control of isometric force in hypergravity // *Aviat. Space Environ. Med.* 1998. V. 69. № 1. P. 27.
 31. Mierau A., Girgenrath M., Bock O. Isometric force production during changed-Gz episodes of parabolic flight // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2008. V. 102. № 3. P. 313.
 32. Dalecki M., Dräger T., Mierau A., Bock O. Production of finely graded forces in humans: Effects of simulated weightlessness by water immersion // *Exp. Brain Res.* 2012. V. 218. № 1. P. 41.
 33. Koppelmans V., Mulavara A.P., Yuan P. et al. Exercise as potential countermeasure for the effects of 70 days of bed rest on cognitive and sensorimotor performance // *Front. Syst. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 121.
 34. Opsomer L., Théate V., Lefèvre Ph., Thonnard J.-L. Dexterous manipulation during rhythmic arm movements in Mars, moon, and micro-gravity // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 938.
 35. Bruno V., Sarasso P., Fossataro C. et al. The rubber hand illusion in microgravity and water immersion // *NPJ Microgravity.* 2022. V. 8. № 1. P. 15.
 36. Tays G.D., McGregor H.R., Lee J.K. et al. The Effects of 30 Minutes of Artificial Gravity on Cognitive and Sensorimotor Performance in a Spaceflight Analog Environment // *Front. Neural. Circuits.* 2022. V. 16. P. 784280.
 37. Ekstrand E., Rylander L., Lexell J., Brogårdh C. Perceived ability to perform daily hand activities after stroke and associated factors: a cross-sectional study // *BMC Neurol.* 2016. V. 16. № 1. P. 208.
 38. Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом "сухого" погружения // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1976. Т. 10. С. 82.
Shulzhenko E.B., Vill-Villiams I.F. [The opportunity to conduct long-term water immersion method Dry Immersion] // *Kosm. Biol. Aviakosm. Med.* 1976. V. 10. P. 82.
 39. Шульженко Е.Б. Физиологические эффекты измененной гравитации (модельные эксперименты в наземных условиях). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: Ин-т мед.-биол. проблем, 1975. 27 с.
 40. Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E. et al. 21-Day dry immersion: schedule of investigations and

- major results // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 7. P. 735.
41. Reschke M.F., Kozlovskaya I.B., Lysova N. et al. [Joint Russian-USA field test: implications for deconditioned crew following long duration spaceflight] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2020. V. 54. № 6. P. 94.
 42. Jones L.A., Hunter I.W. Effect of fatigue on force sensation // *Exp. Neurol.* 1983. V. 81. № 3. P. 640.
 43. Tang L., Zhang H., Zhang B. A note on error bars as a graphical representation of the variability of data in biomedical research: choosing between standard deviation and standard error of the mean // *J. Pancreatol.* 2019. V. 2. № 3. P. 69.
 44. Reynolds R.J., Shelhamer M. Introductory Chapter: Research Methods for the Next 60 Years of Space Exploration / Beyond LEO-Human Health Issues for Deep Space Exploration. [Электронный ресурс]. In: *techOpen*, 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.92331>
 45. Miller L.J., Nielsen D.M., Schoen S.A., Brett-Green B.A. Perspectives on sensory processing disorder: a call for translational research // *Front. Hum. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 22.
 46. Miller L.J., Schoen S.A., Mulligan S., Sullivan J. Identification of sensory processing and integration symptom clusters: A preliminary study // *Occup. Ther. Int.* 2017. P. 2876080.
 47. Bar-Shalita T., Granovsky Y., Parush S., Weissman-Fogel I. Sensory modulation disorder (SMD) and pain: a new perspective // *Front. Hum. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 27.
 48. Глухих Д.О., Наумов И.А., Корнилова Л.Н. Следящая функция глаз, зрительно-мануальное слежение и вестибулярная функция в условиях 21-суточной “сухой” иммерсии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 4. С. 44.
Glukhikh D.O., Naumov I.A., Kornilova L.N. et al. [Eye tracking function, visual-manual tracking and vestibular function under the conditions of 21-day dry immersion] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2020. V. 54. № 4. P. 44.
 49. Наумов И.А., Корнилова Л.Н., Глухих Д.О. и др. Влияние афферентации различных сенсорных входов на отолито-окулярный рефлекс в условиях реальной и моделируемой невесомости // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 1. С. 84.
Naumov I.A., Kornilova L.N., Glukhikh D.O. et al. The Effect of Afferentation of Various Sensory Systems on the Otolith-Ocular Reflex in a Real and Simulated Weightlessness // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 1. P. 70.
 50. Соснина И.С., Ляховецкий В.А., Зеленский К.А. и др. Влияние 21-суточной “сухой” иммерсии на иллюзии Понзо и Мюллер-Лайера // *Физиология человека*. 2021. Т. 47. № 1. С. 63.
Sosnina I.S., Lyakhovetskiy V.A., Zelenskiy K.A. et al. The effect of a 21-day dry immersion on Ponzo and Müller-Lyer illusions // *Human Physiology*. 2021. V. 47. № 1. P. 51.
 51. Шошина И.И., Соснина И.С., Зеленский К.А. и др. Контрастная чувствительность зрительной системы в условиях “сухой” иммерсии // *Биофизика*. 2020. Т. 65. № 4. С. 798.
Shoshina I.I., Sosnina I.S., Zelenskiy K.A. et al. The contrast sensitivity of the visual system in “dry” immersion conditions // *Biophysics*. 2020. V. 65. № 4. P. 681.
 52. Пасекова О.Б., Сигалева Е.Э., Марченко Л.Ю., Мацнев Э.И. Перспектива использования метода регистрации различных классов отоакустической эмиссии для динамической оценки состояния внутричерепного давления в условиях моделируемой микрогравитации и космического полета / 55-е Научные чтения памяти К.Э. Циолковского. Калуга, 15–17 сентября 2020 г. // *Научное значение трудов К.Э. Циолковского: история и современность*. Калуга: ИП Стрельцов И.А. (Изд-во “Эйдос”), 2020. Ч. 1. С. 314.
 53. Томиловская Е.С., Киренская А.В., Лазарев И.Е. и др. Влияние безопасности на характеристики пресаккадических ЭЭГ-потенциалов у испытуемых с разным профилем асимметрии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2008. Т. 42. № 5. С. 14.
Tomilovskaya E.S., Kirenskaya A.V., Lazarev I.E. [Influence of lack of safety on the characteristics of presagade EEG potentials in subjects with different asymmetry profiles] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2008. V. 42. № 5. P. 14.

Grip Force Control in 21-Day Dry Immersion

I. S. Zelenskaya^a, *, A. A. Saveko^a, L. E. Amirova^a, V. V. Kitov^a, I. N. Nosikova^a,
K. A. Zelenskiy^a, E. S. Tomilovskaya^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: radostniyden@mail.ru

During space flight, the changes in the functions of the upper limbs can affect the quality of operator activity. At the same time, there are very few data on this topic, because most of the research is focused on the structure and functions of the lower extremities. The aim was to study the characteristics of the grip force control during the decrease of the support and proprioceptive sensory signals in the conditions of the ground-based model of the effects of space flight – dry immersion (DI). The duration of DI exposure was 21 days. 10 male volunteers performed tests using a hand dynamometer for maximal voluntary contraction, the maintenance of the reference force, the reproduction of this force from memory, and the grip force gradation test. The subjects performed this series of tests before exposure to DI, then on days 1, 3, 5, 10, 15, and 20 of DI, and days 1 and 3 of the recovery period. The results show that DI exposure led to an increase in proprioceptive sensitivity in the tasks without visual feedback when with open eyes from day 5 of DI the subjects were more mistaken in the reproduction of the reference force using the dominant hand. The sensory processing/modulation disorder under DI factors may cause this phenomenon.

Keywords: motor control, dry immersion, space flight, grip force, dynamometry.

ВЛИЯНИЕ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА АРХИТЕКТУРУ И ФУНКЦИЮ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ У ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. Ю. А. Коряк¹, *, Р. Р. Прочий¹, Н. С. Кнутова¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: yurikoryak@mail.ru

Поступила в редакцию 02.04.2023 г.

После доработки 04.08.2023 г.

Принята к публикации 11.08.2023 г.

Цель данного исследования заключалась в том, чтобы, во-первых, количественно описать взаимоотношение между суставными углами и архитектурой мышцы (длины, угла наклона волокон) и толщины медиальной икроножной мышцы (МИМ) у молодых мужчин в условиях *in vivo* при пассивном (расслабленном) и активном (сокращающемся) состояниях и, во-вторых, сравнить изменения в вышеуказанных характеристиках мышечной архитектуры, возникающих при переходе от состояния покоя к заданной изометрической интенсивности при подошвенном сгибании в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ), создаваемой относительно жестким постельным режимом, с участием 6 мужчин. Сканирование МИМ выполнялось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) на уровне 30% расстояния между подколенной складкой и центром наружной лодыжки в покое при углах голеностопного сустава – 15° (тыльное сгибание), 0° (нейтральное положение), +15° и +30° (подошвенное сгибание). Дополнительные УЗИ были выполнены во время максимального произвольного сокращения (МПС) и при усилиях 80, 60, 40 и 20% МПС при нейтральном положении голеностопного сустава. В каждом положении были получены продольные ультразвуковые изображения МИМ в расслабленном (пассивном) и активном состояниях с определением длины (L_b) и угла наклона волокон (θ_b) относительно апоневроза. После АНОГ МПС увеличилась на 4.1%. До АНОГ при увеличении угла голеностопного сустава МИМ от 15 до +30° θ_b увеличивался от 23 до 27 (19.4%, $p < 0.05$) в покое и от 23 до 53 (130%; $p < 0.01$) во время МПС, а L_b уменьшалась с 32 до 27 мм (15.6%, $p < 0.05$) в покое и от 36 до 22 мм (39%; $p < 0.05$) во время МПС. Толщина МИМ существенно не различалась между покоем и МПС. После АНОГ МИМ во время развития МПС был увеличен на 22–47 (113.6%, $p < 0.01$), а L_b была уменьшена на 31–21 мм (32.2%, $p < 0.01$) по сравнению с покоем. Во время выполнения градуируемой изометрической силы из состояния покоя до 100% МПС θ_b постепенно увеличивался от 32 до 47 (44.8%, $p < 0.01$), а L_b уменьшалась от 27 до 23 мм (14.8%, $p < 0.01$). Толщина МИМ во время градуируемой изометрической силы до 80% от МПС при нейтральном положении голеностопного сустава оставалась постоянной. Различные L_b и θ_b и их изменения после АНОГ могут быть лимитирующими факторами генерации сократительных функций мышц. Результаты исследования показывают, что как угол наклона, так и длина волокон МИМ изменяются как в ответ на изменения угла голеностопного сустава в покое, так и во время изометрических сокращений при интенсивностях до 100% МПС. Изменения в строении мышц после 21-суточной разгрузки мышечного аппарата условиях АНОГ во время выполнения сокращения по сравнению с отдыхом, оцениваемое по изменению архитектуры мышцы, может быть использовано в оценке механической продукции мышцы.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, перистая мышца, угол наклона, длина волокон, антиортостатическая гипокинезия, медиальная икроножная мышца, произвольное сокращение, силовые и скоростно-силовые свойства.

DOI: 10.31857/S013116462370039X, **EDN:** EPNFKK

Длительное пребывание в условиях невесомости оказывает значительное влияние на физиологию человека [1–3] и включает снижение объема и силы сокращения мышц, костной массы и аэробной производительности [3–5]. Снижение мышечной силы приводит к снижению общей физической работоспособности и имеет ряд негативных последствий при возвращении членов

экипажей на Землю и при их реабилитации [3]. Наиболее подвергающимися воздействию микрогравитации являются антигравитационные мышцы-разгибатели колена и стопы [6, 7]. Среди них трехглавая мышца голени является наиболее затронутой [6, 7], что связано, по-видимому, со степенью ее загруженности, которой мышца подвергается во время нормальной ежедневной ак-

тивности в виде поддержки позы тела и отталкивания в локомоторной активности.

Трехглавая мышца голени (ТМГ), являясь основным синергистом плантарной флексии, имеет первостепенное значение при локомоции и в контроле позы [8], поскольку активация ТМГ приводит к разгибанию стопы, что предохраняет смещение центра подошвенного давления в пределах зоны опоры [8]. Следовательно, ТМГ играет важную роль не только в регулировании передне-заднего положения тела в зависимости от фактического положения центра массы, чтобы поддерживать постуральный баланс, но и предопределяет переход из положения стоя до ходьбы или бега [9]. В этом контексте, с сугубо биомеханической точки зрения, любое изменение в силе подошвенного давления внутри зоны опоры или в ее передаче может привести к неблагоприятным изменениям в постуральном балансе и увеличению риска падения [10]. Более того, медиальная икроножная мышца (МИМ), образующая ТМГ, имеет разную внутреннюю архитектуру (длину мышцы, длину и угол наклона волокон) по сравнению с другими мышцами, образующими сложную ТМГ [11], в частности, имеет большие углы наклона волокон и малую длину, что позволяет упаковать большее количество волокон, что обеспечивает большой потенциал развития силы [12–14].

Большая потеря силы мышцы по сравнению с ее размером [7, 15] указывает, что существуют другие факторы кроме атрофии, которые вносят вклад в “слабость” мышцы. В оценке размера мышц у человека, типичным “золотым стандартом”, является магнитно-резонансная и компьютерная томография [16, 17], благодаря высокому контрасту в изображении между тканями, отличающимися молекулярными свойствами. Однако эти методы крайне дорогостоящие и предъявляют большие клинические требования. В связи с этим в настоящее время из доступных и неинвазивных методов оценки архитектурных свойств мышц является метод ультразвуковой визуализации [18–20]. Ультразвук относительно недорог, имеет относительно высокое временное разрешение, обеспечивает яркое изображение мышцы и мало представляет риск для пациента. Метод ультразвуковой визуализации позволяет в условиях *in vivo* определить внутреннюю архитектуру мышцы, т.е. геометрическое расположение волокон в пределах мышцы [21, 22], которое оказывает существенное влияние на генерируемые силовые возможности мышцы [23, 24].

Известно, что многие мышцы у человека характеризуются расположением волокон в мышце под некоторым наклоном, углом, относительно точек их прикрепления и вхождения в апоневроз или сухожилие [25, 26]. Такая угловая конструкция оказывает существенное влияние в передаче

силы от волокон мышцы к сухожилию [18, 21, 25, 27]. Угол волокон мышцы относительно линии действия сухожилия важная функциональная характеристика мышцы [21, 25, 27]. Для данной мышцы увеличенный угол наклона результат, во-первых, уменьшения длины волокон мышцы, что ставит под угрозу скорость укорочения и диапазон возвратно-поступательного движения, во-вторых, позволяет большему количеству сократительного материала быть расположенным вдоль сухожилия, увеличивающему генерирующую способность мышцы производить силу (например, [21, 28, 29]). Угол волокна представляет собой компонент силы, действующий через волокна мышцы в горизонтальном и перпендикулярном направлениях к сухожилию и, таким образом, влияет на передачу кинетической силы от волокна мышцы к кости [23, 24]. Геометрическое расположение мышечных волокон в пределах мышцы — главный детерминант функциональных свойств мышцы [20, 21, 25]. Длина волокон отражает число включенных последовательно саркомеров в волокнах мышцы и поэтому пропорциональна скорости сокращения и диапазону экскурсии. Максимальная сила, продуцируемая при данной длине волокна мышцы в направлении волокон в перистой мышце, будет более высока, чем максимальная сила, произведенная в направлении волокон мышцы параллельного волокна той же самой анатомической площади и объема.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы, во-первых, количественно описать взаимоотношение между суставными углами и архитектурой мышцы (длиной и углом наклона волокон) МИМ в условиях *in vivo* при пассивном и активном состояниях, как функции суставного угла голеностопного сустава, и, во-вторых, оценить изменения в архитектуре мышцы в переходе от состояния покоя до развиваемого изометрического момента, что позволило бы понять механизм механического поведения мышцы и использовать данный метод в оценке степени изменений скелетно-мышечной системы после разгрузки.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие шесть здоровых молодых мужчин-добровольцев. Их физическая характеристика представлена в табл. 1.

Все участники вели рекреационную активность (умеренные физические нагрузки ≤ 3 раз в нед.), но не участвовали ни в каких силовых или мощностных тренировках. Участники эксперимента были отобраны после прохождения медицинского и психологического отбора. Были исключены из списка участники с употреблением наркотиков, алкоголя, с нарушением метаболизма кальция/костей, ортостатической непереносимости, вестибулярными расстройствами, забо-

леваниями мышц/суставов, хронической болью в спине, с хронической гипертензией и внутриглазной гипертензией, дефицитом железа, анемией, диабетом, артритом, гиперлипидемией и любым инфекционным или печеночным заболеванием, или с положительным результатом на тромбофилию. Все испытуемые были оценены клинически здоровыми, без неврологических расстройств и никто не имел ранее каких-либо субъективных клинических признаков травмы опорно-двигательного аппарата или любой ортопедической патологии, и считались в хорошем физическом состоянии. В течение всего эксперимента ни один из испытуемых не принимал медицинских препаратов.

За две недели до начала выполнения протокола эксперимента все участники были подробно проинформированы о целях и методах исследования внутренней архитектуры мышц, ознакомлены с процедурами исследования, о риске и важности настоящего исследования.

Экспериментальный дизайн. Исследование было выполнено в Институте медико-биологических проблем РАН (ИМБП РАН, г. Москва).

Все измерения выполняли на правой конечности испытуемых до и после 21-суточной экспозиции в условиях относительно жесткого постельного режима в антиортостатическом положении (-6°). Тестирование включало измерение мышечной архитектуры МИМ, составляющую сложную ТМГ, и произвольного максимального суставного момента (максимального произвольного сокращения — МПС), развиваемого мышцами-разгибателями стопы. Дополнительные ультразвуковые исследования (УЗИ) были выполнены при усилиях 80, 60, 40 и 20% МПС при нейтральном положении голеностопного сустава.

За ~ 20 –10 дней до экспозиции в антиортостатической гипокинезии (АНОГ) участники эксперимента были ознакомлены с процедурами исследования функций и архитектуры мышц. Все исходные данные испытуемых были собраны за ~ 4 –3 дня до экспозиции, а последующие измерения проводили в день подъема испытуемых.

Постельный режим. В качестве воздействия, имитирующего длительное влияние фактора невесомости, использовали модель постельного режима в антиортостатическом положении (угол наклона головы -6°) [30–32]. Наземная модель является хорошей альтернативой космическим полетам, и вызывает аналогичные модификации нервно-мышечной системы и свойств мышечных волокон [32].

Испытуемые постоянно оставались в положении АНОГ, включая прием пищи и выделительные функции. Во время экспозиции на протяжении 24 ч испытуемые постоянно находились под контролем медицинского персонала, и дополни-

Таблица 1. Характеристика участников экспериментальной группы ($n = 6$)

Возраст	Рост, см		Масса, кг		Индекс массы тела, кг/м ²	
	до	после	до	после	до	после
$30.9 \pm \pm 2.5$	$179.1 \pm \pm 2.2$	$181.6 \pm \pm 0.2$	$77.6 \pm \pm 3.8$	$75.6 \pm \pm 3.2$	$24.23 \pm \pm 1.09$	$22.96 \pm \pm 1.0$

тельно проводился мониторинг поведения испытуемых. Обслуживающий медицинский персонал присутствовал при транспортировании испытуемого, при выполнении личной гигиены, включая прием пищи, медицинском обслуживании в пределах протокола.

Продолжительность АНОГ составляла 21 день.

Тестирующая процедура и измерения

1. Изокинетическое тестирование

Измерение изометрического суставного момента. Испытуемые выполняли ряд изометрических сокращений мышцами-разгибателями стопы на изокинетическом динамометре (*Biodex System 4 PRO™, Biodex Medical Systems Shirley, США*). Измерение изометрической силы сокращения ТМГ у всех испытуемых было выполнено на правой, “ведущей”, конечности. Испытуемый удобно располагался в положении “стоя на коленях” на специальном кресле изокинетического динамометра с фиксацией коленного сустава с углом 135° при нейтральном положении голеностопного сустава, создавая, таким образом, изометрический режим сокращения мышцы. Туловище и бедро испытуемого были относительно жестко прикреплены к спинке сиденья с помощью поясных и плечевых ремней для обеспечения постоянного положения и минимального перемещения. Латеральная лодыжка правой стопы была совмещена с осью вращения вала изокинетического динамометра. Стопу правой конечности относительно жестко фиксировали к специальной платформе измерительного приспособления динамометра для голеностопного сустава с помощью неэластичных ремней в виде *Velcro*, которые были прочно закреплены сзади и на нижней стороне платформы для предотвращения любого заметного подъема пятки во время выполнения максимального разгибания стопы. Если происходил подъем пятки или показатель суставного момента не возвращался к исходной величине, то протокол выполнения эксперимента останавливали и повторяли только после 3–5 мин отдыха. Испытуемые выполняли три произвольных максимальных изокинетических движения стопой из четырех подходов с угловой скоростью голеностопного сустава $0^\circ/\text{с}^{-1}$, и если третья попытка не превышала

первых двух более чем на 10%, то в этом случае было проведено дополнительное испытание. Между каждой попыткой был отдых не менее 2 мин.

При тестировании изометрического суставного момента, развиваемого мышцами-разгибателями стопы, каждого испытуемого инструктировали “*прикладывать максимальное усилие*” при каждом повторении и в каждом движении выполняемого теста. Суставной момент с поправкой на гравитацию в реальном времени отображался на экране компьютера. Во время тестирования испытуемому предоставляли биологическую обратную связь развиваемого усилия на мониторе компьютера, а также обеспечивали словесное поощрение во время выполнения усилия, а также между каждой попыткой. Наибольшее изометрическое значение произвольного суставного момента (пик момента) при $0^\circ/\text{с}^{-1}$ принимали за показатель МПС. Каждого испытуемого также просили поддерживать 1–2 с усилие в 80, 60, 40 и 20% от МПС при нейтральном положении голеностопного сустава. Испытуемым визуально предоставляли обратную связь развиваемого усилия на мониторе компьютера.

После АНОГ протокол тестирования был идентичным.

Измерение отношения изокинетического суставного момент-скорость. Тестирование мышц-разгибателей стопы выполняли в положении “*стоя на коленях*” на специальном кресле изокинетического динамометра, причем угол коленного и голеностопного сустава составлял $\sim 120^\circ$ и $\sim 90^\circ$, соответственно, а ось голеностопного сустава совпадала с осью вращения регистрирующего устройства динамометра. Диапазон движения в случае максимального разгибания голеностопного сустава составлял $\sim 25^\circ$ и $\sim 15^\circ$ в случае максимального тыльного сгибания стопы.

Для каждого испытуемого регистрировали пик концентрического изокинетического суставного момента, развиваемого при угловой скорости $0^\circ/\text{с}^{-1}$. Испытуемые были тщательно инструктированы выполнять каждое движение “*как можно быстрее и сильнее*”. Испытуемые выполняли две попытки из четырех повторений максимальных разгибаний стопы с угловой скоростью $0^\circ/\text{с}^{-1}$ и с интервалом отдыха между повторениями не менее 30 с [33].

Скоростно-силовые свойства мышц оценивали по времени нарастания изометрического произвольного напряжения от начала сокращения до достижения 25, 50 и 75% от максимального произвольного напряжения (относительные градиенты силы произвольного сокращения) [34, 35].

Дополнительно в кривой *суставной момент-скорость* рассчитывали следующие параметры: *динамические* — максимум взрывного изометри-

ческого усилия F_{max} ; импульс силы Δp ; значение силы, соответствующее стандартным отрезкам времени 50, 100, 150 и 200 мс от начала развиваемого усилия; *временные* — время достижения максимума изометрического усилия t_{max} ; время достижения 50% от максимума $t_{50\%}$. На основе указанных параметров оценивали общую способность к проявлению “*взрывного*” усилия $F_{\text{max}}/t_{\text{max}}$; градиент стартовой силы в изометрических условиях $50\% F_{\text{max}}/t_{50\%}$.

2. Мышечная архитектура

2.1. Ультразвуковое сканирование

Угловая позиция сустава и измерение суставного момента. Во время ультразвукового сканирования МИМ испытуемый в положении “*стоя на коленях*” удобно располагался в том же изометрическом динамометре, с теми же углами в коленном и голеностопном суставах, которые использовали для оценки силы мышц-разгибателей стопы. Измерения проводили на правой ноге при нейтральном положении голеностопного сустава. Каждый испытуемый выполнял ряд изометрических сокращений на изокинетическом динамометре при углах голеностопного сустава -15° (подошвенное сгибание), 0° (нейтральное положение голеностопного сустава; силовая платформа динамометра располагалась перпендикулярно к продольной оси голени), $+15^\circ$ и $+30^\circ$ (подошвенное разгибание). Положение тестируемой конечности было надежно закреплено в требуемой позиции посредством ремней велькро, которые предотвращали любой заметный подъем пятки во время подошвенного/тыльного сгибания стопы. Во время выполнения УЗИ испытуемых инструктировали “*максимально расслабить мышцу*”.

Мышечная структура МИМ, составляющая сложную ТМГ, была исследована в состоянии покоя и при усилии в условиях *in vivo* с использованием ультразвукового сканера *Edge (SonoSite, Inc., США)* в *B*-режиме линейным электронным датчиком 7.5 МГц и апертурой 60 мм. Продольные ультразвуковые изображения МИМ были получены на проксимальных уровнях 30% расстояния между подколенной складкой и центром боковой лодыжки, который соответствовал максимальной анатомической площади поперечного сечения мышцы [36]. На этом уровне поверхностно на коже крепили самоклеящуюся гиперэхогенную матерчатую полоску в качестве маркера, отображенного в виде затемненного изображения. При визуализации мышцы ультразвуковой датчик помещали над маркером. Датчик располагали продольно на голени, ориентируя его вдоль средне-сагиттальной плоскости мышцы и перпендикулярно коже. Однако из-за индивидуальных различий датчик иногда устанавливали немного

по диагонали к продольной линии мышцы. Для повышения надежности при повторных измерениях было зафиксировано местоположение датчика, которое воспроизводилось во время повторных измерений. Визуализацию МИМ выполняли после предварительного 20-минутного отдыха для уравнивания жидкостной среды организма [37, 38]. Для лучшей акустической связи и чтобы не травмировать кожную поверхность мышцы, сканирующую поверхность ультразвукового датчика покрывали водорастворимым гелем и датчик ориентировали вдоль середины сагиттальной оси мышцы. Ультразвуковые изображения были зафиксированы после того, как было скорректировано усиление глубины для оптимизации качества изображения. В состоянии покоя и во время сокращения датчик прочно удерживался на поверхности кожи в месте установки маркера, который являлся ориентиром положения датчика во время исследования.

В каждой угловой позиции голеностопного сустава было получено продольное ультразвуковое изображение МИМ. Во время сканирования применяли минимальное давление датчиком на кожные покровы, чтобы избежать давления на мышцу. Кроме того, во время измерений испытуемого инструктировали *“полностью расслабить мышцы конечности”*. Во время сокращений визуализация мышцы осуществлялась, когда достигалось плато заданного усилия. Все полученные УЗИ архивировали с формированием файла для дальнейшего анализа следующих параметров: длины и угла наклона волокон мышцы.

Измерение длины, угла наклона волокон и толщины мышцы. Длина и угол наклона волокон МИМ были измерены в условиях *in vivo* при помощи ультразвукового сканирования во время отдыха (пассивное состояние) и при развитии усилия, составляющего 100% МПС, 80, 60, 40 и 20% МПС при нейтральном положении голеностопного сустава (активное состояние).

Длину волокон (L_v) мышцы определяли как линию между местом прикрепления волокна у поверхностного апоневроза до места вхождения в глубокий апоневроз мышцы [24, 39–42] (рис. 1).

Угол наклона волокон (θ_v) определяли как линию, образованную точкой прикрепления волокна у поверхностного апоневроза и местом вхождения в глубокий апоневроз мышцы [27, 39, 41–43] (рис. 1).

Толщину мышцы (T_m) определяли при нейтральной анатомической позиции голеностопного сустава как расстояние между поверхностным и глубоким слоями апоневрозов.

Физиологическую площадь поперечного сечения (ФППС) МИМ в настоящем исследовании рассчитывали по формуле [44]:

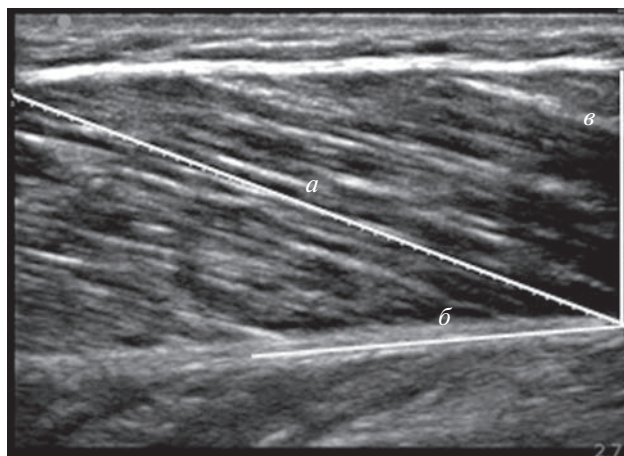


Рис. 1. Сакитальное ультразвуковое изображение медиальной головки икроножной мышцы.

Ультразвуковой датчик был помещен над мышцей на уровне расстояния 30% медиальной икроножной мышцы (МИМ) между подколенной складкой и центром боковой лодыжки. Длина волокна определялась как линия ультразвукового сигнала, проведенная параллельно волокну между глубоким и поверхностным апоневрозами. Угол наклона определялся как угол, образуемый ультразвуковым сигналом вдоль волокна между поверхностным и глубоким апоневрозами. Белые линии на ультразвуковом изображении указывают путь пучка (волокна) между поверхностными и глубокими апоневрозами: *a* — представляет длину волокна, *b* — угол наклона, *v* — толщину мышцы.

$$\text{ФППС-индекс} = T_m^2 / L_v, \quad (1)$$

где T_m — толщина мышцы, L_v — длина волокон.

Внутреннее укорочение волокон ($\Delta L_{\text{мышца}}$) при сокращении мышцы оценивали по следующей формуле [45]:

$$\Delta L_{\text{мышца}} = L_p \cos \theta_p - L_y \cos \theta_y, \quad (2)$$

где L_p и L_y — длина волокон в покое и активном состоянии (50% МПС); θ_p и θ_y — угол волокон в покое и активном состоянии, соответственно.

УЗИ выполнял один и тот же оператор. У каждого обследуемого измеряли параметры трех мышечных пучков, которые затем усредняли и использовали для дальнейшего анализа.

Статистика. При обработке полученных результатов исследования применяли общепринятые статистические методы. Данные представлены в виде средних значений и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Различия между показателями были проанализированы с использованием парного критерия *t*-Стьюдента. Процент изменения этих переменных при различных условиях был рассчитан как функция от исходной величины. Уровень статистической значимости был установлен на уровне 5%.

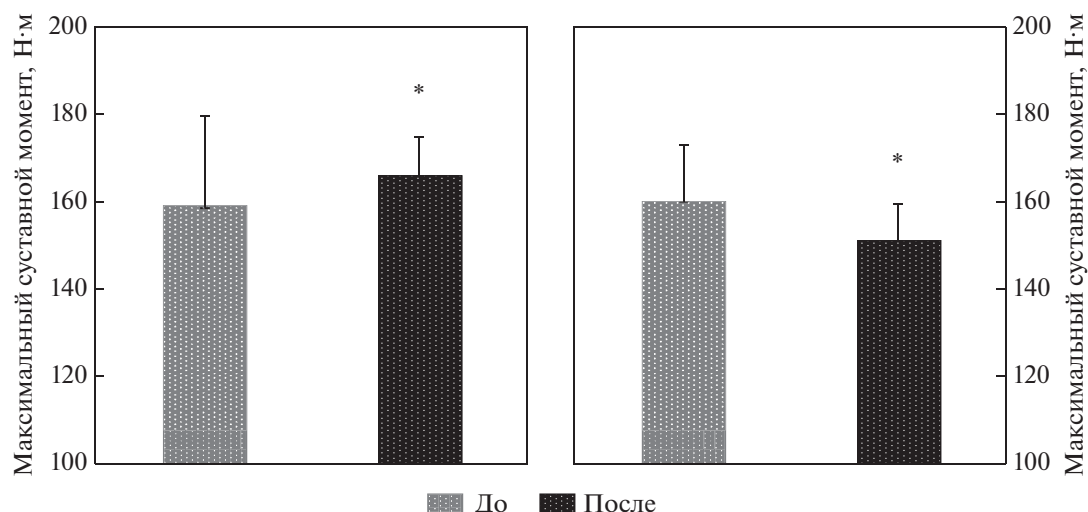


Рис. 2. Изменение максимального произвольного суставного момента (левая панель) и максимальной произвольной "взрывной" силы (правая панель) после 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

* — $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изменение антропометрических показателей

Пребывание в условиях постельного режима в течение 21 сут сопровождалось изменением морфологических особенностей тела испытуемых. Так, анализ данных изменения показателей физических характеристик испытуемых обнаружил увеличение длины тела с 179.1 ± 2.2 до 181.6 ± 2.2 см, что соответствует относительному изменению 1.4%, и незначительному снижению массы тела — с 77.6 ± 3.8 до 75.6 ± 3.2 кг, что соответствует относительному изменению 2.6% (табл. 1).

Изменение мышечной функции

Изменение мышечной силы. Сила сокращения мышц-разгибателей стопы после 21-суточной АНОГ увеличилась. Так, величина максимального суставного момента (или иначе МПС) в среднем увеличилась с 159.7 ± 19.9 до 166.3 ± 8.9 Н·м ($p < 0.05$) при угловой скорости $0^\circ/\text{с}^{-1}$, что соответствует относительному изменению 4.1% (рис. 2, левая панель).

Анализ результатов изменения МПС при быстрых "взрывных" сокращениях в изометрических усилиях обнаружил незначительные различия. Так, после 21-суточной разгрузки МПС уменьшилась со 160.3 ± 12.6 до 151.3 ± 7.9 Н (рис. 2, правая панель).

Анализ результатов изменения функций сила—скорость после разгрузки показал, что максимальные суставные моменты, развиваемые мышцами-разгибателями стопы при произвольных изометрических усилиях, были постоянно ниже

фоновых (рис. 2). Как следует из анализа графически представленных усредненных данных, скорость нарастания произвольного изометрического сокращения мышц-разгибателей стопы, или иначе градиент произвольного сокращения, снижается с самого начала развития сокращения, что видно по времени достижения относительного уровня напряжения (рис. 3). Максимальная величина dP/dt при выполнении произвольного задания "сократить максимально быстро и сильно" была постоянно больше после разгрузки (рис. 3, правая панель). Нормализованная (% от МПС) величина dP/dt после АНОГ увеличилась на 4.5%, указывая тем самым, что различия в скорости нарастания максимального произвольного изометрического сокращения, вероятно помимо различий в собственно-сократительных свойствах, определяются характером центрального управления при произвольном сокращении мышцы.

В табл. 2 представлены динамические и временные показатели скоростно-силовых свойств мышцы. Значения F , t и F/t зависят друг от друга. В большинстве случаев показатели F после разгрузки оказались значительно сниженными, что может указывать на увеличение значения t при выполнении заданного произвольного движения. Иначе говоря, "слабым" мышцам требуется больше времени, чтобы достичь максимальных величин силы.

Отношение $F_{\max}/t_{\max}$, или иначе градиент "взрывного" изометрического усилия, существенно зависит от F . После 21-суточной АНОГ способность к "взрывному" проявлению силы, которая в решающей мере определяет результат движения,

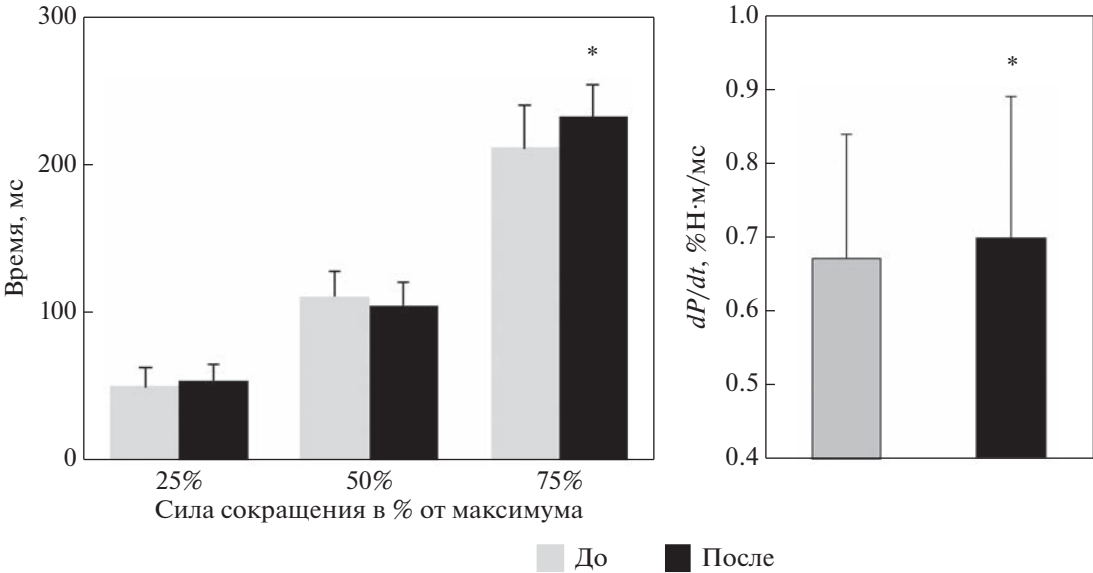


Рис. 3. Изменение отношения *сила—время*, выраженное в относительных величинах, при выполнении “взрывного” произвольного изометрического сокращения трехглавой мышцы голени (ТМГ) и максимальной скорости развития силы (левая панель) до и после 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ).
* — $p < 0.05$.

оказывается значительно сниженной. Последнее подтверждает снижение отношения $0.5\%F_{\max}/t_{\max}$, что отражает снижение градиента стартовой силы в изометрических условиях сокращения мышцы.

Сравнивая механические параметры мышечных сокращений в обеих ситуациях эксперимента, мы тем самым определяли, в какой мере результат движения зависит от градиента силы в условиях эксперимента. На рис. 4 показано влияние градиента силы на кинетику развития механических параметров произвольных изометрических усилий, проявляемых испытуемыми до и после разгрузки мышечного аппарата. До разгрузки испытуемые характеризуются большой силой и относительно низким градиентом и, наоборот, после разгрузки отмечается увеличение градиента силы и снижение максимальной силы. Это указывает на то, что разгрузка существенно снижает степень использования силовых возможностей в кратковременных движениях. Конечный результат движения определяется в данном случае не мгновенным значением силы, а ее импульсом, т.е. площадью под кривой развития силы (заштрихованная область на рис. 4). После разгрузки при выполнении кратковременных движений градиент силы становится более важным, чем уровень максимальной силы.

Таким образом, при движениях, когда влияние гравитации устранено, показатели F и динамического градиента силы (отношение $F_{\max}/t_{\max}$), зарегистрированного в динамическом режиме оказывают влияние на результат движения лишь на на-

чальных участках траектории кривой *сила—время*. Так, время достижения первых 50% максимума ($t_{50\%}$) после разгрузки увеличилось на 2.3%.

Таблица 2. Характеристика динамических и временных показателей “взрывной” силы у мужчин до и после разгрузки мышечного аппарата

Показатель	Эксперимент			
	до		после	
	М	$\bar{x}$	М	$\bar{x}$
$F_{\max}$, Н	160.3	12.6	151.3*	7.9
$50\%F_{\max}$, Н	80.2	6.3	75.7	3.9
$F_{50\text{ мс}}$, Н	38.9	9.8	42.9*	10.1
$F_{100\text{ мс}}$, Н	77.2	10.0	79.3	10.1
$F_{150\text{ мс}}$, Н	106.0	11.7	102.2	8.5
$F_{200\text{ мс}}$, Н	124.6	13.2	116.8*	8.0
$t_{\max}$, мс	438.0	48.3	448.0*	51.2
$t_{50\%}$, мс	219.0	24.2	224.0*	25.6
$I \frac{F_{\max}}{t_{\max}}$, $\frac{\text{Н}}{\text{мс}}$	390.0	10.0	360.0*	4.0
$I_{50\%} \frac{0.5F_{\max}}{t_{50}}$, $\frac{\text{Н}}{\text{мс}}$	200.0	3.0	180.0*	2.0

Примечание: * — $p < 0.05$.

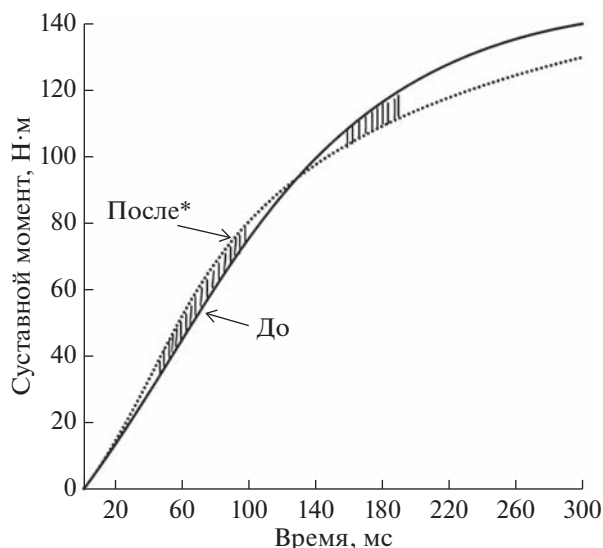


Рис. 4. Изменение отношения сила–время на ранних этапах развития “взрывного” произвольного изометрического сокращения трехглавой мышцы голени (ТМГ) до и после 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

Изменение архитектуры мышц

1. Архитектурный профиль вдоль мышцы

Для шести испытуемых были проанализированы Θ_v и L_v МИМ. Десять изображений L_v и T_m были получены в условиях покоя и во время МПС. У всех испытуемых была обнаружена разница между условиями покоя и во время развития МПС в Θ_v , L_v и T_m при нейтральном положении голеностопного сустава (табл. 3). Анализ результатов изменения параметров архитектуры МИМ в ответ на разгрузку в условиях покоя обнаружил уменьшение L_v (в среднем на 86.1%), тогда как Θ_v и T_m практически не изменились по сравнению с исходной величиной. Архитектурные характеристики (Θ_v и L_v) МИМ во время выполнения МПС зависели от разгрузки. Так, L_v уменьшилась в большей степени, чем Θ_v и T_m , которые значительно не изменились (табл. 3). Сравнительный анализ архитектурных характеристик МИМ после разгрузки в условиях покоя и при выполне-

Таблица 3. Архитектура медиальной икроножной мышцы (МИМ)

Характеристики		Θ_v , град	L_v , мм	T_m , мм
Покой	До	22.9 ± 3.0	36.0 ± 3.0	12.8 ± 1.0
	После	22.8 ± 2.5	$31.0 \pm 2.1^*$	12.6 ± 1.3
МПС	До	52.4 ± 1.9	22.0 ± 2.2	17.9 ± 1.2
	После	$46.9 \pm 3.3^*$	21.0 ± 2.5	13.0 ± 1.6

Примечание: МПС — максимальное произвольное сокращение.
* — $p < 0.05$.

нии МПС показал, что изменения Θ_v были постоянно меньшими по сравнению с L_v .

2. Архитектурные характеристики в состоянии покоя

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ в покое. В условиях покоя T_m МИМ (~13 мм) существенно не менялась в ответ на изменения в длине мышцы, следующей из различного угла голеностопного сустава (рис. 5, средняя панель).

В состоянии покоя Θ_v и L_v МИМ были зависимыми от положения угла голеностопного сустава (рис. 5, левая панель). Анализ результатов показал, что когда угол голеностопного сустава увеличивался от -15° до $+30^\circ$, Θ_v увеличился от $22.7^\circ \pm 1.9^\circ$ до $27.1^\circ \pm 1.3^\circ$ (19.4%, $p < 0.05$). Увеличение Θ_v сопровождалось снижением L_v от 32.1 ± 1.2 до 27.1 ± 2.1 мм (15.6%, $p < 0.05$) и когда Θ_v нанесли на график относительно L_v , то можно заметить, что увеличение Θ_v компенсируется сопутствующим уменьшением L_v (рис. 5, правая панель).

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ после АНОГ. В покое T_m МИМ (~13 мм) существенно не менялась в ответ на изменения в длине мышцы, следующей из различного угла голеностопного сустава (рис. 5, левая панель). В состоянии покоя Θ_v и L_v МИМ были зависимыми от угла голеностопного сустава. В мышце, поскольку угол голеностопного сустава увеличивался от -15° до $+30^\circ$, Θ_v увеличился от $22.4^\circ \pm 1.0^\circ$ до $28.5^\circ \pm 1.9^\circ$ (27.3%, $p < 0.05$), а L_v уменьшилась от 33.1 ± 1.2 до 27.1 ± 2.1 мм (18.2%, $p < 0.05$).

3. Архитектурные характеристики во время МПС

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ в покое. Во время развития МПС при нейтральном положении угла голеностопного сустава не было значительных изменений в расстоянии между апоневрозами в исследуемой области МИМ (рис. 5, средняя панель). Средние значения Θ_v , L_v и T_m в состоянии покоя и при МПС представлены в табл. 3. Анализ внутригрупповых данных показал, что при сравнении Θ_v и L_v при МПС с периодом покоя при нейтральном положении угла голеностопного сустава, Θ_v был постоянно большим, а L_v меньшей в МИМ. При переходе от покоя до МПС Θ_v в среднем увеличивался от $23^\circ \pm 3^\circ$ до $53^\circ \pm 2^\circ$ (130%; $p < 0.01$), а L_v уменьшалась от 36.2 ± 3.1 до 22.0 ± 3.1 мм (39%; $p < 0.05$) по сравнению с покоем (рис. 5, средняя панель). Индекс ФППС незначительно уменьшился на 6.3%.

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ после АНОГ. Во время развития МПС при нейтральном положении угла голеностопного сустава

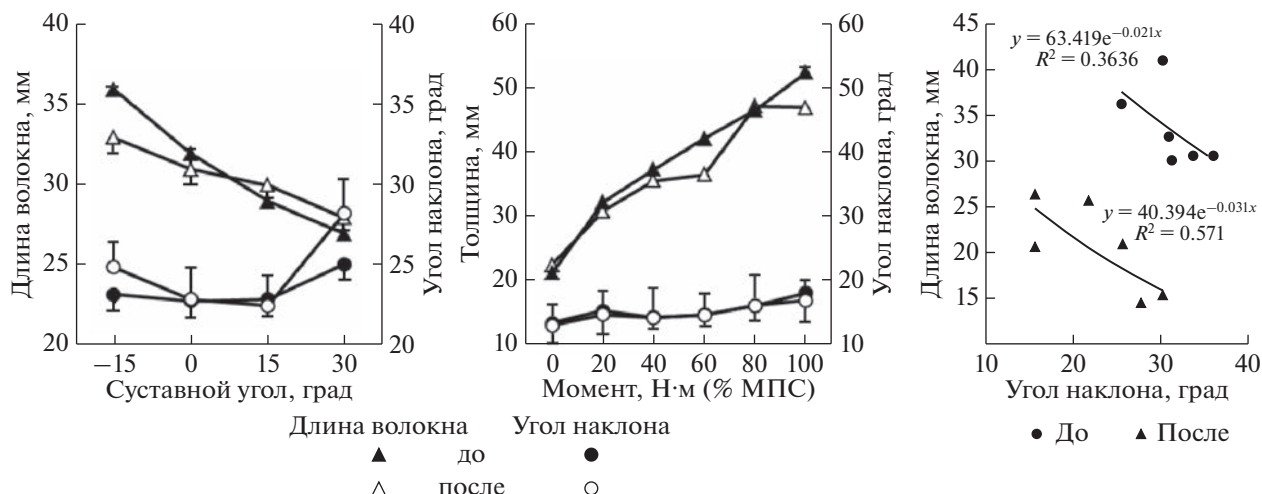


Рис. 5. Архитектура медиальной икроножной мышцы (МИМ) в зависимости от угла голеностопного сустава в покое. Изменения длины и угла наклона волокон в покое как функция угла голеностопного сустава (левая панель), во время выполнения градуированного изометрического подошвенного сгибания при нейтральном положении голеностопного сустава (средняя панель) и соотношения длина и угол наклона волокон (правая панель) после 21-суточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

ва T_m МИМ (~17 мм) значительно не отличалась от величины покоя (рис. 5, средняя панель). Сравнивая МПС с периодом покоя при нейтральном положении угла голеностопного сустава в мышце Θ_v был больше и L_v меньше. В МИМ Θ_v во время развития МПС был увеличен на 22° – 47° (113.6%; $p < 0.01$), а L_v была уменьшена от 31.3 ± 1.0 до 21.2 ± 1.1 мм (32.2%, $p < 0.01$) по сравнению с покоем. Когда был рассчитан индекс ФППС МИМ, используя L_v и T_m , то при увеличении угла голеностопного сустава с 90° до 130° , отмечается увеличение на 18% (от 0.45 до 0.53; $p < 0.05$).

4. Архитектурные характеристики при градуированной изометрической силе

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ в покое. Во время выполнения градуируемой изометрической силы из состояния покоя до 100% МПС при нейтральном положении угла голеностопного сустава, T_m МИМ оставалась постоянной (несущественное различие) (рис. 5, правая панель). Θ_v увеличился, а L_v уменьшилась как функция интенсивности сокращения мышцы. Θ_v в МИМ постепенно увеличился от $32.1^\circ \pm 3.1^\circ$ до $46.5^\circ \pm 4.9^\circ$ (44.8%, $p < 0.01$), а L_v постепенно уменьшилась от 27.2 ± 2.1 до 23.4 ± 2.1 мм (14.8%, $p < 0.01$).

Влияние суставного угла на архитектуру МИМ после АНОГ. Во время выполнения градуируемой изометрической силы от состояния покоя до 100% МПС при нейтральном положении угла голеностопного сустава, T_m МИМ оставалась

постоянной (несущественное различие) (рис. 5, правая панель). Θ_v увеличивался, а L_v линейно уменьшалась как функция интенсивности сокращения мышцы. Θ_v в МИМ постепенно увеличивался от $30.7^\circ \pm 3.1^\circ$ до $47.1^\circ \pm 2.4^\circ$ (53.4%, $p < 0.01$), а L_v постепенно уменьшалась от 23.2 ± 2.1 до 20.3 ± 2.1 мм (13%, $p < 0.01$).

5. Степень внутреннего укорочения волокон во время сокращения

Более короткие L_v и более крутые Θ_v в активном состоянии по сравнению с пассивным состоянием показывают внутреннее укорочение (ΔL_m) волокон за счет сокращения. В мышце ΔL_m было больше, когда длина волокна была больше (табл. 4). Так, до разгрузки для МИМ при L_v 25 мм ΔL_m была 36 мм, а при L_v 41 мм ΔL_m была 40 мм. После 21-суточной АНОГ эти показатели составили 36–35 и 26–22 мм, соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование планировалось как исследование степени адаптации сократительных

Таблица 4. Степень укорочения волокон

Медиальная икроножная мышца			
до		после	
L_v	ΔL_m	L_v	ΔL_m
24.7	21.7	36.1	34.7
40.6	39.6	25.5	21.9

функций мышц-разгибателей стопы (ТМГ) и внутренней архитектуры МИМ, как одной из трех головок сложной ТМГ, которая вносит вклад в генерацию МПС, к 21-суточной разгрузке (АНОГ) у группы здоровых молодых мужчин. Основные результаты показывают, что предшествующая разгрузка привела к изменению сократительных свойств мышц и архитектуры мышцы. Это первое исследование, которое описывает архитектуру МИМ у человека в условиях *in vivo* в покое и во время изометрического подошвенного сгибания до полного сократительного состояния (МПС) после 21-суточного постельного режима. Исследование показало реконструирование архитектуры одной из основных локомоторных мышц, вызванное разгрузкой. Основные результаты настоящего исследования состоят в том, что, во-первых, архитектура МИМ (длина, наклон волокон) изменяется в ответ на изменение положения голеностопного сустава и развиваемого усилия. Во-вторых, вопреки ожиданиям, изометрическая МПС мышц-разгибателей стопы после 21-суточного постельного режима не только не уменьшилась, а даже увеличилась. Хорошо известно, что длительная механическая разгрузка мышц приводит к значительной дезадаптации опорно-двигательного аппарата [46]. Однако в настоящем исследовании изменения в максимальной активации мышц-разгибателей стопы кажутся в разногласии с вышеупомянутыми парадигмами неупотребления.

Изменения в сократительных функциях. Настоящее исследование демонстрирует, что разгрузка мышечного аппарата в условиях 21-суточного постельного режима сопровождалась увеличением максимального суставного момента. Хотя в литературе часто сообщается, что во время максимального подошвенного усилия отмечается коактивация мышц-антагонистов подошвенного сгибания, что должно существенно оказывать влияние на регистрируемый произвольный суставной момент [47, 48]. Действительно, как ранее было показано, при произвольном сокращении в случае активации большего количества мышц, как в настоящем исследовании, при использовании изокинетической динамометрии, повышается активация мышц-антагонистов [49] и снижается эфферентный вклад в активацию мышц [49–51], что снижает степень использования, как силовых, так и скоростно-силовых возможностей мышечного аппарата [4, 50, 51]. Тем не менее, в настоящем исследовании мы отмечаем повышение МПС. Похоже, что увеличение МПС в нашем исследовании было в значительной степени связано с усиленной активацией мышц-агонистов движения. Последнее, по-видимому, может быть достигнуто за счет увеличения возбуждающего эфферентного входа в пул мотонейронов мышц-агонистов произвольного движения, которое

приведет к увеличению начальной частоты импульсации и соответственно более высокой скорости рекрутирования двигательных единиц [52]. Ранее выполненные исследования показали, что при разгрузке, несмотря на снижение активации мышцы, отмечается увеличение рефлекторной возбудимости [53, 54], предполагая тем самым, что разгрузка вызывает пластические изменения нервной функции на уровне спинного мозга [55]. Увеличение возбудимости спинальных мотонейронов в условиях покоя при неупотреблении наблюдалось, как у человека, так и в моделях на животных, и ряд авторов приписывают обычно это снижению пресинаптического торможения афферентов I-а и/или увеличением возбудимости мотонейронов [56–58]. Снижение пресинаптического торможения спинальных мотонейронов и/или подавление постсинаптических тормозных путей могут предопределять в целом наблюдаемое увеличение скорости развития силы [59–61]. Повышение возбудимости спинальных мотонейронов возможно связано со снижением порогов рекрутирования двигательных единиц (ДЕ) и увеличением величины эфферентного нервного импульса к активным мышечным волокнам [62]. Более того, как было отмечено ранее, снижение нагрузки сопровождается изменением порядка рекрутирования ДЕ во время изометрических сокращений, облегчая, таким образом, рекрутирование больших ДЕ, которые демонстрируют самую высокую скорость развития силы [52, 61].

Скорость нарастания произвольной силы является важной мерой, отражающей способность быстро генерировать мышечную силу [63], и является важным фактором, определяющим нервно-мышечную активность при выполнении “взрывных” движений [14, 64, 65]. Градиент силы, оцениваемый по “относительным” показателям, согласно нашим данным, мало изменяется в результате 21-суточного постельного режима с тенденцией к замедлению. Однако, исходя из посылки, что в настоящем исследовании разгрузка сопровождается увеличением мышечной силы, то “относительным” показателям (% МПС) соответствуют большие по величине уровни изометрического произвольного напряжения и, следовательно, время достижения этого уровня напряжения должно увеличиться, особенно при достижении пика усилия.

Вместе с тем отмечается увеличение скорости нарастания мышечной силы при выполнении изометрических произвольных “взрывных” сокращений в начальной фазе сокращений (<100 мс). Это первое исследование, показывающее различия в скорости развития произвольной силы в течение первых 50 мс начала развития усилия. Нам неизвестны какие-либо предыдущие исследования, в которых бы сравнивали влияние разгрузки мышечного аппарата на скорость развития силы в

первые 50 мс начала усилия. Полученные результаты показывают, что 21-суточный постельный режим вызывает повышение МПС и различную степень адаптации сократительных свойств на ранних и поздних фазах быстрых произвольных “взрывных” мышечных сокращений.

Увеличение максимального произвольного градиента F_{50} , по-видимому, в первую очередь связано с усилением нервной активности мышц-агонистов движения, в то время как увеличение произвольного F_{100} и F_{150} , вероятно, связано с пропорциональным увеличением МПС [66]. Увеличение ранней производительности градиента силы может быть связано с нервной активностью (частотой импульсации и рекрутированием ДЕ) и сократительными свойствами ДЕ (силой сокращения) [67]. Это означает, что характеристики этих параметров ограничивают возможности мышц. Одним из этих ограничений является способность генерировать максимальную скорость развития силы, обычно характеризуемую как “взрывная” сила. Для достижения максимальной скорости развития силы необходима высокая частота импульсации моторных нейронов и быстрое рекрутирование ДЕ. Отмечалась положительная связь между повышением возбудимости спинальных мотонейронов и скоростью развития силы мышцы, измеренной во время произвольных усилий при подошвенных сгибаниях [11]. Действительно, как было показано ранее, максимальная скорость развития силы сокращения регистрируется только при применении очень высокой частоты электрической стимуляции мышц [68–72]. Различное поведение мотонейронов после разгрузки во время сокращения может быть связано с разным влиянием разгрузки на афферентные и супраспинальные входы. Например, во время быстрых изометрических сокращений мотонейроны начинают разряжаться с высокой частотой, что и предопределяет высокую скорость развития усилия [73]. Увеличение градиента силы может быть обусловлено в основном увеличением силы супраспинального входа, которая может измениться после разгрузки. Таким образом, полученные результаты настоящей работы позволяют предположить, что разгрузка мышечного аппарата в виде 21-суточного постельного режима облегчает рекрутирование ДЕ. Последнее подтверждается результатами работы [74], где авторы отмечают повышенную возбудимость пула спинальных мотонейронов до 30 сут в условиях 120-суточной АНОГ.

Более того, считается, что на производство произвольной “взрывной” силы влияют не только нервные и механические факторы, но и архитектурные параметры, такие как длина и угол наклона мышечных волокон, а также жесткость мышечно-сухожильного комплекса [63, 75, 76]. По-

казатели сократительной функции представляют собой сумму различных скелетно-мышечных факторов, включая размер мышц, архитектуру, что, таким образом, позволяет делать вывод о важности этих конкретных факторов для генерации “взрывной” силы.

Последствия разгрузки на архитектуру мышц. Архитектура мышц является основным механическим фактором, определяющим максимальную силу и скорость сокращения мышц [77, 78]. Результаты настоящего исследования, полученные в условиях *in vivo*, указывают, что архитектура МИМ резко изменяется и как функция угла голеностопного сустава в покое и как функция, развиваемой силы во время изометрических сокращений при установленном суставном угле. В покое, при изменении угла в голеностопном суставе от -15° до $+30^\circ$, Θ_v МИМ увеличился от 15.8° до 27.7° , L_v уменьшилась от 57.0 до 34.0 мм без существенного изменения в расстоянии между апоневрозами.

Уменьшение L_v и увеличение Θ_v с увеличивающейся длиной мышцы может быть приписано “слабостью” характеристик этой структуры [13]. В настоящем исследовании уменьшение L_v встречающееся при изменении угла голеностопного сустава от -15° до $+30^\circ$ при пассивном подошвенном сгибании, предполагает, что волокна МИМ стали прогрессивно “слабыми” с увеличивающимися углами в голеностопном суставе после 21-суточной разгрузки. Полученные данные настоящего исследования хорошо согласуются с ранее выполненными исследованиями [79]. Показано, с использованием ультразвуковой визуализации *m. vastus lateralis* у человека, что слабые (ненатянутые) волокна мышцы в покое являются функцией угла сустава. Эти авторы заметили, что когда колено полностью разогнуто (180°), то волокна *m. vastus lateralis* заметно расслаблены, поскольку они уменьшаются в длину примерно на 35% при сокращении 10% от МПС. Однако, когда угол коленного сустава составляет 110° от полного разгибания, то мышечные волокна растягиваются и их длина уменьшается примерно на 8% при сокращении 10% от МПС. Полученные данные настоящего исследования согласуются, во-первых, с предположениями *C. Gans* и *W.J. Bock* [25], согласно которым, “*утолщение перистости расположенных волокон компенсируется изменением угла наклона волокон во время сокращения; таким образом, точки начала и прикрепления мышцы остаются параллельными и равноудаленными*”. Во-вторых, эти результаты указывают, что L_v и Θ_v МИМ у человека не могут оставаться постоянными при изменяющейся длине мышцы, что согласуется с данными, полученными ранее [13, 29, 80, 81]. Особенно примечательно наблюдение, состоящее в том, что после разгрузки во время разви-

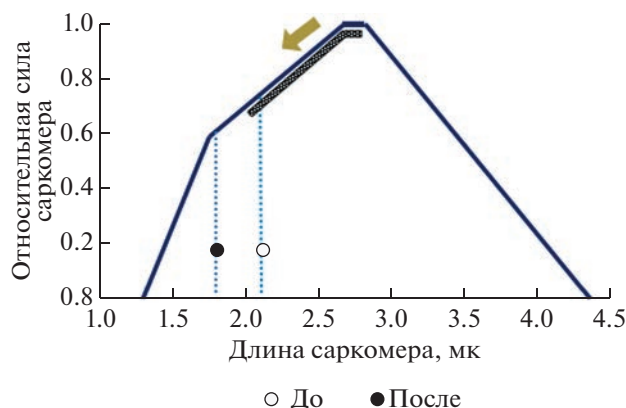


Рис. 6. Расчетные длины саркомеров медиальной икроножной мышцы (МИМ), которые были оценены путем деления длины волокна на среднее количество саркомеров в серии волокна [84] и наложены на соотношение *сила—длина* для мышц человека, полученное на основе данных [88].

Точки пересечения зависимости соотношения *сила—длина* и вертикальные линии показывают потенциал саркомера, генерирующий силу, на каждой длине. Заштрихованная линия над восходящей частью и участком плато кривой *сила—длина* представляет рабочий диапазон саркомеров МИМ в данном исследовании, предполагая, что оптимальные углы голеностопного сустава для создания силы соответствуют длине саркомера 2.6 мк.

тия МПС при нейтральном положении угла голеностопного сустава Θ_v МИМ увеличился от $23^\circ \pm 3^\circ$ до $53^\circ \pm 2^\circ$ (129%; $p < 0.01$), а L_v уменьшилась от 36 ± 3 до 22 ± 3 мм (39%; $p < 0.05$) и, как следствие, индекс ФППС увеличился на 18%. Потенциал мышцы в основном определяется ФППС [36], оцененной в настоящем исследовании соотношением между квадратом T_m и L_v МИМ [44]. Индекс ФППС является той переменной величиной, которая высоко коррелирует с пиковой мощностью мышц, что подтверждается данными и корреляциями, о которых сообщалось ранее [82].

Настоящее исследование показало, что в условиях полного (100%) сокращения, увеличение Θ_v и уменьшение L_v МИМ, принимая во внимание незначительное изменение в объеме мышцы, приводит к увеличению индекса ФППС. Изучение показало, что в покое, индекс ФППС значительно увеличивается с увеличением суставного угла.

Изменения архитектуры МИМ после разгрузки мышечного аппарата, подтверждены ранее выполненными исследованиями [40–43, 83]. После разгрузки длина и угол наклона волокон были уменьшены, что предполагает потерю не только последовательно, но и параллельно расположенных саркомеров, соответственно. Это наблюдение согласуется с предыдущими результатами [84]. Потеря последовательно расположенных сарко-

меров в цепи подразумевала бы, что рабочий диапазон каждого саркомера становится слишком большим. Когда рабочий диапазон каждого саркомера становится больше $3.65 \mu\text{м}$, то актин и миозин не могут взаимодействовать [85]. Это, вероятно, будет иметь значения и на отношениях *длина—сила* и *скорость—сила*. Уменьшение длины волокон мышцы приведет к изменению длины, при которой саркомер будет работать при любой мышечно-сухожильной длине мышцы [86]. Это может привести к тому, что саркомеры будут работать на больших длинах, чем раньше, что приведет к изменению характеристической кривой *длина—напряжение*, и сдвиг отношения от их оптимальной длины в зоне отношения *длина—напряжение*, что приведет к уменьшению активного напряжения для этих саркомеров, и таким образом, сила сокращения мышцы будет снижена. Различия в длине волокон после разгрузки может указывать о различиях в длине саркомеров, расположенных последовательно внутри волокна. Как известно, длина саркомера является основным фактором, определяющим потенциал мышцы [84], то снижение длины саркомера может указывать на снижение силового потенциала мышцы.

Для оценки длины саркомера в настоящем исследовании мы разделили длину волокна на количество саркомеров (17.600), последовательно соединенных в волокне МИМ [87] и результат наложили на соотношение *сила—длина* саркомера мышц человека [88] (рис. 6). Длины саркомеров достигали восходящей части в характеристической кривой *сила—длина*, и саркомеры в состоянии покоя имели больший силовой потенциал, чем после разгрузки.

После разгрузки толщина МИМ практически не изменилась, что возможно позволяет сохранить больший потенциал мощности этой мышцы, которая в основном определяется ФППС [36], оцениваемая в настоящем исследовании соотношением между квадратом толщины мышцы и длиной волокна [44]. Индекс ФППС является той переменной величиной, которая высоко коррелирует с пиковой мощностью мышц [82]. Насколько нам известно, это первое исследование, которое показывает низкую взаимосвязь между переменными, характеризующими внутреннюю архитектуру мышцы — индексом ФППС и углом наклона волокон (рис. 7). Связь между размером мышц и углом наклона была продемонстрирована в различных исследованиях [89–91]. Углы наклона МИМ до разгрузки увеличивались сильнее с наибольшим индексом ФППС, в то время как после разгрузки углы наклона МИМ показывали иную тенденцию: меньшее увеличение по мере возрастания индекса ФППС. Такой нелинейный подход, вероятно, можно было бы объяснить биологической значимостью для людей с экстре-

малыми значениями этих параметров в их повседневной деятельности, учитывая, тем более, тот факт, что участники настоящего исследования имели относительно высокий статус физической активности и, соответственно, высокую способность в генерировании силы и более высокую способность в проявлении “взрывной” силы. Последнее подтверждает мнение о том, что нервный драйв крайне важен для производства “взрывной” силы и, особенно, на ранней стадии развития силы. Действительно, отмечается более высокая способность к “взрывной” силе у людей, занимающихся тренировкой, требующей проявления “взрывной” силы. Отмечается большая синхронизация начала ЭМГ-активации и уровня активации мышц-агонистов в течение первых 50 мс взрывных произвольных сокращений, оцениваемой с помощью поверхностной ЭМГ [64, 92–94]. Более того, учитывая, что участники текущего исследования имели относительно высокий статус физической активности, то высокая способность к “взрывной” силе могла быть в значительной степени приобретенной в результате систематических тренировок или генетически врожденной.

Основными ограничениями настоящего исследования являются, во-первых, что измерения проводились только в одной области всей МИМ, а как недавно было продемонстрировано, что характеристики отдельной области мышцы не обязательно должны отражать архитектуру всей мышцы целиком [48]; и, во-вторых, недавние исследования показали, что механические характеристики мышечно-сухожильного комплекса также играют значительную роль в различиях в генерации силы [95–97], и эти параметры не контролировались в настоящем исследовании. Более того, если учитывать положение испытуемого на кровати “лежа на спине”, когда нога в коленном суставе 180° (полное разгибание), то такое положение создает голеностопному суставу немного подошвенно-согнутую позицию, то такое состояние можно ассоциировать с физиологическим укорочением, и можно предположить, что общее число последовательно расположенных саркомеров было снижено [98]. Это, возможно, и способствовало уменьшению толщины мышцы и длины волокон. Следует отметить, что изменение положения сегментов тела у человека при разгрузке подтверждается ранее полученными данными [99], что предполагает изменение положения и голеностопного сустава, приводящие к изменению длины мышц-разгибателей стопы. В настоящем исследовании такой вынужденный стимул физиологического укорочения мышцы, возможно, был достаточным, чтобы внести вклад в уменьшении длины мышечных волокон и толщины мышцы.

Таким образом, морфологические характеристики мышц могли бы объяснить, по крайней мере, частично, различия в сократительных свой-

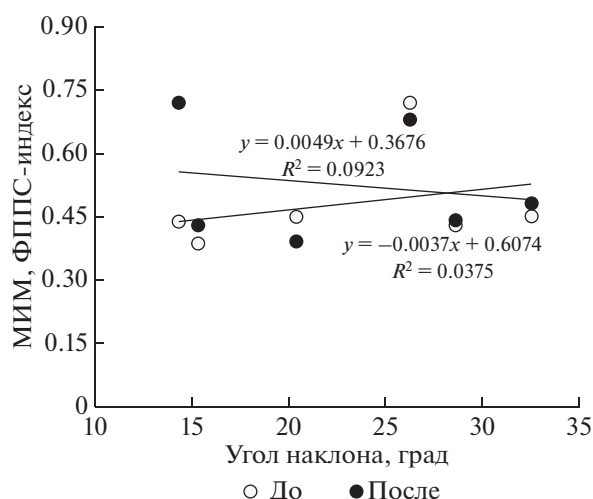


Рис. 7. Взаимосвязь между индексом физиологической площади поперечного сечения (ФППС) и углом наклона волокон медиальной икроножной мышцы (МИМ) в двух условиях исследования.

ствах, обнаруженных в настоящем исследовании, поскольку на икроножные мышцы приходится 38% общего генерируемого суставного момента голеностопного сустава во время максимального произвольного сокращения [100].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это первое исследование, в котором описаны непрерывные изменения длины и угла наклона волокон МИМ у человека при изменении положения угла голеностопного сустава, как в покое, так и во время градуированных произвольных изометрических сокращений при интенсивностях до 100% МПС после разгрузки мышечного аппарата. Эти результаты имеют отношение к изучению механики активной мышцы, поскольку изменения угла наклона мышц должны учитываться, когда необходимо оценить отдельно мышечную силу, либо определить плечо, при котором развивается данная сила, генерируемая мышцей. Есть надежда, что эти результаты окажутся полезными для будущих исследований активной силы и изменений в механике мышц в условиях разгрузки.

Таким образом, был описан характер укорочения длины и угла наклона волокон в условиях разгрузки мышечного аппарата во время выполнения разных протоколов изометрических сокращений. Эти данные представляют большой интерес для понимания способности мышечно-сухожильного сокращения. Полученные данные настоящего исследования показывают, что разгрузка мышечного аппарата (в виде 21-суточной АНОГ) может вызвать увеличение сократительных функций мышц (МПС и максимальный ди-

намический градиент произвольной силы), сопровождающееся изменениями внутренней архитектуры (длины и угла наклона волокон) исследуемой мышцы. Изменение длины и угла наклона волокон могло бы быть связано с изменением упругих, эластических, характеристик сухожилий и апоневрозов. Эти результаты указывают, что вызванные условиями эксперимента изменения в архитектуре (длины и угла наклона волокон) мышцы в некоторых ситуациях (когда также вызываются сдвиги в кривой *сила—длина* и/или когда тестируется скорость развития силы на восходящей части кривой *сила—длина*) может существовать конфликт влияния этих факторов на скорость развития силы, измеренной *in vivo* при определенных углах суставов и, особенно в самой начальной фазе развития сокращения [74]. Это может быть связано с тем, что, во-первых, суставы человека обычно окружают несколько мышц, в связи с чем невозможно получить точное представление о длине волокон в этих сложных мышечных группах, и, во-вторых, требуется некоторая форма вмешательства для изменения длины волокна, которое одновременно не приводит к существенным изменениям других параметров, например скорость мышечной активации [74]. Таким образом, остается вопрос, действительно ли длина волокон и скорость развития силы тесно связаны между собой и, особенно на поздней фазе кривой развития *сила—время* (100–250 мс).

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ № 19-15-00435П.

Благодарности. Авторы выражают благодарность всем добровольцам исследования за их приверженность и активное участие в исследовании, медицинскому и инженерному персоналу за вклад в организацию исследования и многим неназванным коллегам за помощь в проведении исследования, а также приносят глубокую признательность А. Шпакову за организацию данного эксперимента.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sibonga J.D., Cavanagh P.R., Lang Th.F. et al. Adaptation of the Skeletal System During Long-Duration Spaceflight // *Clinic. Rev. Bone Miner. Metab.* 2007. V. 5. P. 249.
2. Ploutz-Snyder L., Ryder J., English K. et al. NASA evidence report: risk of impaired performance due to reduced muscle mass, strength, and endurance. 2015. National Aeronautics and Space Administration Lyndon B. Johnson Space Center Houston, Texas, HRP 47072.
3. Petersen N., Lambrecht G., Scott J. et al. Postflight reconditioning for European Astronauts — A case report of recovery after six months in space // *Musculoskelet. Sci. Pract.* 2017. V. 27. P. S23.
4. Gopalakrishnan R., Gencenc K.O., Rice A.J. et al. Muscle volume, strength, endurance, and exercise loads during 6-month missions in space // *Aviat. Space Environ. Med.* 2010. V. 81. № 2. P. 91.
5. Koryak Yu.A. Isokinetic force and work capacity after long-duration Space Station Mir and short-term International Space Station missions // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2020. V. 91. № 5. P. 422.
6. Akima H., Foley J.M., Prior B.M. et al. Vastus lateralis fatigue alters recruitment of musculus quadriceps femoris in humans // *J. Appl. Physiol.* 2002. V. 92. № 2. P. 679.
7. Alkner B.A., Tesch P.A. Knee extensor and plantar flexor muscle size and function following 90 days of bed rest with or without resistance exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. V. 93. № 3. P. 294.
8. Loram I.D., Maganaris C.N., Lakie M. Paradoxical muscle movement in human standing // *J. Physiol.* 2004. V. 556. Pt. 3. P. 683.
9. Stapley P., Pozzo T., Grishin A., Papaxanthis C. Investigating centre of mass stabilisation as the goal of posture and movement coordination during human whole body reaching // *Biol. Cybern.* 2000. V. 82. № 2. P. 161.
10. Sarabon N., Stefan L., Jan C. et al. Strength training in elderly people improves static balance: a randomized controlled trial // *Eur. J. Transl. Myol. Basic Appl. Myol.* 2013. V. 23. № 3. P. 85.
11. Friedrich J.A., Brand R.A. Muscle fiber architecture in the human lower limb // *J. Biotech.* 1990. V. 23. № 1. P. 91.
12. Wickiewicz T.L., Roy R.R., Powell P.L., Edgerton V.R. Muscle architecture of the human lower limb // *Clin. Orthop.* 1983. V. 179. P. 275.
13. Huijing P.A., Woittiez R.D. Length range, morphology and mechanical behaviour of rat gastrocnemius during isometric contraction at the level of the muscle tendon complex // *Netherl. J. Zoology.* 1982. V. 35. P. 505.
14. Huijing P.A. Architecture of the human gastrocnemius muscle and some functional consequences // *Acta Anat.* 1985. V. 123. № 2. P. 101.
15. LeBlanc A., Lin C., Shackelford L. et al. Muscle volume, MRI relaxation times (T2), and body composition after spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 89. № 6. P. 2158.

16. *Rugg S.G., Gregor R.J., Mandelbaum B.R., Chiu L.* In vivo moment arm calculation at the ankle using magnetic resonance imaging (MRI) // *J. Biomech.* 1990. V. 23. № 5. P. 495.
17. *Narici M.V., Binzoni T., Hiltbrand E. et al.* In vivo human gastrocnemius architecture with changing joint angle at rest and during graded isometric contraction // *J. Physiol.* 1996. V. 496. Pt. 1. P. 287.
18. *Kawakami Y., Abe T., Fukunaga T.* Training-induced changes in muscle architecture and specific tension // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995. V. 72. № 1–2. P. 37.
19. *Fukunaga T., Kawakami Y., Kuno S. et al.* Muscle architecture and function in humans // *J. Biomechanics.* 1997. V. 30. № 5. P. 457.
20. *Reeves N.D., Maganaris C.N., Narici M.V.* Ultrasonographic assessment of human skeletal muscle size // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2004. V. 91. № 1. P. 116.
21. *Gans C.* Fiber architecture and muscle function // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 1982. V. 10. P. 160.
22. *Gans C., Gaunt A.S.* Muscle architecture in relation to function // *J. Biomech.* 1991. V. 24. P. 53.
23. *Lieber R.L.* Skeletal muscle structure and function Implications for rehabilitation and sports medicine. Williams and Wilkins, Baltimore. Md, 1992. 303 p.
24. *Kawakami Y., Abe T., Fukunaga T.* Muscle-fiber pennation angles are greater in hypertrophied than in normal muscles // *J. Appl. Physiol.* 1993. V. 74. № 6. P. 2740.
25. *Gans C., Bock W.J.* The functional significance of muscle architecture – a theoretical analysis // *Ergeb. Anat. Entwicklungsgesch.* 1965. V. 38. P. 115.
26. *Specimen of Elements of Myology* (trans. Collins M.E., Maquet P., Kardet T.) / Kardet T. *Steno on Muscles*, Transactions of the Amer. Philosophical Soc., 1994. V. 84. P. 76.
27. *Fukunaga T., Ichinose Y., Ito M. et al.* Determination of fascicle length and pennation in a contracting human muscle in vivo // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 82. № 1. P. 354.
28. *Alexander R.McN., Vernon A.* The dimensions of knee and ankle muscles and the forces they exert // *J. Human Movem. Studies.* 1975. V. 1. P. 115.
29. *Muhl Z.F.* Active length-tension relation and the effect of muscle pennation on fibre lengthening // *J. Morphol.* 1982. V. 173. № 3. P. 285.
30. *Kakurin L.I., Lobachik V.I., Mikhailov V.M., Senkevich Yu.A.* Antiorthostatic hypokinesia as a method of weightlessness simulation // *Aviat. Space Environ. Med.* 1976. V. 47. № 10. P. 1083.
31. *Катковский Б.С., Георгиевский Г.В., Мачинский В.М. и др.* Некоторые физиологические эффекты, вызванные 30-дневным постельным режимом в разных положениях тела // *Косм. биол. авиакосм. мед.* 1980. Т. 14. № 4. С. 55.
32. *Hargens A.R., Vico L.* Long-duration bed rest as an analog to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 891.
33. *Brown L.E., Weir J.P.* ASEP procedures recommendation I: Accurate assessment of muscular strength and power // *J. Exerc. Physiol. Online.* 2001. V. 4. P. 1.
34. *Häkkinen K., Keskinen K.L.* Muscle cross-sectional area and voluntary force production characteristics in elite strength- and endurance-trained athletes and sprinters // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1989. V. 59. № 3. P. 215.
35. *Коряк Ю.А.* Адаптация скелетных мышц к изменению нагрузки. Экспериментальное исследование / LAP LAMBERT Acad. Publisahid GmbH & Co. KG Germany, 2011. С. 402.
36. *Fukunaga T., Roy R.R., Shellock F.G. et al.* Physiological cross-sectional area of human leg muscles based on magnetic resonance imaging // *J. Orthop. Res.* 1992. V. 10. № 6. P. 928.
37. *Berg H.E., Tedner B., Tesch P.A.* Changes in lower limb muscle cross-sectional area and tissue fluid volume after transition from standing to supine // *Acta Physiol. Scand.* 1993. V. 148. № 4. P. 379.
38. *Blaber A.P., Goswami N., Bondar R.L., Kassam M.S.* Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight // *Stroke.* 2011. V. 42. № 7. P. 1844.
39. *Коряк Ю.А., Кузьмина М.М.* Изучение архитектуры и функций скелетных мышц человека с помощью ультразвукового сканирования // *Авиакосмич. и эколог. мед.* 2008. Т. 42. № 1. С. 49.
40. *Коряк Ю.А., Кузьмина М.М., Бережинский И.В., Коваленко В.М.* Продолжительная электромиостимуляционная тренировка мышц у человека в условиях механической разгрузки двигательного аппарата и ее влияние на архитектуру и функцию трехглавой мышцы голени // *Фундамент. исслед.* 2010. № 3. С. 68.
41. *Koryak Yu.A.* Architectural and functional specifics of the human triceps surae muscle in vivo and its adaptation to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 880.
42. *Koryak Yu.A.* Changes in human skeletal muscle architecture and function induced by extended space-flight // *J. Biomech.* 2019. V. 97. P. 109408.
43. *Коряк Ю.А.* Функциональное и клиническое значение архитектоники скелетных мышц человека // *Физиология человека.* 2008. Т. 34. № 4. С. 102.
Koryak Yu.A. Functional and clinical significance of the architecture of human skeletal muscles // *Human Physiology.* 2008. V. 34. № 4. P. 482.
44. *Blazeovich A.J., Gill N.D., Zhou S.* Intra- and intermuscular variation in human quadriceps femoris architecture assessed in vivo // *J. Anat.* 2006. V. 209. № 3. P. 289.
45. *Kawakami Y., Ichinose Y., Fukunaga T.* Architectural and functional features of human triceps surae muscles during contraction // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 85. № 2. P. 398.
46. *Lloyd R.S., Faigenbaum A.D., Stone M.H. et al.* Position statement on youth resistance training: the 2014 International Consensus // *Br. J. Sports Med.* 2014. V. 48. № 7. P. 498.
47. *Magnusson S.P., Aagaard P., Dyhre-Poulsen P., Kjaer M.* Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis in vivo // *J. Physiol.* 2001. V. 531. Pt. 1. P. 277.

48. Rosager S., Aagaard P., Dyhre-Poulsen P. et al. Load-displacement properties of the human triceps surae aponeurosis and tendon in runners and non-runners // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2002. V. 12. № 2. P. 90.
49. Мартянов В.А. Степень использования скоростно-силовых возможностей нервно-мышечного аппарата при произвольных усилиях // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1974. Т. 60(9). С. 1416.
50. Мартянов В.А., Копылов Ю.А., Гнутов М.И. Степень использования возможностей мышечного аппарата при максимальном произвольном усилии // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1972. Т. 58(9). С. 1390.
51. Мартянов В.А., Коряк Ю.А. Повышение произвольной силы под действием дополнительно вызванных афферентных влияний // *Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова*. 1973. Т. 59(11). С. 1756.
52. Del Vecchio A., Falla D., Felici F., Farina D. The relative strength of common synaptic input to motor neurons is not a determinant of the maximal rate of force development in humans // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 127. № 1. P. 205.
53. Del Vecchio A., Falla D., Felici F., Farina D. The relative strength of common synaptic input to motor neurons is not a determinant of the maximal rate of force development in humans // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 127. № 1. P. 205.
54. Seynnes O.R., Maganaris C.N., de Boer M.D. et al. Early structural adaptations to unloading in the human calf muscles // *Acta Physiol.* 2008. V. 193. № 3. P. 265.
55. Clark B.C., Manini T.M., Bolanowski S.J., Ploutz-Snyder L.L. Adaptations in human neuromuscular function following prolonged unweighting: II. Neurological properties and motor imagery efficacy // *J. Appl. Physiol.* 2006. V. 101. № 1. P. 264.
56. Киренская А.И., Козловская И.Б., Сирота М.Г. Влияние иммерсионной гипокинезии на характеристики ритмической активности двигательных единиц камбаловидной мышцы // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1985. Т. 19. № 6. С. 27.
57. Duchateau J. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1995. V. 27. № 12. P. 1581.
58. Sugajima Y., Mitara L., Koeda M., Moritani T. Characteristic changes of motor unit activity in hip joint flexor muscles during voluntary isometric contraction during water immersion // *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1995. V. 6. № 2. P. 83.
59. Andersen L.L., Andersen J.L., Suetta Ch. et al. Effect of contrasting physical exercise interventions on rapid force capacity of chronically painful muscles // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 107. № 5. P. 1413.
60. Hamada T., Sale D.G., MacDougall J.D., Tarnopolsky M.A. Postactivation potentiation, fiber type, and twitch contraction time in human knee extensor muscles // *J. Appl. Physiol.* 2000. V. 88. № 6. P. 2131.
61. Desmedt J.E., Godaux E. Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle // *J. Physiol.* 1977. V. 264. № 3. P. 673.
62. Vila-Cha C., Falla D., Correia M.V., Farina D. Changes in H reflex and V wave following short-term endurance and strength training // *J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 1. P. 54.
63. Andersen L.L., Aagaard P. Influence of maximal muscle strength and intrinsic muscle contractile properties on contractile rate of force development // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2006. V. 96. № 1. P. 46.
64. De Ruiter C.J., Kooistra R.D., Paalman M.I., de Haan A. Initial phase of maximal voluntary and electrically stimulated knee extension torque development at different knee angles // *J. Appl. Physiol.* 2004. V. 97. № 5. P. 1693.
65. Maffiuletti N.A., Aagaard P., Blazevich A.J. et al. Rate of force development: Physiological and methodological considerations // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2016. V. 116. № 6. P. 1091.
66. Dideriksen J.L., Del Vecchio A., Farina D. Neural and muscular determinants of maximal rate of force development // *J. Neurophysiol.* 2020. V. 123. № 1. P. 149.
67. Holtermann A., Roeleveld K., Vereijken B., Etterma G. The effect of rate of force development on maximal force production: acute and training-related aspects // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. V. 99. № 6. P. 605.
68. Buller A.J., Lewis D.M. The rate of tension development in isometric tetanic contractions of mammalian fast and slow skeletal muscle // *J. Physiol.* 1965. V. 176. № 3. P. 337.
69. Коц Я.М., Коряк Ю.А. Длительность “активного состояния” и скорость развития тетанического изометрического напряжения мышц-антагонистов голени // *Теория и практ. физич. культ.* 1981. № 2. С. 16.
70. De Haan A. The influence of stimulation frequency on force-velocity characteristics of in situ rat medial gastrocnemius muscle // *Exp. Physiol.* 1998. V. 83. № 1. P. 77.
71. Deutekom M., Beltman J.G., de Ruiter C.J. et al. No acute effects of short-term creatine supplementation on muscle properties and sprint performance // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2000. V. 82. № 3. P. 223.
72. Duchateau J., Enoka R.M. Human motor unit recordings: origins and insight into the integrated motor system // *Brain Res.* 2011. V. 1409. P. 42.
73. Kozlovskaya I.B., Aslanova I.F., Kirenskaya A.V. The effect of support unloading in characteristics of motor control systems activity / 5th Inter. Symp. on Motor Control // Ed. Gidikov A. N.-Y., Pergamon Press, 1986. P. 149.
74. Blazevich A.J., Cannavan D., Horne S. et al. Changes in muscle force-length properties affect the early rise of force in vivo // *Muscle Nerve.* 2009. V. 39. № 4. P. 512.
75. Bojsen-Møller J., Magnusson S.P., Rasmussen L.R. et al. Muscle performance during maximal isometric and dynamic contractions is influenced by the stiffness of the tendinous structures // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 99. № 3. P. 986.
76. Blazevich A.J. Effects of physical training and detraining, immobilisation, growth and aging on human fascicle geometry // *Sport. Med.* 2006. V. 36. № 12. P. 1003.

77. *Lieber R.L., Fridén J.* Functional and clinical significance of skeletal muscle architecture // *Muscle Nerve*. 2000. V. 23. № 11. P. 1647.
78. *Ichinose Y., Kawakami Y., Fukunaga T.* In vivo measurement of fascicle arrangement in human vastus lateralis muscle using ultrasound / XVth Congress of the International Society of Biomechanics // Eds. Häkkinen K., Keskinen K.L., Komi P.V., Mero A. Gummerus, Jyväskylä, 1995. P. 412.
79. *Maganaris C.N., Vasilios Baltzopoulos V., Sargeant A.J.* In vivo measurements of the triceps surae complex architecture in man: implications for muscle function // *J. Physiol.* 1998. V. 512. Pt. 2. P. 603.
80. *Héroux M.E., Stubbs P.W., Herbert R.D.* Behavior of human gastrocnemius muscle fascicles during ramped submaximal isometric contractions // *Physiol. Rep.* 2016. V. 4. № 17. P. e12947.
81. *Pandy M.G., Zajac F.E.* Optimal muscular coordination strategies for jumping // *J. Biomech.* 1991. V. 24. № 1. P. 1.
82. *Kawakami Y., Akima H., Kubo K. et al.* Changes in muscle size, architecture, and neural activation after 20 days of bed rest with and without resistance exercise // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2001. V. 84. № 1–2. P. 7.
83. *Narici M., Cerretelli P.* Changes in human muscle architecture in disuse-atrophy evaluated by ultrasound imaging // *J. Gravit. Physiol.* 1998. V. 5. № 1. P. P73.
84. *Gordon A.M., Huxley A.F., Jullian F.J.* The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres // *J. Physiol.* 1966. V. 184. № 1. P. 170.
85. *Narici M.V., Maganaris C.N.* Plasticity of the muscle-tendon complex with disuse and aging // *Exerc. Sport Sci. Rev.* 2007. V. 35. № 3. P. 126.
86. *Kawakami Y., Abe T., Kaneshisa H., Fukunaga T.* Human skeletal muscle size: variability and interdependence // *Am. J. Hum. Biol.* 2006. V. 18. № 6. P. 845.
87. *Huijing P.A.* Architecture of the human gastrocnemius muscle and some functional consequences // *Acta Anat.* 1985. V. 123. № 2. P. 101.
88. *Walker S.M., Schrodt G.R.* I-segment lengths and thin filament periods in skeletal muscle fibers of the Rhesus monkey and the human // *Anat. Rec.* 1974. V. 178. № 1. P. 63.
89. *Kawakami Y., Abe T., Kuno S.Y., Fukunaga T.* Training-induced changes in muscle architecture and specific tension // *Eur. J. Appl. Physiol.* 1995. V. 72. № 1–2. P. 37.
90. *Blazevich A.J., Giorgi A.* Effect of testosterone administration and weight training on muscle architecture // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2001. V. 33. № 10. P. 1688.
91. *Rupl B.A., Mesquita P.H.C., Godwin J.S. et al.* Changes in vastus lateralis fibre cross-sectional area, pennation angle and fascicle length do not predict changes in muscle cross-sectional area // *Exp. Physiol.* 2022. V. 107. № 11. P. 1216.
92. *de Ruiter C.J., Van Leeuwen D., Heijblom A. et al.* Fast unilateral isometric knee extension torque development and bilateral jump height // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2006. V. 38. № 10. P. 1843.
93. *de Ruiter C.J., Vermeulen G., Toussaint H.M., de Haan A.* Isometric knee-extensor torque development and jump height in volleyball players // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2007. V. 39. № 8. P. 1336.
94. *Tillin N.A., Jimenez-Reyes P., Pain M.T.G., Folland J.P.* Neuromuscular performance of explosive power athletes versus untrained Individuals // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010. V. 42. № 4. P. 781.
95. *Koryak Yu.* Influence of simulated microgravity on mechanical properties in the human triceps surae muscle in vivo. I: Effect of 120 days of bed-rest without physical training on human muscle musculo-tendinous stiffness and contractile properties in young women // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 5. P. 1025.
96. *Koryak Yu.* Influence of simulated microgravity on mechanical properties in the human triceps surae muscle in vivo. II. Effect of 120-days of bed rest with physical training on human muscle contractile properties and musculo-tendinous stiffness in young women // *Central Eur. J. Sport Sci. and Med.* 2015. V. 11. № 3. P. 125.
97. *Stafilidis S., Arampatzis A.* Muscle – tendon unit mechanical and morphological properties and sprint performance // *J. Sports Sci.* 2007. V. 25. № 9. P. 1035.
98. *Farkas G.A., Roussos C.* Diaphragm in emphysematous hamsters: sarcomer adaptability // *J. Appl. Physiol.* 1983. V. 54. № 6. P. 1635.
99. *Clément G., Gurfinkel V.S., Lestienne F. et al.* Changes of posture transient perturbations in microgravity // *Aviat. Space Environ. Med.* 1985. V. 56. № 7. P. 666.
100. *Murray M.P., Guten G.N., Baldwin J.M., Gardner G.M.* A comparison of plantar flexion torque with and without the triceps surae // *Acta Orthop. Scand.* 1976. V. 47. № 1. P. 122.

Effect of 3 Weeks of Strict Head-Down Tilt Bed Rest on Human Muscle Function and Architecture

Yu. A. Koryak^{a,*}, R. R. Prochiy^a, N. S. Knutova^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: yurikoryak@mail.ru*

The aim of this study was to first, experimentally measure in vivo changes in the length, fiber angle and thickness of the medial gastrocnemius muscle (MG) in young men in response to changes in foot position and joint moment during isometric plantar flexion and, in secondly, to compare the changes in the above characteristics of the muscular architecture that occur during the transition from a state of rest to a given isometric

intensity during plantar flexion. The internal architecture of the MG was determined after 21-day of strict head-down tilt bed rest (HDT). MG scanning was performed using ultrasound at rest at ankle joint angles of -15° (dorsiflexion), 0° (neutral), $+15^\circ$ and $+30^\circ$ (plantar flexion). Additional ultrasounds were performed during maximal voluntary contraction (MVC) and additionally at 80, 60, 40, and 20% of the MVC with the ankle in neutral position. In each position, longitudinal ultrasound images of the MG were obtained in a relaxed (passive) state with the determination of the length (L_f) and angles of fascicles (Θ_f) relative to the aponeurosis. After HDT, the thickness of the MG during graduated isometric force up to 80% of the MVC in the neutral position of the ankle joint remained constant. Various L_f and Θ_f and their changes after HDT can be a limiting factor in the generation of muscle contractile functions. The results of the study show that the change in muscle structure during contraction compared to rest, as measured by changes in muscle architecture, can be used to assess muscle mechanical output.

Keywords: ultrasonography, pennate muscle, lengths and, head-down tilt bed rest, medial gastrocnemius muscle, voluntary contraction, force and force-velocity properties.

УДК 57.042+577.2+571.2

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРА “РАСТЯЖЕНИЯ” МИОКАРДА ST2 В КРОВИ

© 2023 г. Л. Х. Пастушкова¹, А. Г. Гончарова¹, Д. Н. Каширина¹ *,
И. Н. Гончаров¹, И. М. Ларина¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

Поступила в редакцию 26.12.2022 г.

После доработки 14.03.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из наиболее известных моделей эффектов невесомости. Продолжают изучать ответы сердечно-сосудистой системы на торако-краниальное перераспределение крови, применительно к изменению объемов камер сердца и структуры сердечной мышцы. Актуальна оценка “растяжения” миокарда, индивидуальной реакции сердечной мышцы на АНОГ и стратификации риска развития сердечной недостаточности по динамике кардиомаркера, независимого от влияния таких факторов как пол, возраст, масса тела, скорость клубочковой фильтрации, анемия и гиповолемия. Целью работы было исследовать влияние факторов 21-суточной АНОГ на уровень биомаркера “растяжения” миокарда ST2. Впервые изучено влияние 21-суточной АНОГ на уровень маркера “растяжения” кардиомиоцитов ST2. Уровень ST2 достоверно снижался к концу АНОГ. Полученные данные имеют практическое значение применительно к проблемам медицинского отбора космонавтов и испытуемых-добровольцев. Фоновые уровни, вариабельность показателей в течение АНОГ и периода восстановления свидетельствуют об отсутствии рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза у данной выборки обследуемых в этом исследовании.

Ключевые слова: 21-суточная АНОГ, кардиомаркер ST2, “растяжение” кардиомиоцита, риск сердечной недостаточности.

DOI: 10.31857/S013116462260104X, **EDN:** YZRINH

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из моделей физиологических эффектов невесомости. В ряде работ описано влияние длительности АНОГ на системную гемодинамику [1, 2]. Показано, что снижение ударного объема и массы левого желудочка (ЛЖ) в условиях реальной и моделируемой невесомости проявлялись быстро и зависели от объема циркулирующей плазмы. Через 3 дня реабилитации объемы левого предсердия (ЛП) и ЛЖ не отличались от значений, регистрируемых в фоновом периоде до АНОГ. Однако масса ЛЖ не восстанавливалась при нормализации объема плазмы и оставалась на $12 \pm 4\%$ ниже значений до АНОГ. Уменьшенный выброс ЛП и ЛЖ отражает снижение работы сердца и приводит к сердечной атрофии во время длительной разгрузки ЛЖ. Хотя объем ЛВ и ЛЖ быстро восстанавливались после АНОГ, сопутствующей нормализации массы ЛЖ не происходило. Таким образом, снижение массы ЛЖ в ответ на длительную симулированную невесомость

является не эффектом обезвоживания тканей, а, скорее, истинной атрофией мышц ЛЖ, которая сохраняется и после окончания воздействия [3].

Также связь снижения ударного объема (УО) со специфической адаптацией сердца к АНОГ или только с острой гиповолемией изучалась М.А. Perhonen *et al.* [4]. И АНОГ, и экспериментальная гиповолемия приводили к одинаковому снижению объема плазмы. Однако исходный конечно-диастолический объем ЛЖ снижался на $20+/-4\%$ после АНОГ и на $7+/-2\%$ после гиповолемии. Можно полагать, что длительная АНОГ приводит к ремоделированию желудочков, чего не наблюдается при эквивалентной степени острой гиповолемии. Это ремоделирование приводит к большему снижению УО во время ортостатического стресса после постельного режима, чем гиповолемия как таковая, что потенциально способствует ортостатической непереносимости [4].

Увеличение частоты сердечных сокращений со снижением пульсового давления и УО, указы-

вающее на атрофию сердца во время АНОГ, было описано ранее [5, 6]. Актуальность проводимых нами экспериментальных исследований подтверждают результаты обследования астронавтов, которые показывают увеличение показателей жесткости сосудов и атрофию мышцы сердца [7, 8]. Однако 60-дневная АНОГ, вызывая ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы и сдвиги жидкости в краниальном направлении по типу невесомости, не усугубляла жесткость сосудов [9]. По-видимому, у каждого обследуемого имеется индивидуальный адаптационный резерв. Поэтому некоторые исследования показывают, что длительный постельный режим приводит к устойчивому уменьшению массы ЛЖ, вызывая при этом резкое снижение объема ЛЖ [3], но данные других исследователей свидетельствуют, что потери массы желудочка не происходит [10].

Немногочисленные протеомные исследования при АНОГ в основном были направлены на изучение изменений экспрессии белков и анализ основных сигнальных путей, измененных под влиянием комплекса экстремальных факторов [11, 12]. В настоящей работе мы оценивали “растяжение” миокарда, индивидуальную реакцию сердечной мышцы на АНОГ и риск развития сердечной недостаточности по динамике кардиомаркера ST2 в крови. Важно отметить, что ST2 в плазме крови — это растворимая форма рецептора к ИЛ-33, которая в отличие от мембранной формы ограничивает влияние ИЛ-33 на миокард и тем самым способствует его патологическому ремоделированию [13]. Наш выбор был обусловлен отсутствием влияния на уровень маркера таких факторов, как пол, возраст, масса тела, состояние почек, анемия и гиповолемия.

Таким образом, целью настоящей работы было исследование влияния факторов 21-суточной АНОГ на уровень биомаркера “растяжения” миокарда ST2.

МЕТОДИКА

В исследовании АНОГ-2021 г. принимали участие 6 здоровых практически здоровых испытуемых (мужчин) в возрасте 30 ± 4 года. Все участники испытаний прошли углубленное медицинское обследование, были признаны практически здоровыми и допущены к участию в испытаниях Врачебно-экспертной комиссией ГНЦ РФ — ИМБП РАН (г. Москва). Испытания проводили в соответствии с циклограммой: фоновые данные за 5 суток до начала воздействия, во время АНОГ на 2-е и 21-е сутки “внутри эксперимента”, после окончания воздействия на +1, +7 сутки.

Образцы венозной крови отбирали в пробирки *SARSTEDT-Monovette®*, содержащие EDTA. Плазму отделяли центрифугированием и ее аликвоты

замораживали при температуре -80°C . Оценку уровня ST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (*ELISA*) с использованием коммерческого набора *Aspect-Plus (Critical Diagnostics, США)* с аналитической чувствительностью 12.5 нг/мл. Результаты измерения выражали в нг/мл.

Статистический анализ проводили в программе *Statistica 12* с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа с повторными измерениями — критерия Фридмана (*Friedman ANOVA, p-value < 0.05*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тест на определение ST2 в крови добровольцев на разных сроках 21-суточной АНОГ проведен для решения двух задач. Первой — фундаментальной: найдет ли отражение изменение объема камер сердца, уменьшение объема плазмы и снижение массы миокарда ЛЖ, наблюдаемое в АНОГ по литературным данным, в протеомной регуляции “растяжения” миокарда. Также была попытка установить характер динамики кардиомаркера в крови. Вторая — прикладная задача — заключалась в использовании уровня “фоновых значений” и изменения уровня ST2 для прогнозирования адаптационных резервов сердечной мышцы конкретного индивидуума, применительно к проблемам медицинского отбора космонавтов и испытателей-добровольцев, а также стратификации рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза.

Известно, что средняя нормальная концентрация ST2 в крови человека составляет 18 ± 5 нг/мл, а концентрации свыше 35 нг/мл свидетельствуют о повышении рисков сердечной недостаточности, кардиофиброза, показаний к госпитализации и вероятности неблагоприятного исхода.

Во всех образцах плазмы 6 испытуемых-добровольцев, участвовавших в АНОГ, был определен уровень ST2 в фоне перед началом эксперимента, на 2-е, 21-е сутки АНОГ и +1-е и +7-е сутки восстановительного периода (рис. 1 и 2).

С помощью дисперсионного анализа было выявлено достоверное снижение данного показателя на 21-е сутки АНОГ у четверых обследуемых (рис. 1). При этом уже на 2-е сутки АНОГ прослеживалась тенденция к его снижению, что отражалось уменьшением “растяжения” миокарда в связи с изменением положения тела в АНОГ -6° . После завершения эксперимента на первые сутки отмечено восстановление содержания ST2 в крови, близкое к фоновому уровню.

Взаимосвязь между потенциально стабилизирующим конечно-диастолическим объемом ЛЖ и повышенным конечно-систолическим объе-

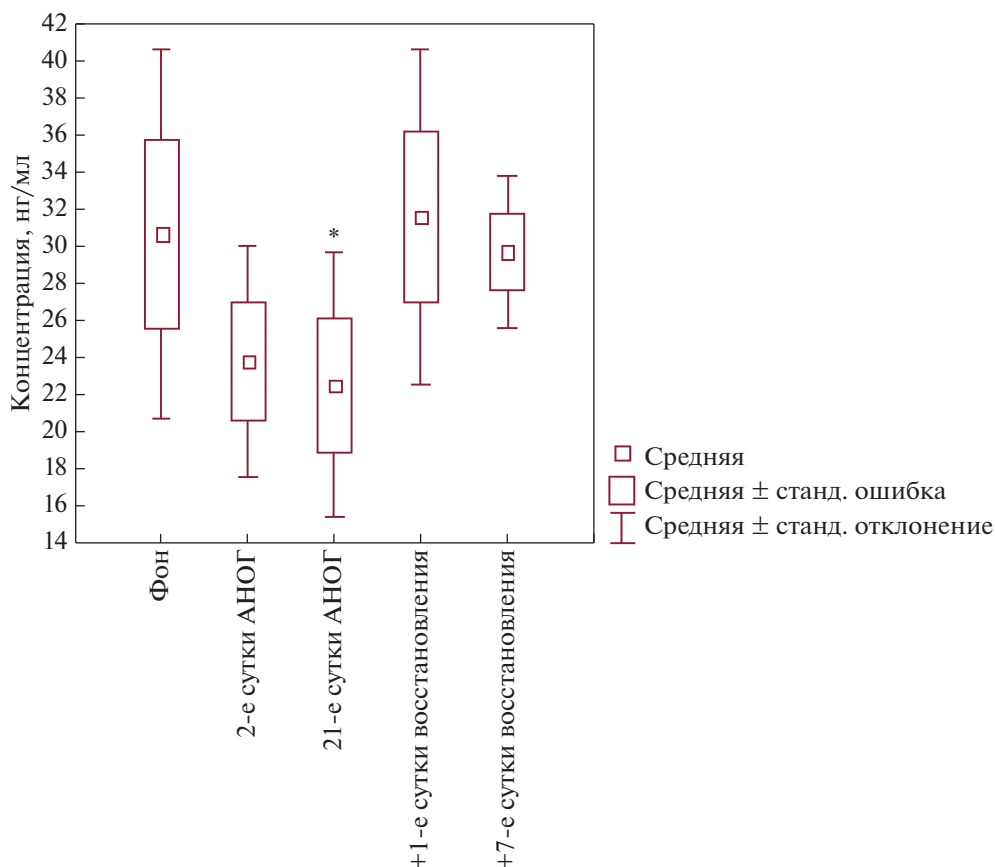


Рис. 1. Среднегрупповые показатели концентрации белка ST2 до, во время и после антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

Звездочкой отмечено достоверное различие по сравнению с фоном.

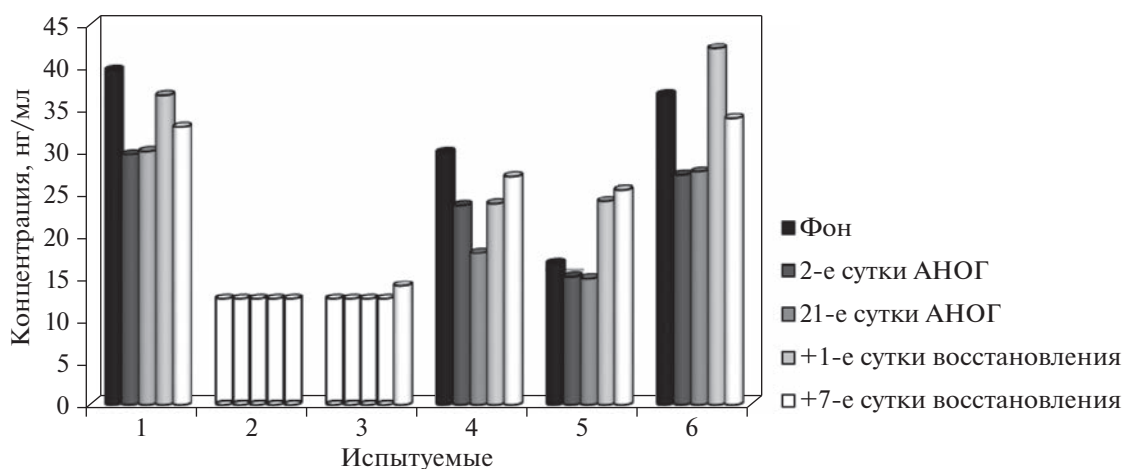


Рис. 2. Индивидуальные уровни белка ST2.

мом ЛЖ в сочетании с пониженными разгрузочными условиями постельного режима, может быть основным фактором, способствующим снижению массы ЛЖ и уменьшением “растяжения” кардиомиоцитов, что проявляется уменьшением

ST2 на 2-е сутки АНОГ, с продолжающимся достоверным снижением уровня этого кардиомаркера к 21-м суткам.

Как показал анализ доступной нам литературы, конечно-диастолический объем ЛЖ и конеч-

но-систолический объем начинают быстро восстанавливаться после невесомости и АНОГ [3]. Эти гемодинамические факторы отражаются в повышении уровня ST2 до фоновых значений на первые сутки восстановительного периода. Отсутствие достоверных различий уровня ST2 до АНОГ и на первые сутки периода реабилитации свидетельствует о восстановлении гемодинамических объемных параметров сердца в анатомических индивидуальных границах сразу после окончания воздействия. Также этот факт отражает, что длительность 21-суточной АНОГ и сопутствующая ей структурная перестройка сердечной мышцы не вызвала патологического “перерастяжения” кардиомиоцитов под воздействием гравитационного перераспределения крови и увеличения объема плазмы в первые сутки после окончания воздействия. То есть риск развития сердечной недостаточности и, в отдаленных сроках — кардиофиброза, отсутствует.

Следует отметить, что важным ограничением настоящего исследования является относительно небольшое число участников. Кроме того, мы не имели никакого влияния на общий дизайн исследования. Другим потенциальным ограничением исследования является то, что мы не оценивали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, которые считаются неинвазивным золотым стандартом, а ориентировались на большой объем аналогичных исследований в АНОГ различной продолжительности по литературным данным.

Несмотря на эти ограничения, можно отметить, что 21-суточная АНОГ, не вызывает отрицательных клинически значимых изменений биомаркера “растяжения” миокарда на протяжении воздействия.

Хотя выборка наблюдений мала — она соответствует минимальному числу наблюдений в сложных экспериментальных моделях. При воздействии комплекса экстремальных факторов на организм здорового человека даже динамика показателей у одного обследуемого (испытателя, космонавта, др.) является очень важной и позволяет как оценивать индивидуальные реакции, так и планировать будущие направления исследований. Поэтому рационально отметить индивидуальную вариабельность ST2. У двух испытуемых, у которых уровень кардиомаркера был и оставался на низком уровне на протяжении всего исследования (рис. 2), можно предполагать исходно повышенный адаптационный резерв сердечной мышцы. У других динамика маркера отражает уменьшение “растяжения” миокарда в остром периоде (2-е сутки воздействия), сохраняющееся до 21-х суток АНОГ. Изменение концентрации ST2 в периоде восстановления на 1-е сутки после окончания эксперимента отражает индивидуальную реакцию

сердца на увеличение кровенаполнения в острый период восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые изучено влияние 21-суточной АНОГ на уровень маркера “растяжения” кардиомиоцитов ST2. Уровень ST2 достоверно снижается к 21-м суткам АНОГ. Динамика уровня ST2 в АНОГ совпадает с данными о сроках изменения объема камер сердца, уменьшением объема плазмы и снижением массы миокарда ЛЖ других исследователей. Фоновые уровни, вариабельность показателей в течение АНОГ и периода восстановления свидетельствуют об отсутствии рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза у данной выборки испытуемых в настоящем исследовании. Полученные в данной работе результаты важны для экстраполяции на условия реальных космических полетов.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 22-74-00069), <https://rscf.ru/project/22-74-00069/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lobachik V.I., Abrosimov S.V., Zhidkov V.V., Endeka D.K. Hemodynamic effects of microgravity and their ground-based simulations // Acta Astronaut. 1991. V. 23. P. 35.
2. Ларина И.М., Суханов Ю.В., Лакота Н.Г. Механизмы ранних реакций водно-электролитного обмена у человека в различных наземных моделях эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 1999. Т. 33. № 4. С. 17.
Larina I.M., Sukhanov Yu.V., Lakota N.G. [Mechanisms of early reactions of water-electrolyte metabolism in man in various ground-based models of the microgravity effects] // Aviakosm. Ekolog. Med. 1999. V. 33. № 4. P. 17.
3. Westby C.M., Martin D.S., Lee S.M. et al. Left ventricular remodeling during and after 60 days of sedentary

- head-down bed rest // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 956.
4. *Perhonen M.A., Zuckerman J.H., Levine B.D.* Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: "cardiovascular deconditioning" or hypovolemia? // *Circulation.* 2001. V. 103. № 14. P. 1851.
 5. *Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D. et al.* Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2001. V. 91. № 2. P. 645.
 6. *Palombo C., Morizzo C., Baluci M. et al.* Large artery remodeling and dynamics following simulated microgravity by prolonged head-down tilt bed rest in humans // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 342565.
 7. *Khine H.W., Steding-Ehrenborg K., Hastings J.L. et al.* Effects of prolonged spaceflight on atrial size, atrial electrophysiology, and risk of atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018. V. 11. № 5. P. e005959.
 8. *Hughson R.L., Robertson A.D., Arbeille P. et al.* Increased postflight carotid artery stiffness and in-flight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. V. 310. № 5. P. H628.
 9. *Möstl S., Orter S., Hoffmann F. et al.* Limited effect of 60-days strict head down tilt bed rest on vascular aging // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 685473.
 10. *Hoffmann F., Rabineau J., Mehrkens D. et al.* Cardiac adaptations to 60 day head-down-tilt bed rest deconditioning. Findings from the AGBRESA study // *ESC Heart Fail.* 2021. V. 8. № 1. P. 729.
 11. *Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Бржозовский А.Г. и др.* Исследование белкового профиля плазмы в сопоставлении с биохимическими параметрами крови добровольцев в 21-суточной антиортостатической гипокинезии // *Физиология человека.* 2020. Т. 46. № 4. С. 88.
Kashirina D.N., Pastushkova L.Kh., Brzhozovskiy A.G. et al. Research of the plasma protein profile in comparison with the biochemical parameters of blood of volunteers in a 21-day head down bed rest // *Human Physiology.* 2020. V. 46. № 4. P. 423.
 12. *Kashirina D., Pastushkova L., Custaud M.A. et al.* Effect of 21-day head down bed rest on urine proteins related to endothelium: correlations with changes in carbohydrate metabolism // *Acta Astronautica.* 2017. V. 137. P. 122.
 13. *Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksinova М.Д.* sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2019. Т. 59. № 11с. С. 18.
Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D. [Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure] // *Kardiologiya.* 2019. V. 59. № 11с. P. 18.

Influence of Factors of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Level of Myocardial Extensibility Biomarker ST2 in the Blood

L. Kh. Pastushkova^a, A. G. Goncharova^a, D. N. Kashirina^a, *, I. N. Goncharov^a, I. M. Larina^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru*

Head-down bed rest (HDBR) is one of the best known models of the effects of weightlessness. The responses of the cardiovascular system to thoracocranial blood redistribution continue to be studied in relation to changes in the volumes of the heart chambers and the structure of the heart muscle. The assessment of myocardial stretch, individual response of the heart muscle to HDBR and stratification of the risk of developing heart failure according to the dynamics of a cardiomarker, independent of the influence of such factors as gender, age, body weight, glomerular filtration rate, anemia and hypovolemia, is relevant. The aim of the work was to investigate the influence of factors of 21-day HDBR on the level of the ST2 myocardial stretch biomarker. The effect of 21-day HDBR on the level of ST2 cardiomyocyte stretch marker was studied for the first time. The level of ST2 significantly decreased by the end of HDBR. The data obtained are of practical importance in relation to the problems of medical selection of cosmonauts and test volunteers. Background levels, variability of indicators during HDBR and the recovery period indicate the absence of risks for the development of heart failure and cardiofibrosis in this sample of subjects in this study.

Keywords: 21-day HDBR, ST2 cardiomarker, cardiomyocyte stretch, risk of heart failure.

УДК 612.084:[612.766.1:523.34]

КАРДИОРЕСПИРАТОРНЫЕ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА ВО ВРЕМЯ СУБМАКСИМАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ ПОСЛЕ 14-СУТОЧНОГО ПРЕБЫВАНИЯ В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАННОЙ ЛУННОЙ ГРАВИТАЦИИ

© 2023 г. А. А. Пучкова^{1, *}, А. В. Шпаков^{1, 2}, В. П. Катунцев¹,
Д. М. Ставровская¹, Г. К. Примаченко¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²ФГБУ “Федеральный научный центр физической культуры и спорта”, Москва, Россия

*E-mail: alina.a.puchkova@gmail.com

Поступила в редакцию 10.07.2023 г.

После доработки 07.08.2023 г.

Принята к публикации 11.08.2023 г.

В данной работе представлены основные результаты проведенного исследования по изучению влияния моделирования физиологических эффектов лунной гравитации на кардиореспираторные реакции человека во время выполнения физической нагрузки. В эксперименте приняли участие 12 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 года ($M \pm SD$: 22.5 ± 4.0 лет), которые в течение 14 сут находились в условиях ортостатической гипокинезии (ОГ) с углом наклона тела $+9.6^\circ$ относительно горизонта как модели физиологических эффектов лунной гравитации. Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) выполняли за 7 сут до начала ОГ и на следующие сутки после окончания экспериментального воздействия. В качестве протокола физической нагрузки использовали 3-ступенчатый велоэргометрический тест с 5-минутными площадками мощностью 125, 150 и 175 Вт. Пребывание в условиях моделирования физиологических эффектов лунной гравитации снижало толерантность организма человека к выполнению физической работы. На это указывали более выраженные реакции со стороны таких показателей кардиореспираторной системы, как частота сердечных сокращений, минутная вентиляция легких, дыхательные эквиваленты по кислороду и углекислому газу, а также менее выраженный прирост потребления кислорода и кислородного пульса во время выполнения КПНТ после 14 суток воздействия ОГ.

Ключевые слова: кардиореспираторная система, физическая работоспособность, кардиопульмональное нагрузочное тестирование, ортостатическая гипокинезия, лунная гравитация.

DOI: 10.31857/S0131164623600350, **EDN:** DFRFXU

Активное развитие и подготовка программ пилотируемой космонавтики, предполагающих полеты за пределы околоземной орбиты к Луне, требует проведения большого объема опережающих исследований, направленных на изучение физиологических реакций организма человека в условиях лунной гравитации, пониженной в 6 раз относительно земной.

Объем имеющихся на данный момент исследований, посвященных изучению влияния пониженного уровня гравитации (гипогравитации), в частности лунной гравитации, довольно мал. Основным источником информации о непосредственном влиянии гравитации Луны на организм человека являются данные космической программы NASA “Аполлон” – единственной на данный момент реализованной программы пилотируемых полетов к Луне с высадкой членов экипа-

жа на ее поверхность. Общая продолжительность пилотируемых полетов по данной программе составила 8.1–12.6 сут, а пребывание и работа астронавтов на лунной поверхности 22.2–75 ч [1]. Данные полеты с относительно короткими сроками последовательного воздействия на организм человека микрогравитации и лунной гравитации приводили в послеполетном периоде к снижению переносимости астронавтами физических нагрузок и ряду других функциональных изменений [2].

За последние десятилетия появился ряд работ, направленных на изучение физиологических реакций человека в условиях моделирования гипогравитации [3]. Часть данных работ, в том числе, посвящена реакциям кардиореспираторной системы при физической нагрузке с использованием различных моделей физиологических эффектов

гипогравитации: как математического моделирования [4], так и применения положительного давления на нижнюю часть тела (*lower body positive pressure, LBPP*) при выполнении ходьбы и бега на беговой дорожке [5], выполнения нагрузки на велоэргометре в ортостатическом положении [6], использования системы подвесов на вертикальной беговой дорожке [7] и др. Однако все представленные на данный момент в литературе работы описывают результаты экспериментальных исследований по изучению физиологических реакций при выполнении физической нагрузки в условиях краткосрочного воздействия на организм человека пониженного уровня гравитации. Физиологические эффекты, связанные с продолжительным пребыванием человека в условиях лунной гравитации, в настоящее время остаются пока еще не раскрытыми [3].

Целью работы являлось изучение влияния 14-суточного пребывания в условиях ортостатической гипокинезии (ОГ) как модели физиологических эффектов лунной гравитации [8] на кардиореспираторные реакции человека во время выполнения физической нагрузки.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 12 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 года ($M \pm SD$: 22.5 ± 4 лет), массой тела от 63 до 84 кг (76.8 ± 6.5 кг), длиной тела от 173 до 193 см (182.3 ± 6 см). Все добровольцы успешно прошли медицинское освидетельствование, были ознакомлены с программой исследования.

Испытатели в течение 14 сут находились в условиях моделирования физиологических эффектов лунной гравитации. В качестве модели использовали метод ОГ, предполагающий расположение тела обследуемого человека под положительным углом наклона головного конца кровати, равным $+9.6^\circ$ по отношению к горизонту, на время дневной работы с 07:00 до 23:00 (16 ч) с переводом в горизонтальное положение на время ночного сна с 23.00 до 07.00 (8 ч) [8].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) выполняли за 7 сут до начала ОГ (*Baseline Data Collection, BDC-7*) и на следующие сутки после окончания экспериментального воздействия (*Recovery, R + 1*). Исследования проводили в одни и те же вечерние часы (17:00–18:00) в хорошо вентилируемом помещении при поддержании температуры окружающего воздуха $21\text{--}22^\circ\text{C}$.

В качестве протокола физической нагрузки использовали 3-ступенчатый велоэргометрический тест с 5-минутными площадками, мощность выполняемой нагрузки (W/R) которых составляла 125, 150 и 175 Вт. Испытатели выполняли тесто-

вый протокол на велоэргометре *Ergoselect 200 (Ergoline, Германия)*. Запись параметров кардиореспираторной системы проводили в состоянии покоя непосредственно перед нагрузкой в течение 5 мин (покой), на каждой минуте нагрузки и в течение первых 5 мин восстановительного периода при помощи эргоспирометрической системы *MetaLyzer 3B (CORTEX Biophysik, Германия)*.

Непрерывно оценивали следующие показатели работы сердечно-сосудистой и дыхательной систем: частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), частота дыхания (ЧД, мин^{-1}), величина дыхательного объема (ДО, л), минутная вентиляция легких (V_E , л/мин), потребление кислорода (VO_2 , мл/мин), выделение углекислого газа (VCO_2 , мл/мин), дыхательный эквивалент по кислороду (V_E/VO_2), дыхательный эквивалент по углекислому газу (V_E/VCO_2), дыхательный коэффициент (ДК) и кислородный пульс ($VO_2/\text{ЧСС}$, мл/уд.). Для анализа значения показателей усредняли за 10 с. Измерения артериального давления (АД, мм рт. ст.), проводили на 2-й и 5-й мин периода покоя перед нагрузкой, на 5-й мин каждой ступени нагрузки и на 1-й и 5-й мин восстановительного периода с использованием автоматического монитора АД, подключенного к велоэргометру.

Показаниями для преждевременного прекращения КПНТ являлись: выраженный подъем АД ($230/120$ мм рт. ст.), снижение САД ≥ 10 мм рт. ст. при увеличении мощности нагрузки, достижение возрастной максимальной ЧСС, появление отрицательной динамики ЭКГ, возникновение головокружения, тошноты или других признаков непереносимости физической нагрузки, жалобы испытуемого на выраженную мышечную усталость или его отказ от дальнейшего проведения пробы, невозможность испытуемого поддерживать заданную частоту педалирования ($55\text{--}60$ об./мин).

Результаты проведенных исследований были обработаны статистически с применением программного пакета *Statistica 12*. Для статистического анализа использовали непараметрический *T*-критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До и после ОГ полностью выполнили тестовый протокол на велоэргометре 10 испытуемых из 12: КПНТ испытуемых № 8 и 9 было прекращено по причине появления симптомов выраженной мышечной усталости и невозможности поддерживать заданную частоту педалирования как до, так и после ОГ. Время педалирования при выполнении КПНТ испытуемым № 8 составило 11 мин 3 с и 10 мин 39 с до и после экспериментального воздействия соответственно. У испыту-

Таблица 1. Значения максимальной достигнутой частоты сердечных сокращений ($\text{ЧСС}_{\max}$) и показателей, характеризующих скорость увеличения ЧСС при максимальной нагрузке ($\text{ЧСС}_{\max}/\text{ЧСС}_{\text{п}}$) и скорость снижения ЧСС к 5-й мин восстановления относительно уровня покоя ($\text{ЧССВ}_5/\text{ЧСС}_{\text{п}}$) у испытуемых при выполнении КПНТ до ($BDC-7$) и после ($R+1$) пребывания в условиях 14-суточной ОГ

№ исп.	$\text{ЧСС}_{\max}$, уд./мин			$\text{ЧСС}_{\max}/\text{ЧСС}_{\text{п}}$, %			$\text{ЧССВ}_5/\text{ЧСС}_{\text{п}}$, %		
	$BDC-7$	$R+1$		$BDC-7$	$R+1$		$BDC-7$	$R+1$	
1	165	179	↑	162.4	162.6	↑	114.5	121.0	↑
2	162	180	↑	168.3	166.9	↓	110.1	119.0	↑
3	151	175	↑	180.5	182.0	↑	119.5	124.8	↑
4	194	200	↑	189.9	198.8	↑	123.5	131.9	↑
5	164	177	↑	227.2	185.0	↓	130.1	115.8	↓
6	162	169	↑	203.2	171.3	↓	135.6	112.7	↓
7	171	168	↓	208.7	210.8	↑	140.6	146.2	↑
8	166 [#]	180 [#]	↑ [#]	166.2 [#]	184.0 [#]	↑ [#]	115.1 [#]	114.4 [#]	↓ [#]
9	198 [#]	189 [#]	↓ [#]	191.5 [#]	221.2 [#]	↑ [#]	130.6 [#]	119.4 [#]	↓ [#]
10	167	190	↑	236.3	219.7	↓	145.4	147.4	↑
11	168	173	↑	203.9	190.3	↓	124.6	120.9	↓
12	165	174	↑	191.5	227.9	↑	126.3	152.4	↑
$M \pm SD$	169.4 ± 13.4	$179.5 \pm 9.4^*$	↑ [*]	194.1 ± 23.2	193.4 ± 22.2	—	126.3 ± 10.8	127.2 ± 14.0	—

Примечание: ОГ — ортостатическая гипокинезия. * — достоверные отличия по сравнению с $BDC-7$, $p < 0.05$; [#] — данные получены у испытуемых, выполнивших тестовый протокол не в полном объеме (педальное педалирование было досрочно остановлено по показаниям); стрелками указано направление изменений относительно фоновых значений: ↑ — увеличение значений показателя, ↓ — снижение значений показателя.

емого № 9 педалирование было прекращено через 7 мин до ОГ и через 6 мин 6 с на $R+1$ сутки после ОГ.

В табл. 1 представлены индивидуальные показатели максимальной достигнутой ЧСС ($\text{ЧСС}_{\max}$) и полученные расчетным путем показатели, характеризующие скорость увеличения ЧСС при максимальной нагрузке относительно уровня покоя ($\text{ЧСС}_{\max}/\text{ЧСС}_{\text{п}}$, %) и скорость снижения ЧСС к 5-й мин восстановления относительно уровня покоя ($\text{ЧССВ}_5/\text{ЧСС}_{\text{п}}$, %).

В связи с тем, что двое испытуемых выполнили КПНТ не в полном объеме, их данные в дальнейшем анализе не учитывались.

Наряду с увеличением значений $\text{ЧСС}_{\max}$, ЧСС испытуемых в ходе КПНТ на $R+1$ сутки после ОГ была выше в среднем на 8–11 уд./мин (~8–9%), чем до гипокинезии (рис. 1, А). Для статистического анализа результатов тестирования были получены средние значения ($M \pm SD$) показателя за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт. Выявленные изменения ЧСС достигли

уровня статистической значимости на всех трех ступенях нагрузки (рис. 1, Б).

Также отмечалась тенденция ($p < 0.1$) к учащению ЧСС в среднем на 8 уд./мин в периоде покоя до нагрузки после экспериментального воздействия по сравнению с фоновыми исследованиями. В связи с этим, несмотря на то, что у большинства испытуемых достигнутые значения $\text{ЧСС}_{\max}$ после ОГ были выше, чем до экспериментального воздействия, динамика $\text{ЧСС}_{\max}/\text{ЧСС}_{\text{п}}$ и $\text{ЧССВ}_5/\text{ЧСС}_{\text{п}}$ носила индивидуальный характер (табл. 1). Таким образом, значимых изменений в скорости увеличения ЧСС во время нагрузки и скорости ее восстановления обнаружено не было.

В динамике АД, включая показатели систолического и диастолического давления, во время КПНТ после ОГ по сравнению с данными до экспериментального воздействия значимых изменений обнаружено не было (рис. 1, В).

При исследовании изменений показателя V_E наблюдали тенденцию к более выраженному увеличению показателя при выполнении испытуемыми КПНТ после 14 сут ОГ (рис. 2, А). Увеличе-

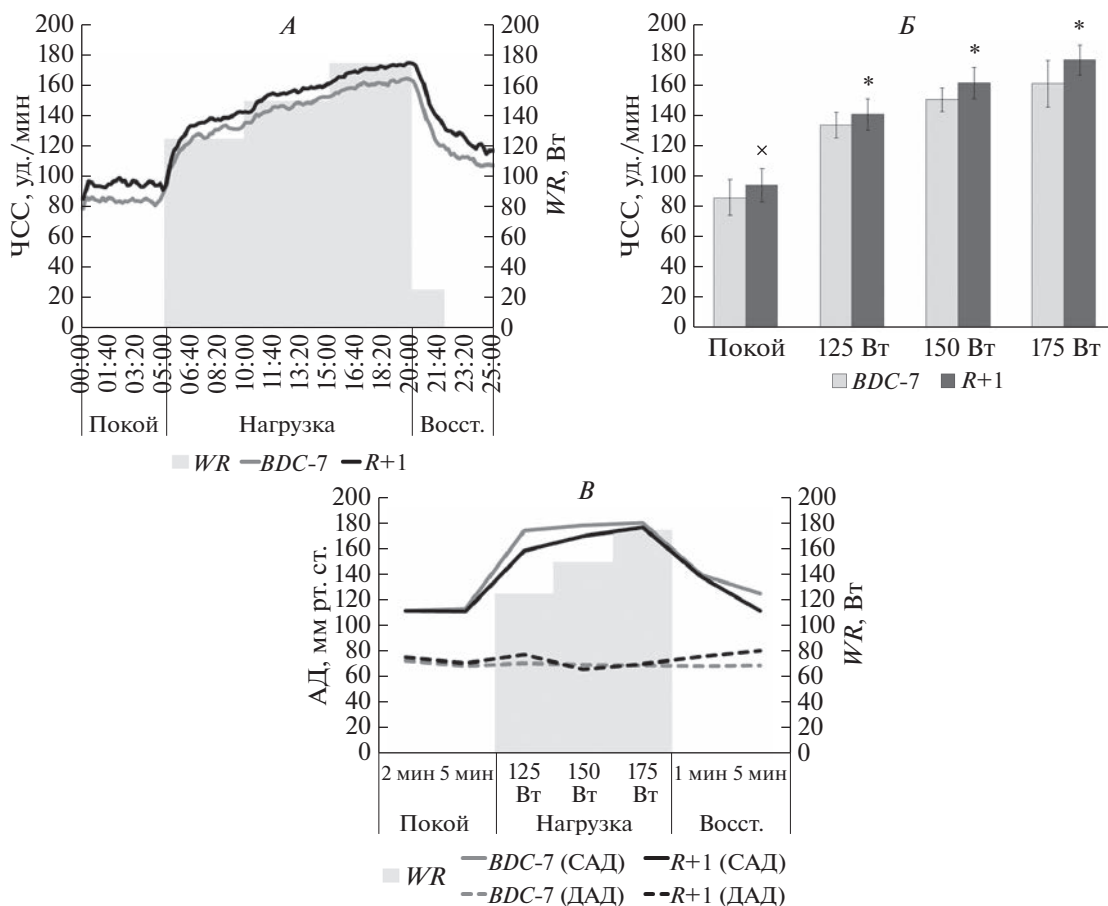


Рис. 1. Значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) испытуемых при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) до (*BDC-7*) и после (*R + 1*) 14-суточной ортостатической гипокинезии.

А — средние значения (*Me*) ЧСС испытуемых в ходе КПНТ; *Б* — средние значения ($M \pm SD$) ЧСС за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт; *В* — средние значения (*Me*) систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) испытуемых в ходе КПНТ. * — достоверные отличия по сравнению с *BDC-7*, $p < 0.05$; × — различия по сравнению с *BDC-7* достигли уровня статистической тенденции, $p < 0.1$; *WR* — мощность выполняемой нагрузки.

ние вентиляции происходило преимущественно за счет увеличения ЧД (рис. 2, *Г*), значимых изменений со стороны показателей дыхательного объема отмечено не было (рис. 2, *В*). Данные изменения особенно отмечали на высокой нагрузке, т.е. на 3-й ступени тестирования мощностью 175 Вт: прирост V_E и ЧД составил около ~9–11% от уровня фонового тестирования.

В динамике потребления кислорода отмечали обратные изменения: наблюдали менее выраженный прирост VO_2 во время педалирования при выполнении испытуемыми КПНТ после воздействия 14-суточной моделированной лунной гравитации (рис. 3, *А* и *Б*). Однако в динамике VCO_2 и ДК значимых изменений обнаружено не было.

Также отмечался значимо ($p < 0.05$) меньший прирост во время КПНТ после ОГ такого показателя, как кислородный пульс, который рассмат-

ривается как показатель экономичности и эффективности системы снабжения организма кислородом (рис. 3, *В* и *Г*). Изменения $VO_2/ЧСС$ во время педалирования составили ~7–9% от уровня нагрузки до ОГ. По завершении педалирования, к 5-й мин восстановительного периода, значения показателей $VO_2/ЧСС$ и VO_2 восстановились до уровня значений, полученных в периоде покоя до нагрузки как до, так и после ОГ.

Об эффективности легочной вентиляции позволяют судить такие показатели, как дыхательные эквиваленты по кислороду (V_E/VO_2) и углекислому газу (V_E/VCO_2), отражающие объем V_E , необходимый для вдыхания 1 л O_2 или выдыхания 1 л CO_2 соответственно. Абсолютные значения V_E/VO_2 и V_E/VCO_2 при выполнении нагрузочного тестирования были выше после экспериментального воздействия, чем до него (рис. 4). Данная ди-

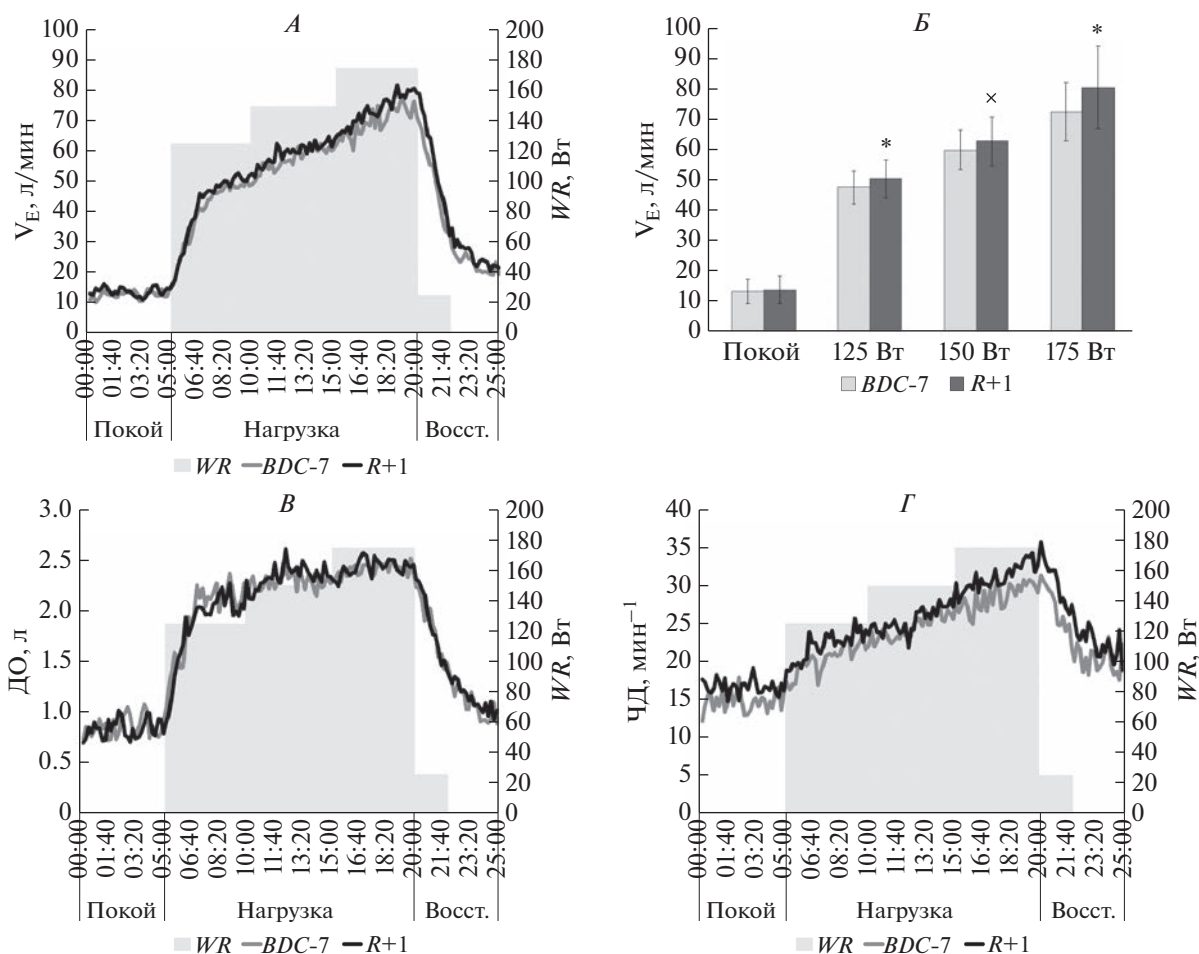


Рис. 2. Значения минутной вентиляции легких (V_E), дыхательного объема (DO) и частоты дыхания (CD) испытуемых при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) до ($BDC-7$) и после ($R+1$) 14-суточной ортостатической гипокинезии.

A – средние значения (Me) V_E испытуемых в ходе КПНТ; *Б* – средние значения ($M \pm SD$) V_E за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт; *В* – средние значения (Me) DO испытуемых в ходе КПНТ; *Г* – средние значения (Me) CD испытуемых в ходе КПНТ. * – достоверные отличия по сравнению с $BDC-7$, $p < 0.05$; x – различия по сравнению с $BDC-7$ достигли уровня статистической тенденции, $p < 0.1$; WR – мощность выполняемой нагрузки.

намика свидетельствует о снижении эффективности вентиляции у испытуемых при выполнении КПНТ после пребывания в условиях 14-суточной ОГ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из полученных данных, в настоящем исследовании после воздействия 14-суточной ОГ наблюдалось достоверно большее ($p < 0.05$) увеличение ЧСС, показателей V_E , CD , V_E/VO_2 и V_E/VCO_2 , а также менее выраженный прирост VO_2 и $VO_2/ЧСС$ во время КПНТ. Следовательно, результаты проведенных исследований свидетельствуют о более напряженной работе кардиореспираторной системы во время выполнения нагрузочного тестирования, что указывает на

снижение показателей физической работоспособности человека после пребывания в условиях моделирования физиологических эффектов лунной гравитации в течение 14 сут. Это также подтверждается сокращением времени педалирования при выполнении КПНТ у испытуемых № 8 и 9.

В ряде ранее проведенных исследований [3, 5, 6, 9] установлено, что условия моделирования гипогравитации приводят к однонаправленным физиологическим реакциям, наблюдаемым в условиях микрогравитации и при ее моделировании. В условиях моделирования лунной гравитации, как и в условиях микрогравитации, также наблюдается изменение величины гравитационной составляющей гидростатического давления, перераспределение жидкостных сред организма в кра-

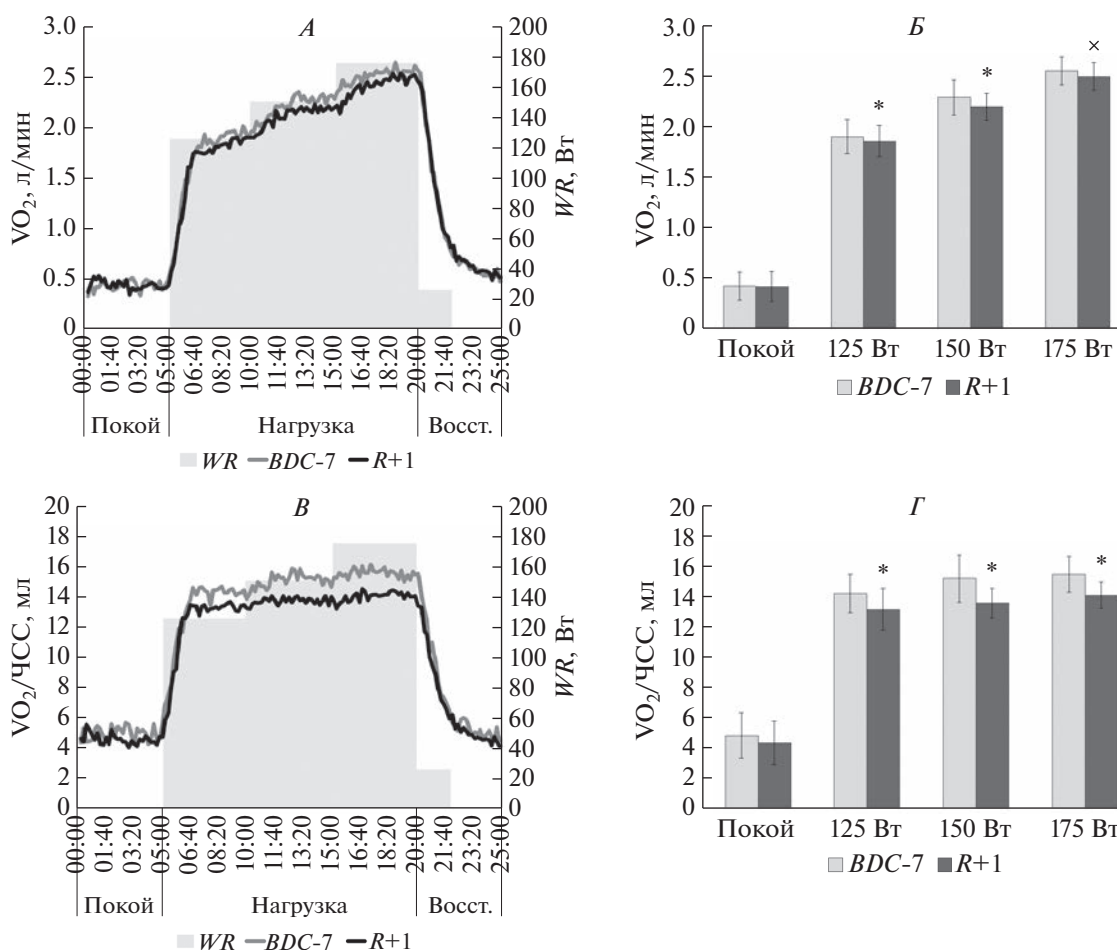


Рис. 3. Значения потребления кислорода (VO_2) и кислородного пульса (VO_2 /ЧСС) испытуемых при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) до (*BDC-7*) и после (*R + 1*) 14-суточной ортостатической гипокинезии.

A – средние значения (*Me*) VO_2 испытуемых в ходе КПНТ; *Б* – средние значения ($M \pm SD$) VO_2 за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт; *В* – средние значения (*Me*) VO_2 /ЧСС испытуемых в ходе КПНТ; *Г* – средние значения ($M \pm SD$) VO_2 /ЧСС за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт. * – достоверные отличия по сравнению с *BDC-7*, $p < 0.05$; × – различия по сравнению с *BDC-7* достигли уровня статистической тенденции, $p < 0.1$; *WR* – мощность выполняемой нагрузки.

ниальном направлении, приводящее в острый период к увеличению ударного объема сердца с последующим его снижением вследствие снижения объема циркулирующей плазмы [10], смещение положения диафрагмы и органов брюшной полости в краниальном направлении, изменение легочных объемов и перфузии в легких [11] и т.д. В дальнейшем, наряду с уменьшением физической активности, данные физиологические адаптивные реакции приводят к изменению параметров функционирования кардиореспираторной [12] и опорно-двигательной систем [13], и, вследствие этого, к изменению переносимости организмом человека физических нагрузок.

Так, полученные нами данные о снижении работоспособности после воздействия ОГ хорошо

согласуются с результатами других авторов при использовании моделей физиологических эффектов микрогравитации – антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и “сухой” иммерсии [14, 15], а также данными космических полетов [16–18]. В работе *C. Capelli et al.* [19] у испытуемых после пребывания в условиях 14-суточной АНОГ наблюдалось увеличение значений ЧСС во время нагрузочного тестирования (в покое до нагрузки и во время самой нагрузки) на *R + 1* сутки после АНОГ в среднем на 18% по сравнению с данными до экспериментального воздействия. В настоящем исследовании такие изменения составили ~8–9%. Принимая во внимание то, что протокол нагрузки упомянутого исследования отличался от используемого нами, сравнивать численные изменения показателей во время выполнения на-

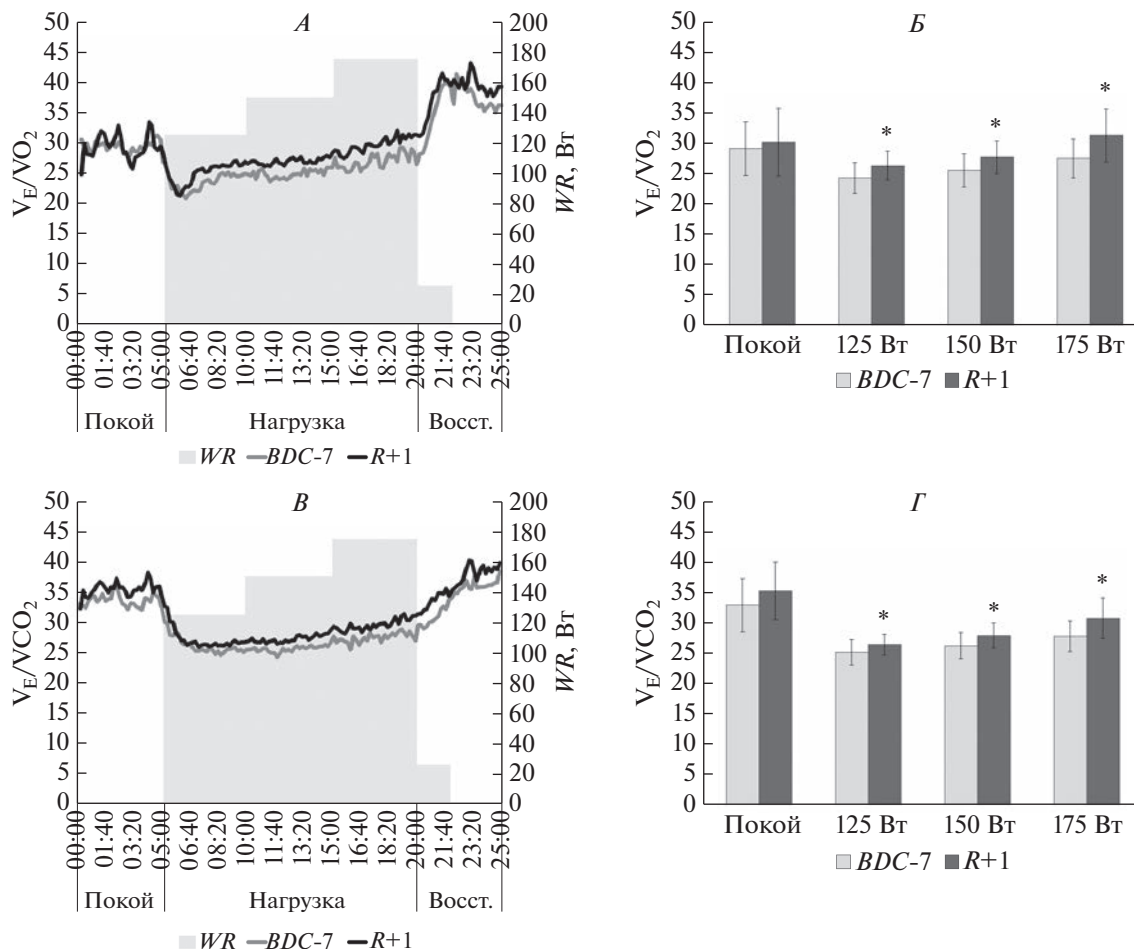


Рис. 4. Значения дыхательных эквивалентов по кислороду (V_E/VO_2) и углекислому газу (V_E/VCO_2) испытуемых при выполнении кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) до (*BDC-7*) и после (*R + 1*) 14-суточной ортостатической гипокинезии.

A – средние значения (*Me*) V_E/VO_2 испытуемых в ходе КПНТ; *B* – средние значения ($M \pm SD$) V_E/VO_2 за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт; *B* – средние значения (*Me*) V_E/VCO_2 испытуемых в ходе КПНТ; *Г* – средние значения ($M \pm SD$) V_E/VCO_2 за последние 2 мин (4-я и 5-я мин) каждого из этапов КПНТ: периода покоя до нагрузки и всех ступеней нагрузки: 125, 150 и 175 Вт.

* – достоверные отличия по сравнению с *BDC-7*, $p < 0.05$; x – различия по сравнению с *BDC-7* достигли уровня статистической тенденции, $p < 0.1$; *WR* – мощность выполняемой нагрузки.

грузочного тестирования нецелесообразно, можно говорить только об однонаправленности изменений.

Однонаправленные изменения наблюдались и в динамике VO_2 : отмечалось снижение потребления кислорода, в частности VO_{2max} , во время выполнения физической нагрузки после пребывания человека в условиях реальной и моделированной микрогравитации [14, 17]. Прежде всего, данные изменения связывают со снижением объема циркулирующей крови и сердечного выброса [20]. Но постепенно все большую роль в механизмах снижения VO_{2max} отдают микроциркуляторным и метаболическим изменениям в мышцах [21], что, вполне вероятно, может наблюдаться и в условиях моделирования гипогравитации.

витации в связи со схожестью механизмов адаптивных реакций физиологических систем организма человека.

Однако учитывая, что у человека, находящегося на поверхности Луны, сохраняется небольшая опорная нагрузка, так как гравитация Луны составляет $1/6G$, развивающиеся адаптивные реакции и их физиологические эффекты со стороны сенсомоторной [22] и кардиореспираторной систем, наблюдаемые в условиях микрогравитации, должны проявляться в меньшей степени. Так, в ходе различных исследований уже была показана зависимость физиологических реакций сердечно-сосудистой системы, а также ее нервной регуляции от величины гравитационной разгрузки: физиологические реакции в условиях моделиро-

вания микрогравитации ($0G$) были выражены в большей степени, чем в условиях моделирования гипогравитации ($0 < G < 1$) [23–27].

Таким образом, присутствующая на лунной поверхности частичная гравитация теоретически должна обеспечивать определенную защиту от адаптивных физиологических последствий микрогравитации, хотя в практическом отношении эффективность этой защиты в настоящее время остается неопределенной [28].

ВЫВОДЫ

1. Во время выполнения КПНТ после завершения воздействия 14-суточной ОГ наблюдалось достоверно большее ($p < 0.05$) увеличение ЧСС, минутной вентиляции легких, частоты дыхания, дыхательных эквивалентов по кислороду и углекислому газу, а также менее выраженный прирост потребления кислорода и кислородного пульса по сравнению с контрольными данными, что свидетельствует о более высокой напряженности функционирования кардиореспираторной системы.

2. Отмеченная в настоящем исследовании более высокая напряженность функционирования кардиореспираторной системы при выполнении КПНТ указывает на снижение толерантности организма человека к физической нагрузке после 14-суточной ОГ как физиологической модели условий лунной гравитации.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России (Москва) (протокол № 2 от 16.04.2019 г.).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках темы РАН № 63.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Все авторы внесли равный вклад в выполнение данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Johnston R.S., Hull W.E. Apollo missions / Biomedical results of Apollo // Eds. Johnston R.S., Dietlein L.F., Berry Ch.A. Washington, D.C. NASA, 1975. P. 9.
2. Rummel J.A., Sawin C.F., Michel E.L. Exercise response / Biomedical Results of Apollo // Eds. Johnston RS, Dietlein L.F., Berry C.A. Washington, D.C. NASA, 1975. P. 265.
3. Richter C., Braunstein B., Winnard A. et al. Human Biomechanical and Cardiopulmonary Responses to Partial Gravity – A Systematic Review // Front. Physiol. 2017. V. 8. P. 583.
4. Bonjour J., Bringard A., Antonutto G. et al. Effects of acceleration in the Gz axis on human cardiopulmonary responses to exercise // Eur. J. Appl. Physiol. 2011. V. 111. № 12. P. 2907.
5. Schlabs T., Rosales-Velderrain A., Ruckstuhl H. et al. Comparison of cardiovascular and biomechanical parameters of supine lower body negative pressure and upright lower body positive pressure to simulate activity in 1/6 G and 3/8 G // J. Appl. Physiol. 2013. V. 115. № 2. P. 275.
6. Diaz-Artiles A., Navarro Tichell P., Perez F. Cardiopulmonary responses to sub-maximal ergometer exercise in a hypo-gravity analog using head-down tilt and head-up tilt // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 720.
7. Yilmaz K., Burnley M., Böcker J. et al. Influence of simulated hypogravity on oxygen uptake during treadmill running // Physiol. Rep. 2021. V. 9. № 9. P. e14787.
8. Баранов М.В., Катунцев В.П., Шпаков А.В., Баранов В.М. Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т. 160. № 9. С. 392.
Baranov M.V., Katuntsev V.P., Shpakov A.V., Baranov V.M. A Method of Ground Simulation of Physiological Effects of Hypogravity on Humans // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. V. 160. № 3. P. 401.
9. Kostas V.I., Stenger M.B., Knapp C.F. et al. Cardiovascular models of simulated Moon and Mars gravities: head-up tilt vs. lower body unweighting // Aviat. Space Environ. Med. 2014. V. 85. № 4. P. 414.
10. Antonutto G., di Prampero P.E. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures // Eur. J. Appl. Physiol. 2003. V. 90. № 3–4. P. 283.
11. Prisk G.K. Microgravity and the respiratory system // Eur. Respir. J. 2014. V. 43. № 5. P. 1459.
12. Доница Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П., Ноздрачев А.Д. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб.: Наука, 2013. 182 с.
Donina Zh.A., Baranov V.M., Aleksandrova N.P., Nozdrachev A.D. Respiration and hemodynamics under simulated microgravity. St. Petersburg: Nauka, 2013. 182 p.

13. Juhl O.J., Buettmann E.G., Friedman M.A. et al. Update on the effects of microgravity on the musculoskeletal system // NPJ Microgravity. 2021. V. 7. № 1. P. 28.
14. Trappe T., Trappe S., Lee G. et al. Cardiorespiratory responses to physical work during and following 17 days of bed rest and spaceflight // J. Appl. Physiol. 2006. V. 100. № 3. P. 951.
15. Лысова Н.Ю., Бабич Д.Р., Резванова С.К. и др. Изменение физической работоспособности испытуемых в условиях 21-суточной “сухой” иммерсии // Авиакосм. и эколог. мед. 2020. Т. 54. № 4. С. 84. Lysova N.Yu., Babich D.R., Rezvanova S.K. et al. [Changes in physical performance of the subjects in the condition of 21-day dry immersion] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2020. V. 54. № 4. P. 84.
16. Convertino V. Exercise and adaptation to microgravity environments / Handbook of Physiology: Section 4. Environmental Physiology. V. 3. Eds. Fregly M.J., Blatteis C.M. New York, NY: Oxford University, 1996. P. 815.
17. Moore A.D., Downs M.E., Lee S.M. et al. Peak exercise oxygen uptake during and following long-duration spaceflight // J. Appl. Physiol. 2014. V. 117. № 3. P. 231.
18. Hoffmann U., Moore A.D., Jr., Koschate J., Drescher U. VO₂ and HR kinetics before and after International Space Station missions // Eur. J. Appl. Physiol. 2016. V. 116. № 3. P. 503.
19. Capelli C., Antonutto G., Cautero M. et al. Metabolic and cardiovascular responses during sub-maximal exercise in humans after 14 days of head-down tilt bed rest and inactivity // Eur. J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. № 5. P. 909.
20. Bringard A., Pogliaghi S., Adami A. et al. Cardiovascular determinants of maximal oxygen consumption in upright and supine posture at the end of prolonged bed rest in humans // Respir. Physiol. Neurobiol. 2010. V. 172. № 1–2. P. 53.
21. Ade C.J., Broxterman R.M., Moore A.D., Barstow T.J. Decreases in maximal oxygen uptake following long-duration spaceflight: Role of convective and diffuse O₂ transport mechanisms // J. Appl. Physiol. 2017. V. 122. № 4. P. 968.
22. Saveko A., Bekreneva M., Ponomarev I. et al. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system // Front. Physiol. 2023. V. 14. P. 1085545.
23. Lathers C.M., Diamandis P.H., Riddle J.M. et al. Acute and intermediate cardiovascular responses to zero gravity and to fractional gravity levels induced by head-down or head-up tilt // J. Clin. Pharmacol. 1990. V. 30. № 6. P. 494.
24. Lathers C.M., Riddle J.M., Mulvagh S.L. et al. Echocardiograms during six hours of bedrest at head-down and head-up tilt and during space flight // J. Clin. Pharmacol. 1993. V. 33. № 6. P. 535.
25. Руденко Е.А., Баранов М.В., Захаров С.Ю. Исследование параметров центральной и периферической гемодинамики при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии // Авиакосм. и эколог. мед. 2019. Т. 53. № 7. С. 40. Rudenko E.A., Baranov M.V., Zakharov S.Yu. [Studies of central and peripheral hemodynamics during extended orthostatic and antiorthostatic hypokinesia] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2019. V. 53. № 7. P. 40.
26. Руденко Е.А., Черепов А.Б., Баранов М.В. и др. Исследование вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии // Авиакосм. и эколог. мед. 2020. Т. 54. № 1. С. 31. Rudenko E.A., Cherepov A.B., Baranov M.V. et al. [Studies of cardiovascular system autonomic regulation during extended exposure to horizontal and tilted bed rest and head-down tilt bed rest] Aviakosm. Ekolog. Med. 2020. V. 54. № 1. P. 31.
27. Whittle R.S., Keller N., Hall E.A. et al. Gravitational dose-response curves for acute cardiovascular hemodynamics and autonomic responses in a tilt paradigm // J. Am. Heart. Assoc. 2022. V. 11. № 14. P. e024175.
28. Григорьев А.И., Потапов А.Н., Джонс Дж.А. и др. Медицинское обеспечение межпланетных полетов / Космическая биология и медицина. Российско-американское сотрудничество в области космической биологии и медицины // Под ред. Пестова И.Д., Соуин Ч.Ф., Чаус Н.Г., Хансон С.И. М.: Наука, 2009. С. 627. Grigor'ev A.I., Potapov A.N., Jones J. et al. Medical support of interplanetary flights / Space Biology and Medicine. Russian and U.S. Cooperation in Space Biology and Medicine // Eds. Pestov I.D., Souin Ch.F., Chaus N.G., Hanson S.I. Moscow: Nauka, 2009. P. 627.

Cardiorespiratory Reactions During Submaximal Exercise in Humans after 14-Day Simulated Lunar Gravity

A. A. Puchkova^{a, *}, A. V. Shpakov^{a, b}, V. P. Katuntsev^a, D. M. Stavrovskaya^a, G. K. Primachenko^a

^aInstitute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

^bFederal Science Center of Physical Culture and Sport (VNIIFK), Moscow, Russia

*E-mail: alina.a.puchkova@gmail.com

The paper presents main results of a study on the influence of the physiological effects of simulated lunar gravity on cardiorespiratory responses to exercise in humans. Twelve healthy male volunteers aged 19–31 years (M ± SD: 22.5 ± 4.0 years) took part in the study. They were under 14-day head-up bed rest at +9.6°

angle (HUBR) relative to the horizon as a model for the physiological effects of lunar gravity. Cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed 7 days before the onset of HUBR and on the next day after the end of the experimental exposure. A 3-stage cycle ergometer test with 5-minute platforms at 125, 150, and 175 watts was used as a CPET protocol. Exposure of subjects to simulated lunar gravity reduced their tolerance to physical load. This was indicated by more pronounced changes for such parameters of cardiorespiratory system as heart rate, minute ventilation of the lungs, ventilatory equivalents for oxygen and carbon dioxide, as well as a less pronounced increase in oxygen consumption and oxygen pulse during CPET after 14 days of exposure to HUBR.

Keywords: cardiorespiratory system, physical performance, cardiopulmonary exercise testing, head-up bed rest, lunar gravity.

УДК 612.842.6

СОСТОЯНИЕ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА В УСЛОВИЯХ 21-ДНЕВНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ (АНОГ)

© 2023 г. М. А. Грачева^{1, 2, *}, А. А. Казакова^{1, 2}, О. М. Манько¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Институт проблем передачи информации имени А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия

*E-mail: mg.iitp@gmail.com

Поступила в редакцию 26.04.2023 г.

После доработки 20.06.2023 г.

Принята к публикации 23.06.2023 г.

Исследования в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) являются традиционными экспериментами, имитирующими перераспределение жидкостных сред организма, подобное перераспределению жидкостных сред в условиях микрогравитации. В исследованиях такого типа учеными проводилась, в том числе, оценка состояния зрительной системы испытуемых в целях изучения механизма развития ассоциированного с космическим полетом нейро-окулярного синдрома (*SANS*). Главным симптомом *SANS* является нарастающий отек зрительного нерва и сетчатки глаза. В настоящее время представленные в печати результаты изучения состояния зрительной системы в ходе АНОГ неоднозначны, что обуславливает актуальность проведения дальнейших исследований. Цель данной работы – провести анализ морфометрии сетчатки глаза в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) и зоне макулы у испытуемых до и после 21-дневной АНОГ. Исследование проводили с использованием оптического когерентного томографа с функцией ангиографии (*Optovue RTVue XR Avanti System*) до и после 21-дневного действия АНОГ. У 4 испытуемых (8 глаз) (мужчины, ср. возраст $\pm$ станд. отклон. – 29.3 ± 3.9 лет) оценивали макулярную зону и область ДЗН по результатам стандартных режимов сканирования. Для анализа полученных значений использовали оценки средних тенденций, критерии сравнения средних и графический анализ. При анализе толщины сетчатки в зоне диска зрительного нерва были получены результаты, согласующиеся с данными других исследователей, говорящие о возможном увеличении толщины сетчатки, однако результаты не достигли уровня статистической значимости. При анализе толщины сетчатки в зоне макулы было впервые показано статистически значимое утолщение сетчатки, но существенно меньшее по амплитуде, чем утолщение слоя нервных волокон в зоне диска зрительного нерва. Анализ плотности сосудов в условиях АНОГ был проведен впервые как для зоны диска, так и для зоны макулы, однако для получения однозначных выводов требуются дополнительные исследования. Впервые показано увеличение толщины сетчатки в зоне макулы у испытуемых после воздействия АНОГ; для зоны диска получены данные, согласующиеся с результатами других исследователей. Впервые получены данные ангиографии зоны макулы и зоны диска, однако полученные различия в плотности сосудов не достигли уровня статистической значимости.

Ключевые слова: зрительная система человека, антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), ассоциированный с космическим полетом нейро-окулярный синдром, *SANS*-синдром, оптическая когерентная ангиотомография сетчатки.

DOI: 10.31857/S0131164623600271, **EDN:** ERLKGA

С увеличением длительности космических полетов (КП) все чаще проявляются различные эффекты негативного воздействия полета на организм человека, в том числе и на зрительную систему [1–3]. Для описания комплекса симптомов, связанных со зрительной системой и возникающих при воздействии условий КП, был введен термин *SANS*-синдром: ассоциированный с КП нейро-окулярный синдром (*space-associated neu-*

ro-ocular syndrome). Одним из самых частых симптомов *SANS* является отек диска зрительного нерва (ДЗН). Помимо отека ДЗН после КП могут возникать и другие симптомы, например, хорио-ретинальные складки, уплощение глазного яблока, ватообразные очаги (зоны микроинфарктов), смещение рефракции в сторону гиперметропии; космонавты могут жаловаться на ухудшение зрения

вблизи, искажение геометрии зрительной сцены [1, 4–6]¹.

Исследование влияния эффектов КП на организм человека сдерживается рядом факторов: трудностью доставки некоторого диагностического оборудования на борт, плотным графиком космонавтов (т.е. ограниченностью их времени на проведение дополнительных измерений), небольшими численностями групп обследуемых, разной длительностью полета космонавтов и многими другими. В связи с этим большое значение имеют наземные эксперименты, моделирующие различные факторы полета. Одними из наиболее значимых являются изоляционные эксперименты, эксперименты с использованием “сухой” иммерсии и эксперименты с антиортостатической гипокинезией (АНОГ).

Эксперименты по методике АНОГ проводятся как в России, так и в зарубежных исследовательских центрах, и могут иметь разную длительность (вплоть до 120 и 370 дней [7–10]), разный половозрастной состав участников [11, 12] и программу эксперимента [13–15].

В ряде работ по оценке различных показателей в экспериментах АНОГ были показаны изменения, похожие на синдром *SANS*, но значительно менее выраженные [16]. Только в 2018 г. исследователи из г. Кёльн (Германия) совместно с НАСА показали, что изменение методики проведения (более строгий контроль положения головы и добавление характерных для КП условий гиперкапнии) меняет и получаемые результаты: у 5 из 11 испытуемых возникли симптомы *SANS* в виде отека 1 и 2 степени по шкале Фризена (распространенная в Европе и США методика оценки отека зрительного нерва, редко применяется в России) после 30 дней в эксперименте АНОГ [17]. Помимо этого, авторами было показано статистически значимое изменение толщины сетчатки в области ДЗН, в перипапиллярной зоне, близкое по амплитуде к утолщению этой зоны у космонавтов: среднее полученное изменение было от 22 до 53 мкм в разных квадрантах. На сегодняшний день уже в ряде работ было показано, что методика АНОГ может успешно использоваться для моделирования синдрома *SANS* или *SANS*-подобных эффектов [17–18], в том числе и без добавления условий гиперкапнии [19, 20].

Одной из причин возникновения синдрома *SANS* считается перераспределение жидкостных сред глаза и внутричерепной области [21], что может проявляться, например, изменениями сосу-

дистых функций и отеком сетчатки. Долгое время синдром *SANS* связывали с повышением внутричерепного давления, однако современные данные заставляют разделять эти два состояния [3]. Самым частым симптомом *SANS* является отек ДЗН. При этом у большинства космонавтов не наблюдается отека в других зонах сетчатки, что на сегодняшний день связывают с особенностями гематоофтальмического барьера в зоне головки зрительного нерва (сосуды преламинарного пространства диска не имеют барьерных свойств, характерных для остальных сосудов сетчатки [22]).

Перераспределение жидкостных сред внутричерепного и внутриглазного пространства может сказываться на сосудистой функции, в том числе и на сосудах сетчатки. Несмотря на распространенность в исследованиях *SANS* оптической когерентной томографии (ОКТ), упоминаний данных ангиографии среди них практически нет. Авторы настоящей работы оценили сосудистую функцию двух зон сетчатки – макулярной и области ДЗН, а также толщину сетчатки в этих зонах при помощи оптического когерентного томографа с функцией ангиографии.

Цель данного исследования – оценить: 1) плотность сосудов сетчатки и 2) толщину сетчатки в двух зонах: в зоне макулы и в области ДЗН до и после действия 21-дневной АНОГ.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие испытуемые мужского пола, прошедшие экспертную медицинскую комиссию, без выявленной офтальмопатологии. Полный набор данных удалось получить для 4 испытуемых (мужчины, ср. возраст $\pm$ станд. отклон. – 29.3 ± 3.9 лет).

Во время эксперимента АНОГ испытуемые находились в строгом положении лежа с наклоном головы в 6° таким образом, что голова всегда находилась в самой нижней точке. Эксперимент длился 21 сутки. Исследование проводили на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва).

Процедура оптической когерентной ангиотомографии сетчатки. Для проведения измерений использовали оптический когерентный томограф *Optovue RTVue XR Avanti System* с функцией ангиографии. Оценку проводили на узком зрачке (без циклоплегии). Испытуемые имели прозрачные глазные среды, поэтому для всех испытуемых удавалось получить высокое качество сканов (по оценке прибора качество было 8–10 по 10-балльной шкале).

Для оценки зоны макулы использовали протоколы “*HD Angio Retina 6 mm*” с функцией активного отслеживания взгляда и функцией последовательного ведения пациента (“*follow-up*”). Прибор позволяет оценивать толщину сетчатки и плот-

¹ Stenger M.B., Tarver W.J., Brunstetter T. et al. NASA Human Research Program Evidence Report: risk of spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS). NASA Johnson Space Center. 2017.
<https://humanresearchroadmap.nasa.gov/ev-idence/reports/SANS.pdf?rnd%40.434276635495143>.

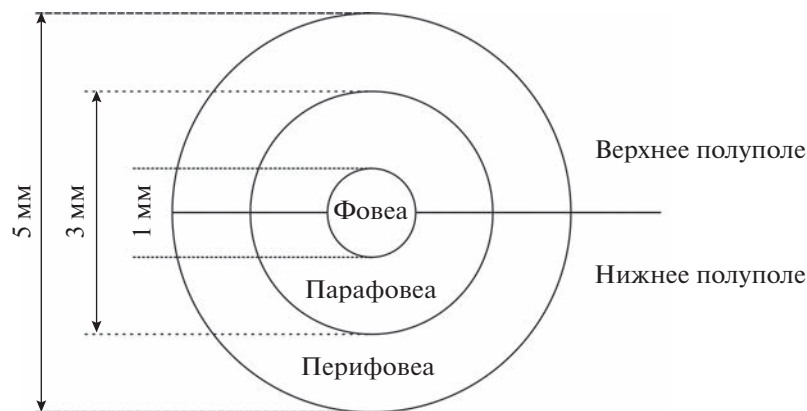


Рис. 1. Схематическое изображение макулярной зоны сетчатки.

На схеме выделены фовеальная, парафовеальная и перифовеальная зоны, показано разделение на верхнее и нижнее полуполя. Данные зоны используются в дальнейшем анализе.

ность сосудов сетчатки как для всей зоны макулы, так и для отдельных сегментов. В настоящей работе использовали данные всей макулы и выделяли фовеальную, парафовеальную, перифовеальную зоны, зоны верхнего и нижнего полуполей макулы (рис. 1).

Оценку плотности сосудов и толщины сетчатки проводили до начала эксперимента и после эксперимента, для каждого глаза отдельно. Для зоны макулы прибор позволяет отдельно анализировать поверхностные и глубокие сосуды, поэтому в анализе были использованы отдельно два этих набора данных.

Для оценки зоны ДЗН использовали протоколы “*HD Angio Disc*”, также с функцией активного отслеживания взгляда и функцией последовательного ведения пациента (“*follow-up*”). Использовали данные оценки толщины слоя нервных волокон для всей перипапиллярной области и отдельно для верхнего и нижнего полуполей; плотность сосудов оценивали для всей зоны диска, для внутренней зоны диска, для всей перипапиллярной области и отдельно для верхнего и нижнего полуполей перипапиллярной зоны.

Анализ. Для анализа данных использовали описательные статистики меры средней тенденции. Графический анализ проводили при помощи скрипичных графиков (*violin plots*) — вариант графика плотности распределения. Сравнение средних значений результатов, полученных до и после

АНОГ проводили по тесту Стьюдента или по критерию Вилкоксона с учетом теста на нормальное распределение данных (критерий Колмогорова-Смирнова).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты представлены отдельно для зоны диска и для зоны макулы.

Анализ толщины сетчатки, зона ДЗН. Результаты оценки толщины слоя нервных волокон в зоне ДЗН представлены в табл. 1 и на рис. 2. Полученные нами различия не достигли уровня статистической значимости, что также может быть связано с малой величиной эффекта и малыми размерами выборки.

Из рис. 2 и табл. 1 видно, что в наших данных получено смещение медиан распределений в сторону утолщения сетчатки на 2.5–4 мкм. При анализе средних значений и доверительных интервалов изменения толщины получены следующие данные (среднее [95%-ный дов. инт.]): перипапиллярная зона 4.7 [–1.55, 10.98]; верхнее полуполе 5.6 [–1.70, 12.90]; нижнее полуполе 4.0 [–1.65, 9.65]. Несмотря на то, что доверительные интервалы также не показывают однозначного прироста показателя толщины слоя нервных волокон, для всех трех зон диапазоны доверительных интервалов существенно смещены в сторону увеличения показателя. Полученные оценки особенно

Таблица 1. Изменения толщины слоя нервных волокон сетчатки в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона диска	Разница медиан, мкм	Статистическая значимость
Перипапиллярная зона	4	$p = 0.288$ ($t = 1.129$)
Верхнее полуполе	3.5	$p = 0.309$ ($t = 1.077$)
Нижнее полуполе	2.5	$p = 0.191$ ($t = 1.413$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение толщины слоя нервных волокон в данной зоне.

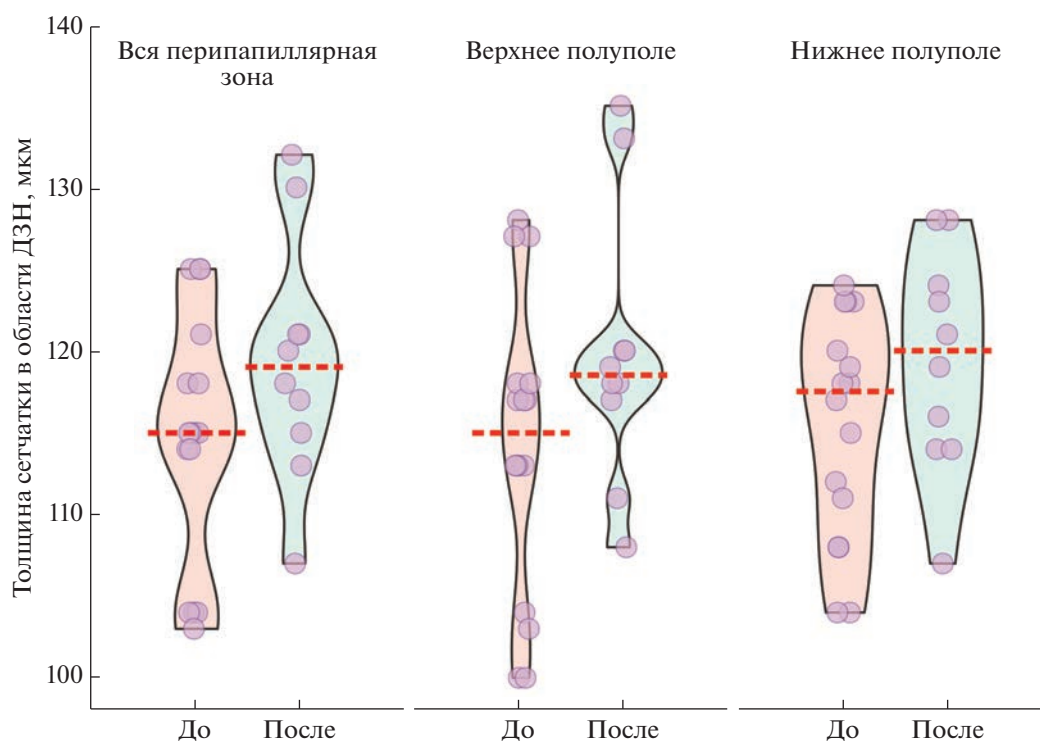


Рис. 2. Показатели толщины слоя нервных волокон сетчатки в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Данные представлены в виде скрипичных графиков (*violin plot*). Точками представлены индивидуальные данные. Штриховой линией отмечены медианы распределений.

интересны в контексте данных других исследователей: например, в работе [16] среднее увеличение толщины сетчатки в перипапиллярной зоне после нахождения испытуемых в 14-дневных условиях антиортостатической нагрузки составило 4.34–4.69 мкм.

Анализ плотности сосудов сетчатки, зона ДЗН. Результаты оценки плотности сосудов в зоне ДЗН представлены в табл. 2 и на рис. 3.

Оценка плотности сосудов сетчатки кажется важным критерием в связи с доминированием гипотезы о перераспределении жидкостных сред как одним из основных факторов возникновения симптомов *SANS* [21].

Полученные различия показывают статистически незначимый прирост во всех оцениваемых зонах, кроме зоны верхнего полуполя, различия очень малы по амплитуде.

Анализ толщины сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки толщины сетчатки в зоне макулы представлены в табл. 3 и на рис. 4.

В нашей выборке испытуемых было получено статистически значимое, хотя и очень малое по амплитуде увеличение толщины сетчатки по всей макулярной зоне и по нижнему полу полю; данные по верхнему полу полю не достигли уровня статистической значимости, однако разность медиан также показала тенденцию к увеличению толщины сетчатки после АНОГ. Во всех зонах,

Таблица 2. Изменения плотности сосудов сетчатки до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ) в области диска зрительного нерва (ДЗН)

Зона диска	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Перипапиллярная зона	0.45	$p = 0.959$ ($t = 0.053$)
Верхнее полуполе	–0.75	$p = 0.494$ ($t = -0.713$)
Нижнее полуполе	0.5	$p = 0.755$ ($t = -0.322$)
Вся зона диска	0.35	$p = 0.876$ ($t = -0.161$)
Зона внутри диска	0.95	$p = 0.753$ ($t = -0.324$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

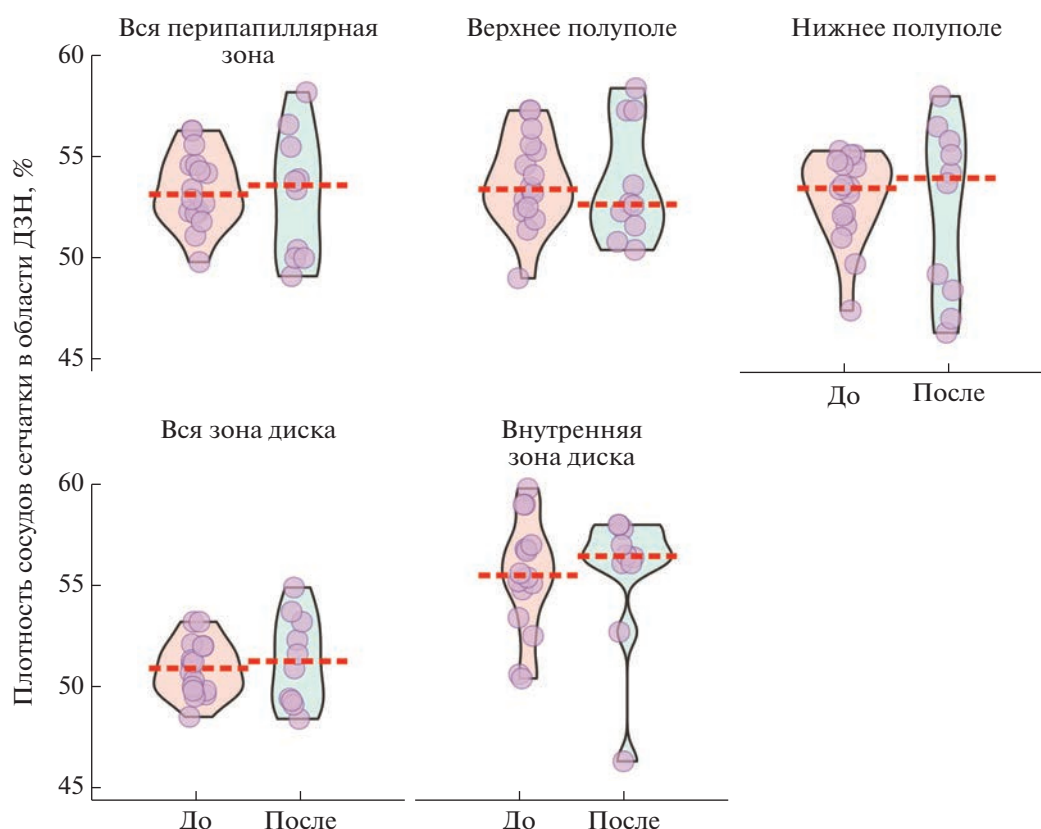


Рис. 3. Показатели плотности сосудов в зоне диска зрительного нерва (ДЗН) до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

кроме фовеа, было показано небольшое увеличение толщины сетчатки (при этом зона фовеа – самая тонкая зона в сетчатке, поэтому погрешность при ее измерении может оказаться выше, чем в остальных зонах).

При анализе средних значений и доверительных интервалов получены следующие данные (среднее [95%-ный дов. инт.]): вся макула 0.9 [0.04, 1.78]; верхнее полуполе 0.8 [–0.17, 1.81]; нижнее полуполе 1.0 [0.21, 1.79].

Анализ плотности поверхностных сосудов сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки плотности поверхностных сосудов в зоне макулы

представлены в табл. 4 и на рис. 5. Из представленных данных видно, что изменения плотности поверхностных сосудов макулы не достигли уровня статистической значимости; для всех зон, кроме верхнего полуполя, наблюдалось небольшое снижение плотности.

Анализ плотности глубоких сосудов сетчатки, макулярная зона. Результаты оценки плотности глубоких сосудов в зоне макулы представлены в табл. 5 и на рис. 6. Из представленных данных видно, что изменения плотности поверхностных сосудов макулы не достигли уровня статистической значимости; для всех зон, кроме верхнего

Таблица 3. Изменения толщины сетчатки в зоне макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, мкм	Статистическая значимость
Вся макула	1.5	$p = 0.043$ ($t = 2.319$)
Верхнее полуполе	2	$p = 0.103$ ($z = -1.628$)
Нижнее полуполе	2	$p = 0.019$ ($t = 2.803$)
Фовеа	–2	$p = 0.232$ ($t = -1.272$)
Парафовеа	1	$p = 0.999$ ($z = 0.000$)
Перифовеа	2	$p = 0.095$ ($t = 1.845$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение толщины слоя нервных волокон в данной зоне.

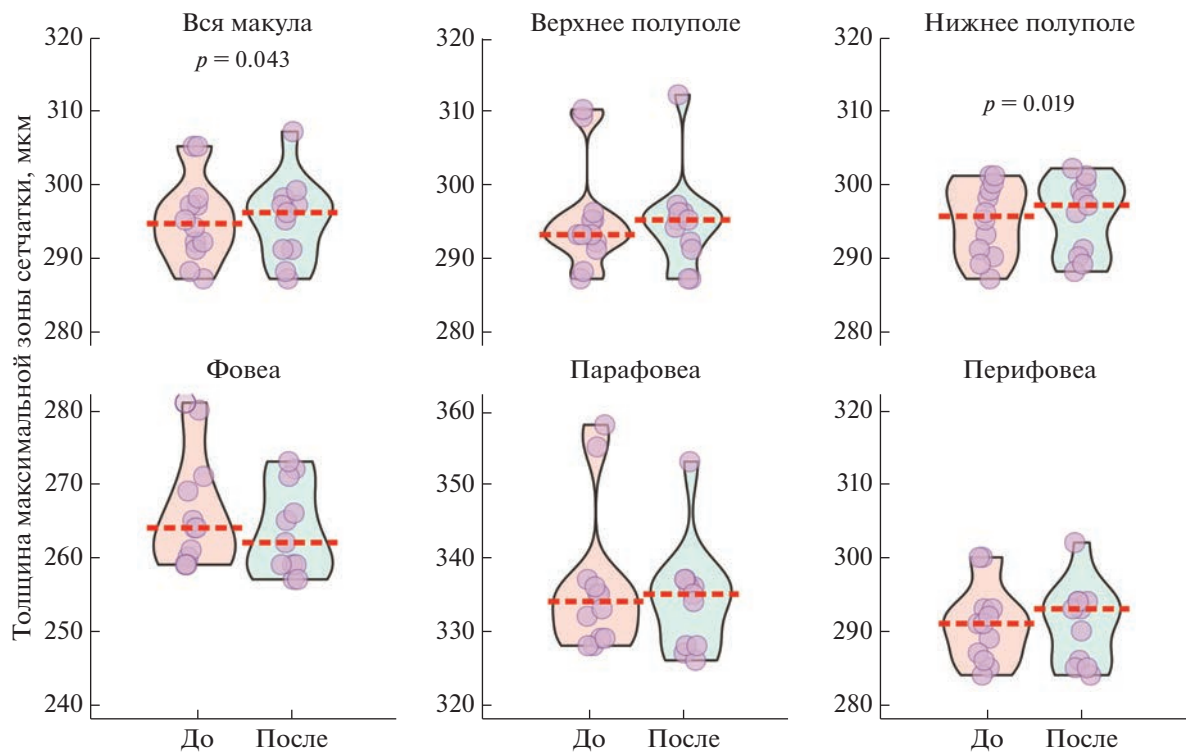


Рис. 4. Показатели толщины макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

полуполя, наблюдалось небольшое снижение плотности.

предрасположен к развитию данного синдрома [19, 25].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Синдром *SANS* может снижать и качество жизни, и работоспособность космонавтов, мешая им выполнять любую зрительную работу [1, 23, 24]. Поскольку длительность КП постоянно увеличивается, а космические агентства всего мира строят планы дальних космических перелетов к Луне и Марсу, важно не только понимать механизмы ухудшения зрительных функций в космосе, но и иметь средства профилактики синдрома *SANS* или хотя бы уметь выделять тех, кто

В течение некоторого времени синдром *SANS* прочно ассоциировали с повышением внутричерепного давления космонавтов. И хотя даже сегодня требуются дополнительные исследования, чтобы хорошо понимать изменения внутричерепного давления в КП, однако исследователи этой области уже пришли к мнению, что повышение внутричерепного давления не является этиологическим фактором синдрома *SANS* [3, 26]. В классической офтальмологии принято разделять отек ДЗН, связанный с повышением внутричерепного давления, и отеки другой этиологии [27] – важно разделять их и при анализе механизмов *SANS*.

Таблица 4. Изменения плотности сосудов макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Вся макула	–1	$p = 0.430$ ($t = -0.823$)
Верхнее полуполе	0.2	$p = 0.999$ ($t = 0.000$)
Нижнее полуполе	–1.1	$p = 0.171$ ($t = -1.474$)
Фовеа	–1.1	$p = 0.880$ ($t = -0.155$)
Парафовеа	–0.55	$p = 0.439$ ($t = -0.807$)
Перифовеа	–0.4	$p = 0.609$ ($z = -0.528$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

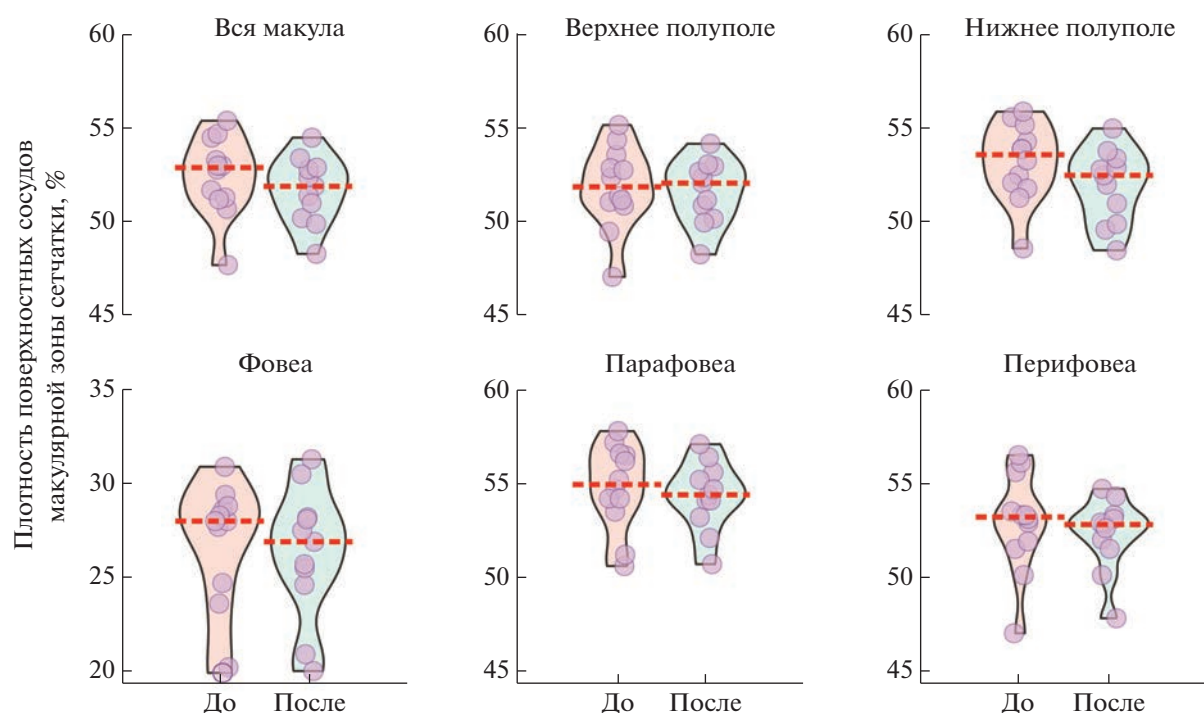


Рис. 5. Показатели плотности поверхностных сосудов макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте антиортостатической гипокинезии (АНОГ). Пояснения см. рис. 2.

В подробной работе [28] авторы делают вывод, что, хотя изменения в толщине сетчатки действительно напоминают аналогичные изменения у пациентов с идиопатической интракраниальной гипертензией, однако изменение положения отверстия мембраны Бруха, частота возникновения хориоретинальных складок и изменения толщины хориоидеи отличаются у этих групп пациентов, что говорит в пользу особой этиологии *SANS*-синдрома [5]. Поскольку расположение мембраны Бруха может зависеть от подлежащей сосудистой оболочки, возможно, изменения объема сосудистой оболочки под влиянием длительных КП могут влиять на положение отверстия мембраны Бруха у космонавтов и быть частью многогранного патогенеза *SANS*. Основной акцент сегодня делается на исследовании перераспределения жид-

костных сред, и именно это перераспределение предполагается в качестве основной причины *SANS*-эффектов [3, 5, 21].

В настоящем исследовании мы хотели оценить не только толщину сетчатки до и после АНОГ, но и состояние сосудистой оболочки сетчатки. Для оценки сосудов применялся ангиографический режим прибора ОКТ. При анализе толщины сетчатки в зоне ДЗН мы увидели тенденцию к увеличению толщины слоя нервных волокон, но полученные различия не достигли уровня статистической значимости. Тем не менее, амплитуды полученных различий близки к амплитудам, описанным в работе [16]: авторы описывают результаты 14-дневного и 70-дневного экспериментов и указывают значения 4.34 мкм для нижнего и 4.69 мкм для верхнего квадрантов после 14 дней

Таблица 5. Изменения плотности сосудов макулы до и после эксперимента антиортостатической гипокинезии (АНОГ)

Зона макулы	Разность медиан, %	Статистическая значимость
Вся макула	-0.25	$p = 0.418$ ($t = -0.849$)
Верхнее полуполе	0.55	$p = 0.661$ ($t = -0.454$)
Нижнее полуполе	-0.2	$p = 0.282$ ($t = -1.145$)
Фовеа	1.85	$p = 0.460$ ($t = -0.771$)
Парафовеа	0.4	$p = 0.669$ ($t = -0.442$)
Перифовеа	0	$p = 0.372$ ($t = -0.939$)

Примечание: положительные значения разности указывают на увеличение плотности сосудов в данной зоне.

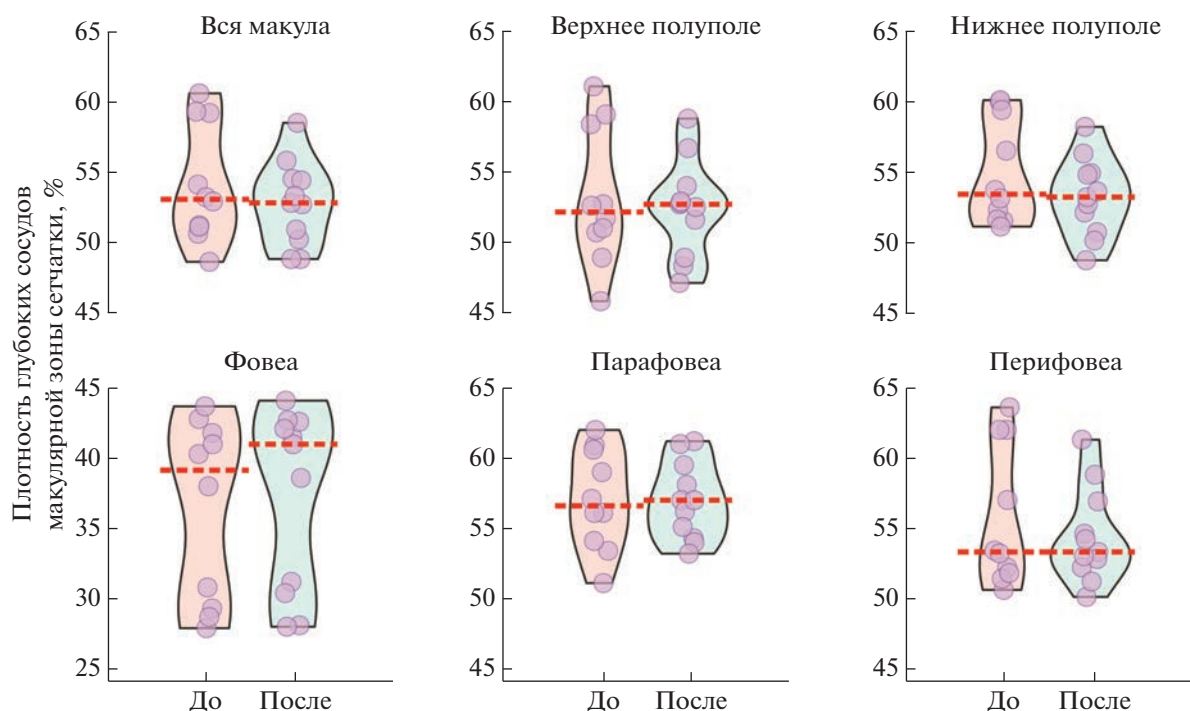


Рис. 6. Показатели плотности глубоких сосудов макулярной зоны сетчатки до и после нахождения испытуемых в 21-дневном эксперименте АНОГ. Пояснения см. рис. 2.

в эксперименте (для 70-дневного эксперимента соответствующие значения составили 10.08 и 11.50 мкм). В наших данных средние значения для нижнего и верхнего полуполей перипапиллярной области после 21-дневного АНОГ составили 4.0 и 5.6 мкм, соответственно. Полученные результаты интересны в качестве частичного подтверждения результатов предыдущих авторов, однако все описанные результаты — как в нашем эксперименте, так и в экспериментах, описанных *G. Taibbi et al.* [16] — не полностью имитируют изменения толщины сетчатки в ходе КП, что, вероятно, связано с особенностями проведения эксперимента.

В нескольких работах группа исследователей из Кёльна показала, что при небольшом изменении протокола проведения экспериментов с АНОГ можно получать значительно большие амплитуды утолщения сетчатки в зоне диска [17–19]. Авторы ввели строгие требования к положению головы испытуемых: убрали возможность приподниматься на локтях во время приема пищи и исключили использование подушки. В эксперименте с 30-дневным нахождением испытуемых в условиях АНОГ авторы получили увеличение толщины сетчатки в зоне диска для нижнего и верхнего квадрантов в 39 и 53 мкм, соответственно. Полученные ими результаты говорят о том, что для более корректного моделирования синдрома *SANS* в условиях АНОГ, вероятно, требуется изменение протокола проведения эксперимента.

При анализе толщины зоны макулы было также впервые показано утолщение сетчатки в данной зоне, статистически значимое, но существенно меньшее по амплитуде в сравнении с утолщением зоны диска. В работах других авторов при оценке зоны макулы была показана обратная динамика толщины сетчатки: например, в работе [16] описано снижение толщины сетчатки в макулярной зоне на 2.48 и на 1.62 мкм после 14 и 70 дней в экспериментах АНОГ, соответственно. При краткосрочном нахождении испытуемых в условиях АНОГ (15 и 30 мин, 10° наклона) толщина макулярной зоны сетчатки не изменялась [29]. Анализ сосудов сетчатки в зоне макулы ранее не проводился. Учитывая различия структуры гематоофтальмического барьера между зонами диска и макулы, данные результаты требуют дополнительного исследования. Особенно перспективной кажется оценка толщины сетчатки в условиях строгого соблюдения рекомендованного иностранными коллегами протокола проведения АНОГ [17].

Анализ плотности сосудов был проведен впервые как для зоны диска, так и для зоны макулы, однако для получения однозначных выводов требуется дополнительное исследование: в данной выборке испытуемых мы не получили однозначных статистически значимых различий показателей. Исследование сосудов сетчатки методом ОКТ с ангиографией является перспективным кри-

терием оценки синдрома *SANS* и выявления его механизмов, так как динамика сосудов может отражать компенсаторные реакции на изменение внутриглазного и внутричерепного уровней давления. Наблюдение за состоянием сосудов может быть эффективным как для выяснения механизмов синдрома *SANS*, так и в качестве раннего диагностического критерия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые показано увеличение толщины сетчатки в зоне макулы у испытуемых после воздействия АНОГ; для зоны диска получены данные, согласующиеся с результатами предыдущих исследований. Впервые получены данные ангиографии зоны макулы и зоны диска, однако полученные различия в плотности сосудов не достигли уровня статистической значимости.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным этическим комитетом Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке гос. задания ИМБП РАН № 63.2 и гос. задания ИППИ РАН (НИОКТР регистрационный № 122041100148-0 от 13 марта 2023 г.).

Благодарности. Авторы выражают огромную благодарность всем испытуемым, принимавшим участие в эксперименте, а также всем сотрудникам ИМБП РАН (Москва), благодаря которым этот эксперимент и получение данных оказались возможными.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Все авторы в равной степени внесли вклад в сбор материала, организацию исследования, обзор литературы и написание текста статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mader T.H., Gibson C.R., Pass A.F. et al. Optic disc edema, globe flattening, choroidal folds, and hyperopic shifts observed in astronauts after long-duration space flight // *Ophthalmology*. 2011. V. 118. № 10. P. 2058.
2. Space Physiology and Medicine: From Evidence to Practice / Eds. Nicogossian A.E., Huntoon C.L., Polk J.D., Williams R.S., Doarn C.R., Schneider V.S. New York: Springer, 2016. 509 p.
3. Stenger M.B., Laurie S.S., Sadda S.R. et al. Focus on the optic nerve head in spaceflight-associated neuro-ocular syndrome // *Ophthalmology*. 2019. V. 126. № 12. P. 1604.
4. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) // *Eye*. 2018. V. 32. № 7. P. 1164.
5. Lee A.G., Mader T.H., Gibson C.R. et al. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome (SANS) and the neuro-ophthalmologic effects of microgravity: a review and an update // *NPJ Microgravity*. 2020. V. 6. № 1. P. 7.
6. Wojcik P., Batliwala S., Rowsey T. et al. Spaceflight-Associated Neuro-ocular Syndrome (SANS): a review of proposed mechanisms and analogs // *Expert Rev. Ophthalmol.* 2020. V. 15. № 4. P. 249.
7. Журавлева О.А., Маркин А.А., Кузичкин Д.С. и др. Динамика маркеров окислительного стресса при длительной антиортостатической гипокинезии // *Физиология человека*. 2016. Т. 42. № 1. С. 94.
8. Juravlyova O.A., Markin A.A., Kuzichkin D.S. et al. Dynamics of oxidation stress markers during long-term antiorthostatic hypokinesia: A retrospective study // *Human Physiology*. 2016. V. 42. № 1. P. 79.
9. Саенко И.В., Саенко Д.Г., Козловская И.Б. Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на характеристики сухожильных рефлексов // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2000. Т. 34. № 4. С. 13.
10. Saenko I.V., Saenko D.G., Kozlovskaya I.B. [The effect of 120-d head-down tilt (HDT) on the characteristics of tendinous reflexes] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2000. V. 34. № 4. P. 13.
11. Вејн А.М., Пономарева И.П., Елигулашвили Т.С. и др. Цикл "сон-бодрствование" в условиях антиортостатической гипокинезии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1997. Т. 31. № 1. С. 47.
12. Vejn A.M., Ponomareva I.P., Eligulashvili T.S. et al. [The wakefulness-sleep cycle during antiorthostatic hypokinesia] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 1997. V. 31. № 1. P. 47.
13. Thomsen J.S., Morukov B.V., Vico L. et al. Cancellous bone structure of iliac crest biopsies following 370 days of head-down bed rest // *Aviat. Space Environ. Med.* 2005. V. 76. № 10. P. 915.
14. Иванова С.М., Морук В.В., Ярлыкова Ю.В. и др. Состояние системы красной крови у мужчин при длительной антиортостатической гипокинезии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2005. Т. 39. № 6. С. 17.
15. Ivanova S.M., Morukov B.V., Yarlykova Yu.V. et al. [The red blood system in men during long-term head-down bed rest] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2005. V. 39. № 6. P. 17.
16. Саенко Д.Г., Саенко И.В., Шестаков М.П. и др. Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на состояние систем позного регулирования человека // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2000. Т. 34. № 5. С. 6.
17. Saenko D.G., Saenko I.V., Shestakov M.P. et al. [The effect of 120-d head-down bedrest on the system of posture regulation in human] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2000. V. 34. № 5. P. 6.
18. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V. et al. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2007. V. 101. № 2. P. 143.

14. Meck J.V., Dreyer S.A., Warren L.E. Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. V. 80. № 5. P. A01.
15. Hargens A.R., Vico L. Long-duration bed rest as an analog to microgravity // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 891.
16. Taibbi G., Cromwell R.L., Kapoor K.G. et al. The effect of microgravity on ocular structures and visual function: a review // *Surv. Ophthalmol.* 2013. V. 58. № 2. P. 155.
17. Laurie S.S., Macias B.R., Dunn J.T. et al. Optic disc edema after 30 days of strict head-down tilt bed rest // *Ophthalmology.* 2019. V. 126. № 3. P. 467.
18. Laurie S.S., Lee S.M., Macias B.R. et al. Optic disc edema and choroidal engorgement in astronauts during spaceflight and individuals exposed to bed rest // *JAMA Ophthalmol.* 2020. V. 138. № 2. P. 165.
19. Laurie S.S., Greenwald S.H., Pardon G.L. P. et al. Optic disc edema and chorioretinal folds develop during strict 6° head-down tilt bed rest with or without artificial gravity // *Physiol. Rep.* 2021. T. 9. № 15. P. e14977.
20. Sater S.H., Natividad G.C., Seiner A.J. et al. MRI-based quantification of posterior ocular globe flattening during 60 days of strict 6° head-down tilt bed rest with and without daily centrifugation // *J. Appl. Physiol.* 2022. V. 133. № 6. P. 1349.
21. Zhang L.F., Hargens A.R. Spaceflight-induced intracranial hypertension and visual impairment: pathophysiology and countermeasures // *Physiol Rev.* 2018. V. 98. № 1. P. 59.
22. Hofman P., Hoyng P., Vrensen G.F., Schlingemann R.O. Lack of blood-brain barrier properties in micro vessels of the preliminar optic nerve head // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2001. V. 42. № 5. P. 895.
23. Kramer L.A., Sargsyan A.E., Hasan K.M. et al. Orbital and intracranial effects of microgravity: findings at 3-T MR imaging // *Radiology.* 2012. V. 263. № 3. P. 819.
24. Taibbi G., Cromwell R.L., Zanello S.B. et al. Ocular outcomes comparison between 14-and 70-day head-down-tilt bed rest // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2016. V. 57. № 2. P. 495.
25. Pardon L.P., Greenwald S.H., Ferguson C.R. et al. Identification of Factors Associated With the Development of Optic Disc Edema During Spaceflight // *JAMA Ophthalmol.* 2022. V. 140. № 12. P. 1193.
26. Sibony P.A., Laurie S.S., Ferguson C.R. et al. Ocular Deformations in Spaceflight-Associated Neuro-Ocular Syndrome and Idiopathic Intracranial Hypertension // *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 2023. V. 64. № 3. P. 32.
27. Miller N.R., Walsh F.B., Hoyt W.F. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophthalmology. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. V. 1. 1402 p.
28. Patel N., Pas A., Mason S. et al. Optical coherence tomography analysis of the optic nerve head and surrounding structures in long-duration international space station astronauts // *JAMA Ophthalmol.* 2018. V. 136. № 2. P. 193.
29. Shinjima A., Iwasaki K.I., Aoki K. et al. Subfoveal choroidal thickness and foveal retinal thickness during head-down tilt // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 4. P. 388.

State of the Retina and Optic Nerve in 21-Day Head-Down Tilt Bed Rest

M. A. Gracheva^{a, b, *}, A. A. Kazakova^{a, b}, O. M. Manko^a

^aInstitute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia

^bInstitute for Information Transmission Problems (Kharkevich Institute), RAS, Moscow, Russia

*E-mail: mg.iitp@gmail.com

Studies in conditions of head-down tilt bed rest are widely used experiments which imitate redistribution of body fluids similar to the redistribution of fluid media in microgravity. To study the mechanism of development of spaceflight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) in head-down tilt bed rest studies scientists have evaluated, among other things, participants' visual system parameters. The main symptom of SANS is an edema of an optic disc and a retina. To date, the results describing the influence of head-down tilt bed rest on the visual system are ambiguous, which determines the relevance of further research. The aim of the study is to analyze retinal morphometry in the optic disc area and macular area in participants before and after 21-day head-down tilt bed rest. The study was performed using an optical coherence tomography with angiography function (Optovue RTVue XR Avanti System) before and after 21-days of head-down tilt bed rest. In 4 participants (8 eyes) (men, mean age $\pm$ standard deviation: 29.3 ± 3.9 years) the macular zone and optic disc area were evaluated according to standard scanning modes. To analyze the values obtained, we used mean tendency scores, mean comparison criteria, and graphical analysis. The results of the retinal thickness in the optic disc zone were consistent with those of other researchers, indicating a possible increase in retinal thickness, but our results did not reach the level of statistical significance. A statistically significant thickening of the retina in the macular zone was shown for the first time, but the increase is significantly less in amplitude than the thickening of the nerve fiber layer in the optic disc zone. Analysis of vascular density under head-down tilt bed rest conditions was performed for the first time both for the optic disc zone and the macula zone, but additional studies are required to obtain steady conclusions. For the first time, an increase in retinal thickness in the macula zone in participants of head-down tilt bed rest experiments was shown; for the optic disc zone, data consistent with the results of other researchers were obtained. For the first time, angiographic data were obtained for the macula and optic disc areas, but the obtained differences in vascular density did not reach the level of statistical significance.

Keywords: human visual system, head-down tilt bed rest experiments, space-associated neuro-ocular syndrome (SANS), optical coherence angiotomography.

УДК 613.79

ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КАК ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТИ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОЙ ИЗОЛЯЦИИ

© 2023 г. Г. В. Ковров¹, О. Н. Исаева¹ *, А. Г. Черникова¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: olga.isaeva33@yandex.ru

Поступила в редакцию 13.07.2022 г.

После доработки 28.12.2022 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

В эксперименте со 120-дневной изоляцией (программа *SIRIUS-19*) в рамках проекта *SIRIUS* (<http://sirius.imbp.ru/>) участвовали 6 добровольцев в возрасте от 28 до 44 лет (трое мужчин и трое женщин). Методы исследования включали еженедельную регистрацию электрокардиограммы в утреннее время через 20 мин после пробуждения, измерение артериального давления и самооценку качества сна за прошедшую ночь с использованием визуально-аналоговой шкалы. В вечернее время того же дня (17.00–19.00) добровольцы заполняли шкалу клинической самооценки дневной сонливости, позволяющую оценивать уровень сонливости в течение дня. При проведении регрессионного анализа оценивалась возможность прогнозирования появления дневной сонливости по показателям сердечной деятельности. Было выявлено, что увеличение частоты сердечных сокращений, повышение *PNN50* и снижение индекса Робинсона в утреннее время предопределяют появление субъективной дневной сонливости. Можно предполагать, что усиление активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в утреннее время характеризует как предшествующий недостаток сна, так и риск развития инерции сна и дневной сонливости в целом.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, дневная сонливость.

DOI: 10.31857/S0131164623700285, **EDN:** XAXTHI

Дефицит сна и снижение его качества, как правило, приводит к увеличению дневной сонливости, снижению работоспособности и повышению риска развития аварийности. Для будущих космических межпланетных полетов является важным выявление и прогнозирование снижения работоспособности, связанных с возможным ухудшением сна и развитием дневной сонливости. Своевременное прогнозирование поведения и работоспособности в течение дня позволит снизить вероятность принятия неверных решений из-за сонливости, усталости и других психофизиологических состояний. В связи с этим, необходимо исследовать возможность применения простых неинвазивных методов оценки функционального состояния организма человека для раннего выявления признаков недостаточности сна и угрозы возникновения дневной сонливости, что, в свою очередь, позволит оперативно составлять прогноз поведения. В различных областях медицины и физиологии успешно применяется метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [1, 2], с помощью которого можно оценивать состояние и активность отдельных

звеньев вегетативной регуляции, и по этим данным обнаруживать изменения функционального состояния человека.

Ранее было показано, что показатели ВСР, выявленные во время сна, позволяют оценивать его качество [3, 4], прежде всего, за счет оценки или выявления активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Также известно, что при ограничении сна низкочастотный спектр ВСР в диапазоне 0.01–0.08 Гц положительно связан с уровнем внимания и сонливости в дневное время [5]. Активность ВНС также может отражать и дневное состояние, когда парасимпатическая активность увеличивается при переходе из состояния тревоги в состояние покоя или сонливости [6, 7]. При оценке дневной сонливости предлагалось также анализировать соотношение низких и высоких частот спектра сердечного ритма, которое уменьшается при увеличении сонливости [8]. В целом важно отметить, что *RMSSD* и *LF/HF* увеличиваются, а частота сердечных сокращений (ЧСС) уменьшается [9, 10] по мере того, как человек становится более сонным, что используется для выявления бдительно-

сти [11]. Есть альтернативное мнение, что параметры ВСР не являются надежными индикаторами сонливости, но могут использоваться только для определения стадий сна [12]. Оценка ЧСС часто применяется при изучении сонливости совместно с показателями ВСР. Также следует отметить, что вместе с изменением ЧСС при развитии сонливости может отмечаться повышение систолического артериального давления (САД) [13].

В продолжение идеи использования ЧСС, ее вариабельности и артериального давления (АД) как для оценки качества сна и связанной с ним дневной сонливости, была предложена гипотеза, предполагающая, что определение этих показателей в утреннее время, сразу после пробуждения позволит не только оценить качество прошедшего сна, но и сформировать прогноз развития сонливости в дневное время. В связи с данной гипотезой, целью исследования стало изучение возможностей прогнозирования развития дневной сонливости с использованием показателей ВСР и АД в условиях длительной изоляции.

МЕТОДИКА

В эксперименте со 120-дневной изоляцией (программа *SIRIUS-19*) в рамках проекта *SIRIUS* (<http://sirius.imbp.ru/>) участвовали 6 добровольцев в возрасте от 28 до 44 лет (трое мужчин и трое женщин).

Проект СИРИУС был организован Институтом медико-биологических проблем (ГНЦ РФ — ИМБП РАН, г. Москва) под эгидой Госкорпорации “Роскосмос” (г. Москва) совместно с Программой исследований человека Национального управления по аэронавтике и исследованию космического пространства (*NASA*) в тесном сотрудничестве с их партнерами и исследователями из России, Германии, Франции, Италии и других стран. Программа *SIRIUS* включает в себя серию экспериментов с целью исследования эффектов долговременной изоляции при моделировании космического полета (КП) на Луну. Он реализован на наземной экспериментальной установке, расположенной в ИМБП. Комплекс для имитации КП на Луну представлял собой среду обитания объемом 550 м³ с четырьмя соединенными между собой модулями. Четырехмесячную (120-дневная) изоляцию проводили с 19 марта по 17 июля 2019 г.

Методы исследования включали ежедневную регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) с использованием электронного пульсометра МН-01 в течение 5 мин, после чего измеряли АД с помощью автоматического тонометра (*Medisana MTS*). ЭКГ и АД регистрировали через 10–20 мин после утреннего подъема в положении сидя во время ежедневного медицинского контроля, проводимого врачом. Самооценку качества сна за про-

шедшую ночь также проводили в утреннее время после регистрации ЭКГ и АД с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [14]. В использованной ВАШ испыталые должны были оценивать качество прошедшего ночного сна, где наибольшее значение (100) означало высшую оценку качества сна, а нулевое значение отражало низшую оценку.

Также один раз в неделю в вечернее время (17.00–19.00) добровольцы заполняли шкалу клинической самооценки дневной сонливости, позволяющую оценивать субъективную сонливость за прошедший день [15]. Полученные результаты сопоставляли с показателями ВСР за утро этого дня.

Обработку полученного сигнала ЭКГ проводили с использованием программы, разработанной в ИМБП для анализа ВСР [16], вычисляющей стандартные временные и частотные показатели.

При статистическом анализе данных использовали параметры в соответствии с российскими рекомендациями по анализу ВСР [17] (*HR, SDNN, pNN50, HF, LF, VLF*). По результатам измерения АД рассматривали показатели ЧСС, систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, а также расчетные показатели — вегетативный индекс Кердо [18] и индекс Робинсона, как интегративные показатели гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему и ее вегетативной регуляции. Включение двух индексов основано на том, что более известный индекс Кердо отражает соотношение ЧСС и ДАД, а индекс Робинсона ЧСС и САД.

В результате проведенной работы было получено у 6 добровольцев 75 самооценок качества сна и уровня сонливости в течение дня, совпадающих с данными анализа ВСР и АД, полученные в утренние часы того же дня.

При статистической обработке использовали метод пошаговой множественной регрессии (*Statistica 6.0*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе обработки данных проанализировали распределение оценок качества ночного сна. Результаты представлены в табл. 1.

Учитывая, что в некоторые ночи добровольцы спали существенно хуже, чем обычно, было принято решение уменьшить выборку до ночей, показатели которых укладывались в одно стандартное отклонение, исключив тем самым ночи с плохим сном. В результате были оставлены 66 точек исследования, где качество ночного сна было оценено на 64% и выше. Распределение анализируемых ночей между испытуемыми было следующим: у 1-го испытуемого было отобрано 10 точек исследования, у 2-го — 14, у 3-го — 5, у 4-го — 14, у 5-го — 8, у 6-го — 15. Средние результаты анкет-

Таблица 1. Значения субъективной оценки качества сна

Показатели	Объем выборки	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднеквадратичное отклонение
Качество сна	75	83.45	11.00	100.00	17.15

Таблица 2. Анкетные и физиологические характеристики группы обследованных лиц

Показатели	Количество	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
Анкета сонливости, баллы	66	31.3	25.0	43.0	4.7
ВАШ качества сна, в %	66	88.4	69.0	100.0	9.1
САД, мм рт. ст.	66	114.5	97.0	129.7	8.2
ДАД, мм рт. ст.	66	75.3	65.0	88.7	5.1
ЧСС, уд. в мин	66	62.4	40.3	87.9	11.8
<i>SDNN</i> , мс	66	70.9	25.4	172.9	31.1
<i>PNN50</i> , %	66	33.4	0.0	77.8	23.7
<i>HF</i> , мс ⁻²	66	1704.0	22.4	7741.9	1897.8
<i>LF</i> , мс ⁻²	66	1409.8	186.3	8426.5	1442.2
<i>VLF</i> , мс ⁻²	66	772.6	85.1	3986.5	811.8
Индекс Кердо	66	-19.6	-97.5	25.7	23.6
Индекс Робинсона	66	48.8	30.0	66.5	8.0

Примечание: обозначения см. в тексте статьи.

ных и физиологических обследований представлены в табл. 2.

После уменьшения выборки был проведен корреляционный анализ между оценкой качества сна и уровнем дневной сонливости, который показал наличие связи между ними. Высокое качество сна сочеталось в низкой сонливостью на следующий день (-0.28 при $p < 0.05$).

На следующем этапе обработки данных был проведен регрессионный анализ, где зависимой переменной была взята субъективная оценка качества сна, а независимыми переменными выступили параметры ВСР и АД, которые позволили достоверно оценить качество сна ($R = 0.619$, $F(3,62) = 12.88$, $p < 0.0001$). Данные регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что в регрессионном уравнении при определении субъективного качества сна с наибольшим весом приняли участие *HR* и с меньшим *SDNN* и индекс Кердо. Несмотря на то, что последние 2 параметра имеют низкий уровень статистической значимости при определении субъективного качества сна, суммарный эффект регрессионного уравнения имеет высокую достоверность именно с их участием. Также важно отметить, что в регрессионное уравнение не вошли *pNN50*, *HF*, *LF*, *VLF*, показатели ЧСС, САД, ДАД и индекс Робинсона.

Резидуальные эффекты регрессионного анализа представлены на рис. 1. Из рис. 1 видно, что реальные значения самооценки качества ночного сна, отмеченные точками, расположены близко к

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа при оценке субъективного качества сна с использованием показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) и артериального давления (АД)

Показатели	Значение постоянного коэффициента	Стандартная ошибка	Уровень значимости
Стандартный коэффициент	100.8	10.91	0.0001
ЧСС, уд./мин	-0.28	0.14	0.05
<i>SDNN</i> , мс	0.05	0.04	0.2
Индекс Кердо	-0.06	0.06	0.28

Примечание: обозначения см. в тексте статьи.

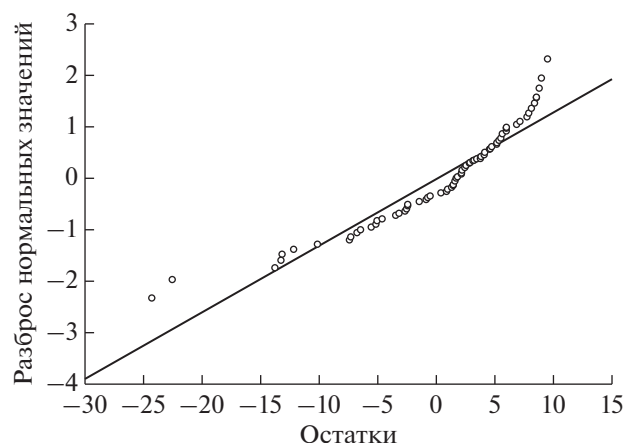


Рис. 1. Резидуальные эффекты при прогнозировании оценки субъективного качества сна с использованием параметров variability сердечного ритма (BCP) и артериального давления (АД).

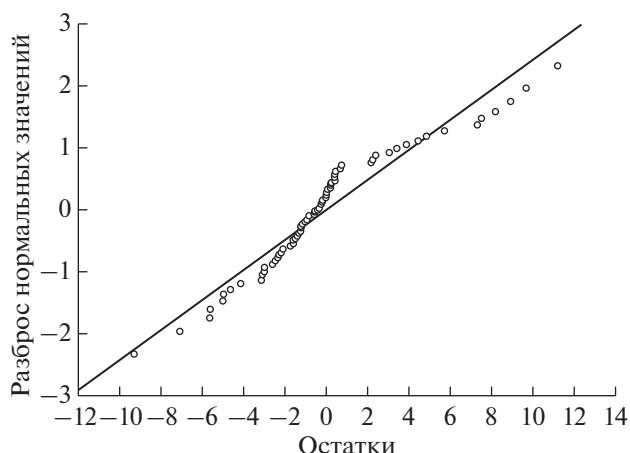


Рис. 2. Резидуальные эффекты при прогнозировании оценки дневной сонливости с использованием параметров variability сердечного ритма (BCP) и артериального давления (АД).

вычисляемым значениям (отмеченные сплошной линией), что демонстрирует низкую погрешность самого регрессионного уравнения. Следует обратить внимание на тот факт, что крайние значения оценки качества сна как в хорошую, так и плохую сторону наиболее далеко отстоят от предсказанных величин, что не снижает значимости самой формулы, но предполагает увеличение вероятности ошибки при очень хорошем или плохом сне.

Оценка прогнозирования дневной сонливости по показателям работы сердечно-сосудистой системы в утреннее время была проведена с использованием пошагового регрессионного анализа, где зависимой переменной была взята оценка уровня сонливости в течение дня, а независимыми переменными выступили все использованные параметры BCP и АД, которые позволили достоверно оценить качество сна ($R = 0.553$, $F(3,62) = 9.14$ $p < 0.0001$). Данные регрессионного анализа представлены в табл. 4.

Таким образом, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, оцененное с использованием HR $PNN50$ и индекса Робинсона после утреннего пробуждения предопределяет

уровень сонливости в течение дня. Наиболее значимыми параметрами оказались HR и $PNN50$, тогда как индекс Робинсона не достигал степени достоверности. САД, ДАД, HR , $SDNN$, $PNN50$, HF , LF , VLF , индекс Кердо не вошли в конечную регрессионную модель. Резидуальные эффекты регрессионного уравнения представлены на рис. 2. Из рис. 2 видно, что реальные значения уровня дневной сонливости, отмеченные точками, расположены близко к вычисляемым значениям (отмеченные сплошной линией), что демонстрирует низкую погрешность самого регрессионного уравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящей работе ограничение выборки за счет исключения суток, где качество сна было ниже 64%, позволило использовать в анализе наиболее типичные результаты по оценке качества сна, отмеченные в проведенном эксперименте. Возможно, выпадающие за стандартное отклонение оценки сна могли бы повлиять на конечные результаты изучения BCP, но с точки зрения ав-

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа при оценке субъективной сонливости с использованием параметров variability сердечного ритма (BCP) и артериального давления (АД)

Показатели	Значение постоянного коэффициента	Стандартная ошибка	Уровень значимости
Стандартный коэффициент	12.78	5.29	0.02
ЧСС, уд./мин	0.38	0.08	0.05
$PNN50$, %	0.09	0.03	0.01
Индекс Робинсона	-0.17	0.09	0.07

Примечание: обозначения см. в тексте статьи.

торов настоящей статьи нетипичные случаи снижения качества сна требуют отдельной оценки.

В результате проведенной работы было выявлено, что субъективное качество сна и уровень дневной сонливости имеют обратную зависимость (снижение качества сна приводит к увеличению уровня дневной сонливости), что соответствует данным других исследований [19, 20].

Оценка качества сна и дневной сонливости с использованием регрессионного анализа показала, что ЧСС является ключевым параметром, отражающим субъективное качество, как ночного сна, так и следующего за ним бодрствования (чем ниже пульс утром, тем лучше сон, и меньше будет дневная сонливость). Эта взаимосвязь полностью отражает корреляционную зависимость между субъективной оценкой как сна, так и бодрствования. При этом значение β -коэффициента в 3 раза больше при прогнозировании вероятности возникновения дневной сонливости, чем при оценке качества самого сна.

Важно отметить, что снижение вегетативного индекса Кердо и повышение ВСР (*SDNN*) в утренние часы после пробуждения отражает проявления активности ВНС, схожие с отмечаемой активацией парасимпатического звена регуляции во время ночного сна [21, 22].

Можно предполагать, что эти показатели вариабельности могут характеризовать развитие такого функционального состояния как инерция сна, по своей природе занимающего промежуточное место между сном и бодрствованием [23–25].

Что касается прогнозированной сонливости в течение дня, то преобладание парасимпатического звена регуляции над симпатическим отделом ВНС (*PNN50*) и отрицательная связь с индексом Робинсона также могут свидетельствовать о существовании инерции сна, продолжительность которой мы не измеряли.

Не совсем ясной остается положительная корреляция ЧСС в утренние часы и увеличение вероятности развития сонливости днем. Можно предполагать, что в данной ситуации при наличии симптомов неполного пробуждения в утренние часы повышенный пульс, как признак стрессового напряжения, отражает попытку организма быстро проснуться, тогда как остаточная после сна активность парасимпатического отдела вегетативной регуляции не обеспечивает полноценного пробуждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная работа демонстрирует, что показатели ЧСС, АД, ВСР, зарегистрированные в утреннее время, представляются перспективными для прогнозирования поведения и работоспособности, обусловленных качеством ночного сна

и дневной сонливостью. Можно предполагать, что преобладание активности парасимпатического отдела ВНС в утреннее время характеризует как недостаток сна, так и риск развития инерции сна и дневной сонливости в целом.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (протокол № 501 от 18 февраля 2019 г.).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование осуществляли по программе фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Москва) (тема 64.1).

Вклад авторов в публикацию. О.Н. Исаева осуществляла планирование, подготовку исследования, проведение исследования, участие в анализе первичных экспериментальных данных. А.Г. Черникова выполняла общее руководство исследованием, анализ полученных данных, написание статьи. Г.В. Ковров – статистическая обработка, участие в написании статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. 1996. V. 93. № 5. P. 1043.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии*. 2001. Т. 24. С. 67.
3. Funtova I.I., Luchitskaya E.S., Slepchenkova I.N., Chernikova A.G. Noninvasive investigation of the body functional state during night sleep in microgravity // *Cardiometry*. 2014. № 5. P. 50.
4. Башмаков М.Ю., Вейн А.М., Посохов С.И. и др. Идентификация функционального состояния человека во время ночного сна по показателям сердечного ритма // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 1996. Т. 82. № 5–6. С. 43.
5. Henelius A., Sallinen M., Huotilainen M. et al. Heart rate variability for evaluating vigilant attention in partial chronic sleep restriction // *Sleep*. 2014. V. 37. № 7. P. 1257.
6. Vicente J., Laguna P., Bartra A., Bailón R. Drowsiness detection using heart rate variability // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2016. V. 54. № 6. P. 927.

7. Awais M., Badruddin N., Drieberg M. A Hybrid approach to detect driver drowsiness utilizing physiological signals to improve system performance and wearability // *Sensors (Basel)*. 2017. V. 17. № 9. P. 1991.
8. Kim Y.S., Baek H.J., Kim J.S. et al. Helmet-based physiological signal monitoring system // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2009. V. 105. № 3. P. 365.
9. Skurvydas Al., Kazlauskaitė D., Zlibinaite L. et al. Effects of two nights of sleep deprivation on executive function and central and peripheral fatigue during maximal voluntary contraction lasting 60s // *Physiol. Behav.* 2021. V. 229. P. 113226.
10. Buendia R., Forcolin F., Karlsson J. et al. Deriving heart rate variability indices from cardiac monitoring-An indicator of driver sleepiness // *Traffic. Inj. Prev.* 2019. V. 20. № 3. P. 249.
11. Abbood H., Al-Nuaimy W., Al-Ataby A. et al. Prediction of driver fatigue: approaches and open challenges, in *Computational Intelligence (UKCI) / Bradford: 14th UK Workshop*, 08–10 September 2014. IEEE, 2014. P. 1.
12. Berg J., Neely G., Wiklund U., Landström U. Heart rate variability during sedentary work and sleep in normal and sleep-deprived states // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2005. V. 25. № 1. P. 51.
13. Majeed F., Latif R., Latif A., Bibi R. Sleep Patterns and Their Association with Blood Pressure and Heart Rate Variability Parameters in Young Saudi Females // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2021. V. 21. № 3. P. 394.
14. Reips U., Funke F. Interval-level measurement with visual analogue scales in Internet-based research: VAS Generator // *Behav. Res. Methods*. 2008. V. 40. № 3. P. 699.
15. Ковров Г.В., Посохов С.И., Шадыжева Т.И. и др. Шкала клинической оценки сонливости // *Российский неврологический журн.* 2020. № 25(1). С. 38.
16. Баевский Р.М. Анализ variabilityности сердечного ритма в космической медицине // *Физиология человека*. 2002. Т. 28. № 2. С. 32.
Baevskii R.M. Analysis of heart rate variability in space medicine // *Human Physiology*. 2002. V. 28. № 2. P. 202.
17. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variabilityности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем // *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 69.
18. Kerdo I. An index for the evaluation of vegetative tonus calculated from the data of blood circulation // *Acta Neuroveg (Wien)*. 1966. V. 29. № 2. P. 250.
19. Zdanowicz T., Turowski K., Celej-Szuster J. et al. Insomnia, Sleepiness, and Fatigue Among Polish Nurses // *Workplace Health Saf.* 2020. V. 68. № 6. P. 272.
20. Raikes A., Athey A., Alfonso-Miller P. et al. Insomnia and daytime sleepiness: risk factors for sports-related concussion // *Sleep Med.* 2019. V. 58. P. 66.
21. Демин А.В., Суворов А.В., Fietze I. и др. Количественная оценка восстановительных свойств сна у людей во время 2-недельной изоляции при моделировании полета к Луне // *Авиакосм. и экол. мед.* 2019. Т. 53. № 7. С. 55.
22. Баевский Р.М., Фунтова И.И., Лучицкая Е.С. и др. Исследования variabilityности сердечного ритма во время сна на борту международной космической станции // *Вестник Удмуртского университета. Серия Биология. Науки о Земле*. 2012. № 1. С. 30.
23. Hilditch C.J., Dorrian J., Banks S. Time to wake up: re-active countermeasures to sleep inertia // *Ind. Health*. 2016. V. 54. № 6. P. 528.
24. Trotti LM. Waking up is the hardest thing I do all day: Sleep inertia and sleep drunkenness // *Sleep Med. Rev.* 2017. V. 35. P. 76.
25. Hilditch C.J., McHill A.W. Sleep inertia: current insights // *Nat. Sci. Sleep*. 2019. V. 11. P. 155.

Heart Rate Variability as a Predictor of Daytime Sleepiness During Prolonged Isolation

G. V. Kovrov^a, O. N. Isaeva^a*, A. G. Chernikova^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: olga.isaeva33@yandex.ru

The 120-day isolation experiment (SIRIUS-19 program) within the SIRIUS project (<http://sirius.imbp.ru/>) involved 6 volunteers aged 28 to 44 years (three men and three women). Research methods included daily ECG registration to assess heart rate variability, blood pressure measurement and self-assessment of sleep quality over the past night using a visual analogue scale. The studies were carried out in the morning after waking up. Once a week in the evening (17.00–19.00), volunteers filled out a scale of clinical daytime sleepiness self-assessment, which allows evaluate the subjective condition over the past day. During the regression analysis, the possibility of predicting the appearance of daytime sleepiness in terms of cardiac activity was assessed. It was found, that the heart rate, blood pressure and heart rate variability indicators recorded in the morning time make it possible to measure the quality of past sleep and predict the level of subsequent daytime sleepiness. We assume that the increased activity of the parasympathetic branch of the autonomic nervous system in the morning characterizes both the previous lack of sleep and the risk of developing sleep inertia and daytime sleepiness in general.

Keywords: heart rate variability, daytime sleepiness.

УДК 612.13

ВЛИЯНИЕ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ НА ДИНАМИКУ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЯ КРОВИ ПРИ ОРТОСТАЗЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ИК-СПЕКТРОСКОПИИ

© 2023 г. Р. Ю. Жедяев¹, О. С. Тарасова^{1, 2, *}, А. А. Пучкова¹,
А. В. Шпаков¹, О. Л. Виноградова¹, А. С. Боровик¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

*E-mail: ost.msu@gmail.com

Поступила в редакцию 04.08.2023 г.

После доработки 10.08.2023 г.

Принята к публикации 11.08.2023 г.

В данной работе исследовали влияние длительной антиортостатической гипокинезии (АНОГ, модель гравитационной разгрузки) на динамику обусловленных ортостазом изменений содержания общего (ТНб), дезоксигенированного (ННб) и оксигенированного (ОНб) гемоглобина в голени на уровне медиальной головки икроножной мышцы с использованием метода спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне. У семи молодых мужчин за 2–4 сут до и на 19 сут АНОГ проводили пассивную ортопробу (15 мин в положении лежа, затем 15 мин при 65°). После АНОГ наблюдались увеличение частоты сердечных сокращений и снижение ударного объема в положении лежа, а также более выраженные изменения этих показателей при ортостазе. Уровни артериального давления в положении лежа и при ортостазе не изменились после АНОГ. Содержание ТНб во время ортостаза постепенно повышалось с выходом на плато в конце теста; после АНОГ наблюдалось увеличение времени полунарастания этого показателя и повышение уровня плато в два раза. Содержание ННб в ткани к концу ортопробы после АНОГ также увеличивалось. Динамика содержания ОНб до АНОГ была более сложной: после перехода в вертикальное положение этот показатель рос, в течение первой минуты достигал максимума, а затем постепенно снижался до половины максимума к концу теста. После АНОГ динамика содержания ОНб в ортостазе принципиально изменялась: сигнал постепенно рос и достигал уровня, который вдвое превышал пиковое значение этого показателя до АНОГ. Полученные результаты позволяют заключить, что пребывание в условиях АНОГ приводит к нарушению компенсаторного сужения сосудов голени при ортостазе, к повышению кровенаполнения сосудистого русла ног и, как следствие, к более выраженному снижению ударного объема.

Ключевые слова: антиортостатическая гипокинезия, кровенаполнение сосудистого русла, миогенная реакция, ортостаз, спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне.

DOI: 10.31857/S0131164623600428, **EDN:** ENEGQU

Вертикализация тела человека (ортостаз) связана со значительными изменениями в сердечно-сосудистой системе (ССС). При ортостазе происходит перераспределение крови в нижнюю часть тела, снижение ее возврата к сердцу и, как следствие, снижение ударного объема сердца [1–5]. В здоровом организме это не вызывает снижения системного артериального давления благодаря активации компенсаторных механизмов, вызывающих повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также общего периферического сопротивления, в том числе, за счет сужения сосудов нижних конечностей [6, 7]. Однако при возрастных нарушениях сердечно-сосудистой регуляции или нарушениях иного генеза (сахарный диабет, анемия, длительный постельный режим

и др.) повышается риск развития ортостатической неустойчивости [1].

Проблема регуляции ССС при ортостазе чрезвычайно важна для космической медицины, поскольку гравитационная разгрузка приводит к развитию у космонавтов послеполетной ортостатической неустойчивости, несмотря на более выраженное, чем до полета, повышение ЧСС при ортостазе [2, 8]. Сходные изменения в регуляции ССС наблюдаются после длительного пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) — часто используемой наземной модели гравитационной разгрузки [9–11]. Показано, что риск развития ортостатической гипотензии после полета или АНОГ связан, прежде всего, с нарушением вазомоторной регуляции — менее

выраженным повышением общего периферического сопротивления и сопротивлению сосудистого русла ног [2, 6, 8], а также с увеличением емкости вен ног [12] при воздействиях, вызывающих смещение крови в нижнюю часть тела (ортостатический тест или создание отрицательного давления на нижнюю часть тела — ОДНТ).

Таким образом, оценка состояния артериальных и венозных сосудов ног является актуальной задачей при тестировании регуляции ССС после гравитационной разгрузки. Традиционно в таких исследованиях применяются методики доплеровской УЗ-флоуметрии [6, 8, 12] и окклюзионной плетизмографии [13–15]. В последние годы широкое распространение получил метод спектроскопии в ближнем инфракрасном (ИК) диапазоне, который позволяет оценивать изменение концентрации деоксигенированного (ННб), оксигенированного (ОНб) и общего (ТНб) гемоглобина в сосудах исследуемой ткани, находящихся под датчиком ИК-спектрометра [16]. Сопоставление результатов оценки микроциркуляции в мышцах голени (икроножной и камбаловидной) этим методом и объема голени методом плетизмографии в ортостатическом тесте и при создании ОДНТ показало, что повышение содержания ТНб отражает увеличение объема мышечной ткани в результате повышения ее кровенаполнения [14, 15, 17]. Вместе с тем содержание ОНб при ортостазе и ОДНТ может снижаться, что, по мнению авторов, отражает компенсаторное сужение мышечных сосудов [14, 15, 17].

Показано, что динамика ТНб в камбаловидной мышце при ОДНТ различается у людей с разным уровнем ортостатической устойчивости [18]. Однако, насколько известно, исследований состояния микроциркуляторного русла мышц ног после гравитационной разгрузки методом ИК-спектроскопии ранее не проводилось. В связи с этим целью данного исследования стала оценка влияния длительной (19 сут) АНОГ на динамику кровенаполнения и тонус сосудов икроножной мышцы при переходе в состояние ортостаза с использованием метода инфракрасной спектроскопии.

МЕТОДИКА

Исследование было проведено в ГНЦ РФ — ИМБП РАН (Москва) в рамках эксперимента по 21-суточной АНОГ, в котором принимали участие практически здоровые молодые мужчины [19]. Испытуемые находились в течение 21 сут лежа в положении антиортостаза (6°), в течение эксперимента проводили ряд исследований, направленных на изучение эффектов АНОГ на различные системы организма [19].

Измерения методом ИК-спектроскопии проводили у семи участников эксперимента (возраст — 31 (28–33) лет, рост — 176 (172.5–180.5) см, масса тела — 74 (71.5–79.5) кг, индекс массы тела — 23.6 (22.3–26.0) кг/м²) за 2–4 сут до и на 19 сут АНОГ. За несколько дней до первого тестирования каждого испытуемого информировали о цели эксперимента и проводили пробный ортостатический тест.

Методика проведения ортостатического теста. Измерения проводили примерно в одно и тоже время суток (первая половина дня) в отдельной комнате при температуре воздуха от 22 до 24°C. Перед тестом испытуемый не менее 15 мин находился на поворотном столе лежа на спине, в это время устанавливали измерительные датчики и ЭКГ-электроды, осуществляли калибровку приборов. После этого проводили 15-минутную регистрацию показателей в горизонтальном положении, а затем быстро (за 2–3 с) переводили ортостол в почти вертикальное положение (65°) и регистрировали показатели также в течение 15 мин. В положении ортостаза испытуемый сидел на седле, его ноги свободно свисали и не касались опоры, это позволило исключить влияние мышечной активности на кровенаполнение мышц.

Измеряемые показатели. Во время теста непрерывно регистрировали:

1) ЭКГ — с использованием комплекса *PneumoCard* (МКС, Россия). На передней поверхности грудной клетки испытуемого закрепляли три одноразовых ЭКГ-электрода, расположение регистрирующих электродов соответствовало II стандартному отведению;

2) артериальное давление (АД) — фотокомпенсационным методом с использованием прибора *Finometer* (*Finapres Medical System*, Нидерланды), манжету с датчиком располагали на среднем пальце левой руки. На левое плечо испытуемого накладывали манжету для измерения системного АД, по величине которого проводили калибровку данных, зарегистрированных в пальцевой манжете;

3) ударный объем (УО) — рассчитывался прибором *Finometer* с использованием алгоритма *ModelFlow* [20];

4) содержание ОНб, ННб и ТНб в медиальной головке икроножной мышцы — с помощью прибора *NIRO-200* (*Hamamatsu Photonics K.K.*, Япония). Датчик ИК-спектрометра устанавливали на середине брюшка этой мышцы, кожу в месте наложения датчика предварительно брили, зачищали абразивной тканью и обезжиривали спиртом. Источник и приемник излучения в датчике прибора *NIRO-200* разделены расстоянием 4 см.

Все регистрируемые сигналы оцифровывали с частотой 1000 Гц с использованием аналого-цифрового преобразователя E14-140 (*L-CARD*, Рос-

Таблица 1. Значения показателей системной гемодинамики и содержания форм гемоглобина в медиальной головке икроножной мышцы в ортостатических тестах, проводившихся за 2–4 сут до АНОГ и на 19 сут АНОГ

Показатели	До АНОГ	После АНОГ	<i>p</i>
АД _{ср} в положении лежа, мм рт. ст.	89 (87–92)	90 (85–96)	0.609
АД _{ср} в конце теста, мм рт. ст.	88 (85–93)	85 (84–92)	0.469
ЧСС в положении лежа, уд./мин	58 (52–59)	69 (62–74)	0.016
ЧСС в конце теста, уд./мин	79 (75–93)	122 (106–127)	0.016
УО в положении лежа, мл	92 (91–112)	91 (83–94)	0.031
УО в конце теста, мл	67 (65–74)	48 (44–72)	0.016
Прирост содержания ТНб в конце теста, ммоль · см	521 (341–670)	1098 (837–1358)	0.016
T _{1/2} ТНб, с	28 (8–73)	99 (62–170)	0.016
Прирост содержания ННб в конце теста, ммоль · см	423 (315–503)	653 (584–915)	0.016
T _{1/2} ННб, с	127 (83–155)	160 (124–186)	0.109
Прирост содержания ОНб в конце теста, ммоль · см	141 (13–167)	445 (218–518)	0.031

Примечание: данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (*n* = 7). T_{1/2} – время полунарастания; *p* – уровень статистической значимости (по тесту Вилкоксона).

сия) и записывали на жесткий диск компьютера с помощью программного обеспечения *Power-Graph 3.3* (ДИСофт, Россия).

Обработку экспериментальных данных проводили в среде программирования *MATLAB* (*Math-Works Inc.*, США) с помощью специально разработанных программ. Для каждого сердечного цикла определяли значения длительности *R–R* интервала (для вычисления ЧСС), среднего артериального давления (АД_{ср}) и ударного объема (УО). Полученные ряды данных сглаживали путем усреднения значений в последовательных интервалах длительностью 10 с (рис. 1). Данные ОНб, ННб и ТНб обрабатывали следующим образом: из всех значений каждого показателя вычитали значение, зарегистрированное непосредственно перед поворотом ортостола; далее данные также усредняли по 10 с, но без предварительной поцикловой обработки (рис. 2).

“Стационарные” значения всех показателей вычисляли путем усреднения данных в 1-минутных интервалах непосредственно перед поворотом ортостола и в конце 15-минутного ортостатического теста. У одного из семи испытуемых на 19 сут АНОГ с 11 мин вертикализации развилось предобморочное состояние, в этом случае второй 1-минутный интервал был вычислен с 10 по 11 мин ортостаза.

Статистический анализ данных. Статистическую обработку результатов осуществляли в программе *GraphPad Prism 8.0* (*GraphPad Software*, США) с использованием методов непараметрической статистики. Для характеристики выборок вычисляли медиану и межквартильный размах. Различия между значениями до и после АНОГ выявляли с использованием критерия Вилкоксо-

на. Различия считали статистически значимыми при *p* < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До АНОГ изменение положения тела с горизонтального на вертикальное не вызывало изменения АД_{ср}, но сопровождалось повышением ЧСС и снижением УО (рис. 1). АНОГ не оказала влияния на уровни АД_{ср} в положении лежа и при ортостазе (табл. 1). Вместе с тем после АНОГ наблюдались повышение ЧСС и снижение УО в положении лежа (табл. 1), а также более выраженные изменения ЧСС и УО в ответ на ортостаз (рис. 1, табл. 1). В целом эти данные находятся в соответствии с результатами ранее проведенных исследований системной гемодинамики после космического полета и АНОГ [2, 8–10].

Содержание ТНб в течение первой минуты ортостаза быстро увеличивалось, затем рост замедлялся, и показатель выходил на плато (рис. 2, А). После АНОГ нарастание ТНб было более медленным, но при этом уровень плато значительно повышался (рис. 2, А, табл. 1).

Содержание ННб постепенно увеличивалось в течение 15-минутного ортостаза, причем время полунарастания ННб было в несколько раз больше такового в динамике содержания ТНб (рис. 2, Б, табл. 1). После АНОГ время полунарастания содержания ННб не изменилось, а повышение содержания ННб к концу теста было более выраженным, чем до АНОГ (рис. 2, Б, табл. 1).

Динамика содержания ОНб при ортостазе до АНОГ была более сложной: сразу после вертикализации тела этот показатель увеличивался, достигал максимума к 50 (50–80) секунде теста, а за-

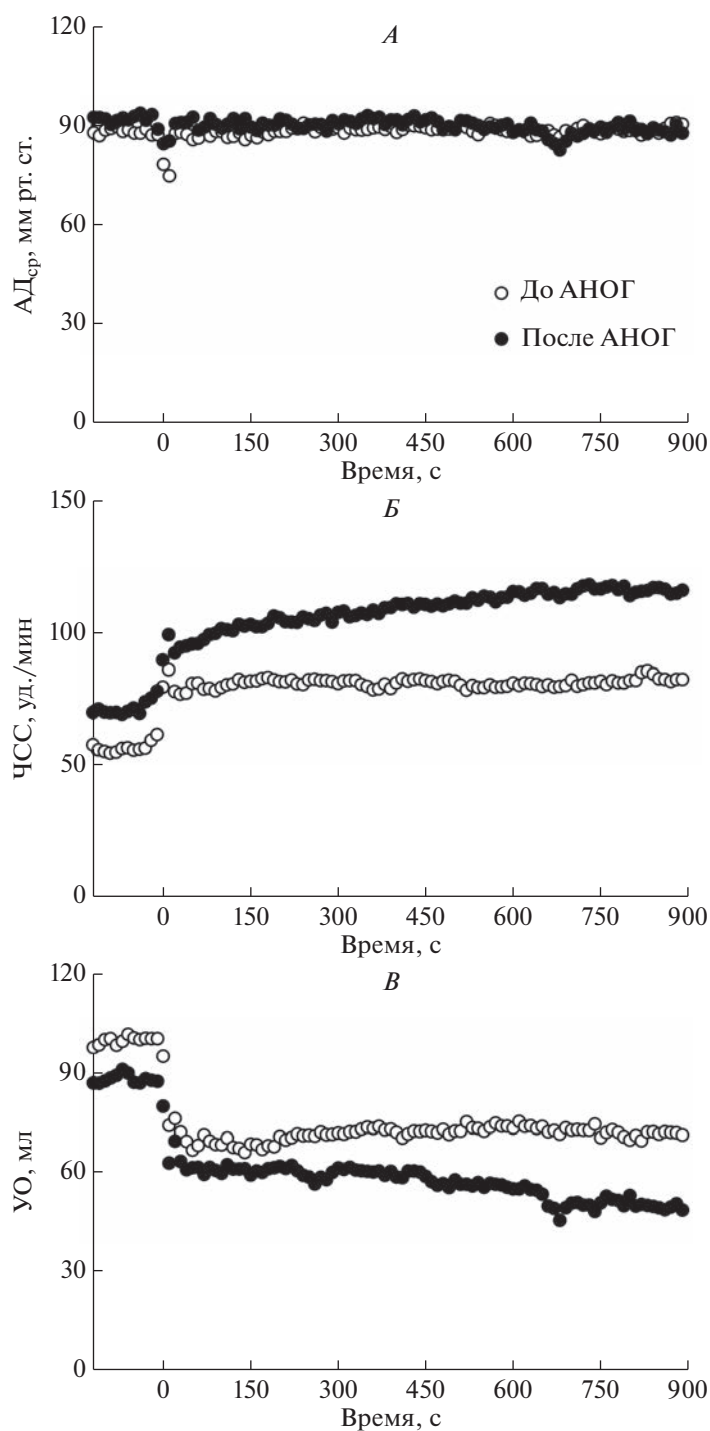


Рис. 1. Динамика изменения показателей системной гемодинамики в течение 15-минутных ортостатических тестов, проводившихся до антиортостатической гипокинезии (АНОГ) (белые символы) и на 19 сут АНОГ (черные символы). Представлены результаты усреднения показателей в последовательных интервалах длительностью 10 с, момент времени "0" соответствует началу поворота ортостола (от 0° к 65° за время ~2 с). *А* — среднее артериальное давление; *Б* — частота сердечных сокращений; *В* — ударный объем. Каждый график отражает результат усреднения данных для группы испытуемых ($n = 7$).

тем постепенно снижался до 54 (43–90)% от максимальной величины в конце теста (рис. 2, *В*, табл. 1). После АНОГ динамика ОНб при орто-

стазе принципиально изменилась: этот показатель постепенно рос и к середине теста выходил на уровень, приблизительно вдвое превышавший

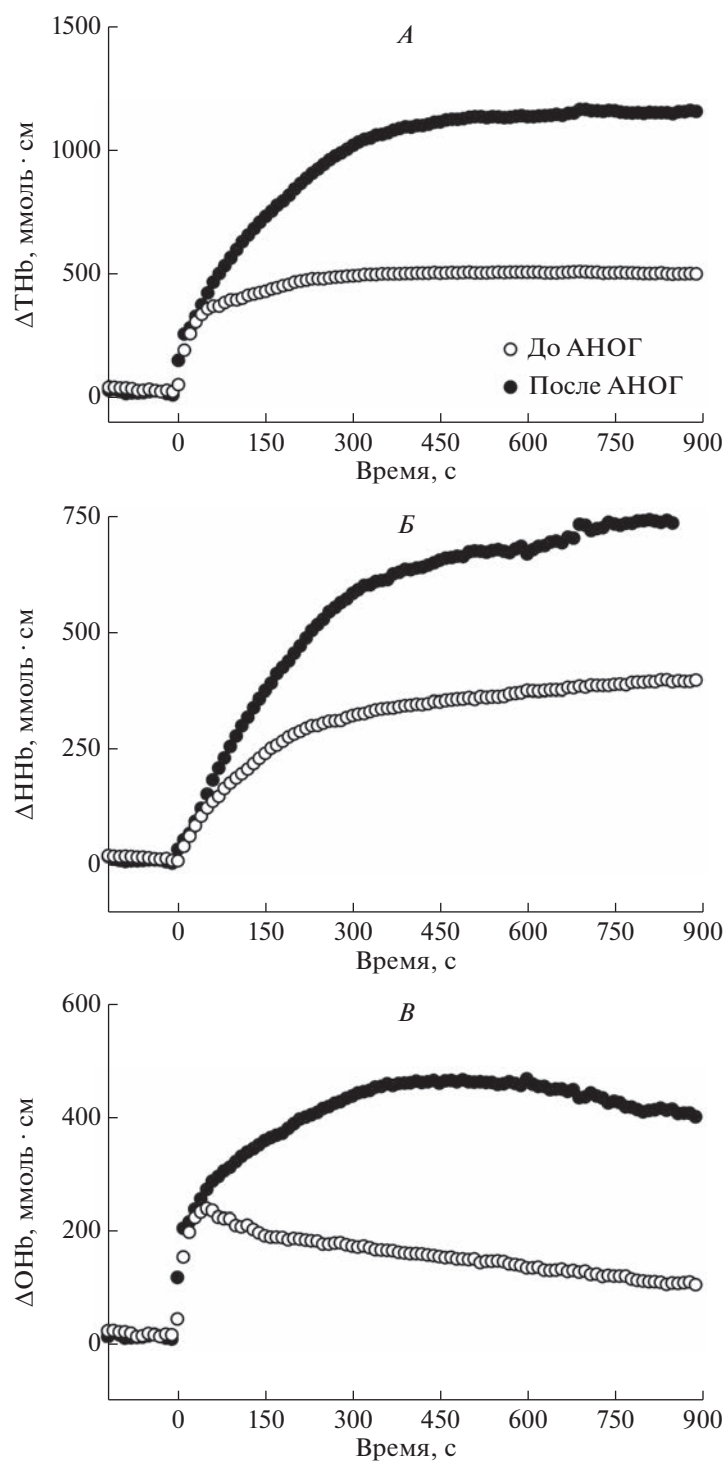


Рис. 2. Динамика изменения содержания форм гемоглобина (Нб) в медиальной головке икроножной мышцы в течение 15-минутных ортостатических тестов, проводившихся до антиортостатической гипокинезии (АНОГ) (белые символы) и на 19 сут АНОГ (черные символы).

A – изменение общего содержания гемоглобина; *B* – изменение содержания дезоксигенированной формы гемоглобина; *B* – изменение содержания оксигенированной формы гемоглобина. Каждый график отражает результат усреднения данных для группы испытуемых ($n = 7$). Остальные обозначения см. рис. 1.

его максимальное значение до АНОГ (рис. 2, В, табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенности метода ИК-спектроскопии. В данной работе для изучения влияния моделируемой гравитационной разгрузки (АНОГ) на изменения в сосудистом русле мышц голени при вызванном вертикализацией тела перераспределении крови впервые использовали метод ИК-спектроскопии. Этот метод позволяет оценивать изменение содержания различных форм гемоглобина в микроциркуляторном русле исследуемой ткани, причем следует отметить, что большая доля крови находится в мелких венозных сосудах [16]. Датчик располагался над икроножной мышцей на коже, поэтому регистрируемый сигнал с ИК-спектрометра отражал содержание гемоглобина не только в мышце, но и поверхностных тканях (коже и жировой ткани). Однако есть основания полагать, что вклад поглощения рассеянного ИК-света в мышце все же был доминирующим. При расстоянии между источником и детектором света в датчике спектрометра 4 см ИК-свет из источника излучения проникает на глубину до 2 см [16], тогда как толщина поверхностных тканей над мышцами голени у молодых мужчин составляет всего 4–6 мм [12, 14]. Таким образом, можно полагать, что основная доля поглощения рассеянного ИК-света происходит в мышечной ткани. Следует также отметить, что в наших предыдущих работах изменения содержания гемоглобина и индекса оксигенации ткани, характерные для мышечных сокращений, наблюдались даже при расположении датчика на коже над четырехглавой мышцей бедра [21, 22], где жировая прослойка значительно толще, чем над икроножной мышцей.

Обсуждая особенности использованного метода, следует также отметить, что в поглощение света в ближнем ИК-диапазоне, кроме гемоглобина, существенный вклад вносят миоглобин и цитохромоксидаза мышечных волокон [16]. Однако при краткосрочных воздействиях (в наших экспериментах — 15-минутный ортостаз) содержание этих белков в мышечных волокнах не изменяется [16], поэтому можно полагать, что изменения сигнала с ИК-спектрометра в нашей работе отражали сдвиги содержания именно гемоглобина в сосудистом русле. Важно, что испытуемые при ортостазе не опирались на ноги, т.е. отсутствовала мышечная активность, которая могла бы привести к изменению потребления O_2 мышечными волокнами и, соответственно, к изменению содержания оксигенированного гемоглобина, не связанному с перераспределением крови при ортостазе. Кроме того, следует отметить, что поскольку у миоглобина сродство к O_2 выше, чем у гемоглобина, оксимиоглобин более стабилен

при низком потреблении кислорода неактивной мышцей [16].

Влияние ортостаза и АНОГ на кровенаполнение тканей голени. Увеличение объема голени при ортостазе было неоднократно показано с использованием окклюзионной плетизмографии (“золотой стандарт”) [13–15] и реографии [7]. Следует отметить, что результаты оценки кровенаполнения голени, путем измерения ее объема и с использованием метода ИК-спектроскопии, хорошо согласуются между собой [14, 15, 23].

В наших экспериментах быстрое повышение содержания ТНб в первую минуту ортостаза постепенно сменялось более медленным, что можно объяснить динамикой поступления крови в сосудистое русло голени при повышении гидростатического давления: сначала кровь притекает быстро, но по мере заполнения сосудов из-за упругости сосудистых стенок прирост объема сосудистого русла постепенно замедляется, а затем стабилизируется на повышенном уровне. Ранее было показано, что прирост содержания ТНб в мышцах голени на уровне плато положительно коррелирует с углом наклона тела при ортостазе [17] и с уровнем ОДНТ [14], т.е. определяется величиной прибавки трансмурального давления в сосудистом русле.

После АНОГ прирост кровенаполнения ткани (повышение содержания ТНб) при ортостазе был намного более выраженным. Это можно объяснить описанным ранее увеличением растяжимости венозных стенок [13], однако применявшийся в этой работе метод плетизмографии не позволил авторам разделить изменения на уровне крупных и мелких венозных сосудов. Позднее с использованием метода эхографии было показано, что растяжимость крупных вен голени увеличивается после пребывания в условиях АНОГ [12]. Путем оценки кровенаполнения микроциркуляторного русла (преимущественно его венозного отдела) методом ИК-спектроскопии мы впервые показали, что АНОГ также приводит к увеличению растяжимости мелких вен. Следует отметить, что чем больше повышение венозной растяжимости после гравитационной разгрузки, тем ниже толерантность человека к ортостазу [12, 13].

Механизмы влияния ортостаза на содержание оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в тканях мышц голени. Наши результаты согласуются с ранее опубликованными данными [15], согласно которым динамика изменения двух форм гемоглобина и, соответственно, их вклад в повышение ТНб при ортостазе существенно различается. Содержание ННб, как и содержание ТНб, увеличивалось в течение 15-минутного ортостаза, но значительно более медленно. Вместе с тем содержание ОНб в течение первой минуты быстро увеличивалось, но затем постепенно снижалось. По всей видимо-

сти, быстрое повышение содержания ОНб связано с притоком богатой O_2 крови в сосудистое русло голени, поскольку показано наличие корреляции этого показателя со скоростью кровотока [14]. Затем с некоторой задержкой кровь перетекает в венозное русло и накапливается в нем, в результате происходит увеличение содержания ННб. Следует отметить, что уровень оксигенации гемоглобина в мелких венах составляет не менее 50% [16], поэтому увеличение содержания ОНб к концу ортостатического теста также свидетельствует о повышении кровенаполнения венозного русла. Снижение содержания ОНб в течение ортостатического теста отражает уменьшение кровотока в скелетных мышцах голени [14, 15] в результате компенсаторной вазоконстрикции.

Сужение сосудов скелетных мышц ног при ортостазе в основном обусловлено симпатическими влияниями, причем показано, что повышение симпатической активности приводит к снижению содержания ОНб в мышечной ткани [14]. Кроме того, реакции мышечных сосудов на симпатическую стимуляцию могут усиливаться под влиянием локальных регуляторных механизмов, зависящих от гравитационного фактора: показано, что создание ОДНТ при горизонтальном положении тела вызывает одинаковые изменения сопротивления сосудов в верхних и нижних конечностях, однако при ортостазе увеличение сопротивления в нижних конечностях значительно больше, чем в верхних [24]. Ключевым механизмом, модулирующим нейрогенную вазоконстрикцию в сосудах скелетных мышц, может быть миогенная реакция на растяжение сосудов повышенным трансмуральным давлением [25]. Кроме того, локальное сужение сосудов ног при ортостазе может развиваться по механизму веноартериальной реакции (сужение артериол в ответ на растяжение вен) [26, 27]. Однако этот механизм обеспечивает в основном сужение сосудов кожи, а не скелетных мышц, тогда как мы оценивали содержание гемоглобина преимущественно в мышечных сосудах.

Влияние АНОГ на регуляцию тонуса сосудов голени. Принципиально иной характер динамики ОНб после АНОГ (отсутствие снижения после фазы роста) дает основание полагать, что гравитационная разгрузка ведет к нарушению компенсаторного сужения сосудов голени при ортостазе. Следует отметить, что такое нарушение не связано с подавлением рефлекторной активации симпатической системы [28] или со снижением реактивности сосудов на адренергические влияния [29]. Однако функционирование местных регуляторных механизмов действительно может изменяться после гравитационной разгрузки. С использованием модели гравитационной разгрузки у крыс (*hindlimb unloading*) было показано снижение миогенной реакции артериол скелетных мышц

задних конечностей [30] и ослабление ее потенцирующего влияния на вазоконстрикцию в ответ на раздражение симпатических нервов [31]. Таким образом, вероятной причиной изменения динамики ОНб при ортостазе после АНОГ является нарушение сужения сосудов нижних конечностей за счет ослабления влияния местных регуляторных механизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ортостазе происходит повышение содержания общего гемоглобина в мышцах голени, которое отражает увеличение их кровенаполнения. В отсутствие гравитационной разгрузки содержание оксигенированного гемоглобина в мышцах голени сначала также растет, но затем снижается в ходе ортопробы, что, по данным литературы [14, 15, 17], отражает компенсаторное сужение сосудов ног в результате сочетанного влияния системных и местных регуляторных механизмов. Пребывание в условиях АНОГ сопровождается нарушением компенсаторной вазоконстрикции при ортостазе и, как следствие, приводит к более выраженному повышению кровенаполнения сосудистого русла мышц голени и большему снижению ударного объема.

Следует отметить, что в последние годы метод ИК-спектроскопии все больше привлекает внимание клиницистов [3], поскольку демонстрирует свою валидность при сравнении с другими современными методами регистрации кровотока в микрососудистом русле, такими как УЗ-диагностика с контрастным усилением [23], но при этом более прост в использовании. Также следует отметить, что появление на рынке беспроводных миниатюрных ИК-спектрометров [32, 33] расширяет возможности использования этого метода в космической и наземной медицине.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва) (протоколы № 599 от 06.10.2021 г. и № 621 от 08.08.2022 г.).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена по Программе фундаментальных научных исследований (тема 64.1).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. Р.Ю. Жедяев, О.С. Тарасова, А.А. Пучкова, А.В. Шпаков, О.Л. Виноградова, А.С. Боровик — идея работы, планирование и организация эксперимента, написание и редактирование статьи. Р.Ю. Жедяев, А.А. Пучкова, А.С. Боровик — сбор данных. Р.Ю. Жедяев, О.С. Тарасова, О.Л. Виноградова, А.С. Боровик — обработка данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Matzen S., Perkot G., Groths S. et al. Blood volume distribution during head-up tilt induced central hypovolaemia in man // Clin. Physiol. 1991. V. 11. № 5. P. 411.
2. Buckley J.C., Lane L.D., Levine B.D. et al. Orthostatic intolerance after spaceflight // J. Appl. Physiol. 1996. V. 81. № 1. P. 7.
3. Stone K.J., Fryer S.M., Ryan T., Stoner L. The validity and reliability of continuous-wave near-infrared spectroscopy for the assessment of leg blood volume during an orthostatic challenge // Atherosclerosis. 2016. V. 251. P. 234.
4. Borovik A.S., Orlova E.A., Tomilovskaya E.S. et al. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 455.
5. Zhedyaev R.Y., Tarasova O.S., Sharova A.P. et al. Diverse effects of seven-day dry immersion on hemodynamic responses in head-up tilt and lower body negative pressure tests // Acta Astronaut. 2023. V. 208. P. 105.
6. Arbeille P., Kerbeci P., Mattar L. et al. Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest // Am. J. Physiol. — Heart Circ. Physiol. 2008. V. 295. № 5. P. H1846.
7. Taneja I., Moran C., Medow M.S. et al. Differential effects of lower body negative pressure and upright tilt on splanchnic blood volume // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2007. V. 292. № 3. P. H1420.
8. Herault S., Fomina G., Alferova I. et al. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). // Eur. J. Appl. Physiol. 2000. V. 81. № 5. P. 384.
9. Barbic F., Heusser K., Minonzio M. et al. Effects of prolonged head-down bed rest on cardiac and vascular baroreceptor modulation and orthostatic tolerance in healthy individuals // Front. Physiol. 2019. V. 10. P. 1061.
10. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V. et al. From space to Earth: Advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // Eur. J. Appl. Physiol. 2007. V. 101. № 2. P. 143.
11. Pandiarajan M., Hargens A.R. Ground-based analogs for human spaceflight // Front. Physiol. 2020. V. 11. P. 716.
12. Arbeille P., Kerbeci P., Mattar L. et al. WISE-2005: tibial and gastrocnemius vein and calf tissue response to LBNP after a 60-day bed rest with and without countermeasures // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. № 4. P. 938.
13. Фу К., Виноградова О.Л., Камия А. и др. Влияние моделируемой микрогравитации на венозную растяжимость ноги при ортостатической неустойчивости // Авиакосм. и эколог. мед. 2002. Т. 36. № 3. С. 46.
Fu Q., Vinogradova O., Kamiya A. et al. [Effects of simulated microgravity on leg venous compliance in orthostatic intolerance] // Aviakosm. Ekol. Med. 2002. V. 36. № 3. P. 46.
14. Hachiya T., Blaber A.P., Saito M. Near-infrared spectroscopy provides an index of blood flow and vasoconstriction in calf skeletal muscle during lower body negative pressure // Acta Physiol. 2008. V. 193. № 2. P. 117.
15. Truijen J., Kim Y.S., Krediet C.T.P. et al. Orthostatic leg blood volume changes assessed by near-infrared spectroscopy // Exp. Physiol. 2012. V. 97. № 3. P. 353.
16. Barstow T.J. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research // J. Appl. Physiol. 2019. V. 126. P. 1360.
17. Binzoni T., Quaresima V., Ferrari M. et al. Human calf microvascular compliance measured by near-infrared spectroscopy // J. Appl. Physiol. 2000. V. 88. № 2. P. 369.
18. Hachiya T., Walsh M.L., Saito M., Blaber A.P. Delayed vasoconstrictor response to venous pooling in the calf is associated with high orthostatic tolerance to LBNP // J. Appl. Physiol. 2010. V. 109. № 4. P. 996.
19. Пучкова А.А., Шпаков А.В., Баранов В.М. и др. Общие результаты эксперимента с 21-суточной антиортостатической гипокинезией без применения средств профилактики // Авиакосм. и эколог. мед. 2023. Т. 57. № 4. С. 31.
Puchkova A.A., Shpakov A.V., Baranov V.M. et al. [General results of the experiment with 21-day antiorthostatic hypokinesia without countermeasures] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2023. V. 57. № 4. P. 31.
20. Sugawara J., Tanabe T., Miyachi M. et al. Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: Comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method // Acta Physiol. Scand. 2003. V. 179. № 4. P. 361.
21. Кузнецов С.Ю., Попов Д.В., Боровик А.С., Виноградова О.Л. Определение аэробно-анаэробного порога по интенсивности ЭМГ и данным инфракрасной спектроскопии работающей мышцы // Физиология человека. 2015. Т. 41. № 5. С. 108.
Kuznetsov S.Y., Popov D.V., Borovik A.S., Vinogradova O.L. Determination of aerobic — anaerobic transition in the working muscle using EMG and near infrared spectroscopy data // Human Physiology. 2015. V. 41. № 5. P. 548.
22. Попов Д.В., Кузнецов С.Ю., Орлова Е.А. и др. Валидация метода для оценки анаэробного порога в работающей мышце // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 2. С. 70.
Popov D.V., Kuznetsov S.Y., Orlova E.A. et al. Validity of a muscle specific method to evaluate the anaerobic threshold in exercised muscles // Human Physiology. 2019. V. 45. № 2. P. 174.

23. Young G.M., Krastins D., Chang D. et al. The association between contrast-enhanced ultrasound and near-infrared spectroscopy-derived measures of calf muscle microvascular responsiveness in older adults // *Hear. Lung Circ.* 2021. V. 30. № 11. P. 1726.
24. Kitano A., Shoemaker J.K., Ichinose M. et al. Comparison of cardiovascular responses between lower body negative pressure and head-up tilt // *J. Appl. Physiol.* 2005. V. 98. № 6. P. 2081.
25. Lott M.E.J., Hogeman C., Herr M. et al. Vasoconstrictor responses in the upper and lower limbs to increases in transmural pressure // *J. Appl. Physiol.* 2009. V. 106. № 1. P. 302.
26. Vissing S.F., Secher N.H., Victor R.G. Mechanisms of cutaneous vasoconstriction during upright posture // *Acta Physiol. Scand.* 1997. V. 159. № 2. P. 131.
27. Okazaki K., Fu Q., Martini E.R. et al. Vasoconstriction during venous congestion: Effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure // *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. V. 289. № 5. P. 1354.
28. Tanaka K., Nishimura N., Sato M. et al. Arterial pressure oscillation and muscle sympathetic nerve activity after 20 days of head-down bed rest // *Auton. Neurosci. Basic Clin.* 2013. V. 177. № 2. P. 266.
29. Wilson T.E., Shibasaki M., Cui J. et al. Effects of 14 days of head-down tilt bed rest on cutaneous vasoconstrictor responses in humans // *J. Appl. Physiol.* 2003. V. 94. № 6. P. 2113.
30. Delp M.D., Duan C. Myogenic and vasoconstrictor responsiveness of skeletal muscle arterioles is diminished by hindlimb unloading. // *J. Appl. Physiol.* 1999. V. 86. № 4. P. 1178.
31. Rodionov I.M., Timin E.N., Matchkov V.V. et al. An experimental study and mathematical simulation of adrenergic control of hindlimb vessels in rats after 3-week tail suspension. // *Environ. Med.* 1999. V. 43. № 1. P. 1.
32. Боровик А.С., Прилуцкий Д.А., Попов Д.В. и др. Аппаратно-программный комплекс для тестирования и тренировки мышц плечевого пояса в массовом спорте и восстановительной медицине // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2015. Т. 49. № 5. С. 69. Borovik A.S., Prilutskii D.A., Popov D.V. et al. [Hardware-software complex for testing and training of the muscles of the shoulder girdle in mass sport and regenerative medicine] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2015. V. 49. № 5. P. 69.
33. Rębiś K., Sadowska D., Starczewski M., Klusiewicz A. Usefulness of portable device to establish differences in muscle oxygenation between the Wingate test and graded exercise test: effect of gender on anaerobic and aerobic capacity in speed skaters // *Front. Physiol.* 2022. V. 13. P. 809864.

Influence of Gravitational Unloading on the Dynamics of Blood Redistribution During Orthostasis: The Study by Near-Infrared Spectroscopy

R. Yu. Zhedyaev^a, O. S. Tarasova^{a, b, *}, A. A. Puchkova^a, A. V. Shpakov^a,
O. L. Vinogradova^a, A. S. Borovik^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^b*Moscow State University, Moscow, Russia*

*E-mail: ost.msu@gmail.com

The effects of long-term anti-orthostatic hypokinesia (bed rest – BR, a model of gravitational unloading) on the dynamics of orthostasis-induced changes in the content of total (THb), deoxygenated (HHb), and oxygenated (OHb) hemoglobin in the calf at the level of the gastrocnemius muscle medial head were studied using the near-infrared spectroscopy. In seven young men, 2–4 days before and on the 19th day of BR, a passive head-up tilt test was performed (15 min in the supine position, then 15 min at 65°). After BR, there was an increase in heart rate and a decrease in stroke volume in the supine position, as well as more pronounced changes in these parameters during orthostasis. Blood pressure in the supine position and orthostasis did not change after BR. THb content increased gradually during orthostasis and reached a plateau by the end of the test; after BR, an increase in the half-rise time and a two-fold increase in the plateau level were observed. Tissue HHb content by the end of the tilt test also increased after BR. The dynamics of OHb before BR was more complicated: this indicator grew, reached a maximum during a minute, and then gradually decreased to half of the maximum by the end of the test. After BR, the dynamics of OHb changed drastically: the signal increased gradually and reached a level that was twice the peak value of OHb content before BR. The results allow us to conclude that exposure to BR weakens the compensatory constriction of calf vessels during tilt test; consequently, it is followed by higher blood filling of calf vascular bed, which, in turn, leads to smaller SV during orthostasis.

Keywords: anti-orthostatic hypokinesia, blood filling of the vascular bed, myogenic response, orthostasis, near infrared spectroscopy.

УДК 612.821.2

“НЕСЛУХОВЫЕ” ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ШУМА НА ОРГАНИЗМ ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. Е. Э. Сигалева¹, О. Б. Пасекова¹, Н. В. Дегтеренкова¹,
Л. Ю. Марченко¹, *, Э. И. Мацнев¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: Golubajavoda@mail.ru

Поступила в редакцию 15.08.2022 г.

После доработки 26.09.2022 г.

Принята к публикации 31.01.2023 г.

Шум, генерируемый системами жизнеобеспечения, является одним из факторов, непрерывно воздействующих на организм космонавтов в условиях пребывания на Международной космической станции. Многолетнее наблюдение за состоянием слуховой системы космонавтов демонстрирует возможность развития как временных, так и постоянных (необратимых) сдвигов порогов слуха. Помимо этого, показано, что длительная экспозиция шума может неблагоприятно влиять на качество операторской деятельности и эффективную работоспособность. Однако, на сегодняшний день, тема “неслуховых” (экстраауральных) эффектов, вызываемых воздействием шума, изучена недостаточно. Целью данной работы явилось изучение эффектов воздействия белого шума интенсивностью 85 дБ в течение 2 ч на функциональное состояние центральной нервной системы у 10 здоровых добровольцев с нормальным слухом. Результаты исследования свидетельствуют о достоверном снижении концентрации внимания, объема рабочей памяти, а также скорости когнитивных процессов, связанных с распознаванием и анализом входящей информации, после воздействия шума. Кроме того, отмечено достоверное изменение параметров биоэлектрической активности головного мозга добровольцев: увеличение мощности α - и β -ритмов и снижение мощности “медленных” θ -ритмов ЭЭГ под воздействием шума.

Ключевые слова: экстраауральные эффекты шума, операторская деятельность, функциональное состояние центральной нервной системы.

DOI: 10.31857/S0131164622600677, **EDN:** XBKQPU

Шум, генерируемый системами жизнеобеспечения, является одним из факторов, непрерывно воздействующих на организм космонавтов в условиях пребывания на Международной космической станции (МКС) [1]. Согласно пункту 7.2.3.2 ГОСТ Р 50804-95 “Среда обитания космонавта в пилотируемом космическом аппарате”, рекомендованный допустимый уровень шума в условиях длительных космических полетов (КП) составляет 60 дБА в рабочее время и 50 дБА во время отдыха соответственно (ГОСТ Р 50804-95, 1995 г.). Вместе с тем, данные динамической регистрации уровней шума в рабочих отсеках и зонах отдыха космонавтов свидетельствуют о тенденции к превышению нормативных уровней шума на борту МКС [1, 2]. Так, превышение допустимых уровней шума в зоне рабочих мест составляет 18.4 дБА, переходных отсеков – 13.7 дБА и в каютах отдыха МКС – 19 дБА [3]. Согласно последним данным, представленным *A. Nakashima et al.*, интенсивность шума в отсеках МКС в рабочее время (16 ч) варьирует в пределах 71–

78 дБА, во время сна (8 ч) – 60–62 дБА, что, очевидно, превышает нормативные показатели [4]. Кроме того, в условиях МКС на организм космонавтов периодически воздействуют импульсные шумы с пиковым уровнем интенсивности, превышающим 115 дБА [4].

Результатом воздействия шума на организм человека является развитие временных или постоянных сдвигов порогов слуха в зависимости от интенсивности, продолжительности его экспозиции, а также индивидуальной чувствительности к шуму [5, 6]. Многолетнее наблюдение за функциональным состоянием слуховой системы космонавтов, совершивших длительные КП, продемонстрировало, что у лиц с индивидуальной чувствительностью к воздействию шума, может развиваться как временное, так и постоянное (необратимое) повышение порогов слуха после пребывания на борту орбитальной станции [7, 8].

Для лиц, хронически подвергающихся воздействию шумов различного происхождения, разработаны международный и национальный

Таблица 1. Средние межауральные значения тональных порогов слуха (дБ), Me (IQR), $n = 10$

Тестируемая частота, Гц	125	250	500	750	1000	2000	3000	4000	6000	8000
Порог слуха, дБ	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	5 (5–10)	7.5 (5–10)	7.5 (5–10)	10 (5–10)	10 (5–10)

стандарты, позволяющие прогнозировать вероятность стойкой потери слуха (развития постоянных сдвигов порогов слуха) с учетом интенсивности и продолжительности шумового воздействия (ISO 1999:2013; ГОСТ Р ИСО 1999–2017).

Помимо повышения порогов слуха временно́го или постоянного характера, шум может вызывать ряд “неслуховых” (экстрауральных) эффектов, изученных на сегодняшний день, недостаточно [9, 10]. Исследования показали, что хроническое воздействие шума может приводить к повышенной утомляемости, нарушениям сна, развитию заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой систем [10]. Таким образом, длительная экспозиция шума может провоцировать возникновение ряда изменений в организме человека, неблагоприятно влияющих на качество операторской деятельности и эффективную работоспособность [11].

Исследования, направленные на объективную оценку влияния шума на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) немногочисленны и, зачастую, посвящены изучению патологических изменений, вызываемых многолетним трудом в условиях воздействия совокупности неблагоприятных факторов, таких как шум, вибрация, психологическое и физическое перенапряжение.

Учитывая открывающуюся перспективу участия человека в продолжительных полетах по освоению дальнего космоса, дальнейшее изучение функционального состояния ЦНС и качества операторской деятельности в условиях длительного воздействия шума представляется особенно важным.

Цель данного исследования — изучение “неслуховых” (экстрауральных) эффектов 2-часового воздействия белого шума интенсивностью 85 дБ у 10 здоровых добровольцев с нормальным слухом.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 10 здоровых мужчин с нормальным слухом в возрасте от 26 до 43 лет. Экспозиция широкополосного белого шума интенсивностью 85 дБ составляла 2 ч. Шум указанных характеристик в настоящем исследовании был выбран в качестве основного воздействующего фактора, поскольку он включает весь диапазон воспринимаемых человеком ча-

стот с одинаковой амплитудой и спектральной плотностью. Шум воспроизводили в свободном звуковом поле через акустические колонки. Для воспроизведения шума использовали два динамика и один сабвуфер, расположенные по обеим сторонам от добровольца на расстоянии 50 см. Стабильность уровня эффективного звукового давления контролировали через каждые 10 мин на протяжении всего периода подачи шума при помощи шумомера “DT-85A”, установленного в области подголовника кресла испытуемого.

Исследования были выполнены в соответствии с утвержденной научной программой ГНЦ РФ — ИМБП РАН (г. Москва) “ШУМ-2020”.

Перед началом исследований добровольцы прошли медицинское обследование, включавшее осмотры специалистов (терапевта, невролога, хирурга, офтальмолога, оториноларинголога), проведение электрокардиографии, ультразвуковых и лабораторных исследований. К настоящим испытаниям врачебно-экспертной комиссией ГНЦ РФ — ИМБП РАН были допущены соматически здоровые мужчины с отсутствием заболеваний органа слуха в анамнезе. По данным отомикроскопического обследования и тональной аудиометрии была исключена патология слуховой системы на момент проведения исследований.

Ведущим критерием включения добровольцев в настоящее исследование являлись нормальные исходные тональные пороги слуха для всех тестируемых частот в диапазоне от 125 до 8000 Гц (в соответствии со стандартом ISO 7029:2017). Средние межауральные показатели (Me (IQR)) тональной пороговой аудиометрии 10 испытуемых представлены в табл. 1.

Исследование “ШУМ-2020” включало 2 экспериментальные серии: I — фоновые исследования функционального состояния ЦНС добровольцев (“Фон”); II — исследования функционального состояния ЦНС добровольцев после двухчасового воздействия белого шума интенсивностью 85 дБА (“Шум”).

Для оценки функционального состояния ЦНС добровольцев использовали регистрацию электрической активности головного мозга (электроэнцефалограмма — ЭЭГ), акустических когнитивных вызванных потенциалов, оценку объема рабочей памяти по методу А.Р. Лурия.

Регистрацию и спектральный анализ ЭЭГ проводили с помощью программно-аппаратного

комплекса “Энцефалан-131-03”. Суммарную биоэлектрическую активность мозга регистрировали монополярно с расположением электродов на кожных покровах головы согласно международной системе “10–20” в 19 отведениях с симметричных лобных, височных, центральных, теменных и затылочных отделов коры головного мозга. Объединенный референтный электрод располагали на мочках ушей.

Электроды ЭЭГ (комфортная электродная шапочка с встроенными хлорсеребряными электродами) устанавливали непосредственно перед началом эксперимента. Добровольцы находились в положении сидя в удобном кресле, в затемненном помещении. На протяжении всего исследования проводили непрерывное мониторирование ЭЭГ с записью 5-минутных отрезков ЭЭГ до начала воздействия (“Фон”) и сразу по окончании воздействия (“Шум”). В периоды записи ЭЭГ глаза испытуемых были закрыты.

После удаления артефактов записи ЭЭГ проводили расчет индивидуальных и средне групповых ($M \pm m$) показателей абсолютной мощности (мкВ^2) основных ритмов ЭЭГ: δ -(0.3–3.9 Гц); θ_1 -(4.0–5.9 Гц); θ_2 -(6.0–7.9 Гц); α -(8.0–12.9 Гц); β_1 -(13.0–19.9 Гц); β_2 -(20.0–35.0 Гц), для правого и левого полушарий головного мозга и суммарно для обоих полушарий. При оформлении результатов учитывали суммарные показатели мощности θ_1 -, θ_2 -, α -, β_1 -, β_2 -ритмов ЭЭГ. Параметры ритма δ не учитывались в анализе из-за возможного влияния глазодвигательных артефактов.

Для объективной оценки процессов направленного внимания и восприятия информации до и после воздействия шума указанных характеристик использовали метод регистрации акустических когнитивных вызванных потенциалов (АКВП), отражающий эндогенную биоэлектрическую активность, возникающую при выполнении когнитивных задач [12]. На кожные покровы головы фиксировали электроды: активный электрод (F_z) – отведение от лобно-центральной области, референтные электроды – отведения относительно ипсилатеральных мастоидальных отростков височной кости (M_1 и M_2). Заземляющий электрод (Fpz) устанавливали на кожу лба по средней линии на границе роста волос. При проведении методики была использована стандартная “odd-ball” парадигма, при которой применяли псевдослучайную акустическую бинауральную стимуляцию частыми “незначимыми” и редкими “значимыми” тональными послылками (были использованы стандартные условия стимуляции, установленные в программном обеспечении аппаратно-программного комплекса “Нейро-Аудио”, ООО “Нейрософт”, Россия).

На предъявление “значимых” сигналов добровольцы, сидящие с открытыми глазами, реагируют

нажатием кнопки. Использовали стандартные условия стимуляции: частоту стимуляции 1.1 Гц, эпоху анализа 625 мс, длительность стимула – 50 мс, интенсивность стимула – 70 дБ, период между стимулами – 1 с, максимальное количество стимулов 500. Частота тона “значимого” стимула – 2000 Гц, вероятность возникновения – 20%, форма огибающей – окно Блэкмана с участком возрастания амплитуды длительностью 0.5 периода волны, плато длительностью в 1 период волны, участком угасания сигнала длительностью 0.5 периода волны. Частота тона “незначимого” стимула – 1000 Гц, вероятность возникновения – 80%, форма огибающей – окно Блэкмана с участком возрастания амплитуды длительностью 0.5 периода волны, плато длительностью в 1 период волны, участком угасания сигнала длительностью 0.5 периода волны. После предъявления 140–150 стимулов и отбора безартефактных эпох (длительность эпохи усреднения составляла 1500 мс и включала 500 мс до предъявления стимула и 1000 мс после стимула) усредняли 25–30 ответов на “значимые” стимулы. Регистрацию и анализ временных характеристик АКВП (латентность пика Р3 и межпикового интервала N2–Р3 комплекса Р300, мс) проводили с использованием программно-аппаратного комплекса “НейроАудио” (ООО “Нейрософт”, Россия).

Для оценки состояния рабочей памяти применяли методику А.Р. Лурия “10 слов”, унифицированную в соответствии с условиями настоящего исследования. В процессе тестирования добровольцам медленно зачитывали 10 коротких, не связанных по смыслу слов (односложные или двухсложные, имена существительные в единственном числе в именительном падеже). Перед первым предъявлением слов давали инструкцию: “Будет прочитано несколько слов. Необходимо слушать внимательно. После окончания прочтения слов, сразу же повторите столько слов, сколько запомните. Повторять слова можно в любом порядке”. Перед вторым предъявлением слов давали следующую инструкцию: “Будут прочитаны те же слова, необходимо снова повторить их: те, которые уже названы, и те, которые в первый раз были пропущены. Порядок слов не важен”. Перед 3–5 предъявлениями эту инструкцию повторяли. В каждой из экспериментальных серий данную процедуру повторяли 5 раз (методика была унифицирована в соответствии с циклограммой настоящего исследования). После каждого предъявления фиксировали количество правильно названных слов, а также ошибки – повторы и замены слов. В серии “Шум” предъявляли аналогичный набор коротких, не связанных по смыслу слов по той же схеме.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета *STATISTICA* (версия 10.0).

Таблица 2. Показатели абсолютной мощности ритмов ЭЭГ, мкВ² (*Me (IQR)*; *n* = 10; *df* = 1)

Ритм ЭЭГ, мкВ ² (<i>M ± m</i>)	Серия “Фон”	Серия “Шум”	<i>p</i>	<i>Z</i>
θ ₁ -ритм	11.1 ± 0.7	9.9 ± 0.6	0.004	2.909
θ ₂ -ритм	12.9 ± 0.7	11.3 ± 0.6	0.017	2.387
α-ритм	26.4 ± 1.9	30.3 ± 1.9	0.846	0.194
β ₁ -ритм	10.2 ± 0.4	11.6 ± 0.4	0.016	2.404
β ₂ -ритм	3.4 ± 0.1	5.1 ± 0.3	0.008	2.635

Значения анализируемых параметров представлены как медиана (*Me*) и интерквартильный размах (*IQR*). Для сравнения значимости различий между средними значениями выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона. На всех этапах исследования различия оценивали по сравнению с фоновыми значениями. Статистически значимыми считали различия при *p* < 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка динамики показателей электроэнцефалограммы. Показатели абсолютной мощности ритмов ЭЭГ (мкВ²) достоверно (*p* < 0.05) изменялись после 2-часового воздействия белого шума интенсивностью 85 дБА (табл. 2).

Установлено, что после 2-часовой экспозиции белого шума интенсивностью 85 дБ, отмечается достоверное (*p* < 0.05) увеличение мощности “быстрых” ритмов ЭЭГ и снижение мощности “медленных” ритмов ЭЭГ.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о достоверном влиянии 2-часовой

экспозиции белого шума интенсивностью 85 дБ на состояние биоэлектрической активности головного мозга, что проявляется в усилении биоэлектрической активности коры больших полушарий и снижении тормозного влияния на нее со стороны структур ствола головного мозга (рис. 1).

Оценка динамики временных характеристик АКВП. Средние значения показателей латентности пика Р3 и длительности комплекса N2–Р3 когнитивных вызванных потенциалов у 10 добровольцев до и после воздействия шума представлены в табл. 3.

При анализе динамики параметров АКВП у 10 добровольцев после экспозиции шума было выявлено достоверное (*p* < 0.05) увеличение латентности пика Р3 и латентного периода межпикового интервала N2–Р3 (рис. 2, 3).

Полученные результаты свидетельствуют о достоверном (*p* < 0.05) снижении скорости когнитивных процессов у добровольцев после 2-часового воздействия белого шума интенсивностью 85 дБ.

Оценка показателей теста А.Р. Лурия “10 слов”. После первого предъявления добровольцам набо-

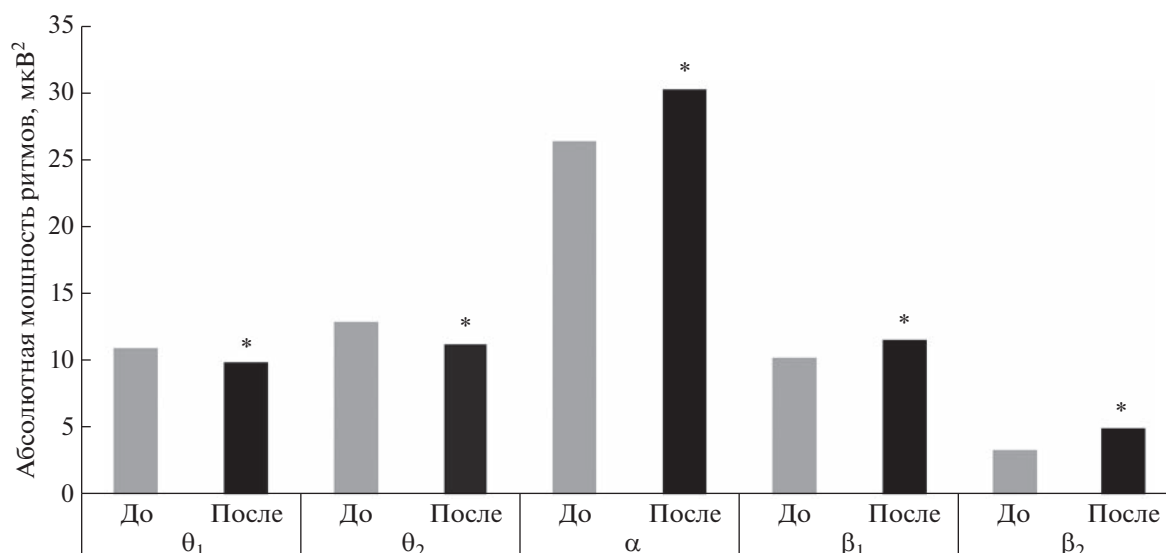


Рис. 1. Динамика показателей абсолютной мощности ритмов ЭЭГ, мкВ², * – *p* < 0.05.

Таблица 3. Показатели латентности пика P3 и межпикового интервала N2–P3, мс (*Me (IQR)*; $n = 10$; $df = 1$)

Показатели акустических когнитивных ВП	Серия “Фон”	Серия “Шум”	<i>p</i>	<i>Z</i>
Латентность межпикового интервала N2–P3	141.5 (128.3–161.4)	168.01 (161.4–175.9)	0.013	2.497
Латентность пика P3	342.04 (328.1–366.4)	369.2 (359.8–378.4)	0.017	2.395

Таблица 4. Количество правильно воспроизведенных слов в тесте А.Р. Лурия (*Me (IQR)*; $n = 10$; $df = 1$)

Порядковый номер предъявления слов	Серия “Фон”	Серия “Шум”	<i>p</i>	<i>Z</i>
1	5.5 (5–7)	6 (5–7)	0.554	0.592
2	7 (7)	6.5 (6–7)	0.008	2.652
3	8.5 (8–9)	7.5 (6–8)	0.001	2.803
4	9 (8–10)	7 (6–8)	0.002	2.797
5	10 (8–10)	8 ± 0.3	0.009	2.666

ра слов теста А.Р. Лурия в сериях “Фон” и “Шум” достоверных различий в количестве воспроизведенных не отмечалось ($p = 0.55$). Однако в серии “Шум” при последующих предъявлениях набора слов воспроизводилось достоверно меньшее количество слов (табл. 4).

Динамика параметров теста А.Р. Лурия (кривая запоминания слов после каждого предъявления) до и после шумового воздействия представлена на рис. 4.

Таким образом, в серии “Шум” у добровольцев наблюдалась достоверная отрицательная динамика запоминания слов в тесте А.Р. Лурия.

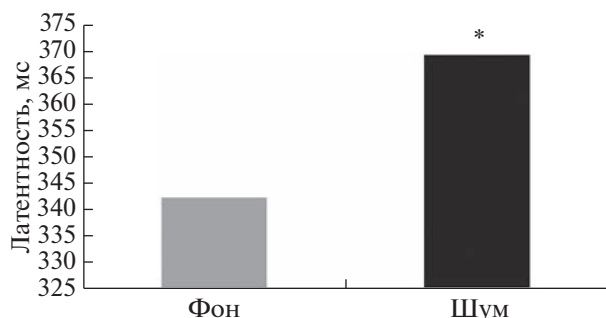
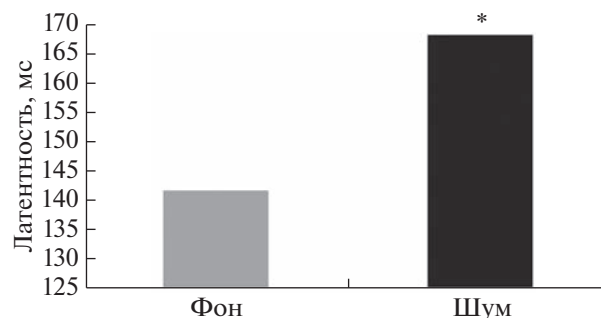
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ранее проведенных собственных экспериментальных исследованиях при 2-часовой экспозиции шума аналогичных параметров было показано достоверное развитие временных сдвигов порогов слуха [8, 13]. Эти данные подтверждают, что даже кратковременное воздействие шума может оказывать негативное влияние на состояние слуховой системы здоровых добровольцев.

В настоящем экспериментальном исследовании было достоверно установлено, что кратковременное воздействие шума у здоровых добровольцев сопровождается также развитием ряда “неслуховых” (экстраауральных) эффектов.

Анализ результатов ЭЭГ продемонстрировал, что после 2-часовой экспозиции белого шума интенсивностью 85 дБ, отмечается достоверное изменение спектральных характеристик ЭЭГ в виде увеличения мощности β - и α -ритмов и снижения мощности “медленного” θ -ритма ЭЭГ. Данные изменения могут быть обусловлены активацией биоэлектрических процессов в коре больших полушарий и снижением тормозного влияния на нее со стороны структур ствола головного мозга.

Согласно современным представлениям, существуют общие тенденции в динамике электрофизиологических параметров человека, связанные с воздействием различных раздражителей и утомлением [14]. В исследовании *I. Low et al.*, посвященном изучению динамики показателей ЭЭГ в ответ на утомление, вызываемое монотонной когнитивной нагрузкой и широкополосным шумом в течение 90 мин, было обнаружено до-

**Рис. 2.** Динамика показателя латентности пика P3 когнитивных вызванных потенциалов, мс, * – $p < 0.05$.**Рис. 3.** Динамика показателя латентности межпикового интервала N2–P3 когнитивных вызванных потенциалов, мс, * – $p < 0.05$.

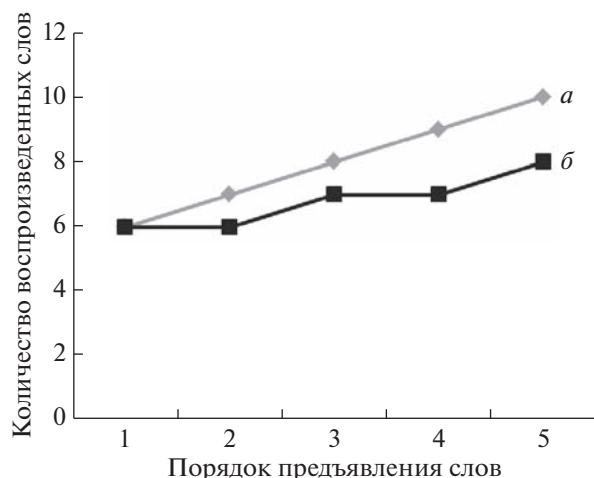


Рис. 4. Динамика параметров теста А.Р. Лурия (кривая запоминания слов после каждого предъявления). *а* — до воздействия, *б* — после воздействия.

статистически достоверное повышение мощности α -ритма [15]. В другом исследовании регистрация ЭЭГ проводилась при прослушивании чистого синусоидального звука [16]. При оценке показателей ЭЭГ отмечалось увеличение относительной мощности поддиапазона β -ритма. Авторами был сделан вывод о значимом влиянии раздражающих звуков на функциональное состояние ЦНС человека.

Таким образом, двухчасовая экспозиция белого шума в настоящем экспериментальном исследовании вызывала изменения функционального состояния ЦНС добровольцев, что нашло свое отражение в данных регистрации ЭЭГ. Увеличение спектральной мощности β - и α -ритмов связано с воздействием шума, предположительно вызывающим утомление ЦНС добровольцев.

В целях объективной оценки когнитивной активности у добровольцев в условиях воздействия шума в настоящем исследовании была проведена регистрация АКВП с оценкой латентных периодов пика Р3 и межпикового интервала комплекса N2–Р3 в условиях воздействия шума указанных характеристик. С 1993 г. метод АКВП рекомендован к применению в клинической практике Международной и Американской ассоциациями клинических нейрофизиологов [17]. По данным литературных источников, АКВП отражают биоэлектрическую активность коры, таламических и гиппокамповых структур головного мозга при анализе предъявляемой акустической стимуляции [18]. На сегодняшний день большинство авторов сходятся во мнении, что возникновение пиков комплекса N2/Р3 связано с такими эндогенными процессами в головном мозге, как первичное распознавание и дифференциация информации (пик N2), ее запоминание, сравнение с внутренними “эталоном”, хранящимися в памя-

ти, и последующее принятие решения (пик Р3) [17, 19]. Показатели латентности (мс) пиков комплекса N2/Р3 отражают скорость когнитивных процессов, связанных с механизмами восприятия и обработки информации [19]. Утомление и связанные с ним снижение концентрации внимания, объема и эффективности использования рабочей памяти приводят к удлинению латентных периодов компонентов АКВП [20]. В условиях настоящего исследования, среднее значение латентности пика Р3 в фоновой серии составило 342.04 ± 7.49 мс, что согласуется со статистическими данными для возрастной группы добровольцев [21, 22]. Латентный период межпикового интервала N2–Р3 составил 141.5 ± 8.99 мс. После экспозиции белого шума было выявлено достоверное ($p < 0.05$) увеличение латентных периодов межпикового интервала N2–Р3 и пика Р3, которые составили 168.01 ± 2.94 и 369.2 ± 3.26 мс соответственно и находились за пределами возрастных нормативных показателей [22]. Удлинение латентных периодов межпикового интервала N2–Р3 и пика Р3 свидетельствует о необходимости больших временных затрат на решение идентичных когнитивных задач после воздействия широкополосного шума — фактора, вызывающего утомление ЦНС добровольцев [15]. Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о негативном влиянии шума указанных характеристик на скорость процессов распознавания и анализа входящей информации.

Для объективной оценки состояния рабочей памяти — когнитивной системы, играющей центральную роль в обеспечении процессов переработки информации, а также утомляемости и активности направленного внимания добровольцев в настоящем исследовании была использована методика запоминания “10 слов”, предложенная А.Р. Лурия, унифицированная в соответствии с условиями настоящего экспериментального исследования [23]. На основании полученных результатов был выстроен график — кривая запоминания, форма которой позволяет делать выводы о состоянии изучаемых умственных процессов [23]. Статистическая обработка результатов выявила достоверное снижение количества правильно воспроизведенных слов в серии “Шум”, что свидетельствует об ухудшении процессов запоминания и сохранения информации. Форма кривой запоминания слов после воздействия шума указывает на ослабление активного внимания и развитие утомления ЦНС добровольцев [23]. Результаты оценки рабочей памяти и направленного внимания, полученные в настоящем исследовании, соответствуют данным, представленным другими авторскими коллективами [24, 25].

Полученные данные позволяют утверждать, что неблагоприятная акустическая обстановка на борту МКС может негативно влиять не только не-

посредственно на слуховую систему космонавтов, но и на функциональное состояние ЦНС космонавта в целом, что может способствовать снижению качества операторской деятельности. Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают необходимость разработки средств профилактики и защиты от шума, а также мер по улучшению акустической обстановки на борту МКС.

ВЫВОДЫ

1. Воздействие широкополосного белого шума интенсивностью 85 дБ и продолжительностью 2 ч по данным ЭЭГ приводит к достоверному увеличению мощности α - и β -ритмов и снижению мощности θ -ритмов ЭЭГ, что отражает активацию биоэлектрических процессов в коре больших полушарий и снижение тормозного влияния со стороны структур ствола головного мозга.

2. Двухчасовая экспозиция шума указанных характеристик оказывает негативное действие на когнитивную деятельность добровольцев, при этом достоверно увеличивается время, затрачиваемое на распознавание и анализ информации (увеличение латентных периодов пика P3 и межпикового интервала N2–P3 АКВП).

3. Анализ динамики показателей теста А.Р. Лурия “10 слов” продемонстрировал ослабление активного внимания, снижение объема рабочей памяти и эффективности ее использования вследствие воздействия шума интенсивностью 85 дБ, продолжительностью 2 ч.

4. Требуется продолжение работ, направленных на разработку средств противозумовой защиты, а также улучшение акустической обстановки на МКС.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике при Институте медико-биологических проблем РАН (Москва) от 16.06.2020 г. в соответствии с требованиями Российского Национального Комитета по биоэтике.

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено при финансовой поддержке базовых тематик РАН № 64.1, 65.1 на 2020–2022 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богатова Р.И., Богомолов В.В., Кутина И.В. Динамика акустической обстановки на Международной космической станции в экспедициях МКС 1–15 // *Авиакосм. и экол. мед.* 2009. Т. 43. № 4. С. 26.
2. Кутина И.В., Бычков В.Б., Дешева Е.А., Шубрало Е.В. О снижении уровня шума в российском сегменте международной космической станции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2017. Т. 51. № 2. С. 5.
3. Богатова Р.И., Кутина И.В., Спиридонов С.В., Шабельников В.Г. Гигиеническая оценка акустической обстановки в жилых отсеках российского сегмента Международной космической станции в период работы первой основной экспедиции // *Авиакосм. и экол. мед.* 2004. Т. 38. № 5. С. 24.
4. Nakashima A., Limardo J., Boone A., Danielson R.W. Influence of impulse noise on noise dosimetry measurements on the International Space Station // *Int. J. Audiol.* 2020. V. 59. № 1. P. 40.
5. Chen K.H., Su S.B., Chen K.T. An overview of occupational noise-induced hearing loss among workers: epidemiology, pathogenesis, and preventive measures // *Environ. Health Prev. Med.* 2020. V. 25. № 1. P. 65.
6. Trung N., Louise L., Straatman V. Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options // *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017. V. 46. № 1. P. 41.
7. Воронков Ю.И., Кузьмин М.П., Мацнев Э.И. и др. Результаты длительного клинического наблюдения за состоянием здоровья космонавтов // *Авиакосм. и экол. мед.* 2002. Т. 36. № 1. С. 41.
8. Мацнев Э.И., Сигалева Е.Э. Перспективная стратегия отопротекции у космонавтов с послеполетным повышением порогов слуха / Идеи К.Э. Циолковского в контексте современного развития науки и техники. Материалы 53-х Научных чтений памяти К.Э. Циолковского. Калуга: Издательство “Эйдос”, 2018. С. 168.
9. Basner M., Babisch W., Davis A. et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health // *Lancet.* 2014. V. 383. № 9925. P. 1325.
10. Golmohammadi R., Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors – a systematic review // *Noise Health.* 2019. V. 21. № 101. P. 125.
11. Благинин А.А., Синельников С.Н., Черевкова Т.Н., Сиверцева А.И. Личностные детерминанты успешности деятельности операторов в условиях шума // *Вестник Ленинградского государственного университета им. А.С. Пушкина.* 2014. Т. 5. № 2. С. 5.
12. Woodman G.F. A Brief Introduction to the Use of Event-Related Potentials (ERPs) in Studies of Perception and Attention // *Atten. Percept. Psychophys.* 2010. V. 72. № 8. P. 2031.
13. Сигалева Е.Э., Марченко Л.Ю., Пасекова О.Б., Мацнев Э.И. Исследование отопротективного эффекта дыхания кислородно-аргоновой газовой смесью и приема бетагистина дигидрохлорида применительно к условиям пилотируемого космического полета / К.Э. Циолковский и прогресс науки и техники в XXI веке. Материалы 56-х научных чтений,

- посвященных разработке научного наследия и развитию идей К.Э. Циолковского. Калуга: Издательство “Эйдос”, 2021. С. 294.
14. Cheng S.Y., Hsu H.T. Mental Fatigue Measurement Using EEG / Risk Management Trends. Croatia. InTech, 2011. 266 p.
 15. Low I., Molesworth B.R.C., Burgess M. The fatiguing effect of broadband noise: An EEG-based study // *Accid. Anal. Prev.* 2021. V. 151. P. 105901.
 16. Stansfeld S.A., Matheson M.P. Noise pollution: non-auditory effects on health // *Br. Med. Bull.* 2003. V. 68. P. 243.
 17. Джос Ю.С., Калинина Л.П. Когнитивные вызванные потенциалы в нейрофизиологических исследованиях (обзор) // *Журн. мед.-биол. исследований.* 2018. Т. 6. № 3. С. 223.
 18. Oliveira M.F., Menezes P.L., Carnaúba A.T.L. et al. Cognitive performance and long-latency auditory evoked potentials: a study on aging // *Clinics (Sao Paulo)*. 2021. V. 76. P. e1567.
 19. Gommeren H., Bosmans J., Cardon E. et al. Cortical Auditory Evoked Potentials in Cognitive Impairment and Their Relevance to Hearing Loss: A Systematic Review Highlighting the Evidence // *Front. Neurosci.* 2021. V. 15. P. 781322.
 20. Van Dinteren R., Arns M., Jongsma M.L.A., Kessels R.P.C. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 2. P. 1.
 21. Oppitz S.J., Didoné D.D., da Silva D.D. et al. Long-latency auditory evoked potentials with verbal and non-verbal stimuli // *Braz. J. Otorhinolaryngol.* 2015. V. 81. № 6. P. 647.
 22. Didoné D.D., Garcia M.V., Oppitz S.J. et al. Auditory evoked potential P300 in adults: reference values // *Einstein*. 2016. V. 14. № 2. P. 208.
 23. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных повреждениях мозга. М.: Изд-во МГУ, 1962. С. 375.
 24. Wright B.A., Peters E.R., Ettinger U. et al. Moderators of noise-induced cognitive change in healthy adults // *Noise Health*. 2016. V. 18. № 82. P. 117.
 25. Jafari M.J., Khosrowabadi R., Khodakarim S., Mohammadian F. The Effect of Noise Exposure on Cognitive Performance and Brain Activity Patterns // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. V. 7. № 17. P. 2924.

Broadband Noise Exposure Psychoacoustic Effects Evaluation in Healthy Volunteers

E. E. Sigaleva^a, O. B. Pasekova^a, N. V. Degterenkova^a, L. Yu. Marchenko^a, *, E. I. Matsnev^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: Golubajavoda@mail.ru

The noise generated by life support systems is one of the factors that continuously affects the astronauts during their stay on the International Space Station. Long-term monitoring of the astronauts auditory system state demonstrates the possibility of developing both temporary and permanent (irreversible) shifts in hearing thresholds. In addition, it has been shown that prolonged noise exposure can adversely affect the quality of the operator's activity and efficient performance. However, to date, the topic of psychoacoustic effects caused by noise exposure has not been studied enough. An experimental evaluation of the “non-auditory” effects of “white” noise exposure with an 85 dB intensity and 2 hours duration in healthy volunteers with normal hearing was carried out. The results indicate the negative noise impact on concentration, the amount of RAM and its use efficiency, the cognitive processes associated with the recognition and incoming information analysis speed. In addition, a significant change in the parameters of the volunteers bioelectrical brain activity was noted: an increase in the power of α - and β -rhythms and a decrease in the power of θ - EEG rhythms under the noise influence. Taking these data into account, the authors suggest a decrease in the operator's activity quality of the volunteers in noise exposure conditions.

Keywords: industrial noise, operator's activity, “non-auditory” noise effects, nervous system functional state.

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ ГИПОМАГНИТНОЙ СРЕДЫ НА МЕТАБОЛИЗМ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. А. А. Маркин¹*, О. А. Журавлева¹, Т. В. Журавлева¹, Д. С. Кузичкин¹, Е. А. Маркина¹, А. В. Поляков¹, Л. В. Вострикова¹, И. В. Заболотская¹, В. И. Логинов¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: andre_markine@mail.ru

Поступила в редакцию 07.04.2023 г.

После доработки 05.06.2023 г.

Принята к публикации 23.06.2023 г.

Обследовано 8 испытуемых мужского пола в возрасте от 26 до 44 лет, находившихся в установке моделирования гипوماгнитной среды “Арфа” в течение 4 ч при нормальном уровне магнитного поля (фоновая сессия), и дважды в течение 24 ч: одна сессия при моделировании гипوماгнитной среды с коэффициентом ослабления 500, и одна — в условиях земного магнитного поля (плацебо). Венозную кровь отбирали по завершении каждой сессии. В плазме и сыворотке крови определяли значения 48 биохимических показателей, отражающих состояние органов и тканей, а также основных звеньев обмена веществ. Психологическое тестирование испытуемых проводили с помощью опросников “Оценка острого физического утомления” R. Kinsman и P. Weiser в адаптации А.Б. Леоновой и “Оценка острого умственного утомления” А.Б. Леоновой и Н.Н. Савичевой. Уровень физического состояния участников эксперимента оценивался по методике Д.Н. Давиденко. В результате впервые проведенного биохимического скрининг-обследования и психологического тестирования испытуемых, находившихся в условиях моделируемой гипوماгнитной среды космического уровня, установлено, что воздействие является стрессогенным, сопровождается активацией гликолиза, липолиза, влияет на кислотно-основной баланс организма, состояние эндотелия сосудов, приводит к изменениям в гепато-билиарной системе. При этом индекс физического утомления у испытуемых повышается, а уровень физического состояния достоверно снижается. Субъективно, выраженные изменения биохимических параметров стрессогенной направленности обследуемыми не ощущаются.

Ключевые слова: космическая медицина, гипوماгнитная среда, биохимическое скрининг-обследование, метаболизм, психофизиологические реакции.

DOI: 10.31857/S013116462370042X, **EDN:** ESFTGK

Геомагнитное поле Земли является экологическим фактором, безусловно, необходимым для существования всего живого на планете. Производственная деятельность человека создала зоны с ослабленным геомагнитным полем — метрополитен, шахты, командные пункты, экранированные помещения.

Установлено, что длительная работа в помещениях с коэффициентом ослабления геомагнитного поля Земли, варьирующим в диапазоне от 3 до 10, сопровождается изменениям циркадных ритмов, нарушением сна, развитием неврологической симптоматики [1]. Ухудшаются психофизиологические характеристики — когнитивные функции и память человека [2], снижается работоспособность. Так, в центральной нервной системе выявлены признаки дисбаланса процессов торможения и возбуждения с преобладанием последних, дистония мозговых сосудов с наличием

регуляторной межполушарной асимметрии, удлинение времени реакции на появляющийся объект в режиме непрерывного аналогового слежения, снижение критической частоты слияния световых мельканий. Выявлены изменения noradrenergической активности ствола головного мозга, эпизоды амнезии [3].

В наибольшей степени в условиях гипогеомагнитного поля страдает сердечно-сосудистая система. Вследствие нарушения механизмов регуляции вегетативной нервной системы развивается лабильность пульса и артериального давления, появляются признаки нейроциркуляторной дистонии гипертензивного типа вплоть до развития гипертонической болезни, наблюдаются функциональные изменения сердечно-сосудистой системы, нарушаются процессы реполяризации в миокарде [4].

В современных мегаполисах зоны с высоким градиентом магнитных полей, связанные с локальным их ослаблением, встречаются повсеместно, причем как в бытовых условиях, так и на производстве. Поэтому в урбанистической среде при резких колебаниях параметров геомагнитного поля человек может испытывать длительный психологический и физиологический дискомфорт [5], что может способствовать развитию дезадаптационных процессов.

В целях регламентирования условий работы и проживания при нахождении в гипомагнитной среде был разработан СанПин 2.1.8/2.2.4.2489-09 “Гипогеомагнитные поля в производственных, жилых и общественных зданиях и сооружениях”, согласно которому предельно допустимый уровень ослабления геомагнитного поля в помещениях жилых и общественных зданий устанавливается равным 1.5; при работе в гипогеомагнитных условиях более 2 ч за смену — 2, а при работе в гипогеомагнитных условиях до 2 ч за смену уровень ослабления геомагнитного поля устанавливается равным 4 [2].

Если уровни ослабления геомагнитного поля для земных условий известны и допустимые сроки пребывания в них определены, то профессиональная деятельность, не связанная с пребыванием в земных условиях, требует дополнительных исследований. Новым этапом развития пилотируемой космонавтики является осуществление межпланетных полетов, в ходе которых на организм человека будет действовать малоизученный неблагоприятный фактор — ослабленная геомагнитная среда космического уровня. Установлено, что магнитное поле Марса в различных его областях снижено по сравнению со средним земным (50 μ Tс) в 10–170 раз; Луны — в 170–1000 раз. Магнитное поле межпланетного пространства в 10000 раз меньше земного [1]. В таких условиях космонавты будут проводить не часы или дни, как земные работники, а месяцы и годы. В связи с этим необходимость исследования биологического действия ослабленного магнитного поля космического уровня является очевидной.

Установлено, что слабые комбинированные магнитные поля могут влиять на ядерные спины ряда элементов: водорода в протонной форме, калия, натрия, фосфора, меди, марганца, кобальта, хлора, лития, азота. Причем, если слабые комбинированные магнитные поля нарушают взаимодействия определенных элементов и их ионов с соответствующими центрами связывания конкретных белков, то магнитное поле с уровнем ослабления, соответствующим межпланетному (10000 раз, так называемый “магнитный вакуум”), не может обладать селективностью влияния на ферменты. Его мишенью, а также мишенью для слабых комбинированных магнитных полей,

настроенных на ядерные спины фосфора и азота, составляющих каркас белка, должны быть все белки без исключения [6]. В то же время известно, что на молекулярном уровне изменение физиологического состояния организма связано с изменением ферментативной активности. Это означает, что в каждый момент времени ослабленное магнитное поле опосредованно взаимодействует с различными ферментами, влияя на взаимодействие химических элементов с их центрами связывания. Данный молекулярный механизм может лежать в основе системного неблагоприятного действия гипомагнитной среды на живую материю.

В наземных модельных экспериментах с моделированием геомагнитной среды, ослабленной от 2 до 500 раз, наблюдались отрицательные биологические эффекты на самых различных уровнях организации живых систем [3]. *In vitro* выявлены нарушение проницаемости мембран клеток цельной крови для микроэлементов [7], снижение осмотической резистентности эритроцитов, увеличение интенсивности гемолиза [8], изменения реологических свойств крови [9], нарушение функций эндотелия [10], снижение подвижности сперматозоидов [11].

В экспериментах на лабораторных животных показано, что гипомагнитная среда менее 300 нТс увеличивает электропроводность икроножной мышцы крыс, а также влияет на характеристики электропроводности селезенки, цельной крови, тестисов, причем степень изменения разная у различных тканей [12].

При 28-суточном вывешивании крыс в гипомагнитной среде с интенсивностью магнитного поля около 300 нТс обнаружено, что гипомагнитные поля могут усугублять потерю минеральной плотности костной ткани и изменять биомеханические характеристики бедренной кости. При этом в гипомагнитной среде наблюдается накопление в сыворотке крови, печени, селезенке и костной ткани крыс железа в значительно большей степени, чем только при вывешивании. Это приводит к активации свободнорадикальных процессов, усугубляющих деструкцию костной ткани [13].

При изучении воздействия ослабленного геомагнитного поля на лабораторных крысах линии SHR были обнаружены резкие колебания артериального давления и частоты сердечных сокращений [14].

Воздействие магнитных полей влияет на многие нейробиологические процессы у крыс. В частности, экранирование магнитного поля Земли отрицательно влияет на формирование новых нейронов в области гиппокампа взрослого мозга, в то время как процесс нейрогенеза играет решающую роль в обучении и памяти [15]. Действительно, в условиях 14-суточного умеренного экранирова-

ния магнитного поля наблюдались биоритмολогические перестройки болевой чувствительности, влияющие на скорость формирования условных рефлексов и когнитивные функции [16]. Нарушение биоритмов, по-видимому, является универсальной реакцией организма на пребывание в гипомангнитной среде, так как наблюдается у млекопитающих, птиц, членистоногих и насекомых [1].

В исследованиях с наземным моделированием ослабления геомагнитного поля были показаны нарушения циркадианных ритмов человеческого организма [17], ухудшение цветовых характеристик зрения и цветовой памяти [18], снижение когнитивных функций при выполнении операторской деятельности [19].

Содержание ионов металлов в клеточных элементах крови, а также в компонентах плазмы, обеспечивает образование вокруг кровеносных сосудов магнитного поля. Нахождение в гипомангнитной среде отрицательно сказывается на системе кровообращения, состоянии кровеносных сосудов, характеристиках переноса кислорода к различным тканям, трансмембранному транспорту питательных веществ, что может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний, неврологических и психических отклонений [20]. Установлено, что даже 60-минутное пребывание в “нулевой” гипомангнитной среде сопровождалось изменениями в показателях капиллярного кровотока, артериального давления и параметрах ЭКГ [21].

Таким образом, влияние на организм гипомангнитной среды с характеристиками, соответствующими космическим величинам, характеризуется системным неблагоприятным действием на всех уровнях его организации. Количество исследований *in vitro* на животных значительно превышает число экспериментов с участием человека. Поэтому, несмотря на то, что лабораторно-диагностические методы позволяют выявить изменения метаболизма уже на преморбидном этапе [22], комплексные биохимические исследования у испытуемых в гипомангнитной среде до настоящего времени не проводились. Изучению психофизиологических реакций обследуемых в условиях гипомангнитной среды были посвящены лишь единичные работы. При нахождении в экстремальных условиях, к которым, бесспорно, можно отнести и гипомангнитную среду, наряду с физическим подвергается нагрузке и психическое здоровье. Возникновение психологических проблем, несомненно, способно оказать негативное влияние на общее состояние организма в целом и на функциональную активность его систем. Ослабление устойчивости центральной нервной системы и возникновение на этом фоне дисфункции психической и нейрогуморальной регуляции могут послужить триггером каскада вегетативных,

метаболических и иммунных расстройств, реализующихся уже на уровне преморбидных состояний и облигатно сопутствующих развитию астенической симптоматики [23, 24]. В связи с этим, психофизиологическое тестирование является необходимым дополнением к исследованию состояния организма человека на молекулярном уровне.

Целью настоящей работы явилось изучение метаболических и психофизиологических реакций человека при нахождении в гипомангнитной среде с коэффициентом ослабления, соответствующим космическому уровню.

МЕТОДИКА

В эксперименте “Арфа-2021” обследовали 8 мужчин в возрасте от 26 до 44 лет.

Каждый из участников эксперимента проходил 4-часовую тренировку в установке моделирования геомагнитных полей по принципу колец Гельмгольца, “Арфа”, затем находился в ней дважды по 24 ч в положении сидя с минимальным набором движений, при интервальном воздействии восьмичасовыми циклами и перерывами в три часа между ними. Один раз — в условиях нормального геомагнитного поля (“плацебо”) и один раз — ослабленного в 500 раз. При тренировке и в сессии “плацебо” установка была выключена, напряженность магнитного поля внутри нее соответствовала окружающему геомагнитному. Испытуемые находились в установке “Арфа” по одному. Во время каждого цикла, в том числе тренировочного, они выполняли работу в соответствии с научной программой эксперимента, включающей в себя психологические, физиологические и психофизиологические исследования. В свободное время испытуемые могли заниматься чтением и просмотром видео-контента. В помещении, где находилась установка, поддерживали температурный, световой и шумовой режим, соответствующий действующим санитарным нормам. Во время перерывов испытуемым предлагали питание на основе стандартной диеты № 15 в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 05.08.2003 № 330. Двигательную активность в это время не ограничивали.

Обследуемые и медицинский персонал не были информированы, какая из двух сессий проходит в условиях ослабленного геомагнитного поля. Интервал между сессиями составлял от 7 до 14 дней. Венозную кровь отбирали в вечернее время по завершении тренировки и каждой сессии в течение десяти минут.

В сыворотке и плазме крови исследовали активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), холинэстеразы, глутаматдегидрогеназы, щелоч-

ной фосфатазы, α -амилазы и ее панкреатического изофермента, креатинфосфокиназы (КФК) и ее сердечного изофермента, лактатдегидрогеназы, α -гидроксibuтиратдегидрогеназы, панкреатического изофермента триацилглицериновой липазы, а также концентрацию общего белка, альбумина, глюкозы, лактата, бикарбоната, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, цистатина С, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч), холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), неэтерифицированных (свободных) жирных кислот, триглицеридов, аполипипотеина А1 (Апо А), аполипипотеина В (Апо В), фосфолипидов, железа, кальция, магния, неорганического фосфора, хлоридов с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы “DiaSys” (Германия). Концентрацию общего и прямого билирубина измеряли с помощью наборов фирмы “Эко-сервис” (Россия). Активность триацилглицериновой липазы определяли, используя наборы фирмы “Randox” (Великобритания), активность общей и непротатической кислой фосфатазы — наборы реагентов фирмы “Spinreact” (Испания). Измерения производили на биохимическом автоматическом анализаторе “Targa BT 3000” (Bioteknika Instruments, Италия). Активность мышечного изофермента креатинфосфокиназы (КФК-ММ) рассчитывали как разность между активностями КФК и КФК-МВ, активность простатической кислой фосфатазы — как разность между ее общей активностью и активностью непротатического изофермента. Концентрацию непрямого билирубина рассчитывали как разность между содержанием общего и прямого. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерина очень низкой плотности, ЛПВП-отношения и индекса атерогенности вычисляли по формулам [25], также рассчитывали отношение Апо В/Апо А1. Скорость клубочковой фильтрации вычисляли по формуле Хоука, используя концентрацию в крови цистатина С [26].

Психологическое тестирование испытуемых проводили с помощью опросников “Оценка острого физического утомления” R. Kinsman и P. Weiser в адаптации А.Б. Леоновой [27] и “Оценка острого умственного утомления” А.Б. Леоновой и Н.Н. Савичевой [28]. Уровень физического состояния участников эксперимента (УФС) оценивали по методике Д.Н. Давиденко [29] с расчетом по формуле, предложенной автором:

$$\text{УФС} = (700 - 3\text{ЧСС} - 2.5\text{АД}_{\text{ср}} - 2.7\text{В} + 0.28m) / (350 - 2.6\text{В} + 0.21h), \quad (1)$$

где ЧСС — частота сердечных сокращений (уд./мин) в состоянии покоя; АД_{ср} — среднее артериальное давление (определяется как сумма диастолического давления и 1/3 разности между

систолическим и диастолическим давлением); В — возраст (годы) на момент обследования; m — масса тела (кг), h — рост (см).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Kernel Release 5.5 A* (StatSoft, Inc., США). Достоверность различий между средними арифметическими в группах вычисляли с помощью t -критерия Стьюдента, принимая выявленные различия значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 1 и 2.

В обеих сессиях, достоверно и одинаково относительно фона за счет мышечного изофермента снижалась активность КФК, что связано с ограничением подвижности испытуемых (табл. 1). Статистически значимо, на 42%, повышался уровень лактата в сессии “плацебо” и на 76% — в гипомангнитной сессии. При этом содержание бикарбоната достоверно снижалось на 6%. Наблюдающийся сдвиг кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза вызвал повышение концентрации магния в крови [30] на 6 и 7%. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка повышалась на 56 и 134% соответственно. Содержание общего холестерина, холестерина ЛПНП, и величина индекса атерогенности по среднему значению превысили верхнюю границу референтного диапазона как в плацебо-, так и в гипомангнитной сессиях, причем значения индекса атерогенности — достоверно. Статистически значимо и одинаково, на 26%, понизилась величина ЛПВП-отношения.

Поскольку испытуемые находились в установке “Арфа” в положении сидя на протяжении 24 ч с двумя перерывами, обнаруженные сдвиги, по всей видимости, отражали реакцию организма на развитие иммобилизационного стресса. Это выразилось в снижении мышечной активности, с соответствующим энзиматическим и электролитным сдвигом, включением гликолиза с развитием метаболического ацидоза и, принимая во внимание значимое повышение СРБвч, вероятным изменением состояния эндотелия сосудов [31]. Сдвиг показателей холестеринного обмена отражал начальный этап активации атерогенных процессов.

В сессии с гипомангнитным воздействием наблюдалось достоверное увеличение относительно как фоновых уровней, так и значений плацебо-сессии, концентрации глюкозы одинаково на 6%. Уровень лактата значимо повысился, соответственно на 76 и 23%, а содержание бикарбоната

Таблица 1. Значения биохимических показателей крови в эксперименте с воздействием гипотамической среды (ГПС) на организм человека

Биохимические показатели	Границы нормы	Сроки обследования; $M \pm m$		
		4 ч (ФОН) $n = 8$	24 ч $n = 7$	24 ч в ГПС $n = 8$
Гаммаглутамилтрансфераза (ГГТ)	11–50 МЕ/л	23.68 ± 2.94	23.66 ± 2.33	34.48 ± 4.57*, #
Холинэстераза	5100–11 700 МЕ/л	8158 ± 489	7887 ± 599	9349 ± 714*, #
Билирубин общий	0–17.1 мкмоль/л	11.92 ± 1.20	10.99 ± 1.05	12.54 ± 0.82
Билирубин прямой	0–5.10 мкмоль/л	3.84 ± 0.50	4.25 ± 1.02	5.41 ± 0.70*
Глюкоза	4.2–6.4 ммоль/л	4.77 ± 0.08	4.78 ± 0.11	5.05 ± 0.11*, #
Лактат	0.70–2.20 ммоль/л	0.919 ± 0.050	1.309 ± 0.120**	1.613 ± 0.118***, #
Бикарбонат	22–29 ммоль/л	25.55 ± 0.37	24.13 ± 0.36*	23.04 ± 0.40***, #
Креатинфосфокиназа (КФК)	0–190 МЕ/л	168.8 ± 22.5	111.7 ± 19.8*	110.5 ± 20.0*
КФКММ	0–190 МЕ/л	155.6 ± 21.8	96.0 ± 20.2*	96.5 ± 20.6*
СРБвч	0–5 мг/л	0.267 ± 0.047	0.416 ± 0.061*	0.625 ± 0.071***, #
Холестерин общий	2.8–5.2 ммоль/л	5.19 ± 0.43	6.09 ± 0.39	6.11 ± 0.27*
Холестерин ЛПНП	<4.00 ммоль/л	3.17 ± 0.39	4.04 ± 0.30	4.09 ± 0.27*
ЛПВП-отношение	>0.28	0.461 ± 0.053	0.342 ± 0.024*	0.345 ± 0.021*
Индекс атерогенности	2.00–3.00	2.73 ± 0.26	3.52 ± 0.23*	3.44 ± 0.16*
Железо	6.6–26.0 мкмоль/л	21.40 ± 1.73	18.89 ± 1.12	15.21 ± 1.57**, #
Магний	0.70–1.05 ммоль/л	0.901 ± 0.021	0.957 ± 0.019*	0.965 ± 0.011**
Фосфор неорганический	0.87–1.45 ммоль/л	1.31 ± 0.03	1.35 ± 0.02	1.39 ± 0.03*

Примечание: * – достоверность различий с фоновыми величинами, $p < 0.05$; ** – $p < 0.01$; *** – $p < 0.001$. # – достоверность различий с плацебо, $p < 0.05$; ## – $p < 0.01$; ### – $p < 0.001$.

Таблица 2. Результаты психологического тестирования в эксперименте с воздействием гипوماгнитной среды (ГПС) на организм человека

Психологические показатели	Сроки обследования; $M \pm m$		
	4 ч (ФОН) $n = 8$	24 ч $n = 7$	24 ч в ГПС $n = 8$
Индекс умственного утомления	6.38 ± 1.68	10.86 ± 2.76	11.38 ± 2.73
Индекс физического утомления	5.75 ± 2.01	9.13 ± 2.13	$10.38 \pm 1.56^*$
Уровень физического состояния	0.827 ± 0.035	0.823 ± 0.033	$0.742 \pm 0.028^{*, \#}$

Примечание: * — достоверность различий с фоновыми величинами, $p < 0.05$; # — достоверность различий с плацебо, $p < 0.05$.

снизилось на 10 и 5%. При этом содержание неорганического фосфора достоверно увеличилось на 6% относительно фонового уровня, что связано с большей выраженностью метаболического ацидоза в данной сессии. Уровень холестерина повысился на 18% относительно фона, а его ЛПНП-фракции — на 29%. Их средние значения превысили верхнюю границу референтного диапазона. При этом концентрация свободных жирных кислот была выше фоновых значений и величин плацебо-сессии на 43%, выходя за верхнюю границу физиологической нормы. Концентрация СРБвч повысилась по сравнению с фоном и плацебо-сессией на 134 и 50%. Уровень сывороточного железа снизился на 29 и 20% соответственно. Активность холинэстеразы возросла на 15 и 19%, γ -глутамилтрансферазы — на 46% в обоих случаях, при этом концентрация прямого билирубина повысилась относительно фона на 41%.

Таким образом, гипوماгнитное воздействие является стрессогенным, потенцирующим эффекты иммобилизационного стресса — развитие метаболического ацидоза при активации гликолиза, усиление неблагоприятных изменений в эндотелии сосудов. Специфика реакции организма на данное воздействие заключается в интенсификации углеводного обмена и активации процессов липолиза. Дополнительным свидетельством связи развившейся стресс-реакции с гипوماгнитным воздействием является повышение активности холинэстеразы [30], снижение уровня сывороточного железа и увеличение содержания общего холестерина. Пребывание в гипوماгнитной среде также отражается на состоянии гепато-билиарной системы.

Значения биохимических показателей, достоверно не изменявшихся и не показавших каких-либо тенденций к изменению, в табл. 1 не представлены.

Большой интерес представляет субъективное восприятие испыталыми экспериментального воздействия и его объективная оценка с помощью методов психологического тестирования.

После экспериментальных серий величины индекса умственного утомления (ИУУ) у испыту-

емых соответствовали легкой степени умственного утомления [28]. Следует отметить, что ИУУ статистически значимо не изменялся в динамике эксперимента (табл. 2). По-видимому, это было обусловлено значительной индивидуальной вариабельностью данного показателя.

После 24-часовой экспозиции испытуемых в гипوماгнитной среде индекс физического утомления (ИФУ) у них был повышен на 80% относительно фоновых данных. Абсолютные величины ИФУ свидетельствовали о компенсированном утомлении. С одной стороны, появление признаков утомления может являться защитным фактором от чрезмерного истощения организма, а с другой — оно может служить стимулятором восстановительных процессов и повышения адаптационных возможностей организма [27].

У всех испытуемых УФС и в фоновой, и в экспериментальных сериях исследований соответствовал его высокой степени. После 24-часового пребывания в гипوماгнитной среде УФС у участников эксперимента был достоверно снижен на 10% как по отношению к фону, так и по отношению к серии “плацебо”. По Д.Н. Давиденко, УФС — расчетная величина, определяемая совокупностью морфологических (возраст, вес, рост) и функциональных показателей (АД, ЧСС), отражающих физиологическое состояние основных систем организма [29]. Таким образом, 24-часовое пребывание испытуемых в гипوماгнитной среде негативно влияет на физическое состояние организма, снижая уровень его физиологического и психологического благополучия. Следует отметить, что субъективно обследуемые не ощущали снижения УФС, сопровождавшегося выраженными изменениями биохимических показателей стрессорной направленности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате впервые проведенного биохимического скрининг-обследования и психологического тестирования испытуемых, находившихся в условиях моделируемой гипوماгнитной среды космического уровня, установлено, что воздей-

ствие является стрессогенным, сопровождается активацией гликолиза, липолиза, влияет на кислотно-основной баланс организма, состояние эндотелия сосудов, приводит к изменениям в гепато-билиарной системе. При этом ИФУ у обследуемых повышается, а УФС достоверно снижается. Субъективно выраженные изменения биохимических параметров стрессогенной направленности не ощущаются.

Для действия гипомангнитной среды на организм человека систематизированной информации “Коэффициент ослабления — экспозиция — биологический эффект” не существует, варианты и последствия длительного действия этого неблагоприятного фактора неизвестны. Принимая во внимание, что первые межпланетные полеты запланированы уже на ближайшее десятилетие, становится очевидной необходимость проведения всесторонних и скоординированных исследований влияния гипомангнитной среды на организм человека.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа финансировалась за счет темы РАН № 65.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Xue X., Ali Y.F., Luo W. *et al.* Biological Effects of Space Hypomagnetic Environment on Circadian Rhythm // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 643943.
2. Артамонов А.А., Карташова М.К., Плотников Е.В. *и др.* Гипомангнитные условия: способы моделирования и оценка воздействия // *Медицина экстремальных состояний.* 2019. Т. 21. № 3. С. 357.
3. Binhi V.N., Prato F.S. Biological effects of the hypomagnetic field: An analytical review of experiments and theories // *PLoS One.* 2017. V. 12. № 6. P. e0179340.
4. Любимов В.В., Рагульская М.В. Электромагнитные поля, их биотропность и нормы экологической безопасности // *Успехи современной радиофизики.* 2004. № 3. С. 49.
5. Гичев Ю.П., Гичев Ю.Ю. Влияние электромагнитных полей на здоровье человека. Аналит. обзор // *СО РАН. ГПНТБ. Новосибирск, 1999. 90 с. (Сер. Экология. Вып. 52).*
6. Тирас Х.П., Петрова О.Н., Мякишева С.Н., Асланиди К.Б. Биологические эффекты слабых магнитных полей: сравнительный анализ // *Фундаментальные исследования.* 2014. № 12—7. С. 1442.
7. Ciortea L.I., Morariu V.V., Todoran A., Popescu S. Life in zero magnetic field. III. Effect on zinc and copper in human blood serum during in vitro aging // *Electro Magnetobiol.* 2001. V. 20. № 2. P. 127.
8. Ciorba D., Morariu V.V. Life in zero magnetic field. III. Activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase during in vitro aging of human blood // *Electro Magnetobiol.* 2001. V. 20. № 3. P. 313.
9. Севостьянова Е.В., Трофимов В., Куницин В.Г. *и др.* Влияние геофизических факторов на реологические свойства крови больных с хронической сердечно-сосудистой патологией // *Бюллетень СО РАМН.* 2007. Т. 27. № 5. С. 93.
10. Martino C.F., Perea H., Hopfner U. *et al.* Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells // *Bioelectromagnetics.* 2010. V. 31. № 4. P. 296.
11. Truta Z., Neamtu S., Morariu V.V. Zero magnetic field influence on in vitro human spermatozoa cells behavior // *Romanian J. Biophys.* 2005. V. 15. № 1—4. P. 73.
12. Xu Y., Pei W., Hu W. A Current Overview of the Biological Effects of Combined Space Environmental Factors in Mammals // *Front. Cell Dev. Biol.* 2022. V. 10. P. 861006.
13. Jia B., Xie L., Zheng Q. *et al.* A Hypomagnetic Field Aggravates Bone Loss Induced by Hindlimb Unloading in Rat Femurs // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 8. P. e105604.
14. Куранова М.Л., Павлов А.Е., Спивак И.М. *и др.* Воздействие гипомангнитного поля на живые системы // *Вестник СпБГУ.* 2010. Сер. 3. № 4. С. 99.
15. Rishabh R., Zadeh-Haghighi H., Salahub D., Simon C. Radical pairs may explain reactive oxygen species-mediated effects of hypomagnetic field on neurogenesis // *PLoS Comput. Biol.* 2022. V. 18. № 6. P. e1010198.
16. Хусаинов Д.Р., Кореньюк И.И., Шахматова В.И. *и др.* Особенности когнитивных процессов крыс в условиях умеренной гипомангнитной среды // *Биофизика.* 2020. Т. 65. № 5. С. 1025.
17. Khusainov D.R., Korenyuk I.I., Tumanyants K.N. *et al.* The peculiar features of cognitive processes in rats exposed to a hypomagnetic field using moderate magnetic shielding // *Biophysics.* 2020. V. 65. № 5. P. 876.
18. Привенная Н.В. Анализ методов и методик коррекции влияния космического и солнечного электромагнитных полей на биологические объекты // *Вестник Северо-Кавказского государственного технического университета. Серия Естественные науки.* 2003. № 1(6). С. 163.
19. Саримов Р.М., Бинги В.Н., Милев В.А. Метод исследования влияния “магнитного вакуума” на цветовую память человека // *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005. Т. 45. № 4. С. 451.
20. Binhi V.N., Sarimov R.M. Zero magnetic field effect observed in human cognitive processes // *Electromagn. Biol. Med.* 2009. V. 28. № 3. P. 310.
21. Толстой А.Д., Водопьянова А.А., Юдов А.Е. Воздействие различных уровней напряженности геомаг-

- нитного поля Земли на организм человека // Университетская Наука. 2022. Т. 13. № 1. С. 173.
21. *Gurfinkel Yu.I., Ar'kov O.Yu., Vasin A.L. et al.* Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation // *Life Sci. Space Res.* 2016. V. 8. P. 1.
 22. *Van der Oost R., Beyer J., Vermeulen N.P.E.* Fish bioaccumulation and biomarkers in environmental risk assessment: a review // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2013. V. 13. № 2. P. 57.
 23. *Подушкина И.В., Абанин А.М., Квасов С.Е. и др.* Роль самооценки здоровья в системе диагностики функциональных резервов организма у лиц опасных профессий // *Медицинский альманах.* 2016. № 2(42). С. 11.
 24. *Журавлева Т.В., Ничипорук И.А., Бубеев Ю.А. и др.* Психологические и метаболические особенности адаптации участников 17-суточного эксперимента "СИРИУС" к условиям изоляции в гермообъекте // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2018. Т. 52. № 6. С. 37.
 25. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
 26. *Hoek F.J., Kempermann F.W., Krediet R.T.* A comparison between cystatin C, plasma creatinine and Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. V. 18. № 10. P. 2024.
 27. *Юречко О.В., Токарь Е.В.* Методико-практические занятия по дисциплине "Физическая культура" в ВУЗе. Благовещенск: Изд-во АмГУ, 2008. 195 с.
 28. *Леонова А.Б.* Психодиагностика функциональных состояний человека. М.: Изд-во МГУ, 1984. 200 с.
 29. *Ситдилов Ф.Г., Зиятдинова Н.И., Зефилов Т.Л.* Физиологические основы диагностики функционального состояния организма. Казань: КФУ, 2019. 105 с.
 30. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 760 с.
 31. *Kusche-Vihrog K., Urbanova K., Blanqué A. et al.* C-reactive protein makes human endothelium stiff and tight // *Hypertension.* 2011. V. 57. № 2. P. 231.

Influence of the Hypomagnetic Environment on the Metabolism and Psychophysiological Reactions of a Healthy Human

**A. A. Markin^{a,*}, O. A. Zhuravleva^a, T. V. Zhuravleva^a, D. S. Kuzichkin^a, E. A. Markina^a,
A. V. Polyakov^a, L. V. Vostrikova^a, I. V. Zabolotskaya^a, V. I. Loginov^a**

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: andre_markine@mail.ru*

8 male volunteers aged 26 to 44 years were examined, who were in the "Arfa" hypomagnetic environment simulation facility for 4 hours at a normal magnetic field level (background session), and twice within 24 hours: one session during hypomagnetic environment simulation. environment with an attenuation coefficient of 500, and one – in the conditions of the terrestrial magnetic field (placebo). Venous blood was collected at the end of each session. The values of 48 biochemical parameters reflecting the state of organs and tissues, as well as the main links of metabolism, were determined in plasma and serum. Psychological testing of the testers was carried out using the questionnaires "Assessment of acute physical fatigue" by R. Kinsman and P. Weiser adapted by A.B. Leonova and "Assessment of acute mental fatigue" by A.B. Leonova and N.N. Savicheva. The level of physical condition of the participants of the experiment was assessed according to the method of D.N. Davidenko. As a result of the first biochemical screening examination and psychological testing of volunteers who were in a simulated space-level hypomagnetic environment, it was established that the effect is stressful, accompanied by the activation of glycolysis, lipolytic processes, affects the acid-base balance of the body, the state of the vascular endothelium, leads to changes in the hepato-biliary system. At the same time, the index of physical fatigue among the volunteers increases, and the level of physical condition significantly decreases. Subjectively, pronounced changes in the biochemical parameters of stressful orientation are not felt.

Keywords: space medicine, hypomagnetic environment, biochemical screening examination, metabolism, psychophysiological reactions.

УДК 612.821.7, 796.071.424.2

ВОЗМОЖНОСТИ И ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРИЛОЖЕНИЯ К СМАРТФОНУ *SLEEP CYCLE* ДЛЯ АНАЛИЗА СНА В СПОРТИВНОЙ ПРАКТИКЕ

© 2023 г. А. Н. Вётош^{1, 2, *}, А. Б. Петров², А. С. Котова², О. В. Тихомирова³

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВПО Национальный государственный Университет физической культуры, спорта и здоровья имени П.Ф. Лесгафта, Санкт-Петербург, Россия

³ФГБУ Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: vjotnn@yahoo.com

Поступила в редакцию 17.03.2023 г.

После доработки 21.05.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

Выполнена синхронная регистрация сомнологической активности у здоровых испытуемых женского пола методом полисомнографии и путем регистрации акустической активности спящего организма с помощью приложения к смартфону *Sleep Cycle*. Произведено сравнение 16 основных временных и структурных характеристик сна, полученных двумя вышеуказанными способами. Установлена высокая степень совпадения общей длительности сна, времени пребывания в постели, значений эффективности сна, полученных полисомнографическим и акустикосомнографическим методами. Выявлено, что качество сна в процентах, рассчитываемое по версии *Sleep Cycle* с высокой степенью совпадает со значениями эффективности сна, определяемой по данным полисомнографии.

Ключевые слова: сомнологические параметры, *Sleep Cycle*, полисомнография, спорт.

DOI: 10.31857/S0131164623700388, **EDN:** ESRYTA

Клиническая, трудовая, спортивная и бытовая практика человека предполагают использование спектра различных нагрузок. Обязательным элементом поствазгочного периода является восстановление, важную роль в котором играет сон. Мониторинг функционального состояния организма во время сна можно обеспечить несколькими способами. “Золотым стандартом” регистрации и анализа данных специалисты-сомнологи сегодня считают полисомнографию (ПСГ). У этого метода есть неоспоримое достоинство — объективная количественная регистрация многокомпонентных изменений состояния центральной нервной системы, моторных и вегетативных систем в ходе ночной формы покоя. Наряду с этим ПСГ присущи неотъемлемые особенности, которые не позволяют считать полисомнографию свободным от недостатков методом исследования сна. Полномасштабная ПСГ — дорогая, не домашняя, а лабораторная, требующая участия высокопрофессионального специалиста-сомнолога процедура, успешно культивируемая в крупных лечебно-профилактических учреждениях. Ком-

промиссным в данном случае следует считать “сон как дома, но без потери качества регистрируемых параметров” [1].

В поисках будущего идеала специалисты фокусируют свои интересы на приложениях к смартфонам, которые позволяют, по мнению их разработчиков, адекватно регистрировать временные и структурные характеристики сна человека. Корректное применение таких альтернативных сомнологических подходов требует предварительного проведения валидации возможностей конкретного приложения к смартфону. Под валидацией в данном случае понимается процесс оценки степени, в которой методика или измерительный инструмент количественно определяет то, для измерения чего они предназначены [2]. Валидация возможностей приложения к смартфону *Sleep Cycle* по отношению к данным классической полисомнографической регистрации сна молодых здоровых испытуемых является целью настоящей работы. *Sleep Cycle* было выбрано в связи с тем, что оно неинвазивно регистрирует акустическую активность спящего человека, распространяется

бесплатно для операционных систем *Android* и *iOS*, имеет рыночный рейтинг 4.7 и доступно для пользователей более 6 лет [3]. Публикации по валидации альтернативных средств сомнографии все чаще появляются в зарубежной научной печати [1–4].

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 8 практически здоровых молодых женщин, средний возраст которых составлял 19.8 ± 1.47 лет, рост — 165 ± 4.3 см, индекс массы тела — 18.8 ± 1.76 , систолическое артериальное давление — 110.5 ± 9.5 торр, диастолическое давление 69.7 ± 6.2 торр. Каждая испытуемая на 4–5 день от начала индивидуального овариально-менструального цикла проходила двухдневное обследование в отделе клинической неврологии и медицины сна ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова (г. Санкт-Петербург). Первая ночь пребывания в амбулатории была адаптационной, при этом полисомнографическая регистрацию не выполняли. В течение второй ночи проводили регистрацию сна электрографически полисомнографическим методом с использованием оборудования фирмы *Nicolet* (США). В комплект полисомнографической регистрации входили 6 каналов электроэнцефалограммы в монополярных отведениях — F_3A_2 , F_4A_1 , C_3A_2 , C_4A_1 , O_1A_2 , O_2A_1 , 2 канала электроокулографии, 2 канала подбородочной электромиографии, 1 канал электрокардиограммы, регистрация ороназального потока, дыхательных движений грудной и брюшной стенок, шума дыхания, SpO_2 , положения тела в постели с параллельным видеомониторированием. Последующую расшифровку полисомнографических данных и клиническое заключение выполнял квалифицированный врач сомнолог.

Установку приложения *Sleep Cycle* на смартфон испытуемого производили за месяц до начала предстоящего полисомнографического исследования. После этого ежедневно выполнялись акустикосомнографические записи сна владельцем смартфона, в ходе которых программа *Sleep Cycle* адаптировалась к индивидуальным особенностям его обладателя. По данным литературы, для такой адаптации необходимо не менее 4-х ночей [5]. Вечером перед второй ночью проведения полисомнографической регистрации оборудование фирмы *Nicolet* и программа *Sleep Cycle* активировались одновременно. Утром следующего дня оба средства сомнографического мониторинга отключались также одновременно. При последующей обработке синхронно записанных результатов ПСГ и акустикосомнограммы сравнение между ними производили по 16 параметрам. Выбор этих параметров для сравнения производили на основе интернациональной полисомнографической классификации стадий сна [6].

Для сравнительного анализа использовали результаты ПСГ регистрации, имеющие значение эффективности сна (*SE*) не менее 85%. По этой причине данные одной из испытуемых были исключены из рассмотрения. Еще одно исключение из анализируемого массива данных было сделано для другой испытуемой по причине не корректной регистрации сна в утренние часы.

Хорошо известно, что частота вентиляции легких меняется синхронно со сменой циклов сна, идентифицируемой полисомнографически. Стадиям N_2 и N_3 соответствует уменьшение частоты дыхания (ЧД). А на стадии сна с быстрыми движениями глаз (*Rem*), ЧД увеличивается и становится переменной [7, 8]. Названные особенности позволяют предположить, что минимальная акустическая активность спящего человека должна коррелировать с глубокими ортодоксальными стадиями сна, акустическая активность средней степени — с легким, поверхностным сном, усиливающаяся акустическая (дыхательная) активность может означать переход к стадии парадоксального сна. Можно ожидать, что максимально возможная акустическая активность спавшего свидетельствует о переходе от сна к бодрствованию. Кратковременные 30–60-секундные пробуждения во время ночного сна (*WDS*), которые успешно идентифицируются методом полисомнографии, очевидно не доступны для акустикосомнографической регистрации.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета прикладных программ *Microsoft Excel* для *Windows* и методами описательной статистики и ранговой корреляции по Спирмену в рамках возможностей пакета программ *IBM SPSS Statistics 23*. Данные в табл. 1 представлены как средние арифметические значения $\pm$ значения стандартного отклонения: $m \pm \sigma$, дополнены значениями межквартильного разброса *IQR* [Q_1 ; Q_3] и коэффициента корреляции *K* для каждого сравниваемого сомнологического параметра. Сходство сравниваемых данных считали статистически значимым при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение результатов регистрации сна испытуемых производилось по 16 параметрам, регламентированным ассоциацией сомнологов для полисомнографии и, в то же время, доступных для экстракции из акустикосомнограмм *Sleep Cycle* (табл. 1). Сопоставление в режиме “эпоха за эпохой” между данными регистрации с помощью ПСГ и *Sleep Cycle* не проводилось, т.к. сведение данных полисомнографической регистрации к 7-минутным эпохам (именно такое разрешение дает анализ данных *Sleep Cycle*) не достоверно [9]. Поэтому мы сравнивали суммарные значения каждого избранного для анализа параметра за

Таблица 1. Сравнительная характеристика сомнологических параметров

№ п/п	Наименование параметра сравнения	Данные полисомнографии			Данные <i>Sleep Cycle</i>			Корреляционные отношения	
		<i>m</i>	$\pm\sigma$	<i>IQR</i>	<i>m</i>	$\pm\sigma$	<i>IQR</i>	<i>K</i>	<i>p</i>
1	Общее время пребывания в состоянии сна (<i>TST</i>), мин	448.0	14.0	27.5	429.5	47.1	104	0.899	0.05
2	Время пребывания в постели (<i>TIB</i>), мин	478.8	3.4	6.25	482.2	3.3	4.5	0.882	0.05
3	Эффективность сна (<i>SE</i>), %	93.6	3.0	5.64	88.8	9.8	21.56	0.829	0.05
4	Время достижения первого нижнего экстремума сомнограммы (максимальной “глубины” 1-го цикла сна) (<i>t1</i>), мин	19.8	13.7	25.625	30.7	15.4	19.5	0.486	>0.05
5	Длительность 1-го цикла сна (<i>T1</i>), мин	74.5	11.9	24.5	73.8	14.2	21.5	0.493	>0.05
6	Суммарное время пребывания в <i>Rem</i> фазе сна (<i>TRem</i>), мин	80.2	33.1	32.75	25.0	20.4	27.75	0.588	>0.05
7	Процентное значение пребывания в <i>Rem</i> фазе сна по отношению к <i>TST</i> (<i>Rem%</i>)	18.2	8.1	7.7	5.8	4.4	7.175	0.543	>0.05
8	Время от начала отсчета <i>TST</i> до начала первой <i>Rem</i> стадии сна (<i>LRem</i>), мин	146.0	39.5	110.25	177.2	51.9	98	0.464	>0.05
9	Суммарное время “кратковременных пробуждений” (<i>WDS</i>), мин	6.1	6.0	6.875	17.2	12.1	10.75	0.059	>0.05
10	Время от начала отсчета <i>TST</i> до начала первого кратковременного пробуждения (<i>LWDS</i>), мин	158.3	91.0	175	206.7	94.5	124.75	−0.600	>0.05
11	Суммарное время пребывания в фазах сна N_1 (TN_1), мин	6.0	5.2	2.5	72.5	32.7	65	0.068	>0.05
12	Процентное значение пребывания в фазах сна N_1 по отношению к <i>TST</i> ($N_1\%$)	0.23	0.2	0.6	18.9	7.1	14.15	−0.169	>0.05
13	Суммарное время пребывания в фазах сна N_2 (TN_2), мин	240.5	46.9	84	120.0	14.7	29.75	0.657	>0.05
14	Процентное значение пребывания в фазах сна N_2 по отношению к <i>TST</i> ($N_2\%$)	53.5	7.8	15.15	27.9	2.6	4.925	0.257	>0.05
15	Суммарное время пребывания в фазах сна N_3 (TN_3), мин	125.7	23.2	47.5	203.3	49.5	106.75	0.058	>0.05
16	Процентное значение пребывания в фазах сна N_3 по отношению к <i>TST</i> ($N_3\%$)	28.1	5.3	10.325	46.7	7.8	16.3	−0.086	>0.05

весь период сна. Анализ данных, приведенных в табл. 1, позволяет считать достоверно совпадающими для ПСГ и *Sleep Cycle* значения общего времени пребывания в состоянии сна (*TST*), времени пребывания в постели (*TIB*), эффективности сна (*SE*).

Сравнение сомнологических параметров испытуемых, характеризующих сон с быстрыми движениями глаз (*TRem*) и процентное значение пребывания в *Rem* фазе сна по отношению к *TST* (*Rem%*), а также суммарное время пребывания в фазе N_2 (пункты 6, 7, 13 табл. 1) выявило значения

коэффициента корреляции Спирмена более 0.5 при $p > 0.05$. Это не позволяет считать подобное достаточно высокое сходство статистически значимым. Значения коэффициентов корреляции Спирмена для *WDS*, времени от начала отсчета *TST* до начала первого кратковременного пробуждения (*LWDS*), суммарное время пребывания в фазах сна N_1 , N_3 (TN_1 , TN_3), и их процентных эквивалентов ($N_1\%$, $N_3\%$) (пункты 9, 10, 11, 12, 15, 16 табл. 1) в нашем исследовании имели крайне низкие, и даже отрицательные значения. Это свидетельствует об отсутствии статистически значи-

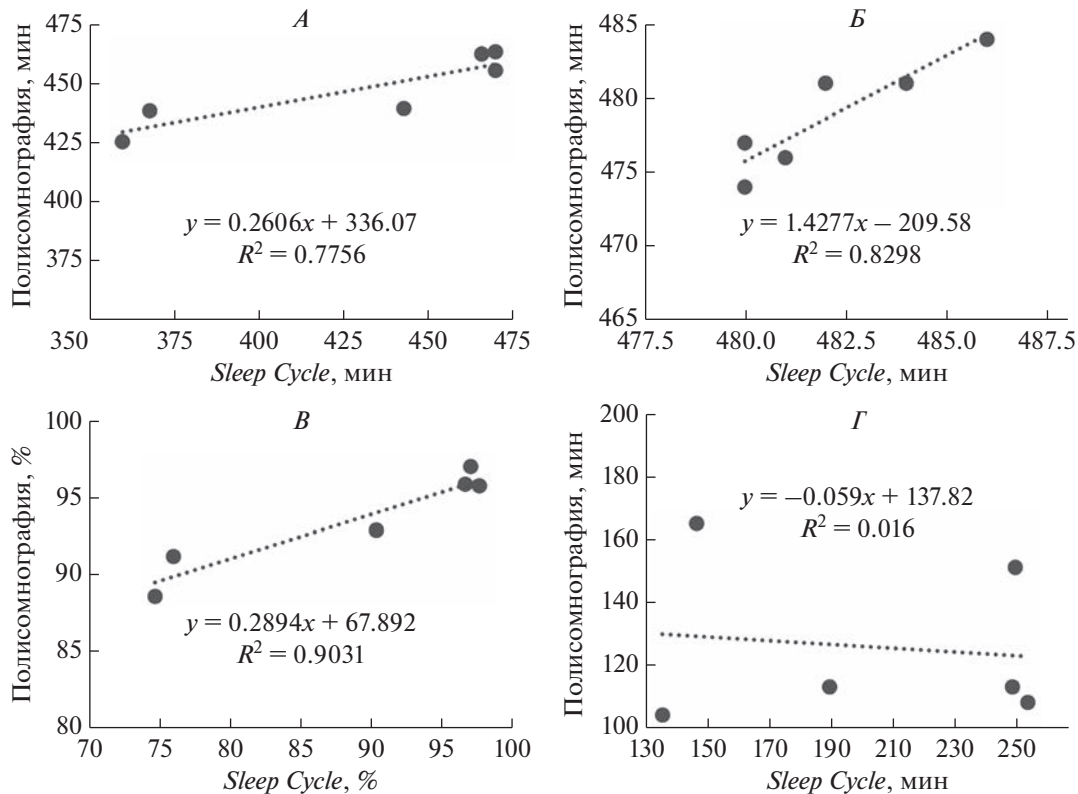


Рис. 1. Диаграммы сравнения и коэффициенты детерминации данных, полученных с помощью полисомнографии и *Sleep Cycle*. А — полное время сна (*TST*), Б — время пребывания испытуемых в постели (*TIB*), В — эффективности сна (*SE*), Г — суммарное время пребывания в фазе N_3 . Временные интервалы измерены в мин. *SE* измерена в %. R^2 — коэффициент детерминации сравниваемых параметров.

мых связей между актами кратковременных пробуждений, фазами сна N_1 и N_3 , регистрируемыми с помощью *Sleep Cycle* в сравнении с данными ПСГ.

Примером слабой связности вышеперечисленных сомнологических параметров, характеризующих фазы сна, является расчет коэффициента детерминации, между TN_3 по версии ПСГ и *Sleep Cycle*, приведенный на рис. 1, Г. В то же время коэффициенты детерминации при сравнении *TST*, *TIB*, *SE* составили 0.776, 0.830, 0.903 соответственно (рис. 1, А–В).

Следует отметить, что значение качества сна, вычисляемое программой *Sleep Cycle* по итогам каждой ночи, с очень высокой степенью совпадало со значениями эффективности сна по версии ПСГ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Спортивная практика, включающая различные варианты тренировочных и соревновательных традиций, отличается от клинической практики, в рамках которой успешно используется полисомнографическая регистрация параметров

функционального состояния человека. Поиск вариантов сомнологического мониторинга, адекватных особенностям спортивной практики, ведется в направлении уменьшения инвазивности при сохранении помехозащищенности и высокой информативности возможной альтернативы ПСГ. Избранное нами для проверки приложение к смартфону *Sleep Cycle* может быть использовано неквалифицированным оператором в домашних условиях или во время пребывания на спортивных сборах для регистрации, хранения и анализа персональной сомнологической активности и сопоставления ее с особенностями физической нагрузки. Недостатком названного приложения к смартфону является отсутствие данных о результатах валидации акустичесомнографической регистрации по отношению ПСГ со стороны производителя и (или) независимых экспертов.

Полученные нами данные можно рассматривать как попытку валидации метода акустичесомнографии на основе *Sleep Cycle* по отношению к синхронной полисомнографической регистрации параметров сна у молодых здоровых испытуемых. Попарное сравнение средних значений шестнадцати сомнологических параметров, при-

веденных в табл. 1, показало высокую степень совпадения трех временных количественных характеристик процесса сна по версии ПСГ и *Sleep Cycle*. Эти совпадения подкрепляются высокими коэффициентами детерминации сравниваемых индивидуальных данных (рис. 1, А–Г).

В последние годы в доступной нам литературе начали появляться сведения о попытках валидации некоторых приложений к смартфонам, ориентированных на регистрацию и анализ сомнологических параметров [1.3–6.9]. В том числе *M.S. Ameen et al.* [1] провели сравнение результатов, полученных синхронно с помощью *Sleep Cycle* и полисомнографии. В этом исследовании было выявлена высокая степень совпадения *TST*, *TIB*, *SE* и времени, в течение которого испытуемые засыпали, что подтверждает полученные нами результаты.

Можно считать, что основные временные характеристики сомнограмм по версии ПСГ и *Sleep Cycle* совпадают в высокой степени, и это обусловлено, главным образом, синхронным использованием регистрирующей аппаратуры. Сомнологические параметры, характеризующие структуру сна в случае сравнения ПСГ и *Sleep Cycle*, совпадают в значительно меньшей степени. Это можно объяснить тем, что интенсивность акустической активности (частота, глубина и ритмичность вентилиции легких) у спящего человека коррелирует с наступлением фаз сна более сложным образом, чем кажется на первый взгляд. Можно только предполагать, что авторы-разработчики *Sleep Cycle* озабочены расшифровкой и программным обеспечением этой закономерности. Эксперты-валидаторы, в свою очередь, должны в дальнейшем взять на себя обязательство попытаться обосновать более сложные, чем это кажется сегодня, процедуры извлечения и анализа сомнологически значимых параметров из акустикосомнограмм *Sleep Cycle* в его современных версиях [10–11].

ВЫВОДЫ

1. Приложение к смартфону *Sleep Cycle* можно применять для регистрации и анализа таких временных сомнологических параметров, как общее время пребывания в состоянии сна (*TST*), время пребывания в постели (*TIB*), эффективность сна (*SE*). Это позволит количественно оценивать эффективность ночной фазы процесса восстановления после спортивных тренировок.

2. Качество сна в процентах, рассчитанное по версии *Sleep Cycle*, практически совпадало по величине в нашей выборке со значением эффективности сна по версии ПСГ.

3. В нашем исследовании сомнологические параметры, характеризующие структуру сна (N_1 ,

N_2 , N_3 , *Rem* и кратковременные пробуждения), измеренные полисомнографически и методом *Sleep Cycle*, не совпадали, а коэффициенты корреляции и детерминации этих значений свидетельствуют об отсутствии значимой связности сравниваемых параметров. Это ограничивает применение метода *Sleep Cycle* в сфере количественного анализа структуры сна пользователей.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Биоэтическим комитетом Национального государственного Университета физической культуры, спорта и здоровья им. П.Ф. Лесгафта (Санкт-Петербург).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирования работы. Источник финансирования работы ГЗ 2023 075-00967-23-00.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Вклад авторов в публикацию. А.Н. Вётош, А.Б. Петров — концепция и план исследования. А.С. Котова, О.В. Тихомирова — сбор данных. А.Н. Вётош, О.В. Тихомирова, А.С. Котова — анализ данных и выводы. А.Н. Вётош, О.В. Тихомирова, А.Б. Петров — подготовка рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ameen M.S., Cheung L.M., Hauser T. et al.* About the Accuracy and Problems of Consumer Devices in the Assessment of Sleep // *Sensors*. 2019. V. 19. № 19. P. 4160.
2. *Baron K.G., Abbott S., Jao N. et al.* Orthosomnia: Are Some Patients Taking the Quantified Self Too Far? // *J. Clin. Sleep Med*. 2017. V. 13. № 2. P. 351.
3. *Ong A.A., Gillespie M.B.* Overview of smartphone applications for sleep analysis // *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg*. 2016. V. 2. № 1. P. 45.
4. *Lee J.-M., Byun W., Keill A. et al.* Comparison of Wearable Trackers' Ability to Estimate Sleep // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018. V. 15. № 6. P. 1265.
5. *Fino E., Plazzi G., Filardi M. et al.* (Not so) Smart sleep tracking through the phone: Findings from a polysomnography study testing the reliability of four sleep applications // *J. Sleep Res*. 2020. V. 29. № 1. P. e12935.
6. *Kushida C.F., Littner M.R., Morgenthaler T. et al.* Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005 // *Sleep*. 2005. V. 28. № 4. P. 499.
7. *Бирбаумер Н., Шмидт Р.Ф.* Ритм сна-бодрствования и внимание. Глава 9 / *Физиология человека с*

- основами патофизиологии // Под ред. Шмидт Р.Ф., Ланг Ф., Хекманн М. Пер. с нем. М.: Лаборатория знаний, 2021. С. 224.
- Birbaumer N., Schmidt R.F.* Sleep-wake rhythm and attention. Chapter 9 / *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie* // Eds. Schmidt R.F., Lang F., Heckman M. Springer, 2021. P. 224.
8. *Siyahjani F., Molina G., Barr S., Mushtaq F.* Performance Evaluation of a Smart Bed Technology against Polysomnography // *Sensors*. 2022. V. 22. № 7. P. 2605.
 9. *Toon E., Davey M., Hollis S. et al.* Comparison of Commercial Wrist-Based and Smartphone Accelerometers, Actigraphy, and PSG in a Clinical Cohort of Children and Adolescents // *J. Clin. Sleep Med*. 2016. V. 12. № 3. P. 343.
 10. *Бумарскова Н.Н., Калинин А.Л.* Изучение сна студентов-спортсменов // *Вестник спортивной науки*. 2010. № 4. С. 30.
Bumarskova N.N., Kalinkin A.L. Study of sleeping patterns in collegiate athletes // *Sports Science Bulletin*. 2010. № 4. P. 30.
 11. *Гончар Е.В., Михалёва Е.С., Полуэктов М.Г.* Оценка точности определения сна при помощи фитнес-трекера / *Материалы научно-практической конференции "Интегративная неврология, нейродегенерация и десинхроноз"*. 7 июня 2019 г., Санкт-Петербург. СПб.: Альта Астра, 2019. С. 7.

Possibilities and Limitations on Use Sleep Cycle Smartphone Apps for Sleep Analysis in Sports Practice

A. N. Vjotosh^{a, b, *}, A. B. Petrov^b, A. S. Kotova^b, O. V. Tikhomirova^c

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia*

^b*Lesgaft National State University of Physical Education, Sport and Health, St. Petersburg, Russia*

^c*Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, St. Petersburg, Russia*

**E-mail: vjotnn@yahoo.com*

Synchronous recording of somnological activity in healthy female subjects was performed using the polysomnography method and by recording the acoustic activity of a sleeping organism using the Sleep Cycle smartphone application. A comparison was made of 16 basic temporal and structural characteristics of sleep, obtained by the two above methods. A high degree of coincidence of the sleep total duration, the time spent in bed, the sleep efficiency, obtained by polysomnographic and acousticsomnographic methods, was established. It was found that the quality of sleep in percent, calculated according to the Sleep Cycle version, coincides with the values of sleep efficiency, determined according to polysomnography data, with a high degree.

Keywords: somnological parameters, Sleep Cycle, polysomnography, sport.

УДК 612.017.1

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РЕАКТИВАЦИИ ЛАТЕНТНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА И АНТАРКТИКИ

© 2023 г. С. М. Шульгина^{1, *}, М. П. Рыкова¹, О. В. Кутько¹,
В. А. Шмаров¹, Е. Н. Антропова¹, Э. А. Жирова¹, Е. А. Лысенко^{1, 2},
К. Д. Орлова¹, Д. Д. Власова¹, С. А. Пономарёв^{1, **}

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

²Университет Падуи, Падуя, Италия

*E-mail: sofya.kayunova@mail.ru

**E-mail: dr.grey@bk.ru

Поступила в редакцию 22.12.2022 г.

После доработки 17.04.2023 г.

Принята к публикации 10.05.2023 г.

Комплекс факторов космического полета (КП) может оказывать негативное влияние на организм человека, в том числе и на системы врожденного и адаптивного иммунитета. Одним из негативных эффектов нарушения функциональной активности иммунной системы является снижение иммунологического контроля латентных инфекций. В ходе кратко- и долгосрочных КП была показана реактивация латентных вирусных агентов, при этом вирус обнаруживался в биологических жидкостях организма и в течение некоторого времени после возвращения на Землю. Несмотря на то, что в большинстве случаев реактивация проявлялась бессимптомно, есть опасения, что во время продолжительных экспедиций в дальний космос реактивация латентных патогенов может привести к развитию заболеваний, опасных для жизни и здоровья экипажа. Имеются довольно обширные сведения о реактивации вирусных патогенов в условиях КП, однако реактивация бактериальных агентов у космонавтов практически не изучена. В связи со сложностью проведения исследований в космических условиях, важную роль приобретают наземные аналоговые эксперименты, моделирующие условия пребывания человека в космосе. Одним из наиболее показательных аналогов КП является долгосрочное пребывание человека в условиях Антарктиды, которое дает возможность получить уникальные сведения о влиянии изоляции, повышенного психического и физиологического стресса на реактивацию латентных инфекций. В настоящее время латентность все чаще рассматривается с точки зрения симбиотического существования патогена и хозяина, в ходе которого организм человека получает дополнительную устойчивость к некоторым инфекционным агентам. Таким образом, важной задачей предстоящих исследований является комплексный анализ иммунологического статуса человека в условиях КП, установление его взаимосвязи с реактивацией латентных инфекций и разработка систем мониторинга, профилактики и лечения негативных последствий реактивации с учетом реалий КП.

Ключевые слова: латентные инфекции, реактивация, космический полет, Антарктида, герпесвирусы, хламидии, аутоиммунитет, цитокины.

DOI: 10.31857/S0131164623700418, **EDN:** DIOHNG

В настоящее время основной целью космических исследований является освоение дальнего космоса и реализация полетов к Луне и Марсу. Очевидно, что долгосрочные космические полеты (КП) создают уникальную проблему сохранения здоровья экипажа при ограниченном наборе медицинского оборудования и медикаментов. Одними из основных факторов риска являются инфекционные агенты вирусной и бактериальной природы. И если предполетная изоляция в комплексе с профилактическими процедурами спо-

собна значительно снизить вероятность развития инфекционных заболеваний у космонавтов, то борьба с реактивацией латентных инфекций в настоящий момент является затруднительной.

Латентные инфекции представляют собой длительное бессимптомное взаимодействие патогена с организмом-хозяином, при котором реализуется только часть генетической информации патогена, что способствует поддержанию латентности, но препятствует полноценной репликации. При этом клинические проявления заболевания

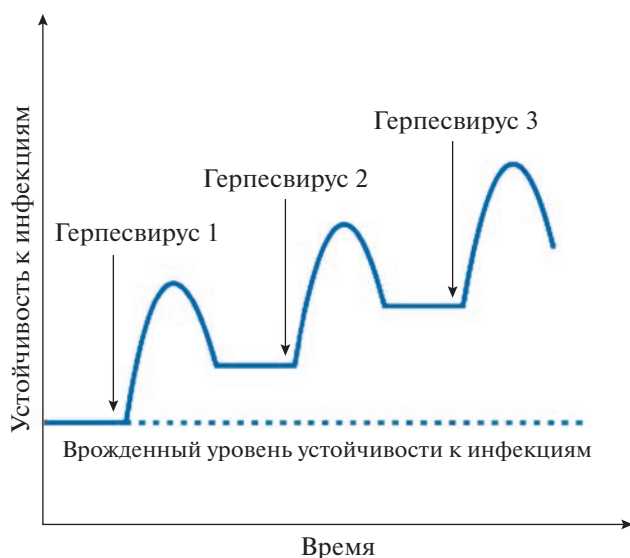


Рис. 1. Иммуномодулирующая роль герпесвирусов. Все организмы рождаются с базовым уровнем устойчивости к инфекциям. Заражение латентными герпесвирусными инфекциями в первые годы жизни приводит к повышению устойчивости организма к вторичным инфекциям [15].

практически не наблюдаются [1, 2]. У иммунокомпетентных серопозитивных лиц латентная фаза инфекции находится под контролем специфических антител IgG и цитотоксических Т-лимфоцитов [3, 4]. Однако в случае ослабления иммунологического контроля латентные патогены способны к реактивации, что способствует инициации репликации и проявлению клинических симптомов заболевания.

Наличие стадии латентности в жизненном цикле характерно как для некоторых вирусов (в частности, представители семейств *Adenoviridae* и *Herpesviridae*) [1, 5, 6], так и для бактерий (например, это представители семейств *Mycobacteriaceae*, *Mycoplasmataceae* и *Chlamydiaceae*) [7–11]. Одними из наиболее изученных латентных патогенов являются вирусы семейства *Herpesviridae*, представители которого широко распространены в человеческой популяции за счет высокой инфекционности и способности к пожизненной персистенции в организме хозяина. Так, более 90% населения Земли являются носителями как минимум одного герпесвируса [12].

Несмотря на отсутствие симптомов заболевания, латентная фаза жизненного цикла патогена представляет собой период непрерывного и интенсивного взаимодействия между ним и хозяином, в результате чего происходит формирование пула патоген-специфичных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые способны сохраняться в течение всей жизни хозяина [13, 14]. Таким образом, латентность оказывает существенное иммуномоду-

лирующее влияние как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, приводя к конститутивной активации иммунных клеток, формированию гетерологичного иммунитета, а также к преждевременному иммунному старению. Кроме того, иммуносупрессия вследствие воздействия на организм человека негативных факторов среды может приводить к ослаблению иммунологического контроля и реактивации латентных патогенов. Таким образом, изучение латентности и факторов среды, способствующих реактивации, имеет большое значение для обеспечения безопасности людей, подвергающихся длительному негативному воздействию окружающей среды: моряков, полярных исследователей, космонавтов и др.

Новый взгляд на роль латентности в системе патоген—хозяин

Долгое время для описания взаимодействия латентных инфекций и организма-хозяина использовалась метафора “позиционной войны”, в ходе которой однозначно вредный патоген укрывается от иммунологического надзора организма и реактивируется в случае ослабления иммунологического контроля, приводя к комплексу потенциально опасных последствий для хозяина [15]. В настоящее время взгляд на суть латентности значительно меняется, и все большее распространение получает концепция эволюционно-экологического сосуществования латентного патогена и организма-хозяина [15, 16] (рис. 1).

С этой точки зрения латентные инфекции рассматриваются как симбионты, эволюционирующие совместно с организмом хозяина. При этом эволюционный процесс латентных симбионтов идет в сторону минимизации негативного эффекта для организма-хозяина с целью более длительного сосуществования. Кроме того, растет понимание того, что латентные патогены составляют часть нашего нормального биома, оказывая глубокое, часто положительное, влияние на здоровье.

Положительные эффекты латентности для организма-хозяина

Говоря о комплексном иммунном ответе организма человека на такие, мало изученные, факторы окружающей среды как гипомагнитная среда и повышенный радиационный фон за пределами пояса Ван Аллена, нельзя не учитывать иммуномодулирующую роль латентных патогенов. В том числе, важно понимать вклад гетерологичного иммунитета в способность организма бороться с инфекционными агентами.

Так, патоген-специфические Т-клетки способны к модуляции гетерологичного иммунного ответа на вирусные и бактериальные инфекции [17]. Преимущественно это связано с антиген-неспе-

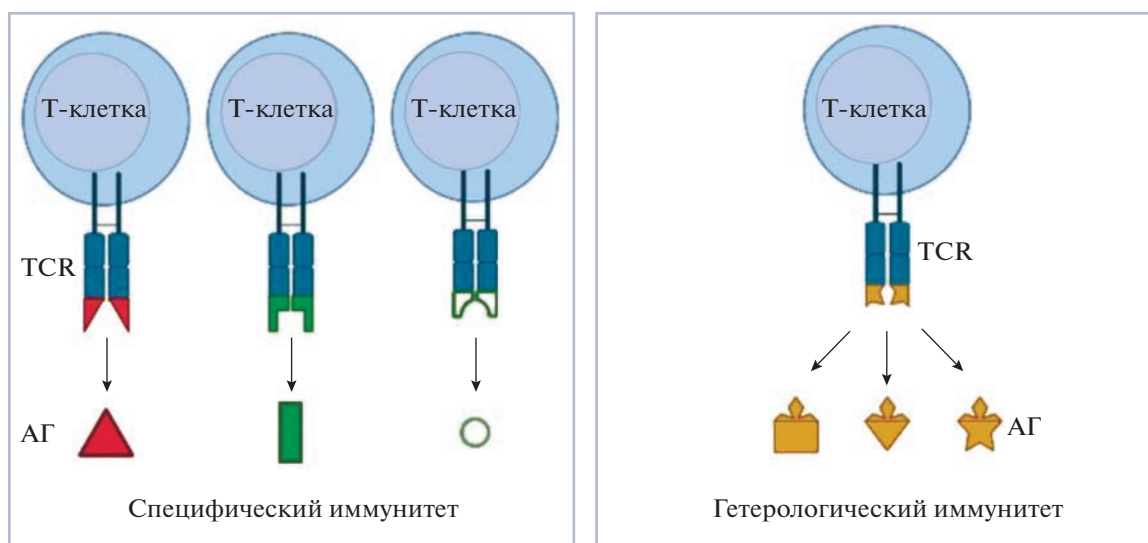


Рис. 2. Специфическая и гетерологичная реактивность Т-клеток.
АГ — антиген, TCR — Т-клеточный рецептор [17–19].

цифичной реакцией, ассоциированной с повышением активности макрофагов и уровня $\text{TNF}\alpha$, $\text{IFN}\gamma$ и IL-6 в крови в период латентности [18].

Также важную роль в гетерологичном иммунитете играют герпес-специфические Т-клетки, обеспечивающие перекрестную защиту от вторичных инфекций (рис. 2). Так, в период острого течения заболеваний, вызванных вирусом денге, вирусом гриппа А, аденовирусом и вирусом гепатита В у пациентов, серопозитивных по вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и цитомегаловирусу (ЦМВ), наблюдалась активация ВЭБ- и ЦМВ-специфических CD8^+ Т-клеток, инициирующих продукцию противовирусного цитокина $\text{IFN-}\gamma$. Результатом такой активации было также расширение пула цитотоксических Т-лимфоцитов и усиление их эффекторной функции. Вероятно, этому способствовала выработка IL-15 в ходе острой фазы гетерологической инфекции, что могло обеспечивать активацию герпес-специфических CD8^+ Т-клеток [19].

Латентность герпесвирусов может повышать устойчивость организма не только к вирусным, но и бактериальным инфекциям, вероятно, за счет системной активации макрофагов и устойчивого изменения цитокинового профиля (в том числе, повышения уровня $\text{IFN-}\gamma$). Так, мыши, латентно инфицированные MHV-68 или мышинным цитомегаловирусом, генетически близкими к ВЭБ и ЦМВ человека соответственно, проявляли устойчивость к заражению бактериями *Listeria monocytogenes* и *Yersinia pestis* [20]. При этом длительная секреция цитокинов Th-1 в период латентности может ингибировать развитие аллергических реакций, обусловленных Th-2. Так, показано, что заражение ВЭБ в течение первых двух лет жизни

связано со снижением риска сенсibilизации IgE. При этом коинфекция ВЭБ и ЦМВ усиливает этот эффект [21]. Кроме того, есть данные о большей распространенности атопии среди серонегативных к ВЭБ детей в возрасте от нуля до шести лет [22].

Таким образом, латентность способна приводить к устойчивой активации врожденного иммунитета, способствуя повышению защитного потенциала организма против вторичных инфекций. Поэтому в последнее время на смену парадигме исключительно негативного влияния латентных инфекций приходит концепция симбиотических взаимоотношений между латентным патогеном и организмом-хозяином.

Отрицательные эффекты латентности для организма-хозяина

Несмотря на важную иммуномодулирующую роль латентных патогенов, установление латентности несет в себе и ряд существенных рисков для здоровья человека, особенно в ситуациях, когда оперативное оказание медицинской помощи затруднено. В настоящее время описано значительное число случаев реактивации латентных патогенов в условиях КП. Преимущественно реактивация детектируется по увеличению содержания ДНК латентных патогенов в слюне и моче космонавтов, а также по увеличению титров специфических антител в плазме крови [23, 24]. Также документально подтверждены несколько случаев клинических проявлений реактивации герпесвирусов во время полета, а также зарегистрировано значительное число случаев развития сыпи невы-

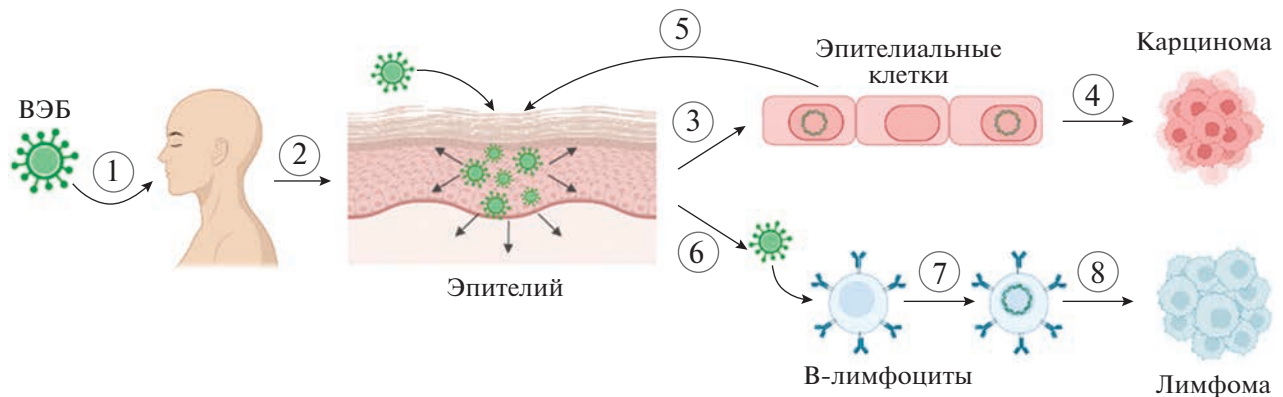


Рис. 3. Злокачественная трансформация эпителиальных клеток и В-лимфоцитов под влиянием инфекции вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ).

1. Проникновение вируса в организм (преимущественно, оральный и половой способы передачи). 2. Литический цикл вируса в эпителиальных клетках. 3. Установление латентности ВЭБ в части эпителиальных клеток с формированием вирусной episомы в ядре клетки. 4. Злокачественная трансформация эпителиальных клеток (например, развитие карциномы носоглотки). 5. Реактивация ВЭБ в эпителиальных клетках. 6. Инфицирование В-клеток вирусом, размножившимся в клетках эпителия. 7. Установление латентности ВЭБ в В-клетках. 8. Злокачественная трансформация В-клеток (например, развитие лимфомы Беркитта и лимфомы Ходжкина) [27–30].

ясненной этиологии, причиной которой могут быть, в том числе, и герпесвирусы [25, 26].

В настоящее время в связи с малым размером выборки и биоэтическими проблемами довольно сложно оценить отложенные эффекты влияния КП на здоровье космонавтов. Не смотря на это, важно оценивать риски развития патологий, связанных с реактивацией латентных инфекций, во время и через некоторое время после КП.

Онкологические заболевания. Следствием иммуномодуляции, вызванной латентными инфекциями, является снижение иммунологического надзора за трансформированными клетками. Предполагается, что изменение активности натуральных киллеров (NK-клеток) и CD8+ Т-клеток, а также повышение синтеза провоспалительных цитокинов и IFN γ в период латентности может способствовать ускользанию опухоли от иммунологического надзора и выживаемости раковых клеток. Кроме того, экспрессия вирусных белков-онкогенов в период латентности (например, белков латентной фазы ВЭБ EBNA и LMPs) является важным фактором канцерогенеза [27–29]. Так, ВЭБ ассоциирован с такими злокачественными новообразованиями как лимфома Беркитта, болезнь Ходжкина, карцинома носоглотки и посттрансплантационная лимфопролиферативная болезнь [30] (рис. 3).

Также вирус герпеса человека восьмого типа (ВГЧ-8), ассоциированный с саркомой Капоши, кодирует множество белков, которые препятствуют распознаванию инфицированных клеток и формированию иммунного ответа на них. Кроме того, ВГЧ-8 кодирует множество белков и

микроРНК с пролиферативными, антиапоптотическими и ангиогенными свойствами [31, 32].

Таким образом, ВЭБ и ВГЧ-8 инициируют канцерогенез за счет персистенции и непрерывной экспрессии вирусных белков и микроРНК латентной фазы, способствующих ингибированию апоптоза, активации пролиферации и уклонению от противовирусного иммунного ответа [33].

Так, в период с 1959 по 2017 гг. было обследовано 338 астронавтов США, у которых в результате было выявлено 67 случаев возникновения рака и 20 случаев смерти от онкологии. При этом для некоторых видов рака (например, рака легких, молочной железы, толстой кишки, рака крови) ожидаемая вероятность возникновения была значительно выше, чем число реальных случаев развития рака, рассчитанное на основании средней заболеваемости в популяции и с учетом пола и возраста. То же можно сказать и о случаях летальных исходов от этих видов рака. Это, может быть, связано с жесткими критериями отбора астронавтов, с отсутствием вредных привычек и здоровым образом жизни. В то же время число случаев меланомы, рака мозга и рака простаты значительно превышало ожидаемые значения, так же, как и число летальных случаев от этих видов рака [34]. Таким образом, проблема отложенного развития онкологических заболеваний у космонавтов стоит весьма остро, поэтому изучение факторов, повышающих риск канцерогенеза (в том числе латентных инфекций) является важной задачей космических исследований.

Иммунное старение. Еще одним отложенным эффектом повышения частоты реактивации латентных патогенов в условиях КП является уве-

личение скорости иммунного старения. Связано это, может быть, в первую очередь с расширением с возрастом пула ЦМВ-специфических Т-клеток памяти и частичного или полного вытеснения Т-клеточных субпопуляций с низкой частотой активации [35]. Одной из причин этого является высокая частота реактивации ЦМВ, способствующая регулярному обогащению пула ЦМВ-специфических Т-клеток, что, в свою очередь, может привести к реактивации других, менее активных латентных инфекций, таких как вирус ветряной оспы (ВВО) и ВЭБ [36, 37]. Исследование на мышах также представило убедительные доказательства того, что клональная экспансия специфических Т-клеток может поставить под угрозу ответ на другие антигены за счет снижения разнообразия клонального состава Т-клеток *in vivo* [38, 39]. Таким образом, негативное влияние серопозитивности ЦМВ на продолжительность жизни космонавтов может быть частично связано с перегрузкой иммунной системы высокодифференцированными ЦМВ-специфическими Т-клетками, которые снижают функциональную активность других клонов Т-клеток для борьбы с инфекциями и опухолями.

Синдром хронической усталости. Синдром хронической усталости (СХУ) или миалгический энцефаломиелит представляет собой тяжелое хроническое заболевание, характеризующееся постоянной или рецидивирующей усталостью, длящейся более 6 мес. подряд. И хотя причина развития этого заболевания остается до конца не выясненной, очевидной является роль инфекционного процесса в его появлении и развитии [40]. Так, в настоящее время разными авторами инфекционный процесс рассматривается либо как причина развития СХУ, либо как кофактор болезни, либо как оппортунистическая инфекция, способствующая усугублению симптомов заболевания [41–43].

Так, была показана высокая гетерогенность инфекционных агентов, выявляемых у пациентов с СХУ, однако наличие микст-инфекций хламидий, микоплазм и вируса герпеса человека шестого типа (ВГЧ-6) коррелировало с более тяжелым течением заболевания [44–47].

Таким образом, можно предположить, что реактивация моно- или микст-латентных внутриклеточных инфекций в условиях стресса, в том числе, ассоциированного с КП, и иммуносупрессии является важным фактором риска развития СХУ у генетически предрасположенных космонавтов.

Аутоиммунные заболевания. Несмотря на то, что в настоящее время документально не подтверждено ни одного случая развития аутоиммунных заболеваний в условиях КП, есть опасения, что экспедиции в дальний космос могут значитель-

но повысить вероятность развития аутоиммунных патологий у генетически предрасположенных индивидов. Кроме того, есть риск отложенного развития аутореактивности через некоторое время после КП. При этом показано, что латентное течение герпесвирусных инфекций может быть фактором развития воспалительных аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит (РА), атеросклероз и рассеянный склероз (РС).

Системная красная волчанка (СКВ) — это системное аутоиммунное заболевание соединительных тканей и их производных, связанное с поражением сосудов микроциркулярного русла. Основной причиной развития СКВ является генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных процессов в организме [48]. При этом спровоцировать развитие заболевания могут как внешние факторы (инфекционные агенты, в том числе, латентные патогены [49–51], ультрафиолет [52], некоторые лекарственные препараты [53], особенности питания [54]), так и внутренние (например, гормональный дисбаланс в период менопаузы [55]).

Одним из механизмов, обеспечивающих связь инфекционных агентов с развитием СКВ, является молекулярная мимикрия ВЭБ — перекрестная реактивность между вирусными антигенами и собственными антигенами организма [56] (рис. 4). В ходе литической инфекции ВЭБ продуцирует вирусный ядерный антиген-1 (EBNA-1), антитела против которого способны перекрестно реагировать с аутоантигенами, ассоциированными с волчанкой [57].

Еще одним механизмом взаимосвязи латентности ВЭБ и СКВ является активация экспрессии позднего вирусного гена *BCRF-1* во время литической фазы инфекции ВЭБ, в том числе и после реактивации. Продуктом экспрессии *BCRF-1* является *vIL-10* — белок-гомолог человеческого *IL-10* (*hIL-10*). Благодаря высокой гомологии, *vIL-10* выполняет некоторые функции *hIL-10*, такие как активация пролиферации и дифференцировки В-клеток, а также нарушение нормальных регуляторных механизмов, контролирующих выработку всех типов антител. Недавно было показано, что в отличие от *hIL-10*, *vIL-10* может индуцировать провоспалительный фенотип в моноцитах, что в комплексе со снижением эффективности поглощения продуктов апоптоза инфицированных клеток может приводить к увеличению презентации антигена дендритными клетками. Результатом может быть развитие аутоиммунных реакций у генетически предрасположенных индивидов [58, 59].

Однако, несмотря на то, что серопозитивность ВЭБ рассматривается как фактор риска при развитии СКВ, высокая частота реактивации ВЭБ

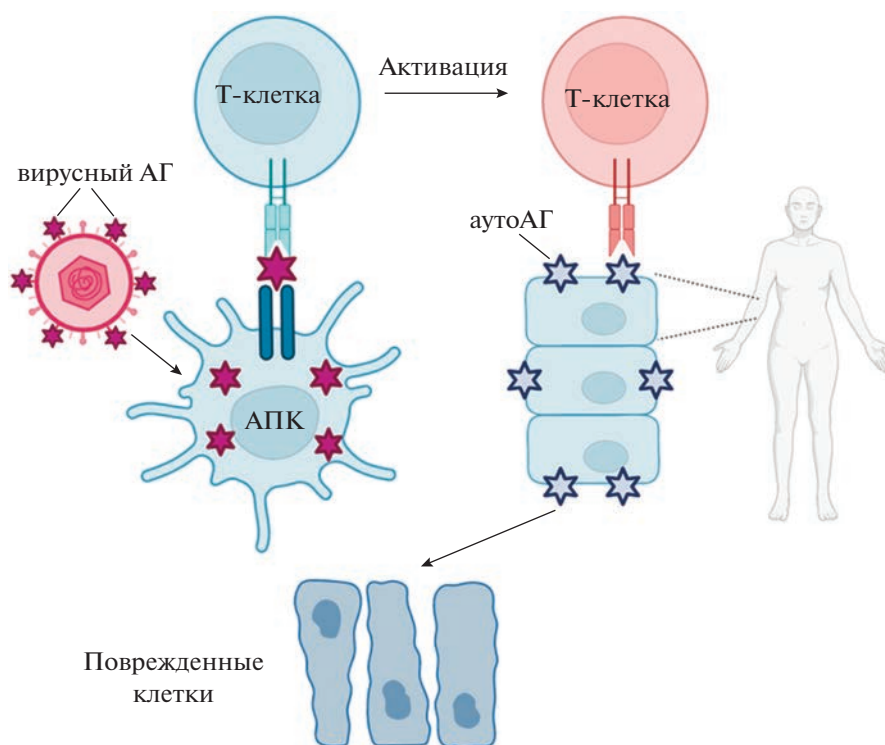


Рис. 4. Модель молекулярной мимикрии при активации индуцированного вирусами аутоиммунитета. Презентация вирусных эпитопов антиген-презентирующими клетками (АПК) приводит к активации аутореактивных Т-клеток, которые связываются как с вирусными антигенами, так и с аутоантигенами хозяина, приводя к повреждению тканей [56, 67].

у лиц, предрасположенных к СКВ, может быть следствием генетических дефектов некоторых подмножеств Т-лимфоцитов, в том числе, CD8 +Т – клеток памяти, и снижения продукции ими IFN- γ по сравнению со здоровыми индивидами [60, 61]. Таким образом, можно предположить, что инфекция ВЭБ не является непосредственной причиной развития СКВ, а именно Т-клеточная иммунная дисфункция обеспечивает высокую частоту реактивации ВЭБ и повышает риск развития аутоиммунных реакций. Аналогично Т-клеточная функциональная активность может нарушаться при иммуносупрессии, вызванной влиянием на организм комплекса факторов КП, который в данном случае может рассматриваться как потенциальный фактор риска развития СКВ.

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим воспалительным заболеванием соединительных тканей, характеризующимся воспалением синовиальной оболочки суставов, поражением костей и хрящей. Развитие РА может приводить к нарушениям работы сердечно-сосудистой системы, остеопорозу, фиброзу легких и инвалидности [62]. У пациентов с РА формируются аутоантитела к собственным белкам организма, например, к посттрансляционно модифицированным (цитруллинированным, карбамилированным, ацети-

лированным) белкам [63]. Этиология РА обычно связана с генетической предрасположенностью к аутоиммунным реакциям, однако существенную роль играют внешние факторы, такие как сопутствующие инфекции парамиксовирусов, герпесвирусов, ретровирусов, гепатовирусов [64–67].

Так, показано, что ВЭБ играет важную роль в этиологии ревматоидного артрита за счет молекулярной мимикрии при инициации РА и хронической рецидивирующей инфекции клеток эпителия суставов и синовиальных В-клеток [67].

Рассеянный склероз (РС) представляет собой хроническое демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Развитие РС, чаще всего, генетически обусловлено, однако внешние факторы, такие как бактериальные (*Chlamydia pneumoniae* [68]) и вирусные (HHV-6A [69] и ВЭБ [70]) инфекции могут быть факторами риска при инициации РС.

Хламидии представляют собой грамотрицательные облигатные внутриклеточные патогены позвоночных, проникающие в различные клетки организма, в том числе в клетки нейтроглии и астроциты [71]. В состав внешней мембраны *Chlamydia pneumoniae* входит около четырех процентов сфинголипидов, однако собственного ферментативного аппарата для их синтеза бактерия

не имеет. Клетка-хозяин является источником мембранных сфинголипидов для бактерии-паразита [72]. Таким образом, в ходе развития РС запускается механизм молекулярной мимикрии за счет выработки антител к миелиновым сфинголипидам.

Кроме того, показано, что почти 100% взрослых с РС являются серопозитивными по ВЭБ, в то время как РС редко встречается у серонегативных лиц [70]. У пациентов с РС также наблюдаются более высокие титры IgM и IgG к ВГЧ-6 по сравнению с контрольной группой [73, 74], при этом в период острого течения РС происходит увеличение вирусной нагрузки [75]. Также наблюдается корреляция между снижением титров антител к ВГЧ-6, уменьшением частоты рецидивов и снижением скорости прогрессии РС [76, 77].

Атеросклероз представляет собой тяжелое хроническое заболевание, сопровождающееся отложением холестерина и липопротеинов в виде бляшек в просветах сосудов. Особую роль в формировании атеросклеротических бляшек играют дендритные клетки, лимфоциты и моноциты, мигрирующие в интиму сосудов и поглощающие избыток липидов. В результате преимущественно макрофаги преобразуются в пенные клетки, что приводит к развитию хронического воспаления за счет продукции ими липидных медиаторов и повышением вероятности апоптоза [78, 79].

Показана значительная роль субклинического воспаления на доклинической стадии развития атеросклероза [80, 81]. Так, хроническое воспаление, индуцированное латентностью некоторых герпесвирусов, локализованных системно или непосредственно в стенке сосуда, может быть причиной развития атеросклероза [82–84].

Также есть основания предполагать влияние хламидий на развитие атеросклероза у предрасположенных индивидов. Так, в гладкомышечных клетках эндотелия сосудов, инфицированных *Chlamydia pneumoniae*, наблюдается гиперэкспрессия мРНК образ-распознающего Toll-подобного рецептора 2 (TLR-2) [85]. Ранее было показано влияние снижения экспрессии TLR-2 на уменьшение скорости прогрессии атеросклероза у мышей. Таким образом, повышение экспрессии TLR-2 в клетках эндотелия сосудов может способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов, привлечению моноцитов к месту воспаления и формированию пенных клеток [86, 87]. Коинфекция *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в клетках эндотелия сосудов повышает риск аневризмы сосудов и разрыва бляшек при атеросклерозе за счет стимуляции адвентициального воспаления [88, 89].

Таким образом, есть основания предполагать, что присутствие латентных патогенов и их периодическая реактивация в условиях дальнего КП

способны индуцировать аутоиммунные нарушения у генетически предрасположенных индивидов как непосредственно в ходе экспедиции, так и в дальней перспективе. Также реактивация латентных инфекций в комплексе с повышенным радиационным фоном способна повышать риск развития онкологических заболеваний и восприимчивость организма к другим инфекциям. Наибольшему риску развития негативных последствий латентности подвергаются люди, не имеющие постоянного доступа к регулярным системам мониторинга состояния здоровья и квалифицированной медицинской помощи, например, жители отдаленных регионов, участники полярных экспедиций, моряки, а также космонавты.

Факторы риска космического полета

В ходе КП организм человека подвергается воздействию специфических факторов среды (физическая и психологическая изоляция, замкнутая среда обитания, радиация и микрогравитация), способных оказать негативное воздействие на здоровье и работоспособность членов экипажа (рис. 5). Мониторинг состояния здоровья и условий среды обитания на космическом корабле позволяет выявить основные риски КП, а также дает возможность смоделировать эти условия в наземных экспериментах. Полученные данные позволяют предсказать возможные последствия воздействия факторов КП на здоровье человека, а также разработать меры профилактики и, при необходимости, купирования симптомов возможных заболеваний.

Однако результаты долгосрочных наблюдений показали, что иммунная дисрегуляция у космонавтов на Международной космической станции (МКС) в настоящее время менее выражена, чем у более ранних экипажей, не практикующих того комплекса мер профилактики, который применяется в современных полетах. Улучшение показателей иммунной системы может быть связано с совершенствованием МКС как замкнутой среды обитания экипажа и разработкой новых, более эффективных мер профилактики негативного воздействия комплекса факторов КП [90].

Таким образом, совершенствование систем профилактики негативных последствий КП на организм человека видится крайне важной задачей дальнейших исследований. Особенно актуальной эта задача становится в рамках предстоящих долгосрочных миссий на Луну и Марс.

Стресс и КП. Стресс часто рассматривают в качестве одного из возможных факторов, опосредствующих нарушение функционирования иммунной системы. Хотя острый стресс может повышать функциональную активность иммунитета, хронически высокий уровень гормонов стресса

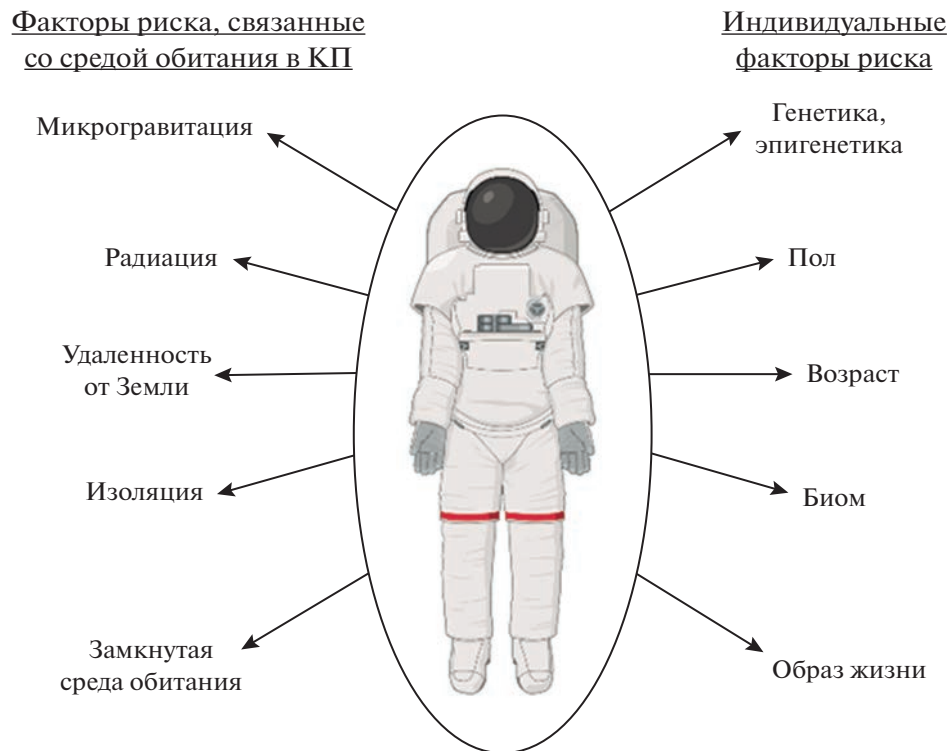


Рис. 5. Факторы риска космического полета [23, 25, 112].

может негативно повлиять на работу иммунной системы.

Так, во время КП у человека показано повышение уровня гормонов стресса, таких как кортизол, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), адреналин и норадреналин в слюне, моче и плазме крови. Кортизол и ДГЭА являются глюкокортикоидными стероидными гормонами, выделяемыми надпочечниками в ответ на стресс. Кортизол обладает противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, а ДГЭА является его антагонистом. По этой причине молярное соотношение кортизола к ДГЭА $[C]/[D]$ является важным показателем функционирования иммунной системы [91]. Кроме того, следствием увеличения $[C]/[D]$ может быть реактивация латентных вирусов [92]. Недавние исследования на МКС и в рамках программы *Space Shuttle* показали, что суточные показатели кортизола слюны были значительно выше, а уровень ДГЭА значительно ниже во время полета, чем до него. В конечном счете, это привело к увеличению молярного соотношения $[C]/[D]$ в ходе КП, что потенциально указывает на нарушение регуляции иммунной системы и повышало риск реактивации латентных патогенов [93, 94].

Одна из гипотез состоит в том, что ДГЭА может противодействовать иммуномодулирующей роли кортизола. Потенциальным эффектом уве-

личения $[C]/[D]$ может быть реактивация латентных вирусов.

Кроме того, комплексный анализ 12 космонавтов до и после длительных КП показал значительное повышение уровня эндоканнабиноидов в ходе КП и его снижение после приземления, что может свидетельствовать о роли эндоканнабиноидной системы в развитии хронических, но не острых стрессовых реакций [95]. Эндоканнабиноидная система принимает участие в развитии различного спектра реакций, включающих стресс [96], изменение метаболизма [97] и режима активности [98]. В комплексе с иммунной активацией и системным воспалением активация эндоканнабиноидной системы в ответ на стрессовые условия КП может повышать риск развития ассоциированных с воспалением заболеваний, в том числе аутоиммунных патологий [97].

Антимикробные белки слюны в условиях КП. Повышенный уровень стресса в комплексе с иммунным дисбалансом в условиях КП делает организм человека более восприимчивым к инфекционным агентам. По статистике, входными воротами около 95% всех инфекций являются слизистые оболочки глаз, рта и дыхательных путей [99]. При этом основную защитную функцию на слизистых выполняют антимикробные белки (АМР), к которым относятся α -дефензины (HNP 1–3), лактоферрин и LL-37, лизоцим, α -амилаза и другие

[100]. Так, есть данные, указывающие на участие АМР в защите как от вирусных (аденовирусы, ЦМВ, ВПГ-1, респираторно-синцитиальный вирус), так и от бактериальных (стрептококки) патогенов [101–105]. Несмотря на то, что в норме их концентрация в слюне не велика, уровень АМР может значительно повышаться в ответ на стресс, физические упражнения и проникновение инфекции [106]. Несмотря на важную роль этих белков в первичной защите организма, их функциональная активность в условиях КП изучена слабо.

Показано, что во время и после шестимесячного КП на МКС у космонавтов были значительно повышены уровни α -амилазы, лизоцима и LL-3, а уровень sIgA был понижен. Причем наиболее значимые изменения наблюдались у космонавтов, совершавших первый КП, по сравнению с космонавтами, ранее уже участвовавшими в КП. Есть предположение, что наблюдаемые изменения связаны с повышением уровня стресса и реактивацией латентных инфекций. Так, в ходе КП у четырех из восьми исследованных космонавтов была обнаружена ДНК одного или нескольких герпесвирусов. При этом эти четверо космонавтов еще до начала полета были серопозитивными по обнаруженным вирусам. Важно заметить, что именно эти космонавты участвовали во внекорабельной деятельности (ВКД), в то время как остальные члены экипажа не выходили в открытый космос. Вероятно, ВКД выступила как дополнительный стрессовый фактор, снизивший иммунологический контроль и способствовавший реактивации латентных герпесвирусов. При этом, несмотря на длительное нахождение в замкнутом объеме станции, не было зарегистрировано ни одного случая первичного инфицирования серонегативных лиц. Это может указывать на важную роль АМР в предотвращении первичных инфекций в условиях КП [93].

Изменение цитокинового профиля в условиях КП. Важным следствием дисрегуляции иммунной системы в ходе КП может быть изменение цитокинового профиля организма [107]. Цитокины представляют собой широкую группу секретируемых сигнальных белков, которые оказывают влияние на функциональную активность и соотношение популяций иммунных клеток. Однако цитокиновый профиль характеризуется высокой степенью вариабельности, что объясняет значительный разброс данных о влиянии факторов КП на уровень цитокинов в крови [108]. Так, в ходе долгосрочных КП на МКС (128–195 дней) у девяти российских космонавтов не было обнаружено значительных изменений уровня IL-4, участвующего в регуляции иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами второго типа, а также иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM, IgE [109].

Однако в других исследованиях было показано, что за 10 дней до старта у космонавтов значительно повышался уровень ряда провоспалительных цитокинов плазмы по сравнению с отдаленными фоновыми показателями, взятыми за 180 дней до полета [23]. Также, значительные изменения в цитокиновом профиле наблюдаются и в период ранней адаптации в ходе наземных изоляционных экспериментов. Так, в ответ на стимуляцию моноцитов *ex vivo* происходит значительная активация синтеза цитокинов, что может свидетельствовать о значительной роли таких факторов как изоляция, гиподинамия и психологический стресс в модуляции иммунного ответа [110].

Количество некоторых цитокинов также демонстрировало значительные изменения в ходе КП и сразу после возвращения на Землю. Так, уровень IL-4 увеличивался в 35 раз во время полета и в 21 раз сразу после приземления по сравнению со значениями за 10 дней до старта [111]. При этом важно отметить, что после КП у космонавтов наблюдается снижение продукции IFN- γ и повышение IL-10, что может указывать на значительный сдвиг в сторону Th2-иммунного ответа [108, 112].

Наблюдаемый сдвиг баланса цитокинов может обеспечивать активацию клеточного иммунитета, опосредованного Т-хелперами второго типа, и развитие хронического воспаления, что в комплексе со снижением функциональной активности лейкоцитов в ходе КП может значительно повышать риск субклинической реактивации латентных инфекций [111].

Клеточный иммунитет в условиях КП. Изменение цитокинового профиля в комплексе с воздействием факторов КП могут стать причиной снижения эффективности работы клеток иммунной системы. Так, показано снижение функциональной активности моноцитов, лейкоцитов и гранулоцитов космонавтов во время краткосрочных и долгосрочных КП [113–115]. Кроме того, как в кратко-, так и в долгосрочных КП наблюдалось значительное снижение цитотоксичности НК-клеток — основных эффекторов врожденного звена иммунитета, осуществляющих контроль за латентными вирусными и бактериальными инфекциями, а также участвующих в противоопухолевой защите организма [116–119]. Таким образом, снижением противоопухолевой активности НК-клеток в сочетании с ускоренным онкогенезом под воздействием повышенного радиационного фона может привести к увеличению риска развития онкологических заболеваний у космонавтов [116, 120]. Особенно это актуально для долгосрочных КП, в том числе для участников предстоящих миссий в дальний космос. Так, в ходе долгосрочных экспедиций на борту МКС (128–215 сут) у 12 космонавтов наблюдалось сни-

жение функциональной активности фагоцитов, Т- и NK-клеток [121].

Однако уровень выработки интерферона и цитотоксическая активность изолированных NK-клеток, измеренная на культуре клеток *in vitro* во время полета, не показали значительных изменений по сравнению с наземным контролем, что позволяет предположить наличие сложных механизмов иммунной регуляции внутри организма [122].

Так, показано, что CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоциты, взятые у космонавтов во время полета, менее эффективно реагируют на стимуляцию, чем в наземных условиях. Также, цитотоксичность NK-клеток снижается из-за уменьшения выработки ферментов перфорина и гранзима В, без которых эти клетки становятся неэффективными против патогенов. Данное нарушение может сохраняться до 60 дней после полета [95, 116, 123]. Также у космонавтов, участвующих в долгосрочных полетах на советских пилотируемых станциях “Салют-6”, “Салют-7” и “Мир”, а также на МКС в течение 7 дней после возвращения наблюдалось снижение способности лимфоцитов к активации в ответ на стимуляцию фитогемагглютинаина (ФГА), понижалась активность Т-хелперов, а также способность NK-клеток распознавать и уничтожать мишени. В дальнейшем эти показатели возвращались к дополетным значениям [124]. Интересно отметить, что в рамках наземных стендовых экспериментов, в том числе в 21-суточном эксперименте “сухая” иммерсия, были показаны аналогичные изменения в системе адаптивного иммунитета [125].

Также у некоторых российских космонавтов после длительных полетов на МКС повышался процент активированных CD3⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов. Кроме того, повышалось количество регуляторных CD4⁺CD25⁺Bright Т-клеток, подавляющих пролиферацию, активацию и функциональную активность широкого спектра иммунных клеток, а также повышающих толерантность иммунной системы к аутоантигенам. Возможно, именно активация CD3⁺CD25⁺ Т-лимфоцитов в комплексе с увеличением числа иммунных клеток-супрессоров может быть причиной снижения митоген-индуцированного ответа Т-лимфоцитов *in vitro* [108]. Также снижение функциональной активности Т- и NK-клеток может приводить к неспособности иммунной системы подавлять вирусную реактивацию латентных патогенов человека.

Существенным изменениям в условиях длительного КП подвергается также система сигнальных образ-распознающих рецепторов (TLR) моноцитов и гранулоцитов, ответственная за распознавание бактериальных и вирусных патогенов. Так, на первые сутки после приземления у

космонавтов наблюдается значительное повышение содержания в периферической крови моноцитов и гранулоцитов, несущих на своей поверхности TLR2 и TLR4, а также моноцитов, экспрессирующих внутриклеточные рецепторы TLR8 и TLR9. В то же время наблюдается снижение содержания гранулоцитов, экспрессирующих внутриклеточные рецепторы TLR3, TLR8 и TLR9. При этом концентрация эндогенных лигандов TLR2 и TLR4 – HSP60, HSP 70 и HMGB1 на первые сутки после приземления повышалась [126]. Аналогичные изменения профиля TLR были показаны у испытуемых в наземных модельных экспериментах, таких как изоляция и “сухая” иммерсия [127–129]. Таким образом, изменение профиля клеток врожденного иммунитета, несущих на себе сигнальные образ-распознающие рецепторы, может способствовать нарушению эффективности борьбы организма с патогенами вирусной и бактериальной природы.

Таким образом, основными индукторами литического цикла герпесвирусных инфекций и реактивации латентных бактериальных инфекций в условиях КП является иммуносупрессия и изменение цитокинового профиля, вызванные изоляцией и стрессом, что делает изучение риска реактивации герпесвирусов актуальным направлением исследований в рамках предстоящих долгосрочных миссий на Луну и Марс.

Реактивация латентных инфекций в условиях КП

Практика КП в рамках МКС показывает, что человек может успешно адаптироваться к условиям чужеродной среды, вести активную физическую и умственную деятельность, а после приземления в относительно короткие сроки реадаптироваться к земным условиям. Однако иммунологические исследования последних десятилетий показывают, что комплекс стрессовых факторов, связанных с КП, вызывает изменения в параметрах иммунной системы космонавтов, что может стать фактором риска для развития вторичных иммунодефицитных состояний и, как следствие, привести к снижению иммунологического контроля за латентными инфекциями.

Масштабные исследования изменений иммунологического статуса космонавтов в ходе краткосрочных и долгосрочных КП выявили влияние длительности КП на функционирование всех звеньев иммунитета [24, 123]. Так, краткосрочные КП оказывали менее существенное влияние на иммунный статус человека, а наблюдаемые изменения быстро возвращались к дополетному уровню после приземления. Однако было показано, что даже краткосрочное воздействие комплекса факторов КП оказывает на иммунную систему человека значимое воздействие, приводя к дисбалансу иммунной системы, снижению иммунологиче-

ского контроля и, как следствие, реактивации латентных инфекций [94, 123]. Так, у 53% астронавтов в ходе миссии *Space Shuttle* и 61% астронавтов в ходе миссии на МКС обнаруживалась реактивация одного или несколько вирусов герпеса в образцах слюны или мочи. Эти показатели коррелируют с существенными изменениями в клеточном звене иммунитета, наблюдаемыми у этих астронавтов [113]. При этом в долгосрочных миссиях на МКС реактивация герпесвирусов наблюдалась значительно чаще, чем в краткосрочных миссиях по программе *Space Shuttle*. Таким образом, актуальной остается задача мониторинга иммунного статуса космонавтов как в краткосрочных, так и в долгосрочных КП.

Реактивация латентных инфекций в краткосрочных КП. Исследования реактивации герпесвирусов в условиях краткосрочных полетов по программе *Space Shuttle* показали, что у 9 из 17 обследованных астронавтов наблюдалось повышение в крови титров антител к ЦМВ, ВЭБ и ВВО в комплексе с повышением в плазме крови уровня некоторых цитокинов (IL-1 α , 4, 6, 8, 10, 12, 13, IFN- γ , IP-10, эотаксин). В то же время в отсутствие антител к исследуемым герпесвирусам наблюдалось повышение уровня только IL-4 и IP-10. У лиц с реактивацией герпесвирусов в день приземления наблюдалось повышение плазматического IL-4 (цитокин Th2-клеток) в 21 раз, в то время как IFN- γ (цитокин Th1-клеток) повышался только в два раза, что демонстрирует смещение иммунного ответа в сторону Th2-ответа [111]. Следствием подобного смещения может быть повышение риска развития инфекций, реактивации латентных инфекций, аллергии, гиперчувствительности и ряда других патологических состояний, ассоциированных с нарушением иммунного ответа [23, 111].

Однако ПЦР анализ биоматериала 32 астронавтов, совершивших в сумме 10 краткосрочных полетов продолжительностью от пяти до 14 сут показал, что частота реактивации герпесвирусных инфекций в 10 раз выше, чем у группы контроля. При этом среднее количество копий ВЭБ в образцах слюны повышалось по мере увеличения продолжительности полета. Все исследованные астронавты при этом были серопозитивными по ВЭБ. Кроме того, приблизительно у половины астронавтов с реактивацией ВЭБ в образцах слюны во время и после КП также обнаруживали и ДНК-копии других герпесвирусов, в том числе ВВО и ЦМВ. При этом примерно у 40% из них все три вируса реактивировались в ходе одной миссии [23].

Реактивация латентных инфекций в долгосрочных КП. Исследование реактивации герпесвирусов, проведенное на образцах плазмы, мочи и слюны 23 астронавтов до, во время и после дли-

тельных КП продолжительностью от 60 до 180 дней на борту МКС, показало независимую реактивацию ВЭБ, ВВО и ЦМВ у 8 из 23 испытуемых. Полученные значения были значительно выше по частоте, продолжительности обнаружения и числу вирусных копий по сравнению с краткосрочными полетами. При этом реактивация ВПГ-1, ВПГ-2 и ВГЧ-6 не наблюдалась. В то же время у контрольной группы ДНК ВЭБ была обнаружена только в трех процентах случаев, а ДНК ВВО и ЦМВ не обнаруживалась. При этом изоляция и даже полный карантин членов экипажа перед полетом никак не повлияли на реактивацию латентных вирусов [24].

Кроме того, было показано, что комплекс иммунологических нарушений космонавтов, у которых в слюне обнаруживался ВВО, схож с иммунным профилем, наблюдаемым у пациентов с опоясывающим лишаем на Земле. Таким образом, есть основание предполагать у космонавтов доклиническую фазу развития заболевания, ассоциированного с ВВО. Однако в условиях дальних КП за пределы пояса Ван Аллена может происходить усугубление иммунной дисфункции под воздействием повышенной радиации и, как следствие, развитие клинической картины заболевания, вызванного ВВО [130].

В течение 30 сут после завершения долгосрочных миссий на МКС в биообразцах космонавтов детектировались ВВО и ЦМВ. В то же время после краткосрочных полетов вирус не обнаруживался в образцах космонавтов уже после трех-пяти дней после приземления [24, 131]. Продолжительное выделение инфекционных агентов после полета может быть результатом глубоких нарушений в работе иммунной системы и представлять потенциальный риск как для членов экипажа с иммуносупрессией, вызванной комплексом факторов КП, так и для серонегативных лиц или лиц с ослабленным иммунитетом как среди членов экипажа, так и среди персонала на Земле.

В то время как влияние комплекса факторов КП на реактивацию латентных герпесвирусных инфекций изучено достаточно подробно, данных о реактивации латентных бактериальных инфекций в условиях КП практически нет.

Реактивация микст-латентных инфекций в условиях КП. Дисрегуляция иммунной системы и снижение иммунологического контроля за латентными инфекциями может стать причиной не только реактивации латентных патогенов, но и развития микст-инфекционного процесса в организме человека. Поскольку в настоящее время реактивация бактериальных инфекций в условиях КП практически не изучена, рассмотрение влияния факторов КП на латентные инфекции с точки зрения микст-латентного инфекционного процесса представляется наиболее перспектив-

ным подходом. Так, показано, что первичная инфекция и реактивация *Chlamydia trachomatis* как *in vivo* (в крови и в эпителиальных клетках шейки матки), так и *in vitro* (в клеточных культурах Т-лимфоцитов, несущих встроенный геном ВГЧ-6) способствует инициации реактивации ВГЧ-6 [132]. Кроме того, литические инфекции ВГЧ-6, ВПГ-1, ВПГ-2 и ЦМВ способствуют развитию персистенции хламидий в клеточных культурах [133–135]. Хламидийная инфекция также сильно повышает чувствительность клеток к инфекции ВГЧ-6, которая, в свою очередь, тормозит жизненный цикл хламидии и вызывает ее персистенцию [134]. Таким образом, важной задачей предстоящих исследований должно стать изучение влияния факторов КП в условиях наземных стендовых экспериментов, полярной зимовки, а также в реальном КП разной длительной на реактивацию латентных бактериальных инфекций (микоплазмы, уреоплазмы, хламидии).

Последствия реактивации латентных инфекций в условиях КП

Реактивация латентных инфекций в условиях КП способна привести не только к развитию специфических заболеваний, но и повысить восприимчивость клеток человека к космическому излучению. Так, было показано, что в культуре ВЭБ-инфицированных клеток белок ZEBRA (литический активатор репликации ВЭБ) экспрессируется чаще после воздействия γ -излучения, чем после роста клеток в контрольных условиях или условиях с моделируемой микрогравитацией [136, 137]. Это может свидетельствовать о том, что космическое излучение является одним из наиболее важных факторов КП, способствующим реактивации и повышенной литической активности герпесвирусов.

В ходе длительных КП и экспериментов по моделированию космической радиации и микрогравитации в земных условиях наблюдается повышение восприимчивости ДНК человека к воздействию повреждающих факторов и подавление эффективности работы системы репарации. Так, инициированная реактивацией экспрессия ядерного антигена ВЭБ EBNA1 способна увеличивать частоту повреждения ядерной ДНК В-лимфоцитов за счет активации синтеза активных форм кислорода [138]. При этом экспрессия вирусного белка BHRF1, имеющего антиапоптотическую активность, увеличивает потенциал инфицированных ВЭБ клеток выживать в неблагоприятных условиях повышенной радиации и моделированной микрогравитации [136]. Следовательно, повреждение ДНК в комплексе с уменьшением апоптоза и нарушением репарации ДНК потенциально может привести к повышенному риску

развития ВЭБ-ассоциированных патологий при длительных КП.

Несмотря на то что большинство случаев реактивации в условиях КП носит субклинический характер, длительное воздействие негативных факторов среды на иммунитет человека в сочетании с индивидуальными особенностями иммунной системы могут приводить к развитию клинической картины заболевания, вызванной реактивацией латентных инфекций. Так, среди 46 членов экипажа 38 долгосрочных миссий (в среднем, 6 мес.) на МКС было выявлено 6 случаев клинических оральных проявлений вируса простого герпеса, что в среднем соответствует 0.3 событиям на год полета. При этом 3 из 6 зарегистрированных случаев произошло в первый месяц полета. Кроме того, было зарегистрировано 23 случая кожной сыпи невыясненной этиологии, что соответствует частоте около 1.1 события на год полета [25]. В то же время частота появления сыпи среди населения США составляет около 0.044 случаев в год, что в 25 раз меньше, чем в условиях КП [83]. Среди возможных причин сыпи называют нарушение гигиены, атипичную герпесвирусную инфекцию (в том числе, опоясывающий лишай), фотодерматит или кожную декомпрессионную болезнь [139].

Также недавно был описан случай развития стойкого дерматита, вызванного ВПГ-1, у астронавта, участвующего в долгосрочной миссии на МКС, на фоне повышения продукции ряда провоспалительных цитокинов и отсутствия существенных изменений функций клеточного иммунитета. ДНК вируса была обнаружена на 82-й день полета в образцах слюны и пораженной кожи, при этом до полета в слюне генетический материал вируса не обнаруживался. После приземления образцы слюны также проявляли высокую вирусную нагрузку [26].

При этом, если вероятность развития инфекционных заболеваний бактериальной и вирусной природы можно снизить введением предполетного карантина, то на реактивацию латентных патогенов в условиях КП повлиять очень сложно [140]. Реальный уровень клинических проявлений латентных инфекций установить весьма затруднительно из-за конфиденциальности медицинских показателей космонавтов. Таким образом, несмотря на высокие требования к состоянию здоровья и тщательный отбор членов экипажа, можно говорить о существенной вероятности развития клинических проявлений реактивации латентных инфекций в условиях КП.

Реактивация латентных инфекций в условиях Антарктики

В связи со сложностью оценки динамики показателей иммунной системы в КП, а также относительно малой выборкой испытуемых возникает необходимость обращаться к наземным экспериментам, моделирующим различные факторы КП, такие как изоляция, микрогравитация, повышенный радиационный фон, стресс, депривация сна и другие. Такими наземными моделями могут быть Антарктические исследовательские станции (Конкордия, Галлей VI, Ноймайер, Восток и другие), а также наземные аналоговые изоляционные эксперименты (*Mars 500*, *HERA*, *HiSEAS*, *NEEMO*) [23].

Многочисленные исследования показали, что у персонала, работающего в изолированных регионах, включая Антарктиду, может изменяться уровень гормонов стресса, меняться цитокиновый профиль, а также повышаться экспрессия ряда провоспалительных маркеров [141–144].

Так, у участников Японской антарктической исследовательской экспедиции в период ранней адаптации наблюдалось резкое снижение уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1Ra, IL-6 и IL-1 β и значительное увеличение процентного содержания NKT-клеток [142]. В дальнейшем уровни цитокинов оставались низкими вплоть до окончания экспедиции, что согласуется с более ранними данными, полученными в ходе Австралийской антарктической экспедиции. Кроме того, у участников Австралийской экспедиции была снижена пролиферативная способность Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию ФГА. Также была обнаружена новая по сравнению с исходной популяцией моноцитов периферической крови с пониженной экспрессией HLA-DR и повышенной экспрессией CD64. Авторами исследования было выдвинуто предположение, что атипичные моноциты могут подавлять пролиферацию Т-клеток посредством модуляции провоспалительного цитокинового ответа [145]. Вероятно, следствием этого может быть подавление иммунологического контроля латентных инфекций и инициация репликации герпесвирусов. Так, у ряда испытуемых было выявлено увеличение популяции клеток, латентно инфицированных ВЭБ, а также выросли титры антител к белкам литического цикла ВЭБ. В комплексе с двукратным повышением содержания вирусной ДНК в слюне это может свидетельствовать об инициации репликации ВЭБ в ответ на условия антарктической зимовки [145, 146].

Также, за восемь месяцев зимовки на американских полярных станциях *McMurdo*, *Palmer*, и станции Амундсена-Скотта среди 204 чел. было зарегистрировано пять случаев клинических проявлений реактивации ВВО, что соответствует

33.3 случаям на 1000 чел. в год. По сравнению со средней заболеваемостью в США полученные значения выше примерно в 10 раз. Причем четыре из пяти случаев были зарегистрированы в возрастной группе 30–39 лет, в основном характеризующейся высокими показателями иммунной защиты. Эти данные особенно показательны, поскольку участники полярных зимовок, как и космонавты, проходят жесткий медицинский отбор [147].

Актуальным и мало изученным остается вопрос, будут ли у участников полярных зимовок проявляться отложенные эффекты иммуносупрессии? Например, у членов экспедиции на китайскую антарктическую станцию *Great Wall* остаточные эффекты иммуносупрессии, преимущественно ассоциированной с подавлением функциональной активности клеточного звена иммунитета, наблюдались на протяжении двух месяцев после возвращения [148].

Таким образом, вследствие изолированной среды обитания, ограничений в диагностике и доступности лечения исследователи во время полярных зимовок могут подвергаться повышенному риску развития осложнений из-за реактивации латентных инфекций. Кроме того, те сотрудники, которые до прибытия на станцию были серонегативными по какому-либо из герпесвирусов, подвергаются риску первичного инфицирования из-за снижения функциональной активности иммунной системы.

При этом данные, полученные в ходе полярных зимовок, представляют значительный интерес в рамках прогнозирования реактивации латентных инфекций в условиях долгосрочных КП. Кроме того, требуется дальнейший набор статистического материала, расширение профиля исследуемых инфекционных агентов и включение в него не только вирусных, но и бактериальных патогенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплекс стрессовых факторов, ассоциированных с КП и полярными зимовками, оказывает существенное влияние на иммунную систему. Несмотря на то, что наблюдается значительная вариабельность иммунного ответа между испытуемыми, в общем виде есть основания говорить о развитии иммуносупрессии, вызванной изоляцией, физическим и психологическим стрессом, повышенной радиацией и микрогравитацией. Результатом иммунного дисбаланса может быть ослабление контроля за латентными вирусными и бактериальными инфекциями с их последующей реактивацией. В результате может проявиться целый комплекс симптомов, способных вызвать у человека дискомфорт и снижение рабо-

тоспособности, а также привести к серьезным системным поражениям, требующим медицинского вмешательства. И если подобную симптоматику в наземных условиях можно купировать на ранних этапах, провести комплексное обследование и лечение, то в условиях КП, особенно в рамках предстоящих исследовательских экспедиций в дальний космос, это представляется затруднительным. Таким образом, крайне важной задачей является изучение механизмов реактивации латентных инфекций в условиях как КП, так и наземных экспериментов, в том числе в условиях полярных зимовок на Антарктических станциях. Результатом такой работы может стать как возможность предсказания на основе фоновых показателей индивидуальной предрасположенности потенциальных членов экипажа к реактивации латентных инфекций, так и формирование рекомендаций по мониторингу, предотвращению и купированию симптомов реактивации в условиях КП.

Финансирование работы. Статья выполнена в рамках базовой тематики ГНЦ РФ-ИМБП РАН (Москва) 65.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jordan M.C. Latent Infection and the Elusive Cytomegalovirus // *Rev. Infect. Dis.* 1983. V. 5. № 2. P. 205.
2. Stevens J.G. Latent characteristics of selected herpesviruses // *Adv. Cancer Res.* 1978. V. 26. P. 227.
3. Babel N., Brestrich G., Gondek L.P. et al. Clonotype analysis of cytomegalovirus-specific cytotoxic T lymphocytes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009. V. 20. № 2. P. 344.
4. Glaser R., Strain E.C., Tarr K.L. et al. Changes in Epstein-Barr virus antibody titers associated with aging // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1985. V. 179. № 3. P. 352.
5. Ison M.G., Hayden R.T. Adenovirus // *Microbiol. Spectr.* 2016. V. 4. № 4. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0020-2015>
6. Neumann R., Genersch E., Eggers H.J. Detection of adenovirus nucleic acid sequences in human tonsils in the absence of infectious virus // *Virus Res.* 1987. V. 7. № 1. P. 93.
7. Herten L.C. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on Chlamydia pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2002. V. 19. № 3. P. 546.
8. Mackowiak P.A. Microbial latency // *Rev. Infect. Dis.* 1984. V. 6. № 5. P. 649.
9. Mansel J.K., Rosenow E.C., Smith T.F., Martin J.W. Mycoplasma pneumoniae pneumonia // *Chest.* 1989. V. 95. № 3. P. 639.
10. McCune R.M., McDermott W., Tompsett R. The fate of Mycobacterium tuberculosis in mouse tissues as determined by the microbial enumeration technique II. The conversion of tuberculous infection to the latent state by the administration of pyrazinamide and a companion drug // *J. Exp. Med.* 1956. V. 104. № 5. P. 763.
11. Parrish N.M., Dick J.D., Bishai W. Mechanism of latency in Mycobacterium tuberculosis // *Trends Microbiol.* 1998. V. 6. № 3. P. 107.
12. Jordan M.C., Jordan G.W., Stevens J.G., Miller G. Latent herpesviruses of humans // *Ann. Intern. Med.* 1984. V. 100. № 6. P. 866.
13. Laing K.J., Ouwendijk W.J., Koelle D.M., Verjans G.M. Immunobiology of Varicella-Zoster Virus Infection // *J. Infect. Dis.* 2018. V. 218. № 2. P. 68.
14. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M. et al. Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia // *J. Virol.* 2014. V. 88. № 5. P. 2704.
15. White D.V., Beard R.S., Barton E.S. Immune Modulation During Latent Herpesvirus Infection // *Immunol. Rev.* 2012. V. 245. № 1. P. 189.
16. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection // *Cell.* 2009. V. 138. № 1. P. 30.
17. Selin L.K., Brehm M.A., Naumov Y.N. Memory of mice and men: CD8+ T-cell cross-reactivity and heterologous immunity // *Immunol. Rev.* 2006. V. 211. № 1. P. 164.
18. Barton E.S., Rajkarnikar S., Langston P.K. et al. Gamma herpesvirus Latency Differentially Impacts the Generation of Primary versus Secondary Memory CD8+ T Cells during Subsequent Infection // *J. Virol.* 2014. V. 88. № 21. P. 12740.
19. Sandalova E., Laccabue D., Boni C. et al. Contribution of Herpesvirus Specific CD8 T Cells to Anti-Viral T Cell Response in Humans // *PLoS Pathog.* 2010. V. 6. № 8. P. e1001051.
20. Barton E.S., White D.W., Cathelyn J.S. et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection // *Nature.* 2007. V. 447. № 7142. P. 326.
21. Nilsson C., Linde A., Montgomery S.M. et al. Does early EBV infection protect against IgE sensitization? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005. V. 116. № 2. P. 438.
22. Calvani M., Alessandri C., Paolone G. et al. Correlation between Epstein Barr virus antibodies, serum IgE and atopic disease // *Pediatr. Allergy Immunol.* 1997. V. 8. № 2. P. 91.
23. Crucian B., Simpson R.J., Mehta S. et al. Terrestrial stress analogs for spaceflight associated immune system dysregulation // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 39. P. 23.
24. Mehta S.K., Laudenslager M.L., Stowe R.P. et al. Latent virus reactivation in astronauts on the international space station // *NPJ Microgravity.* 2017. V. 3. P. 11.
25. Crucian B., Babiak-Vazquez A., Johnston S. et al. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight // *Int. J. Gen. Med.* 2016. V. 9. P. 383.
26. Mehta S.K., Szpara M.L., Rooney B.V. et al. Dermatitis during Spaceflight Associated with HSV-1 Reactivation // *Viruses.* 2022. V. 14. № 4. P. 789.

27. AlQarni S., Al-Sheikh Y., Campbell D. et al. Lymphomas driven by Epstein–Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA1) are dependent upon Mdm2 // *Oncogene*. 2018. V. 37. № 29. P. 3998.
28. Tsai M.-H., Lin X., Shumilov A. et al. The biological properties of different Epstein–Barr virus strains explain their association with various types of cancers // *Oncotarget*. 2017. V. 8. № 6. P. 10238.
29. Zhang B., Kracker S., Yasuda T. et al. Immune surveillance and therapy of lymphomas driven by Epstein–Barr virus protein LMP1 in a mouse model // *Cell*. 2012. V. 148. № 4. P. 739.
30. Balfour H.H., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis // *Clin. Transl. Immunol.* 2015. V. 4. № 2. P. e33.
31. Dittmer D., Lagunoff M., Renne R. et al. A cluster of latently expressed genes in Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // *J. Virol.* 1998. V. 72. № 10. P. 8309.
32. Sin S.-H., Dittmer D.P. Viral latency locus augments B-cell response in vivo to induce chronic marginal zone enlargement, plasma cell hyperplasia, and lymphoma // *Blood*. 2013. V. 121. № 15. P. 2952.
33. Jha H.C., Banerjee S., Robertson E.S. The Role of Gammaherpesviruses in Cancer Pathogenesis // *Pathogens*. 2016. V. 5. № 1. P. 18.
34. Reynolds R., Little M.P., Day S. et al. Cancer incidence and mortality in the USA Astronaut Corps, 1959–2017 // *Occup. Environ. Med.* 2021. V. 78. P. 869.
35. Akbar A.N., Fletcher J.M. Memory T cell homeostasis and senescence during aging // *Curr. Opin. Immunol.* 2005. V. 17. № 5. P. 480.
36. Berger R., Florent G., Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged // *Infect. Immun.* 1981. V. 32. № 1. P. 24.
37. Khan N., Hislop A., Gudgeon N. et al. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 12. P. 7481.
38. Mekker A., Tchang V.S., Haeberli L. et al. Immune Senescence: Relative Contributions of Age and Cytomegalovirus Infection // *PLoS Pathog.* 2012. V. 8. № 8. P. e1002850.
39. Messaoudi I., Lemaoult J., Guevara-Patino J.A. et al. Age-related CD8 T cell clonal expansions constrict CD8 T cell repertoire and have the potential to impair immune defense // *J. Exp. Med.* 2004. V. 200. № 10. P. 1347.
40. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome, a comprehensive approach to its definition and study // *Ann. Intern. Med.* 1994. V. 121. № 12. P. 953.
41. Iwakami E., Arashima Y., Kato K. et al. Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: a pilot study assessing the involvement of coxiella burnetii // *Intern. Med.* 2005. V. 44. № 12. P. 1258.
42. Loebel M., Eckey M., Sotzny F. et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray // *PLoS One*. 2017. V. 12. № 6. P. e0179124.
43. Walch C.M., Zainal N.Z., Middleton S.J. et al. A family history study of chronic fatigue syndrome // *Psychiatr. Genet.* 2001. V. 11. № 3. P. 123.
44. Ariza M.E. Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: The Human Herpesviruses Are Back! // *Biomolecules*. 2021. V. 11. № 2. P. 185.
45. Chia J.K., Chia L.Y. Chronic Chlamydia pneumoniae infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome // *Clin. Infect. Dis.* 1999. V. 29. № 2. P. 452.
46. Nicolson G.L., Gan R., Haier J. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms // *APMIS*. 2003. V. 111. № 5. P. 557.
47. Nijls J., Nicolson G.L., Becker P.D. et al. High prevalence of Mycoplasma infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2002. V. 34. № 3. P. 209.
48. Cooper G.S., Dooley M.A., Treadwell E.L. et al. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum.* 1998. V. 41. № 10. P. 1714.
49. Iliopoulos A.G., Tsokos G.C. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus // *Semin. Arthritis Rheum.* 1996. V. 25. № 5. P. 318.
50. Kalden J.R., Gay S. Retroviruses and autoimmune rheumatic diseases // *Clin. Exp. Immunol.* 1984. V. 98. № 1. P. 1.
51. Sabbatini A., Bombardieri S., Migliorini P. Autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus bind a shared sequence of SmD and Epstein–Barr virus-encoded nuclear antigen EBNA 1 // *Eur. J. Immunol.* 1993. V. 23. № 5. P. 1146.
52. Zamansky G.B. Sunlight-induced pathogenesis in systemic lupus erythematosus // *J. Invest. Dermatol.* 1985. V. 85. № 3. P. 179.
53. Uetrecht J.P. Mechanism of drug-induced lupus // *Chem. Res. Toxicol.* 1988. V. 1. № 3. P. 133.
54. Shah M., Adams-Huet B., Kavanaugh A. et al. Nutrient intake and diet quality in patients with systemic lupus erythematosus on a culturally sensitive cholesterol lowering dietary program // *J. Rheumatol.* 2004. V. 31. № 1. P. 71.
55. Ansar A.S., Penhale W.J., Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases: mechanisms of sex hormone action // *Am. J. Pathol.* 1985. V. 121. № 3. P. 531.
56. Poole B.D., Scofield R.H., Harley J.B., James J.A. Epstein–Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus // *Autoimmunity*. 2006. V. 39. № 1. P. 63.
57. Munroe M.E., Anderson J.R., Gross T.F. et al. Epstein–Barr Functional Mimicry: Pathogenicity of Oncogenic Latent Membrane Protein-1 in Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmunity // *Front. Immunol.* 2020. V. 11. P. 606936.
58. Jog N.J., Chakravarty E.F., Guthridge J.M., James J.A. Epstein Barr Virus Interleukin 10 Suppresses Anti-inflammatory Phenotype in Human Monocytes // *Front. Immunol.* 2018. V. 9. P. 2198.
59. Sairenji T., Ohnishi E., Inouye S., Kurata T. Induction of Interleukin-10 on Activation of Epstein–Barr Virus

- in EBV-Infected B-Cell Lines // *Viral Immunol.* 1998. V. 11. № 4. P. 221.
60. *Berner B.R., Tary-Lehmann M., Yonkers N.L. et al.* Phenotypic and functional analysis of EBV-specific memory CD8 cells in SLE // *Cell. Immunol.* 2005. V. 235. P. 29.
 61. *Tsokos G.C., Magrath I.T., Balow J.E.* Epstein-Barr virus induces normal B cell responses but defective suppressor T cell responses in patients with systemic lupus erythematosus // *J. Immunol.* 1983. V. 131. № 4. P. 1797.
 62. *McInnes I.B., Schett G.* The pathogenesis of rheumatoid arthritis // *N. Engl. J. Med.* 2011. V. 365. № 23. P. 2205.
 63. *Volkov M., van Schie K.A., van der Woude D.* Autoantibodies and B Cells: The ABC of rheumatoid arthritis pathophysiology // *Immunol. Rev.* 2020. V. 294. № 1. P. 148.
 64. *Beck H.W., Clausen J.* An epidemiological study on paramyxovirus antibody titers in multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis // *Zentralbl. Bakteriол. Orig. A.* 1977. V. 238. № 4. P. 431.
 65. *Freimanis G., Hooley P., Ejtehadi H.D. et al.* A role for human endogenous retrovirus-K (HML-2) in rheumatoid arthritis: investigating mechanisms of pathogenesis // *Clin. Exp. Immunol.* 2010. V. 160. № 3. P. 340.
 66. *Tamori A., Koike T., Goto H. et al.* Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts // *J. Gastroenterol.* 2011. V. 46. № 4. P. 556.
 67. *Toussiro E., Roudier J.* Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update // *Joint Bone Spine.* 2007. V. 74. № 5. P. 418.
 68. *Sriram S., Stratton C.W., Yao S. et al.* Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 1999. V. 46. № 1. P. 6.
 69. *Dunn N., Kharlamova N., Fogdell-Hahn A.* The role of herpesvirus 6A and 6B in multiple sclerosis and epilepsy // *Scand. J. Immunol.* 2020. V. 92. № 6. P. e12984.
 70. *Bjornevik K., Cortese M., Healy B.C. et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis // *Science.* 2022. V. 375. № 6578. P. 296.
 71. *Вайншенкер Ю.И., Нуралова И.В., Онищенко Л.С.* Хламидиоз центральной нервной системы. Лабораторная диагностика и клинико-морфологические особенности // *Архив Патологии.* 2014. Т. 76. № 1. С. 57.
Vaĩnshenker Iu.I., Nuralova I.V., Onishenko L.S. [Chlamydial infection of the central nervous system. Laboratory diagnosis and clinic and morphological features] // *Arkhiv Patologii.* 2014. V. 76. № 1. P. 57.
 72. *Hackstadt T., Rockey D.D., Heinzen R.A., Scidmore M.A.* Chlamydia trachomatis interrupts an exocytic pathway to acquire endogenously synthesized sphingomyelin in transit from the Golgi apparatus to the plasma membrane // *EMBO J.* 1996. V. 15. № 5. P. 964.
 73. *Khaki M., Ghazavi A., Ghasami K. et al.* Evaluation of viral antibodies in Iranian multiple sclerosis patients // *Neurosciences.* 2011. V. 16. № 3. P. 224.
 74. *Ramroodi N., Sanadgol N., Ganjali Z. et al.* Monitoring of active human herpes virus 6 infection in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis // *J. Pathog.* 2013. V. 2013. P. 194932.
 75. *Behzad-Behbahani A., Mikaeili M.H., Entezam M. et al.* Human herpesvirus-6 viral load and antibody titer in serum samples of patients with multiple sclerosis // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2011. V. 44. № 4. P. 247.
 76. *Ortega-Madueno I., Garcia-Montojo M., Dominguez-Mozo M.I. et al.* Anti-Human Herpesvirus 6A/B IgG Correlates with Relapses and Progression in Multiple Sclerosis // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 8. P. e104836.
 77. *Simpson S., Taylor B., Dwyer D.E. et al.* Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis // *Mult. Scler.* 2012. V. 18. № 6. P. 799.
 78. *Paulson K.E., Zhu S.N., Chen M. et al.* Resident intimal dendritic cells accumulate lipid and contribute to the initiation of atherosclerosis // *Circ. Res.* 2010. V. 106. № 2. P. 383.
 79. *Tabas I., Lichtman A.H.* Monocyte-Macrophages and T Cells in Atherosclerosis Immunity // *Immunity.* 2017. V. 47. № 4. P. 621.
 80. *Алекперов Э.З., Наджапов Р.Н.* Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе // *Кардиология.* 2010. Т. 50. № 6. С. 88.
Alekperov E.Z., Nadzhafov R.N. [Contemporary concepts of the role of inflammation in atherosclerosis] // *Kardiologiya.* 2010. V. 50. № 6. P. 88.
 81. *Spagnoli L.G., Bonanno E., Sangiorgi G., Mauriello A.* Role of Inflammation in atherosclerosis // *J. Nucl. Med.* 2007. V. 48. № 11. P. 1800.
 82. *Blum A., Peleg A., Weinberg M.* Anti-Cytomegalovirus (CMV) IgG Antibody Titer in Patients with Risk Factors to Atherosclerosis // *Clin. Exp. Med.* 2003. V. 3. № 3. P. 157.
 83. *Cherry D.K., Burt C.W., Woodwell D.A.* National ambulatory medical care survey: 2001 summary // *Adv. Data.* 2003. V. 337. P. 1.
 84. *Guetta E., Scarpati E.M., DiCorleto P.E.* Effect of cytomegalovirus immediate early gene products on endothelial cell gene activity // *Cardiovasc. Res.* 2001. V. 50. № 3. P. 538.
 85. *Wang B., Zhang L., Zhang T. et al.* Chlamydia pneumoniae infection promotes vascular smooth muscle cell migration through a Toll-like receptor 2-related signaling pathway // *Infect. Immun.* 2013. V. 81. № 12. P. 4583.
 86. *Chukkapalli S.S., Ambadapadi S., Varkoly K. et al.* Impaired innate immune signaling due to combined Toll-like receptor 2 and 4 deficiency affects both periodontitis and atherosclerosis in response to polybacterial infection // *Pathog. Dis.* 2018. V. 76. № 8. P. fty076.
 87. *Lee G.-L., Yeh C.-C., Wu J.-Y. et al.* TLR2 Promotes Vascular Smooth Muscle Cell Chondrogenic Differ-

- entiation and Consequent Calcification via the Concerted Actions of Osteoprotegerin Suppression and IL-6-Mediated RANKL Induction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2019. V. 39. № 3. P. 432.
88. *Higuchi M.d.L., Reis M.M., Sambiasi N.V. et al.* Coinfection with Mycoplasma Pneumoniae and Chlamydia Pneumoniae in ruptured plaques associated with acute myocardial infarction // *Arq. Bras. Cardiol.* 2003. V. 81. № 1. P. 12.
 89. *Roggerio A., Sambiasi N.V., Palomino S.A.P. et al.* Correlation of Bacterial Coinfection Versus Matrix Metalloproteinase 9 and Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1 Expression in Aortic Aneurysm and Atherosclerosis // *Ann. Vasc. Surg.* 2013. V. 27. № 7. P. 964.
 90. *Crucian B., Makedonas G., Sams C.F.* Countermeasures-based Improvements in Stress, Immune System Dysregulation and Latent Herpesvirus Reactivation onboard the International Space Station – Relevance for Deep Space Missions and Terrestrial Medicine // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2020. V. 115. P. 68.
 91. *Christeff N., Gherbi N., Mammes O. et al.* Serum cortisol and DHEA concentrations during HIV infection // *Psychoneuroendocrinology.* 1997. V. 22. Suppl 1. P. S11.
 92. *Padgett D.A., Loria R.M., Sheridan J.F.* Steroid hormone regulation of antiviral immunity // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2000. V. 917. P. 935.
 93. *Agha N.H., Baker F.L., Kun H.E. et al.* Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station // *J. Appl. Physiol.* 2020. V. 128. № 2. P. 264.
 94. *Mehta S.K., Laudenslager M.L., Stowe R.P. et al.* Multiple latent viruses reactivate in astronauts during Space Shuttle missions // *Brain Behav. Immun.* 2014. V. 41. P. 210.
 95. *Buchheim J.-I., Matzel S., Rykova M. et al.* Stress Related Shift Toward Inflammaging in Cosmonauts After Long-Duration Space Flight // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 85.
 96. *Hauer D., Schelling G., Gola H. et al.* Plasma concentrations of endocannabinoids and related primary fatty acid amides in patients with post-traumatic stress disorder // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 5. P. e62741.
 97. *Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V. et al.* Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2009. V. 106. № 19. P. 8027.
 98. *Feuerecker M., Hauer D., Toth R. et al.* Effects of exercise stress on the endocannabinoid system in humans under field conditions // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2012. V. 112. № 7. P. 2777.
 99. *Amerongen A.V., Bolscher J.G.M., Veerman E.C.* Salivary mucins: protective functions in relation to their diversity // *Glycobiology.* 1995. V. 5. № 8. P. 733.
 100. *Fábián T.K., Hermann P., Beck A. et al.* Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. V. 13. № 4. P. 4295.
 101. *Bastian A., Schäfer H.* Human alpha-defensin 1 (HNP-1) inhibits adenoviral infection in vitro // *Regul. Pept.* 2001. V. 101. № 1–3. P. 157.
 102. *Daher K.A., Selsted M.E., Lehrer R.I.* Direct inactivation of viruses by human granulocyte defensins // *J. Virol.* 1986. V. 60. № 3. P. 1068.
 103. *Dorschner R.A., Pestonjamas V.K., Tamakuwala S. et al.* Cutaneous injury induces the release of cathelicidin anti-microbial peptides active against group A Streptococcus // *J. Invest. Dermatol.* 2001. V. 117. № 1. P. 91.
 104. *Radek K., Gallo R.* Antimicrobial peptides: natural effectors of the innate immune system // *Semin. Immunopathol.* 2007. V. 29. № 1. P. 27.
 105. *Tenovuo J.* Antimicrobial agents in saliva—protection for the whole body // *J. Dent. Res.* 2002. V. 81. № 12. P. 807.
 106. *Allgrove J.E., Gomes E., Hough J., Gleeson M.* Effects of exercise intensity on salivary antimicrobial proteins and markers of stress in active men // *J. Sports Sci.* 2008. V. 26. № 6. P. 653.
 107. *Crucian B.E., Zwart S.R., Mehta S.K. et al.* Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long-duration spaceflight // *J. Interferon Cytokine Res.* 2014. V. 34. № 10. P. 778.
 108. *Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al.* T-cell immunity and cytokine production in cosmonauts after long-duration space flights // *Acta Astronautica.* 2011. V. 68. № 7–8. P. 739.
 109. *Рыкова М.П., Герцик Ю.Г., Антропова Е.Н., Буравкова Л.Б.* Уровень сывороточных иммуноглобулинов, аллерген-специфических IgE-антител и интерлейкина-4 у космонавтов до и после космических полетов на международной космической станции // *Физиология человека.* 2006. Т. 32. № 4. С. 97.
 - Rykov M.P., Gertsik Iu.G., Antropova E.N., Buravkova L.B.* Serum levels of immunoglobulins, allergen-specific IgE antibodies, and interleukin-4 in cosmonauts before and after short flights on the international space station // *Human Physiology.* 2006. V. 32. № 4. P. 457.
 110. *Ponomarev S.A., Sadova A.A., Rykova M.P. et al.* The impact of short-term confinement on human innate immunity // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 8372.
 111. *Mehta S.K., Crucian B.E., Stowe R.P. et al.* Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts // *Cytokine.* 2013. V. 61. № 1. P. 205.
 112. *Crucian B.E., Stowe R.P., Pierson D.L., Sams C.F.* Immune system dysregulation following short- vs long-duration spaceflight // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V. 72. № 9. P. 835.
 113. *Crucian B., Stowe R.P., Mehta S. et al.* Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight // *NPJ Microgravity.* 2015. V. 1. P. 15013.
 114. *Kaur I., Simons E.R., Castro V.A. et al.* Changes in monocyte functions of astronauts // *Brain Behav. Immun.* 2005. V. 19. № 6. P. 547.
 115. *Stowe R.P., Sams C.F., Mehta S.K. et al.* Leukocyte subsets and Neutrophil function after short-term spaceflight // *J. Leukoc. Biol.* 1999. V. 65. № 2. P. 179.

116. Bigley A.B., Agha N.H., Baker F.L. et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2019. V. 126. № 4. P. 842.
117. Konstantinova I.V., Rykova M.P., Lesnyak A.T., Antropova E.A. Immune changes during long duration missions // *J. Leukoc. Biol.* 1993. V. 54. № 3. P. 189.
118. Konstantinova I.V., Rykova M., Meshkov D. et al. Natural killer cells after ALTAIR mission // *Acta Astronaut.* 1995. V. 36. № 8–12. P. 713.
119. Meshkov D., Rykova M. The natural cytotoxicity in cosmonauts on board space stations // *Acta Astronaut.* 1995. V. 36. № 8–12. P. 719.
120. Barcellos-Hoff M.H., Park C., Wright E.G. Radiation and the microenvironment – tumorigenesis and therapy // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. V. 5. № 11. P. 867.
121. Морук Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у космонавтов после длительных космических полетов на международной космической станции // *Физиология человека.* 2010. Т. 36. № 3. С. 19.
Morukov B.V., Rykova M.P., Antropova E.N. et al. Parameters of the innate and adaptive immunity in cosmonauts after long-term space flight on board the international space station // *Human Physiology.* 2010. V. 36. № 3. P. 264.
122. Buravkova L.B., Rykova M.P., Grigorieva V., Antropova E.N. Cell interactions in microgravity: cytotoxic effects of natural killer cells in vitro // *J. Gravit. Physiol.* 2004. V. 11. № 2. P. 177.
123. Crucian B., Stowe R., Mehta S. et al. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle // *J. Clin. Immunol.* 2013. V. 33. № 2. P. 456.
124. Konstantinova I.V. Immune resistance of man in space flights // *Acta Astronaut.* 1991. V. 23. P. 123.
125. Горностаева А.Н., Ратушный А.Ю., Буравкова Л.Б. Восприимчивость к МСК-опосредованной иммуномодуляции клеток адаптивного иммунитета здоровых добровольцев, подвергавшихся воздействию длительной “сухой” иммерсии // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 2. С. 51.
Gornostaeva A.N., Ratushnyi A.Y., Buravkova L.B. Susceptibility of Healthy Volunteers' Adaptive Immune Cells to MSC-Mediated Immunomodulation in Long-Term “Dry” Immersion Experiment // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 2. P. 152.
126. Пономарёв С.А., Берендеева Т.А., Калинин С.А., Муранова А.В. Состояние системы сигнальных образ-распознающих рецепторов моноцитов и гранулоцитов периферической крови космонавтов до и после длительных полетов на международную космическую станцию // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2016. Т. 50. № 5. С. 18.
Ponomarev S.A., Berendeewa T.A., Kalinin S.A., Muranova A.V. [Status of the system of signalling pattern recognition receptors of monocytes and granulocytes in cosmonauts' peripheral blood before and after long-duration mission to the International Space Station] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2016. V. 50. № 5. P. 18.
127. Власова Д.Д., Садова А.А., Галина В.С. и др. Влияние 21-суточной “сухой” иммерсии на экспрессию генов врожденного иммунитета, ассоциированных с сигнальными путями Toll-подобных рецепторов // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2022. Т. 56. № 2. С. 11.
Vlasova D.D., Sadova A.A., Galina V.S. et al. [Effect of 21-day dry immersion on expression of inborn immunity genes associated with the Toll-like receptors' signalling pathways] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2022. V. 56. № 2. P. 11.
128. Пономарев С.А., Рыкова М.П., Антропова Е.Н. и др. Состояние системы врожденного иммунитета человека в условиях 5-суточной “сухой” иммерсии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 3. С. 17.
Ponomarev S.A., Rykova M.P., Antropova E.N. et al. [Congenital human immunity during 5-day dry immersion] // *Aviakosm. Ekolog. Med.* 2011. V. 45. № 3. P. 17.
129. Ponomarev S., Kutko O., Rykova M. et al. Changes in the cellular component of the human innate immunity system in short-term isolation // *Acta Astronaut.* 2020. V. 166. P. 89.
130. Kunz H.E., Makedonas G., Mehta S.K. et al. Zoster patients on earth and astronauts in space share similar immunologic profiles // *Life Sci. Space Res.* 2020. V. 25. P. 119.
131. Pierson D.L., Stowe R.P., Phillips T.M. et al. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight // *Brain Behav. Immun.* 2005. V. 19. № 3. P. 235.
132. Prusty B.K., Siegl C., Hauck P. et al. Chlamydia trachomatis Infection Induces Replication of Latent HHV-6 // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 4. P. e61400.
133. Deka S., Vanover J., Dessus-Babus S. et al. Chlamydia trachomatis enters a viable but non-cultivable (persistent) state within herpes simplex virus type 2 (HSV-2) co-infected host cells // *Cell. Microbiol.* 2006. V. 8. № 1. P. 149.
134. Prusty B.K., Bohme L., Bergmann B. et al. Imbalanced Oxidative Stress Causes Chlamydial Persistence during Non-Productive Human Herpes Virus Co-Infection // *PLoS One.* 2012. V. 7. № 10. P. e47427.
135. Vanover J., Sun J., Deka S. et al. Herpes simplex virus co-infection-induced Chlamydia trachomatis persistence is not mediated by any known persistence inducer or anti-chlamydial pathway // *Microbiology.* 2008. V. 154. Pt. 3. P. 971.
136. Brinley A.A., Theriot C.A., Nelman-Gonzalez M. et al. Characterization of Epstein-Barr virus reactivation in a modeled spaceflight system. // *J. Cell. Biochem.* 2013. V. 114. № 3. P. 616.
137. Long J.P., Pierson S., Hughes J.H. Suppression of Epstein-Barr virus reactivation in lymphoblastoid cells cultured in simulated microgravity // *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1999. V. 35. № 1. P. 49.
138. Wang J., Nagy N., Masucci M.G. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 upregulates the cellular antioxidant defense to enable B-cell growth transformation and immortalization // *Oncogene.* 2020. V. 39. № 3. P. 603.
139. Ilscus L.S., Johnston S.L., Moynihan S. et al. Rashes and exanthems on long duration space flights / 80th Annual Scientific Meeting of the Aerospace Medical

- Association. May 3–7. 2009. Los Angeles, California, USA.
140. Wooley B.C., McCollum G.W. Flight crew health stabilization program / Biomedical Results of Apollo // Ed. Jones W.L. SP-368. Houston (TX): BioTechnology Inc. NASA, 1975. P. 141.
 141. Feurecker M., Crucian B., Salam A.P. et al. Early adaption to the antarctic environment at dome C: Consequences on stress-sensitive innate immune functions // High Alt. Med. Biol. 2014. V. 15. № 3. P. 341.
 142. Shirai T., Magara K.K., Motohashi S. et al. TH1-biased immunity induced by exposure to Antarctic winter // J. Allergy Clin. Immunol. 2003. V. 111. № 6. P. 1353.
 143. Stewe C., Moser D., Buchheim J.-I. et al. Sex differences in stress and immune responses during confinement in Antarctica // Biol. Sex Differ. 2019. V. 10. № 1. P. 20.
 144. Williams D.L., Climie A., Muller H.K., Lugg D.J. Cell-mediated immunity in healthy adults in Antarctica and the sub-Antarctic // J. Clin. Lab. Immunol. 1986. V. 20. № 1. P. 43.
 145. Tingate T.R., Lugg D.J., Muller H.K. et al. Antarctic isolation: immune and viral studies // Immunol. Cell Biol. 1997. V. 75. № 3. P. 275.
 146. Mehta S.K., Pierson D.L., Cooley H. et al. Epstein-Barr Virus Reactivation Associated With Diminished Cell-Mediated Immunity in Antarctic Expeditioners // J. Med. Virol. 2000. V. 61. № 2. P. 235.
 147. Reyes D.P., Brinley A.A., Blue R.S. et al. Clinical Herpes Zoster in Antarctica as a Model for Spaceflight // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 8. P. 784.
 148. Yu Y.Z., Wang Z.H., Zhang W., Wu W. Effect of the environment in Antarctica on immune function and electroencephalogram // Chinese J. Polar Res. 1994. V. 5. № 2. P. 45.

Immunological Aspects of Reactivation of Latent Infections in Space Flight and Antarctica

S. M. Shulgina^{a, *}, M. P. Rykova^a, O. V. Kutko^a, V. A. Shmarov^a, E. N. Antropov^a, E. A. Zhironova^a,
E. A. Lysenko^{a, b}, K. D. Orlova^a, D. D. Vlasova^a, S. A. Ponomarev^{a, **}

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^b*University of Padua, Padua, Italy*

*E-mail: sofya.kayunova@mail.ru

**E-mail: dr.grey@bk.ru

The complex of space flight (SF) factors can have a negative impact on the human organism, including the innate and adaptive immunity. One of the negative effects of impaired functional activity of the immune system is a decrease of latent infections immunological control. During short- and long-term SF, reactivation of latent viruses was shown, while the virus was detected in body fluids for some time after returning to Earth. Despite the fact that in most cases reactivation was asymptomatic, there are fears that during long expeditions into deep space, reactivation of latent pathogens can lead to the development of diseases that are dangerous to the crewmembers health. There is a lot of data about the viral pathogens reactivation in SF, but the reactivation of bacterial agents in cosmonauts has received almost no attention. Due to the complexity of conducting research in space, an important role is played by ground-based analog experiments that simulate the space station conditions. One of the most significant analogues of SF is the long-term Antarctic expedition, which makes it possible to obtain unique information about the effect of isolation, increased mental and physiological stress on the latent pathogens reactivation. Currently, latency is increasingly considered as a symbiotic existence of a pathogen and host, during which the human body acquires additional resistance to certain infectious agents. Thus, an important task of the upcoming research is a comprehensive analysis of the personal immunological status in the SF, establishing its relationship with the latent infections reactivation and developing systems for monitoring, preventing and treating the negative consequences of reactivation.

Keywords: latent infections, reactivation, space flight, Antarctica, herpesviruses, chlamydia, autoimmunity, cytokines.

КОНЦЕПЦИЯ АЛЛОСТАЗА И ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ В КОСМИЧЕСКОМ ПОЛЕТЕ

© 2023 г. В. Б. Русанов¹ *, И. М. Ларина¹, А. М. Носовский¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: vasilyrusanov@gmail.com

Поступила в редакцию 20.03.2023 г.

После доработки 13.07.2023 г.

Принята к публикации 28.07.2023 г.

В данном обзоре представлены литературные источники, подтверждающие ключевые аспекты теории аллостаза и ее взаимоотношения с теорией гомеостаза, а также некоторые нейрофизиологические аспекты аллостатических систем, к которым относится вегетативная регуляция, определяющих взаимоотношения мозга и сердечно-сосудистой системы. Одним из аспектов аллостатической регуляции является вариабельность сердечного ритма, которая отражает состояние пластичных констант организма и их изменения в условиях космического полета.

Ключевые слова: гомеостаз, аллостаз, адаптация, механизмы регуляции, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, космический полет.

DOI: 10.31857/S0131164623600143, **EDN:** DKVPDD

Введенное *W.B. Cannon* в 1929 г. понятие “гомеостаз” [1], описывает способность организма или отдельных его систем сохранять внутренние константы, регулируя функциональные изменения в диапазонах, обусловленных нормой реакции, не выходя за физиологические рамки [2].

Сохранение гомеостаза – это важнейшая особенность живой системы и результат специфического взаимодействия информационно-регуляторных и энергетических процессов, которые обеспечивают поддержание внутренней среды в некотором “идеальном” состоянии за счет гомеостатической регуляции [3, 4]. Пластичность систем гомеостаза генетически детерминирована.

В отличие от гомеостаза, аллостаз (от греч. *allos* – другой, иной и *stasis* – стабильность, состояние) – это поддержание физиологической стабильности путем изменения параметров внутренней среды, за счет соответствующего их приспособления к требованиям окружающей среды. “Стабильность через изменение” – как определили термин “аллостаз” его авторы [5]. Вместе с тем, если внешние влияния, выводящие систему из состояния равновесия, не могут быть устранены, аллостатическое регулирование физиологических процессов осуществляется без их возвращения на предшествующий возмущению уровень [6]. Это описание проявлений аллостаза, вместе с регуляторными контурами, понятийно роднит его с продолжительным стрессовым воздействием, вызы-

вающим отклонение параметров внутренней среды организма.

Аллостаз и фрактальная размерность

В концепции аллостаза делается акцент на гибком процессе адаптации к изменяющимся условиям или стрессовым ситуациям. Такой подход связан с пониманием, что многие биологические законы в природе математически описываются однородными степенными рядами, т.е. имеют вид:

$$f(x) = cx^{\alpha}, \quad (1)$$

где α и c – постоянные величины.

Известно также, что однородные степенные ряды являются самоподобными, а при изучении многих фрактальных кривых с увеличением масштаба ее длина изменяется по степенному закону. Следовательно, степенные ряды удобно использовать для исследования живых систем. Это положение можно проиллюстрировать следующим образом [7]. Длину обычно гладкой линии можно представить в очевидном виде:

$$L(r) = Nr, \quad (2)$$

где N – число отрезков (шагов); r – длина все укрупняющегося шага.

Следовательно, $N = R/r$, где R – расстояние между крайними точками исследуемой линии. При $r \rightarrow 0$ мы получаем обычную евклидову длину

линии $L = L_{\text{евкл}}$. В случае фрактальной кривой Nr обращается в бесконечность при $r \rightarrow 0$, причем это асимптотическое стремление к бесконечности происходит по степенному закону от r . Существует критический показатель $D > 1$, при котором произведение Nr^D остается конечным. Для фрактала с учетом (1) длину линии можно представить в виде:

$$L = Nr^D, \quad (3)$$

где D – фрактальная размерность (по Хаусдорфу).

Выражение (3) эквивалентно следующему выражению:

$$D = \lim(\ln N) / \ln(r^{-1}) \quad (4)$$

при $r \rightarrow 0$.

Это определение размерности по Хаусдорфу, которым удобно пользоваться на практике.

Фрактальная размерность – характеризует переход системы в то или иное состояние. В настоящее время известно, что дробная часть фрактальной размерности является количественной мерой степени хаотичности системы, чем поведение системы хаотичнее, тем дальше дробная часть фрактальной размерности от единицы.

Анализируя фрактальную размерность и то, как на систему воздействуют внешние и внутренние факторы, можно научиться предсказывать поведение системы. И что наиболее важно – диагностировать и предсказывать ее нестабильные состояния. Следовательно, существенным моментом развиваемого нами подхода является поиск критического значения фрактальной размерности, при приближении к которому система теряет устойчивость и переходит в нестабильное состояние и параметры быстро либо возрастают, либо убывают, в зависимости от тенденции.

Особенности аллостатического типа регуляции

При гомеостазе механизм обратной связи направлен на уменьшение изменчивости, возвращение гомеостатического параметра к исходному состоянию и поддержание постоянства в системе. При аллостазе допускается большая изменчивость регулируемого параметра, поскольку это означает, что внутренняя среда способна адаптироваться к различным воздействиям среды. Таким образом, состояние аллостаза способно учитывать вариации (и работать с ними) в динамической открытой биологической системе [8].

Аллостатический тип регуляции, согласно некоторым исследователям, характерен для параметров, имеющих не жесткие, а пластические “константы”, поэтому аллостатическое состояние позволяет организму справляться со специфическими вызовами окружающей среды, сохраняя регуляторный контроль над гомеостатиче-

скими системами, функционирующими в узких физиологических рамках [9].

Гомеостатические системы – это системы, в которых поддерживается строго лимитированный физиологический диапазон изменений центрального показателя (например, постоянство ионного состава крови, осмотическое давление, концентрация глюкозы, количество кислорода и углекислого газа, кислотно-щелочное равновесие), что обеспечивается наличием основной регуляторной петли отрицательной обратной связи. Отклонение от этого диапазона свидетельствует о патологии, прежде всего, в системе поддержания гомеостатической константы.

При аллостатической регуляции нормальные точки покоя ключевых параметров изменяются в соответствии с динамическими биологическими процессами, а изменчивость является здоровым адаптивным механизмом к условиям окружающей среды (например, частота сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление). С этой точки зрения следует предположить, что в системе аллостаза точки покоя регулируются не одним, а множеством контуров регуляции, возможно, сопряженных. Очевидно, представление об аллостазе согласуется с концепциями о сложных динамических, нелинейных физиологических сетях, поддерживающих физиологические системы посредством адаптивной изменчивости [10, 11]. Кроме того, большой вариативный диапазон пластических (аллостатических) “констант” не приводит непосредственно к гибели организма в отличие от стабильного отклонения от “жестких” (гомеостатических) констант [12].

Во многом, нейрофизиологические аспекты и гомеостаза и аллостаза, определяет вегетативная нервная система (ВНС), поскольку она является анатомо-функциональным посредником между высшими интегративными центрами и внутренними органами [13, 14]. Таким образом, регуляторные механизмы, среди которых одно из центральных мест занимает вегетативная регуляция, опосредованная центральными нейронными сетями, определяет способность организма приспособляться и формировать долгосрочные реакции адаптации [15].

Вариабельность сердечного ритма как маркер аллостатической регуляции

Изменение variability сердечного ритма (ВСР) в ответ на действие стрессора является одним из примеров аллостаза. Это, действительно, удачный пример аллостатического состояния пластических параметров и их изменения в меняющихся условиях, к тому же, как считают, ВСР является одним из биологических маркеров аллостаза [16–18]. ВСР количественно определяет ва-

риации *RR* интервала, измеряемые на электрокардиограмме (ЭКГ).

В нормальных условиях ВСП регулируется ВНС за счет парасимпатических или симпатических модулирующих влияний на синоатриальный узел (СА). При этом у человека парасимпатический тонус в СА узле доминирует над симпатическим [19] и ритм сердца формируется сигналами, поступающими к нему по блуждающим нервам (вагусно-сердечная синхронизация) [20].

Кроме того, скорость эфферентных парасимпатических влияний на СА узел выше. Хотя оба звена ВНС влияют на ВСП, считается, что в состоянии покоя парасимпатическая нервная система оказывает преобладающее влияние и более быстрое влияние на ВСП [21], что определяется разницей в числе нейротрансмиттеров, с участием которых осуществляются влияния каждой из ветвей ВНС.

Парасимпатические пути сердца начинаются в двойном ядре продолговатого мозга (дорсальное двигательное ядро блуждающего нерва), проходят через шейные блуждающие нервы рядом с общей сонной артерией, проникают в грудную клетку через средостение и образуют синапс с постганглионарными клетками на поверхности эпикарда или в стенках самого сердца. Эти клетки находятся в непосредственной близости от СА и атриовентрикулярного (АВ) узлов. Правый блуждающий нерв действует преимущественно на СА узел, а левый блуждающий нерв преимущественно АВ. Активация волокон блуждающего нерва приводит к высвобождению ацетилхолина, который действует на мускариновые рецепторы, снижая активность ацетилхолинэстеразы и не требуя вторичных посредников, таких как циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), что позволяет быстро контролировать сердечный ритм.

Симпатические пути начинаются в интермедиолатеральных столбах нижнего шейного и верхнего грудного сегментов спинного мозга, образуют синапсы в звездчатых и средних шейных ганглиях, затем распространяются в камеры сердца через эпикардальное сплетение и окончательно проникают в миокард по ходу коронарных сосудов. Симпатическая активация приводит к высвобождению норадреналина, который действует на β -адренорецепторы и приводит к увеличению активности аденилатциклазы. Эффекты симпатической модуляции проявляются медленнее, поскольку, в отличие от парасимпатической регуляции, она осуществляется через вторичного посредника.

Обе ветви ВНС находятся под контролем центральной вегетативной сети [22, 23]. Центральная вегетативная сеть — реализует двустороннее интегрированное взаимодействие мозга и сердца. Она представляет собой сложную сеть областей ствола

и переднего мозга, которые участвуют как в поддержании вегетативного тонуса, так и в модуляции функций ВНС в ответ на изменение окружающей среды [24]. Центральная вегетативная сеть образована структурами, модулирующими вегетативный баланс, и состоит из взаимосвязанных областей, распределенных по центральной нервной оси, которые связывают ядра ствола мозга, непосредственно регулирующие работу сердца со структурами переднего мозга через петли прямой и обратной связи. Она включает в себя структуры, модулирующие вегетативный баланс: ядра ствола мозга, которые непосредственно регулируют работу сердца, солитарный тракт, гипоталамус и миндалевидное тело, а также области префронтальной коры [25].

Модуляция ВСП “центральной вегетативной сетью” осуществляется путем ее нисходящих влияний на преганглионарные симпатические и парасимпатические нейроны через звездчатые ганглии и блуждающий нерв соответственно [26–28].

Стрессоры разной природы активируют различные области мозга. Физические стрессоры, такие как травма или холод, приводят к активации ствола мозга и областей гипоталамуса. Стрессоры психической природы (страх, осознание ситуации, угрожающей жизни), приводят к преимущественной активации миндалевидного тела и префронтальной коры (отвечающих за эмоции, принятие решений) и гиппокампа (память) [29]. Кроме того, продолжительность стрессора может влиять на то, какой медиатор используется в реакции на стресс. Например, норадреналин, продуцируемый в голубом пятне, переключает обработку информации с фокуса на общее сканирование. Дофамин, выделяемый префронтальной корой, позволяет лучше оценивать риски [30].

Регуляция по типу аллостаза не только включена в реакцию ВНС, но отражает ее динамику, опосредованную сложными нейронными сетями, имеющими представительство в высших отделах мозга, в ответ на висцеральные и сенсорные стимулы, которые достигают головного мозга по восходящим путям ствола мозга и лимбическим путям. Точно так же, как СА узел находится под тормозным контролем блуждающего нерва в головном мозге — существует тоническое торможение миндалевидного тела со стороны префронтальной коры. Миндалевидное тело постоянно оценивает угрозы и осуществляет контроль восприятия страха, но префронтальная кора подавляет это, чтобы предотвратить присутствие постоянного страха. Восприятие стрессора приводит к снятию этого торможения, что позволяет активировать реакцию на стресс [16].

Как только реакция на стресс активирована, в нее включается гормональная ось гипоталамус—гипофиз—надпочечники, являющаяся одним из

базовых путей реализации стресс-реакции, что приводит к секреции кортизола надпочечниками. Этот гормон представляет собой глюкокортикоид, который влияет на многие ткани за счет повсеместного распространения собственных рецепторов. При стрессе он срочно мобилизует пластические ресурсы и энергию. Он изменяет метаболизм глюкозы и жиров, метаболизм костей, реакцию сердечно-сосудистой системы (ССС), “ставит на паузу” иммунную систему, с целью обеспечения приоритетной функции — мобилизация дополнительных ресурсов в ответ на опасные вызовы внешней среды [31].

Таким образом, вегетативная регуляция обеспечивает согласованность в работе любой функциональной системы организма, а также формирование функционального состояния, адекватного виду деятельности.

Невесомость — условие, формирующее аллостатические реакции

Концепция аллостаза расширяет концепцию гомеостаза в объяснении физиологических реакций на стресс [32]. Однако, в отличие от гомеостаза, аллостаз — это процесс адаптации к значительно измененным внешним условиям и удержание параметров внутренней среды на таком уровне, который определяет функционирование системы в условиях, далеких от нормы и сохраняющихся продолжительное время [9, 33, 34]. Невесомость, несомненно, обладает такими характеристиками: значительно отличается от земных условий и в длительном космическом полете (КП) воздействует на организм продолжительное время, поэтому может быть отнесена к экологическим условиям, формирующим аллостатические реакции.

Сложные антигравитационные механизмы в организме животных формировались на протяжении их эволюционного развития после выхода на сушу. Необходимость противодействовать гравитации при движении предопределила развитие у позвоночных мощного скелета и мышечной системы, как следствие увеличения энергетических потребностей организма и возникновения особенных приспособлений в физиологических системах, в том числе в сердечно-сосудистой, к гравитационным нагрузкам [35].

У человека, при нахождении в вертикальном положении, гидростатический компонент кровяного давления при гравитационных нагрузках в пределах 1G создает условия для облегченного движения крови от сердца в сосуды нижней половины тела. Поскольку емкости возможные венозного русла значительно превышают таковые артериального, кровь собственным весом растягивает венозное русло ног и накапливается в

венах в объеме около 500 мл. Следствием наличия гидростатического компонента кровяного давления в вертикальном положении является рефлекторное повышение периферического сосудистого сопротивления, связанное с активными и пассивными реакциями периферических сосудов. Отрицательная инотропная функция сердца в ортостазе, обусловленная “недогрузкой объемом” полностью компенсируются за счет гетерометрической регуляции сердца, когда сила каждого сердечного сокращения определяется величиной венозного притока (закон Франка-Старлинга) и увеличения силы и ЧСС из-за повышения центрального венозного давления (рефлекс Бейнбриджа) [36, 37].

В условиях отсутствия гравитации эти механизмы перестают функционировать. В результате устранился вес крови, неизбежного перераспределения жидких сред, в невесомости происходит гравитационно-обусловленные деформации структур организма, воспринимаемые, в первую очередь, гравирецепторами [38]. Исследования последнего времени выявили первично-гравитационно чувствительные структуры в организме человека — внеклеточный матрикс и сопряженный с ним цитоскелет [39–43].

Гравичувствительность, как свойство определенных структур организма воспринимать силовые линии гравитационного поля, разделяется на первичную и вторичную [40]. В настоящее время описаны молекулярные структуры, обладающие прямой гравичувствительностью. Это внеклеточный матрикс, передающий напряжение своих волокон напрямую в цитоскелет [41, 42]. Анализ путей восприятия, структурами СССР, силовых линий гравитационного поля [43] показывает, что для сосудистой системы их разделение на первичные и вторичные (опосредованные гемодинамикой в сосудах) не правомерно, т.к. клеточные компоненты сосудистой стенки воспринимают пути обоих стимулов напрямую. В этом смысле положение СССР по отношению к реакции на микрогравитацию уникально среди других структур организма. Действительно, эндотелиальные клетки (ЭК), выстилающие внутреннюю поверхность кровеносных сосудов, постоянно подвергаются сдвиговому напряжению, вызванному кровотоком, и циклической деформации, вызванной внутрисосудистым давлением. Исследования показали, что ЭК чувствительны к изменениям этих гемодинамических сил и изменяют свою морфологию и функцию, иногда за счет модификации экспрессии генов. Выяснен механизм эндотелиальной механотрансдукции, с помощью которого ЭК поддерживают циркуляторный гомеостаз [44]. Взаимодействие матричных структур и гладкомышечных клеток сосудистой стенки — это еще один путь прямой механотрансдукции, опосредованный тромбоспондином-1 [45].

Сразу после освобождения от гравитационного поля Земли запускаются процессы приспособления водно-электролитного гомеостаза и его регуляции, с одновременной модификацией функций ССС. Транслокация жидких сред организма, как вдоль продольной оси тела, так и между водными пространствами организма, развивающаяся вследствие устранения гидростатической составляющей давления крови, вызывает изменения в ССС [46–55]. Центральное венозное давление на начальных этапах КП в невесомости снижается [56], что приводит к увеличению трансмурального давления [57, 58]. Это происходит в результате расширения грудной клетки и уменьшения внешней компрессии, обычно создаваемой внутренними органами и мускулатурой вен [55, 59–61]. Во время длительных КП увеличивается ударный объем сердца, снижается ЧСС [61, 62], перестраивается фазовая структура сердечного цикла. Возникает синдром гипердинамии миокарда: фаза изометрического сокращения и расслабления укорачивается, период изгнания и фаза быстрого наполнения левого желудочка уменьшается [63]. Как результат система вегетативной регуляции кровообращения формирует “новую норму”, отличную от земной [64]. И, поскольку, ВСР является не только показателем функции СА узла, но и интегральным показателем висцеральных функций, обеспечивающих адаптацию в КП, вегетативный тонус может служить маркером успешности адаптации в КП [65].

Регуляторные механизмы сердечно-сосудистой системы и аллостаз

Адаптационный процесс ССС в КП достаточно сложен, а его пути, как показали многочисленные исследования, разнообразны. Одной из причин данного положения является то, что невесомость реализует свое действие через регуляторные механизмы разных уровней [66–69]. При этом адаптация зависит от эффективности координации регуляторных механизмов, поскольку жизненно важно, чтобы ССС оставалась полностью функциональной на каждом этапе КП [70–72]. В связи с этим, сформулированное более 50 лет назад, положение о том, что “серечно-сосудистая система — индикатор адаптационных реакций организма” [73] остается основополагающим в исследованиях механизмов вегетативной регуляции ССС в невесомости.

В то же время движение научного поиска вперед необратимо приводит к построению новых гипотез в новых понятийных областях. Приняв в качестве концепции участие аллостатических механизмов в организации процесса адаптации ССС под действием факторов КП, можно получить возможность объяснения собранным фактам. По-видимому, в невесомости признаки аллоста-

тической регуляции выявляются на определенном этапе адаптационного процесса. Поскольку эволюционно сформированные адаптационные стратегии в невесомости и их генетически предопределенные паттерны в системе гомеостаза не эффективны, ее сменяет система аллостаза. Как следствие, невесомость моделирует специфические взаимоотношения внутри регуляторных механизмов, в значительной степени их активируя, что, очевидно, и является признаком аллостаза. Организм стремится к стабилизации функций важнейшей физиологической системы¹ на новом уровне за счет введения в действие новых стратегий адаптации, с измененными параметрами регуляторных систем.

Таким образом, аллостаз — это нормальная физиологическая реакция на стресс, состоящая из периода активности, за которым следует период восстановления, и сложная динамика адаптационных реакций в КП в значительной мере отражает эти тенденции. Характер реакции существенно зависит от индивидуальных особенностей, но не от пред-стрессового состояния, поскольку прямая корреляция между результатами предстартовых исследований и результатами, полученными в полете — отсутствует [74]. Вместе с этим, на каждом этапе полета формируется паттерн управления функциональными резервами организма (мобилизация, активация, саморегуляция), который во многом определяет вероятные реакции космонавта в ответ на нагрузки и направленность адаптационных реакций [75].

Во время пилотируемых полетов на советских орбитальных станциях были получены обширные материалы, показавшие направления деятельности регуляторных механизмов в обеспечении адаптации организма к нетипичным (с точки зрения привычного на Земле) условиям КП. Первые исследования вегетативной регуляции кровообращения в КП были проведены в 1963–1964 гг. во время полетов кораблей “Восток-3”, “Восток-5” и “Восход-1”. Затем подобные исследования проводились практически во всех КП, включая как кратковременные полеты на кораблях “Союз”, так и длительные полеты на орбитальных станциях “Салют” и “Мир” [76–78]. Обобщающие результаты этих исследований подтверждают существенное изменение вегетативного баланса и “работу” регуляторных механизмов в условиях невесомости. Детальный анализ роли отдельных звеньев регуляторного механизма в процессах адаптации к длительной невесомости показывает, что в первые два месяца полета отмечается

¹ Мы отводим сердечно-сосудистой системе эту роль ввиду того, что она является определяющим звеном в ряде т.н. интегративных функций организма: физической работоспособности, ортостатической и вестибуловегетативной устойчивости, терморегуляции и др.

усиление парасимпатического тонуса. Однако к 6-му месяцу полета отчетливо выявляется смещение вегетативного баланса в сторону роста тонуса симпатической системы [79].

При анализе динамики вегетативной регуляции ССС в 438-суточном полете на станции “Мир” были установлены следующие изменения адаптационных реакций ССС. Во-первых, ультрадианные ритмы в ночное время отражали активацию подкорковых сердечно-сосудистых центров и высших уровней вегетативной регуляции через 8–9 мес. после старта. Затем, уменьшение ЧСС в связи с увеличением сократительной способности сердца в течение последних нескольких месяцев пребывания в невесомости. В-третьих, увеличение вовлеченности вазомоторного центра в механизмы вегетативной регуляции [80, 81]. Авторы постулировали активацию центральных уровней регуляции кровообращения, о чем свидетельствует наличие около 90-минутных (ультрадианных) ритмов в ночное время.

На протяжении длительного воздействия невесомости сохранение устойчивого состояния ССС, отвечающего измененным физическим параметрам окружающей среды, обеспечивается ценой высокой активности механизмов вегетативной регуляции. В зависимости от индивидуально-присущего типа вегетативной регуляции (ваго-, нормо- или симпатотонического) у членов экипажей Международной космической станции (МКС) в ходе длительного полета наблюдались различные адаптационные реакции, такие как рост активности симпатического или парасимпатического звена, рост активности симпатического сосудистого центра, активация энерго-метаболического звена регуляции или высших вегетативных центров [75, 82].

Накопленный материал оценки состояния вегетативной регуляции кровообращения членов экипажей МКС, позволил констатировать, что адаптация организма к условиям длительного КП проходит на грани нормы и патологии в зоне донозологических состояний [83, 84].

В то же время, в отдельных исследованиях было показано, что 6-месячные КП приводят к улучшению параметром ВСР, отражая хорошее здоровье, и несут признаки замедления старения [85]. Эта же группа исследователей отмечала, что в невесомости усиливался циркадный ритм ЧСС, улучшалось качество сна и усиливался парасимпатический тонус ночью, что, возможно, и вызывало антивозрастной эффект [86]. Такие эффекты, по нашему мнению, могут быть связаны с освоением системами организма новых областей эффективной и оптимальной по уровню затрат аллостатической регуляции, которая поддерживает динамическую устойчивость организма и повышает его резистентность к неблагоприятным

факторам КП. Этот же вывод делают и другие исследователи [87].

Стабильное состояние организма на измененном новом уровне удерживается за счет аллостатических корректировок. Они имеют свою цену – аллостатическую нагрузку, имеющую следствием долгосрочный “износ” [6]. Многие примеры аллостатической нагрузки связаны с последствиями повторяющихся эпизодов стресса или хронической продолжительности стресса, в которых ключевую роль, как полагают, играет активация нейроэндокринных функций мозга [88].

Как показывает накопленный массив экспериментальных данных, ССС быстро и обратимо адаптируется к условиям КП на низкой околоземной орбите длительностью до года. Во многом это связано с ее функциональным значением для поддержания основных гомеостатических параметров организма [89].

Данными, подтверждающими предположение о перераспределении адаптационных ресурсов в КП в пользу поддержания, в первую очередь, вегетативных рефлексов системы кровообращения, могут быть недавние исследования с использованием нейровизуализации и геномики. Исследования морфологических изменений в мозге после КП показывают микроструктурные изменения в сенсомоторных путях, включая тракты, соединяющие мозжечок, внутри мозолистого тела, нижнего лобно-затылочного и дугообразного пучка. Эти изменения могут отражать различные источники воздействия КП на мозг, включая эффекты перераспределения объемов жидкостных сред и его структурные изменения [90]. На этот, ранее неизвестный риск, во время длительного КП указывают и исследования белковых неврологических маркеров. После КП в крови у космонавтов увеличивается концентрация белков, свидетельствующих об активации нейродегенеративных процессов: тонкого полипептидного нейрофиламента (*NEFL*), глиального фибриллярного кислого белка (*GFAP*), общего τ -белка и β -амилоида. Изменения в содержании этих белков в крови коррелируют между собой, указывая на общий источник поступления в кровь [91].

Возможно, что адаптационные потребности, создаваемые экологическими, техногенными, физиологическими и психологическими факторами стресса, связанными с нахождением в изолированной, ограниченной и экстремальной среде модулей космической станции, могут перераспределять ресурсы организма, направляя их на поддержание жизненно важных гомеостатических функций за счет снижения когнитивных.

В годовом КП при изучении образцов венозной крови по программе исследования близнецов были получены данные об увеличении длины теломер [92].

Замедление процесса старения, связанное с увеличением длины теломер [93], может служить возможным объяснением кардиопротекторного эффекта, что, вероятно, связано с повышением активности мозговых сетей в КП, контролирующей функции сердца [94].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Совокупность факторов КП требует от организма человека модификации систем регуляции для поддержания гомеостаза, при этом пластичность вегетативных регуляторных механизмов во многом обуславливает стратегию адаптации [95, 96]. Новая гемодинамическая ситуация в условиях невесомости требует перенастройки работы механизмов вегетативной регуляции кровообращения, а также и перестройки взаимоотношений между ее компонентами в сетевой организации интегративной адаптационной реакции организма [97]. Это сложное комплексное воздействие приводит к тому, что в процесс адаптации вовлекаются все уровни управления физиологическими функциями организма, что, в итоге, обеспечивает необходимую координацию различных систем и процессов в рамках единой цели — предоставления организму преимуществ в выживании [82, 84].

Организацию таких взаимодействий объясняет концепция аллостаза. Динамические компоненты адаптационных механизмов, к которым относится система вегетативной регуляции, обеспечивают широкий спектр приспособительных реакций в условиях КП, нетипичных для организма человека на Земле, при сохранении жестких гомеостатических констант в пределах, обеспечивающих генетически-обусловленное функционирование физиологических систем организма в невесомости. Можно говорить о том, что аллостаз, включая в себя, на определенной стадии процесса адаптации, гомеостаз, поддерживает его адаптационный потенциал. Объяснение эффектов микрогравитации в ССС с позиций концепций аллостаза и гомеостаза помогает понять реализацию стратегии по минимизации или предотвращению последствий хронического стресса, индуцированного условиями КП. Кроме того, теория аллостаза не противоречит представлениям о целостности организма, его пространственно-временной определенности и многофакторности взаимодействия с окружающей средой, основанной на концепции холизма [98] и является в определенной степени одним из ее основополагающих принципов.

С интегративно-физиологической точки зрения полагают, что аллостаз должен включать такие механизмы эффективной регуляции, которые требуют предвидения потребностей и подготовки к их удовлетворению до того, как они возникнут. В таком случае он проявляется адаптацией уста-

вок² в ответ на изменения внутренних и внешних запросов и их ожидание [6]. В парадигме системной физиологии аллостатическая регуляция проявляется сдвигами во входных и выходных отношениях [99]. Такие взгляды и трактовки отсылают нас к кибернетике и синергетике живых систем.

Предложение новых концепций, выход к новым понятийным областям в космической физиологии в настоящее время востребованы, но невозможны без учета достижений системной биологии, основанных на постгеномных технологиях. Знания, которые приносят протеомика, геномика, и другие многочисленные ОМИКи, буквально взламывают старые схемы об иерархической организации функций в организме, о последовательности включения контуров регуляции в процессе адаптации. Факты, подтверждающие одновременно идущие, на разных уровнях управляющих систем, процессы адаптации, находили и раньше [39]. Основная трудность адекватного восприятия таких фактов состоит в том, что мы приравниваем “выявление” эффекта и “осуществление” реакции. Другими словами, регистрируем феномены адаптационных процессов позднее, чем они начинаются. Начинаются же они, как показывают данные молекулярной биологии, с тотальной одновременной подгонки всех цепей молекулярных взаимодействий. Вначале — чтобы, несмотря на вызов внешней среды, сохранять, сколько это будет возможно, гомеостатические константы внутренней среды (которая, однако, является для клеток внешней). Но затем, подгонка уставок, требующая значительно более длительного времени, происходит на основе поиска информационно эффективной и оптимальной по уровню пластических и энергетических затрат стратегии, с применением не только эпигенетических, но и генетических механизмов.

Финансирование работы. Обзор подготовлен в рамках базовых тем РАН 64.1 и 65.3. на 2013—2023 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cannon W.B. Organization for physiological homeostasis // *Physiol. Rev.* 1929. V. 9. № 3. P. 399.
2. Asarian L., Gloy V., Geary N. Homeostasis / *Encyclopedia of Human Behavior*. Academic Press, USA, 2012. P. 324.
3. Cannon W.B. *The Wisdom of the Body*. W.W. Norton, New York, 1932. 340 p.
4. Goldstein D.S. How does homeostasis happen? *Integrative physiological, systems biological, and evolutionary*

² В кибернетике и теории управления, уставка (*set point*) — это целевое значение для существенной переменной системы. Отклонение такой переменной от заданного значения является основанием для регулирования с контролем ошибок с использованием отрицательной обратной связи.

- perspectives // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. V. 316. № 4. P. R301.
5. *Sterling P., Eyer J.* Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology / *Handbook of life stress, cognition and health* // Eds. Fisher S., Reason J. New York: John Wiley & Sons, 1988. P. 629.
 6. *Sterling P.* Allostasis: A model of predictive regulation // *Physiol. Behav.* V. 106. № 1. P. 5.
 7. *Носовский А.М., Ларина И.М., Григорьев А.И.* Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки параметров гомеостаза организма человека // *Технологии живых систем.* 2009. Т. 6. № 5. С. 33.
 8. *Carlson E.D., Chamberlain R.M.* Allostatic load and health disparities: a theoretical orientation // *Res. Nurs. Health.* 2005. V. 28. № 4. P. 306.
 9. *McEwen B.S., Wingfield J.C.* The concept of allostasis in biology and biomedicine // *Horm. Behav.* 2003. V. 43. № 1. P. 2.
 10. *Goldberger A.L., Peng C.K., Lipsitz L.A.* What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease? // *Neurobiol. Aging.* 2002. V. 23. № 1. P. 23.
 11. *Plsek P.* Redesigning healthcare with insights from the science of complex adaptive systems / *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st Century.* National Academy Press Washington, D.C., 2001. P. 309.
 12. *McEwen B.S.* Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging // *Metabolism.* 2003. V. 52. № 10. Suppl 2. P. 10.
 13. *Damasio A.* *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: Putnam, 2005. 312 p.
 14. *Jänig W.* *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System / Neurobiology of Homeostasis.* Cambridge University Press, New York, 2006. 610 p.
 15. *Thayer J.F., Ahs F., Fredrickson M. et al.* A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. V. 36. № 2. P. 747.
 16. *Thayer J.F., Sternberg E.* Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006. V. 1088. P. 361.
 17. *Viljoen M., Claassen N.* Allostatic load and heart rate variability as health risk indicators // *Afr. Health Sci.* 2017. V. 17. № 2. P. 428.
 18. *Corrigan S.L., Roberts S., Warmington S. et al.* Monitoring stress and allostatic load in first responders and tactical operators using heart rate variability: a systematic review // *BMC Public Health.* 2021. V. 21. № 1. P. 1701.
 19. *Jose A.D., Collison D.* The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man // *Cardiovasc. Res.* 1970. V. 4. № 2. P. 160.
 20. *Покровский В.М.* Формирование ритма сердца в организме человека и животных. Краснодар: Издательство Кубань-Книга, 2007. 144 с.
 21. *Berntson G.G., Bigger J.T., Jr., Eckberg D.L. et al.* Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats // *Psychophysiology.* 1997. V. 34. № 6. P. 623.
 22. *Benarroch E.E.* The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective // *Mayo Clin. Proc.* 1993. V. 68. № 10. P. 988.
 23. *Smit R., Thayer J.F., Khals S.S., Lane R.D.* The hierarchical basis of neurovisceral integration // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 75. P. 274.
 24. *Sklerov M., Dayan E., Browne N.* Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications // *Clin. Auton. Res.* 2019. V. 29. № 6. P. 555.
 25. *Shouman K., Benarroch E.E.* *Central Autonomic Network / Autonomic Nervous System and Sleep.* Springer, 2021. P. 9.
 26. *Saper C.B.* The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation // *Annu. Rev. Neurosci.* 2002. V. 25. P. 433.
 27. *Thayer J.F., Sollers J.J., Labiner D.M. et al.* Age-related differences in prefrontal control of heart rate in humans: a pharmacological blockade study // *Int. J. Psychophysiol.* 2009. V. 72. № 1. P. 81.
 28. *Palma J.A., Benarroch E.E.* Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations // *Neurology.* 2014. V. 83. № 3. P. 261.
 29. *McEwen B.S., Nasca C., Gray J.D.* Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* 2016. V. 41. № 1. P. 3.
 30. *Joëls M., Baram T.Z.* The neuro-symphony of stress // *Nat. Rev. Neurosci.* 2009. V. 10. № 6. P. 459.
 31. *De Kloet E.R., Joëls M., Holsboer F.* Stress and the brain: from adaptation to disease // *Nat. Rev. Neurosci.* 2005. V. 6. № 6. P. 463.
 32. *Karlamangla A.S., Singer B.H., McEwen B.S. et al.* Allostatic load as a predictor of functional decline. MacArthur studies of successful aging // *J. Clin. Epidemiol.* 2002. V. 55. № 7. P. 696.
 33. *McEwen B.S.* Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process // *Neurobiol. Aging.* 2002. V. 23. № 5. P. 921.
 34. *Arminjon M.* Birth of the Allostatic Model: From Cannon's Biocracy to Critical Physiology // *J. Hist. Biol.* 2016. V. 49. № 2. P. 397.
 35. *Виноградова О.Л., Томиловская Е.С., Козловская И.Б.* Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2020. Т. 54. № 6. С. 5.
 36. *Gauer O.H., Thorn H.L.* Postural changes in the circulation / *Handbook of Physiology. Sec. 2, Circulation.* Williams & Wilkins, Baltimore, 1965. V. 3. P. 2409.
 37. *Осадчий Л.И.* Положение тела и регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1982. 144 с.
 38. *Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д.* Медицинские исследования по программе длительных пилотируемых полетов на орбитальном комплексе "Салют-7" "Союз-Т" // *Космич. биол. и авиакосм. мед.* 1990. Т. 24. № 2. С. 9.
 39. *Buravkova L., Larina I., Andreeva E., Grigoriev A.* Microgravity Effects on the Matrisome // *Cells.* 2021. V. 10. № 9. P. 2226.

40. *Iatridis J.C., MacLean J.J., Roughley P.J., Alini M.* Effects of mechanical loading on intervertebral disc metabolism in vivo // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. V. 88. № 2. P. 41.
41. *Swaminathan V., Gloerich M.* Decoding mechanical cues by molecular mechanotransduction // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2021. V. 72. P. 72.
42. *Mrkonjic S., Destaing O., Albiges-Rizo C.* Mechano-transduction pulls the strings of matrix degradation at invadosome // *Matrix Biol.* 2017. V. 57–58. P. 190.
43. *Yamashiro Y., Yanagisawa H.* The molecular mechanism of mechanotransduction in vascular homeostasis and disease // *Clin. Sci. (Lond).* 2020. V. 134. № 17. P. 2399.
44. *Ando J., Yamamoto K.* Hemodynamic forces, endothelial mechanotransduction, and vascular diseases // *Magn. Reson. Med. Sci.* 2022. V. 21. № 2. P. 258.
45. *Davis M.J., Earley S., Li Y.S., Chien S.* Vascular mechanotransduction // *Physiol. Rev.* 2023 V. 103. № 2. P. 1247.
46. *Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В.* Водно-солевой гомеостаз и невесомость // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1980. Т. 14. № 5. С. 3.
47. *Григорьев А.И., Ларина И.М., Носков В.Б.* Влияние космических полетов на состояние и регуляцию водно-электролитного обмена // *Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.* 2006. Т. 92. № 1. С. 5. *Grigor'ev A.I., Larina I.M., Noskov V.B.* [The influence of space flights on water-electrolytes turnover and its regulation] // *Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova.* 2006. V. 92. № 1. P. 5.
48. *Носков В.Б.* Состояние водно-солевого обмена. Послеполетные клинико-физиологические исследования. Орбитальная станция “Мир”. М.: Аникосм, 2001. С. 599.
49. *Носков В.Б.* Перераспределение жидких сред организма в условиях невесомости и моделирующих ее воздействий // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2011. Т. 45. № 1. С. 17.
50. *Носков В.Б.* Адаптация водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета и при его имитации // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 5. С. 119. *Noskov V.B.* Adaptation of the water-electrolyte metabolism to space flight and at its imitation // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 5. P. 551.
51. *Hargens A.R., Richardson S.* Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009. V. 169. № 1. P. 30.
52. *Hughson R.L., Helm A., Durante M.* Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. V. 15. № 3. P. 167.
53. *Petersen L.G., Damgaard M., Petersen J.C., Norsk P.* Mechanisms of increase in cardiac output during acute weightlessness in humans // *J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 2. P. 407.
54. *Tank J., Jordan J.* Mighty hearts in space // *J. Physiol.* 2015. V. 593. № 3. P. 485.
55. *Aubert A.E., Larina I., Momken I. et al.* Towards human exploration of space: the THESEUS review series on cardiovascular, respiratory, and renal research priorities // *NPJ Microgravity.* 2016. V. 2. P. 16031.
56. *Баранов В.М., Доница Ж.А.* Моделирование соотношений биомеханики дыхания и гемодинамики в условиях нормальной гравитации и в невесомости // *Ульяновск. мед.-биол. журн.* 2015. № 1. С. 144.
57. *Buckey J.C., Gaffney F.A., Lane L.D. et al.* Central venous pressure in space // *N. Engl. J. Med.* 1993. V. 328. № 2. P. 1853.
58. *Norsk P.* Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: Surprises, paradoxes and implications for deep space missions // *Acta Physiol.* 2020. V. 228. № 3. P. e13434.
59. *Estenne M., Gorini M., Van Muylem A. et al.* Rib cage shape and motion in microgravity // *J. Appl. Physiol.* 1992. V. 73. № 3. P. 946.
60. *Buckey J.C., Gaffney F.A., Lane L.D. et al.* Central venous pressure in space // *J. Appl. Physiol.* 1996. V. 81. № 1. P. 19.
61. *Hughson R.L.* Recent findings in cardiovascular physiology with space travel // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2009. V. 169. Suppl 1. P. 38.
62. *Hughson R.L., Helm A., Durante M.* Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.* 2018. V. 15. № 3. P. 167.
63. *Григорьев А.И., Егоров А.Д.* Теория и практика медицинского контроля в длительных полетах // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1997. Т. 31. № 1. С. 14.
64. *Григорьев А.И., Баевский Р.М.* Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине / Серия: Здоровье и космос. М.: Слово, 2001. 93 с.
65. *Григорьев А.И., Баевский Р.М.* Концепция здоровья и космическая медицина. М.: Слово, 2007. 207 с.
66. *Crucian B., Stowe R.P., Mehta S. et al.* Alterations in adaptive immunity persist during long-duration space-flight // *NPJ Microgravity.* 2015. V. 1. P. 15013.
67. *Van Ombergen A., Laureys S., Sunaert S. et al.* Space-flight-induced neuroplasticity in humans as measured by MRI: what do we know so far? // *NPJ Microgravity.* 2017. V. 3. P. 2.
68. *Roberts D.R., Albrecht M.H., Collins H.R. et al.* Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated by MRI // *N. Engl. J. Med.* 2017. V. 377. № 18. P. 1746.
69. *Fomina E.V., Lysova N.Y., Kukoba T.B. et al.* One-Year Mission on ISS Is a Step Towards Interplanetary Missions // *Aerosp. Med. Hum. Perform.* 2017. V. 88. № 12. P. 1094.
70. *Григорьев А.И., Егоров А.Д.* Регуляция сердечно-сосудистой системы человека в условиях микрогравитации // *Вестник РАМН.* 2002. № 6. С. 52.
71. *Gundel A., Drescher J., Spatenko Y.A., Polyakov V.V.* Changes in basal heart rate in spaceflights up to 438 days // *Aviat. Space Environ. Med.* 2002. V. 73. № 1. P. 17.
72. *Vandepuit S., Widjaja D., Aubert A.E., van Huffel S.* Adaptation of autonomic heart rate regulation in astronauts after spaceflight // *Med. Sci. Monit.* 2013. V. 19. P. 9.

73. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Газенко О.Г. Космическая кардиология. Л.: Медицина, 1967. 193 с.
74. Baevsky R.M., Funtova I.I., Luchitskaya E.S., Chernikova A.G. The effects of long-term microgravity on autonomic regulation of blood circulation in crewmembers of the International Space Station // *Cardiometry*. 2014. № 5. P. 35.
75. Баевский Р.М. Современные проблемы космической кардиологии // *Авиакосм. и эколог. мед.* 2008. Т. 42. № 6. С. 19.
76. Баевский Р.М., Никулина Г.А. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ вариабельности сердечного ритма // *Вестник аритмологии*. 2000. № 16. С. 6.
Baevsky R.M., Nikulina G.A. [Holter monitoring in space medicine: analysis of heart rate variability] // *Vestnik Aritmologii [Journal of Arrhythmology]*. 2000. № 16. P. 6.
77. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине // *Физиология человека*. 2002. Т. 28. № 2. С. 70.
Baevskii R.M. Analysis of Heart Rate Variability in Space Medicine // *Human Physiology*. 2002. V. 28. № 2. P. 202.
78. Баевский Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине // *Успехи физиологических наук*. 2006. Т. 37. № 3. С. 42.
79. Баевский Р.М., Фунтова И.И., Gharib C., Fortrat J.-O. Комплексное исследование вегетативной регуляции артериального давления и сердечного ритма человека при длительном действии невесомости / Орбитальная станция "Мир": Медико-биологические эксперименты. М.: ИМБП, 2001. Т. 2. С. 541.
80. Баевский Р.М., Поляков В.В., Мозер М. и др. Адаптация системы кровообращения к условиям длительной невесомости: баллистокardiографические исследования во время 14-месячного космического полета // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1998. Т. 32. № 3. С. 23.
81. Baevsky R.M., Moser M., Nikulina G.A. et al. Autonomic regulation of circulation and cardiac contractility during a 14-month space flight // *Acta Astronaut.* 1998. V. 42. № 1–8. P. 159.
82. Baevsky R.M., Baranov V.M., Funtova I.I. et al. Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station // *J. Appl. Physiol.* 2007. V. 103. № 1. P. 156.
83. Baevsky R.M., Funtova I.I., Diedrich A. et al. Autonomic function testing aboard the ISS using "Pneumocard" // *Acta Astronaut.* 2009. V. 65. P. 930.
84. Баевский Р.М., Лучицкая Е.С., Фунтова И.И., Черникова А.Г. Исследования вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического полета // *Физиология человека*. 2013. Т. 39. № 5. С. 42.
Baevskii R.M., Luchitskaya E.S., Funtova I.I., Chernikova A.G. Study of the autonomic regulation of blood circulation during a long-term space flight // *Human Physiology*. 2013. V. 39. № 5. P. 486.
85. Otsuka K., Cornelissen G., Kubo Y. et al. Anti-aging effects of long-term space missions, estimated by heart rate variability // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. № 1. P. 8995.
86. Otsuka K., Cornelissen G., Furukawa S. et al. Astronauts well-being and possibly anti-aging improved during long-duration spaceflight // *Sci. Rep.* 2021. V. 11. № 1. P. 14907.
87. Li G., He H. Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework // *Med. Hypotheses*. 2009. V. 72. № 5. P. 527.
88. McEwen B. Stress, definition and concepts of Encyclopedia of Stress / Ed. Fink G. Academic Press. San Diego, CA, 2000. V. 3. P. 508.
89. Sy M.R., Keefe J.A., Sutton J.P., Wehrens X.H.T. Cardiac function, structural, and electrical remodeling by microgravity exposure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2023. V. 324. № 1. P. H1.
90. Doroshin A., Jillings S., Jeurissen B. et al. Brain Connectometry Changes in Space Travelers After Long-Duration Spaceflight // *Front. Neural Circuits*. 2022. V. 16. P. 815838.
91. Zu Eulenburg P., Buchheim J., Ashton N.J. et al. Changes in Blood Biomarkers of Brain Injury and Degeneration Following Long-Duration Spaceflight // *JAMA Neurol.* 2021. V. 78. № 12. P. 1525.
92. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J. et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight // *Science*. 2019. V. 364. № 6436. P. eaau8650.
93. Tzanetakou I.P., Katsilambros N.L., Benetos A. et al. "Is obesity linked to aging?": adipose tissue and the role of telomeres // *Ageing Res. Rev.* 2012. V. 11. № 2. P. 220.
94. Otsuka K., Cornelissen G., Furukawa S. et al. Unconscious mind activates central cardiovascular network and promotes adaptation to microgravity possibly anti-aging during 1-year-long spaceflight // *Sci. Rep.* 2022. V. 12. № 1. P. 11862.
95. Егоров А.Д. Квалификация реакций организма человека, развивающихся в условиях микрогравитации // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1996. Т. 30. № 4. С. 14.
96. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Механизмы формирования гомеостаза при длительном пребывании в условиях микрогравитации // *Авиакосм. и эколог. мед.* 1998. Т. 32. № 6. С. 20.
97. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 220 с.
98. Ларина И.М., Носовский А.М., Русанов В.Б. Холизм и редукционизм в физиологии // *Физиология человека*. 2022. Т. 48. № 3. С. 127.
Larina I.M., Nosovsky F.M., Rusanov V.B. Holism and reductionism in physiology // *Human Physiology*. 2022. V. 48. № 3. P. 346.
99. Acevedo A., Androulakis I.P. Allostatic breakdown of cascading homeostat systems: A computational approach // *Heliyon*. 2017. V. 3. № 7. P. e00355.

The Concept of Allostasis and Autonomic Regulation in Space Flight

V. B. Rusanov^{a, *}, I. M. Larina^a, A. M. Nosovsky^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: vasilyrusanov@gmail.com*

The review presents literature sources confirming the key aspects of the theory of allostasis and its relationship with the theory of homeostasis, as well as some neurophysiological aspects of allostatic systems, include autonomic regulation, which determine the relationship between the brain and the cardiovascular system. One of the aspects of allostatic regulation is heart rate variability, which reflects the state of the body's plastic constants and their changes under space flight conditions.

Keywords: homeostasis, allostasis, adaptation, regulatory mechanisms, autonomic nervous system, heart rate variability, space flight.

УДК 612.115+613.6

РИСК ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ И МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГЕМОСТАЗА У ДАЙВЕРОВ ПОСЛЕ ПОГРУЖЕНИЙ

© 2023 г. Д. С. Кузичкин¹, А. А. Маркин¹, *, О. А. Журавлева¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: andre_markine@mail.ru

Поступила в редакцию 17.01.2023 г.

После доработки 23.05.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

В данном обзоре рассмотрены риски возникновения декомпрессионной болезни и ее осложнений у профессиональных водолазов и дайверов при различных способах погружения в реальных и моделируемых условиях. Обсуждается патогенез нарушений системы плазменного и сосудистого гемостаза при воздействии на организм факторов внешней среды при различных видах и типах погружений. Обобщение результатов исследований показало, что механизмы активации тромбообразования при данном воздействии являются комплексными и обусловлены опосредованной микропузырьками активацией тромбоцитов, а также развитием эндотелиальной дисфункции, оксидативного и психофизиологического стресса. Исследование параметров гемостаза у профессиональных водолазов и дайверов-любителей может быть одним из основных способов оценки риска ее развития. Рассмотренные средства профилактики тромбообразования при погружениях и декомпрессии, согласно результатам, включенных в обзор работ, являются достаточно эффективными.

Ключевые слова: морская медицина, водолазы, декомпрессионная болезнь, гемостаз, профилактика.

DOI: 10.31857/S0131164623700406, **EDN:** DLSNIP

Водолазные работы являются неотъемлемой частью различных сфер человеческой деятельности. Учитывая особенности среды и глубины погружения, при дайвинге на организм человека действует комплекс неблагоприятных факторов, которые могут стать причиной возникновения заболеваний, связанных с нарушением регуляции агрегатного состояния крови, и развития осложнений, ведущих к инвалидности или смерти.

Дайвинг выполняется тремя принципиально разными способами: погружением с задержкой дыхания, с дыхательным аппаратом или погружением с насыщением. Последний из указанных способов используется для глубоководных, многодневных погружений только профессиональными водолазами [1].

Наиболее распространенными причинами смерти дайверов являются утопление (60%) и баротравма легких [2]. Однако существует и ряд других рисков, включая токсическое воздействие гипербарических газов, гипотермию, образование пузырьков азота в тканях при декомпрессии. Считается, что образование пузырьков является важнейшей предпосылкой развития декомпрессионной болезни (ДКБ). Возникающие симптомы могут быть легкими, такими, как боль в суставах, парестезии, временное ухудшение слуха, так

и значительными, в тяжелых случаях приводящими к летальному исходу [3]. Ряд обзорных статей посвящен патофизиологии ДКБ [1–15]. Однако большей массив имеющихся в литературе сведений об изменениях в системе гемостаза под воздействием факторов подводного плавания (погружения), о роли факторов, приводящих к данным изменениям, а также об эффективности средств профилактики неблагоприятных изменений в системе гемостаза недостаточно систематизирован. Целью данного обзора является систематизация данных по влиянию условий внешней среды на гемостаз у дайверов.

Задачи обзора – оценить зависимость активации гемостаза от глубины, длительности погружения; от используемой дыхательной смеси (преимущественно от парциального давления кислорода), от степени образования пузырьков азота, а также рассмотреть эффективность средств профилактики неблагоприятных изменений в системе гемостаза.

В настоящей работе рассматриваются результаты исследований различных авторов, затрагивающие проблему функционирования системы гемостаза при погружениях с задержкой дыхания, с дыхательным аппаратом, при погружениях с насыщением, а также при использовании некото-

рых средств профилактики неблагоприятных эффектов факторов погружения.

Погружения могут сопровождаться возникновением патологических изменений гемостаза, однако в литературе описания таких случаев единичны. Зафиксированы случаи мезентериального венозного тромбоза у дайверов после погружения с задержкой дыхания на глубину 30 м [16] и в холодную воду с дыхательным аппаратом на глубину 12–15 м на 160 мин [17]. Также описан случай развития портального и мезентериального венозного тромбоза у профессионального водолаза после серии из четырех одночасовых погружений на глубину 13.7 м с дыхательным аппаратом [18]. Патологические изменения могут возникать из-за нарушений режима погружений и декомпрессии, в то время как при клинических обследованиях изменения гемостаза наиболее выражены именно при неврологической форме ДКБ, которая включает проявление неврологических симптомов: онемение, парестезию или искаженное восприятие, нарушения координации движений и проблемы с контролем мочевого пузыря, паралич, изменения психического состояния, такие как дезориентация или неспособность сконцентрировать внимание [19, 20].

Исследования после погружений

Влияние глубины погружения и образования пузырьков азота на систему гемостаза. После 30-минутных погружений десяти дайверов-любителей в морскую воду на глубину 9 м, а десяти других — на глубину 18 м, *L. Bolboli et al.* [21] было обнаружено, что через час после всплытия среднее количество тромбоцитов достоверно снижалось в обеих группах, а протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) укорачивались. При этом концентрация фибриногена статистически значимо повышалась в обеих группах, а активность тканевого активатора плазминогена (t-РА) увеличивалась только у ныряльщиков, погружавшихся на глубину 18 м. Также после погружения на глубину 18 м количество тромбоцитов было ниже, протромбиновое время короче, а активность фибриногена и t-РА выше, чем при погружении на глубину 9 м. Интересным является эффект повышения уровня фибриногена, хотя в отдельных нижеописанных исследованиях наблюдается его относительное снижение сразу или через 15 мин после всплытия, что связывают с усиленным потреблением в результате активации фибринообразования. В данном случае взятие крови проводили спустя час после всплытия, что, по-видимому, достаточно для повышения уровня его синтеза в печени, так как фибриноген является положительным реактантом острой фазы.

В эксперименте *J.M. Pontier et al.* [22] с погружением 30 водолазов в морскую воду на глубину 30 м в течение 30 мин обнаружили, что существует прямая корреляция между степенью образования пузырьков по шкале *The Kissman Integrated Severity Score (KISS)* после декомпрессии и относительным снижением количества тромбоцитов через час после воздействия. Однако в данном исследовании не обнаружено статистически значимого снижения уровня тромбоцитов относительно фонового уровня (248 ± 46 до $240 \pm 48 \times 10^9/\text{л}$).

K. Lambrechts et al. [23] у 26 дайверов через 90 мин после погружения в морскую воду на глубину 30 м на 30 мин со сжатым воздухом обнаружили повышенные уровни тромбина на 40%, и тромбоцитарных микрочастиц почти на 150%, относительно фона. При проведении профилактического сеанса вибрации всего тела за 30 мин до погружения данные показатели после дайвинга значимо не менялись. Авторы предположили, что активация тромбоцитов и образование прокоагулянтных микрочастиц связаны с образованием пузырьков.

J.M. Pontier et al. [24] у 10 дайверов после погружений с аквалангом на глубину 30 м в течение 30 мин выявили снижение числа тромбоцитов с 232 ± 35 до $201 \pm 34 \times 10^9/\text{л}$, и увеличение количества тромбоцитарных микрочастиц по аннексину V с 2119 ± 194 до 2307 ± 157 нг мкл⁻¹; по CD41 — с 2026 ± 274 до 2245 ± 207 нг мкл⁻¹. Кроме того, авторы обнаружили корреляционную связь данных показателей со степенью образования газовых пузырьков. Высвобождение частиц может отражать интенсивность активации процесса агрегации тромбоцитов, вызванного пузырьками.

Начальное действие пузырьков газа носит механический характер, они могут вызвать окклюзию кровотока, обструкцию сосудов, повреждение сосудистого эндотелия, повышение капиллярной проницаемости [25]. Вторичные эффекты могут включать активацию системы комплемента, развитие эндотелиальной дисфункции [26], усиление агрегации эритроцитов и тромбоцитов, денатурацию белков, активацию коагуляционных процессов вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания [2].

Образующиеся в ходе декомпрессии газовые пузырьки способны активировать тромбоциты [9]. Однако микропузырьки вызывают активацию тромбоцитов с помощью уникального механизма, который не требует участия фосфолипазы C, являющейся ключевым ферментом при активации тромбоцитов другими физиологическими агонистами [27]. Циркулирующие белки могут адсорбироваться на поверхности пузырьков за счет простых гидрофобных взаимодействий, об-

разуя белковый слой, что приводит к разворачиванию третичной структуры и в конечном итоге делает возможным биологическое взаимодействие пузырька с эндотелием [28]. Внутрисосудистые пузырьки повреждают как поверхностно-активный слой просвета кровеносных сосудов, так и эндотелиальные клетки. Это нарушает целостность сосудов и способствует эндотелиальной дисфункции. Пузырьки также взаимодействуют с форменными элементами крови и белками плазмы. Они могут вызывать не только агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, но и высвобождение цитокинов и усиливать активацию системы комплемента, кинина, фибринолиз и коагуляцию [1], что подтверждается исследованием *L. Bolboli et al.* [21].

Таким образом, в ряду вышеуказанных исследований прослеживается зависимость степени снижения уровня тромбоцитов от интенсивности образования пузырьков азота в кровеносных сосудах. Во всех 4-х исследованиях время погружения составляло 30 мин.

В одном исследовании [21] выявлена связь снижения уровня тромбоцитов с глубиной погружения. Однако результаты анализа динамики уровня тромбоцитов и тромбоцитарных микрочастиц в других работах [22–24] весьма различны. Во всех указанных случаях снижение уровня тромбоцитов является умеренным, их уровень не снижается ниже $180 \times 10^9/\text{л}$, что указывает на отсутствие тромбоцитопений после погружений на вышеуказанные глубины.

Влияние типа погружения и состава дыхательной смеси. Несомненно, погружения с задержкой дыхания, с аквалангом и с насыщением различаются по длительности воздействия и глубине, однако и имеют различные физиологические эффекты, выражающиеся в крайних формах оксигенации организма от гипоксии при погружениях с задержкой дыхания до гипероксии при погружениях с насыщением.

O.F. Barak et al. [29] у 11 дайверов после продолжавшейся в течение 6 ч серии из 8 глубоких погружений с задержкой дыхания и короткими периодами на поверхности, обнаружили повышение количества циркулирующих в плазме эндотелиальных микрочастиц. Также повышение их плазменного уровня было обнаружено в эксперименте с максимальной задержкой дыхания у 10 опытных ныряльщиков [30]. Микрочастицы эндотелиального происхождения — это небольшие мембранные везикулы, которые выделяются эндотелием в результате активации, повреждения или апоптоза эндотелиальных клеток [31, 32]. Однако показано [33], что после погружений с воздухом и со смесью “Найтрокс-36” наблюдается тенденция к снижению числа эндотелиальных клеток-пред-

шественников. Миграция циркулирующих ангиогенных клеток повышается после погружения.

В исследовании *R. Olszański et al.* [34] проводилась оценка декомпрессионного стресса после погружений с насыщением воздухом и кислородно-азотной смесью (найтрокс). До и после каждого погружения проводились исследования количества тромбоцитов, характеристик их агрегации, уровня фибриногена и факторов свертывания крови VII, X и XII. После погружений с использованием сжатого воздуха наблюдалось достоверное снижение уровней факторов X и XII, а также фибриногена. После погружений с найтроксом изменений исследованных параметров не наблюдалось.

В исследовании *X. Bao et al.* [35] 40 водолазов погружались на глубину 80 м в морскую воду на 280 мин, используя воздух во время погружения и всплытия, кислородно-гелиевую смесь (гелиокс ($\text{He} : \text{O}_2 = 82 : 18$)) на плато (15 мин), декостопирование при всплытии на глубине 12 м (30 мин, кислород). Данное воздействие вызывало умеренное снижение количества тромбоцитов с 223 ± 43 до $196 \pm 42 \times 10^9/\text{л}$.

Известно, что гипоксия и гипероксия приводят к активации, дисфункции и к повреждению сосудистого эндотелия. Дисбаланс между активностью оксидантных и антиоксидантных ферментов играет важную роль в развитии тромбоцитарного процесса [36–38]. В частности, продемонстрировано, что среди факторов, участвующих в тромбообразовании, активированные формы кислорода усиливают экспрессию тканевого фактора, ассоциированного с тромбоцитами и мононуклеарами [39–41]. Кроме того, кислородные радикалы повышают экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках [42]. Окислительный стресс, вызванный гипероксией, также приводит к дисфункции эндотелия [43]. Наличие эндотелиальной дисфункции подтверждается и в работах других исследователей [14, 15, 44, 45]. Гипероксия вызывает увеличение количества супероксиданионов, снижая биодоступность оксида азота, регулирующего сосудистый тонус [14]. Вызываемая этим вазоконстрикция приводит к увеличению напряжения сдвига, что в свою очередь активирует тромбоциты по механизму, опосредованному напряжением сдвига [46, 47].

Таким образом, использование гелия в дыхательной смеси, с точки зрения влияния на гемостаз, является более целесообразным в связи с его меньшей растворимостью, по сравнению с азотом.

Влияние стресса и температурного режима погружений. Известно, что стресс вызывает функциональные изменения в организме, способствующие повышению риска возникновения артериального и венозного тромбоза [48].

G. Bosco et al. [13], обследовав три группы дайверов (10 дайверов с задержкой дыхания, 10 профессиональных водолазов с задержкой дыхания, 10 аквалангистов) во время погружения в воду покрытого льдом озера, оценили взаимосвязь между активированными тромбоцитами и уровнем адреналина. Процент активации тромбоцитов через 1 мин после всплытия существенно увеличился во всех группах относительно фона: в первой группе — в 2.7 раза, во второй группе — в 7.2 раза, в третьей группе — в 8.4 раза. Показатель вернулся к фоновому уровню в 1 и 2 группах через 24 ч после погружения, но оставался высоким в третьей группе. Между уровнем адреналина в плазме и процентом активации тромбоцитов была обнаружена положительная корреляция.

T. Thorsen et al. [49] *in vitro* был протестирован возможный синергизм между пузырьками азота и физиологическими агонистами аденозиндифосфата (АДФ), адреналином и 5-гидрокситриптамимином (5-НТ). При воздействии пузырьков АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов стала необратимой. Адреналин вызывал сильную синергетическую стимуляцию агрегации тромбоцитов, вызванной пузырьками. Этот синергизм только частично подавлялся индометацином и ацетилсалициловой кислотой, но полностью отменялся йохимбином. 5-НТ оказывал ингибирующее действие на агрегацию тромбоцитов, вызванную микропузырьками N_2 . Этот эффект нейтрализовал блокатор 5-HT_2 -серотонинергических рецепторов кетансерин. Стимуляция тромбоцитов микропузырьками перед стимуляцией АДФ, адреналином и 5-НТ, по-видимому, делала их более чувствительными только к адреналину.

Погружение в морскую воду увеличивает венозный возврат к сердцу. В качестве контррегуляторной меры в миокарде секретируется предсердный натрийуретический пептид, активирующий диурез (рефлекс Генри—Гауэра). Данный эффект существенно усиливается в холодной воде [1]. В то же время диурез усиливается и за счет снижения секреции антидиуретического гормона задней долей гипофиза. Последующее уменьшение объема циркулирующей крови защищает сердечно-сосудистую систему от предполагаемой объемной перегрузки. Дефицит объема циркулирующей крови изменяет ее реологические свойства и создает предпосылки активации тромбоцитов и плазменного гемостаза [46, 47].

Таким образом, неблагоприятные условия окружающей среды, такие как повышенное атмосферное давление, погружение в воду, холод, гипероксия и изменения характеристик дыхательной смеси, вызывают стресс во время дайвинга [50], повышение уровня адреналина и кортизола [51, 52], что может приводить к активации процесса коагуляции.

Модельные эксперименты

R. Olszański et al. [53] установили, что у 21 дайвера после моделирования погружения в морскую воду на глубину 18–20 м (насыщение воздухом в гипербарической камере с давлением на плато 0.28–0.3 МПа в течение 69–115 ч) уменьшалось количество тромбоцитов с 203.9 ± 46.8 до $171.3 \pm 42.3 \times 10^9/\text{л}$ и наблюдалось умеренное снижение уровней факторов XII (15%), X (25%) при двукратном снижении концентрации фибриногена, происходящее, по мнению авторов, вследствие активации фибринолиза, предполагаемой на основании увеличения концентрации плазмин-антиплазминового комплекса с 507.83 ± 293.4 до 982.61 ± 650.4 мкг/мл. При этом уровни фрагментов протромбина F1+2, тромбин-антитромбинового комплекса и Д-димера, а также время свертывания существенно не менялись.

H. Domoto et al. [54] у 42 дайверов измеряли количество тромбоцитов в 8 “погружениях” с имитацией насыщения (1992–1998 гг.) и использованием симулятора глубокого погружения с декомпрессионными процедурами, основанными на модифицированном графике *DUKE-GKSS*. Было выявлено снижение количества тромбоцитов в плазме во время декомпрессии с 23.9 ± 4.85 до $19.2 \pm 4.4 \times 10^4/\text{мкл}$ и сразу после “всплытия” с 23.9 ± 4.85 до $20.1 \pm 4.5 \times 10^4/\text{мкл}$, однако анализ не показал корреляций ни с глубиной, ни с продолжительностью “погружения”. Пузырьки были обнаружены при декомпрессии только у двух дайверов (4.8%), и исчезли сразу после “всплытия”. У этих двух дайверов снижение количества тромбоцитов от исходного уровня до середины декомпрессии и при всплытии составило 2.0 и $2.7 \times 10^4/\text{мкл}$ и 3.4 и $1.7 \times 10^4/\text{мкл}$ соответственно. Ни один дайвер не жаловался на симптомы декомпрессионной болезни. Средняя величина снижения количества тромбоцитов ($<5 \times 10^4/\text{мкл}$) и время восстановления до фоновых значений (<1 нед.) позволили авторам предположить, что данные изменения не приводят к появлению патологических состояний.

K. Lambrechts et al. [55] исследовали активацию эндотелия и тромбоцитов после погружения с аквалангом при дыхании воздухом и давлении 400 кПа (30 м) в течение 30 мин, а также моделировали 41-минутное погружение с дыханием 100% кислородом при 170 кПа для анализа эффекта гипероксии. В обоих случаях не было обнаружено значимого изменения маркеров активации эндотелия (фактора Виллебранда, нитротропина, оксида азота (II) и тромбоцитарного фактора 4).

R. Olszański et al. [56] исследовали влияние погружения с моделированием насыщения на активацию внутренних и внешних путей коагуляции. Выборка из 31 дайвера мужского пола, прошед-

ших испытания в декомпрессионной среде *LSH-200*, была разделена на две группы. Первая группа из 16 водолазов находилась под давлением 180 кПа (плато 48–90 ч) с воздухом в качестве дыхательной смеси, а вторая группа из 15 водолазов — под давлением 400 кПа (плато 49–56 ч) с дыхательной смесью гелиокс (pO_2 — 40 кПа; pN_2 — 40 кПа; pHe — 420 кПа). Измеряли концентрации тканевого фактора, ингибитора пути тканевого фактора, факторов XII, X, VII и I, протромбинового фрагмента F_{1+2} и тромбин-антитромбинового комплекса, количество тромбоцитов, протромбиновое время, АЧТВ, концентрации плазмин-антиплазминового комплекса и D-димера. Активации внешнего пути свертывания крови после декомпрессии обнаружено не было. Наблюдалось статистически значимое снижение количества тромбоцитов, концентрации факторов I, XII и X после “погружений” с воздухом, а также было выявлено статистически значимое увеличение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса в обеих группах дайверов. Авторы полагают, что погружение с насыщением воздухом или погружение с гелиоксом с последующей декомпрессией не влияет на образование тромбина. Однако погружение с насыщением воздухом может вызвать снижение количества тромбоцитов и концентрации фактора XII. Наблюдаемое повышение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса в обеих группах предполагает возможную активацию фибринолиза.

В работе *P. Radziwon et al.* [57] две группы по 25 водолазов-мужчин подверглись гипербарическому воздействию (плато 30 мин) под давлением 400 кПа (30 м) (группа I) и 700 кПа (60 м) (группа II) на воздухе с последующей поэтапной декомпрессией. В обеих группах случаев ДКБ, а также обнаруживаемых пузырьков газа не отмечалось. Через 15 мин после декомпрессии авторы наблюдали повышение концентрации плазмин-антиплазминового комплекса, снижение концентрации антиплазмина и активности ингибитора активатора плазминогена (РАИ-1). Не было выявлено значительных изменений активности фактора XIIa, а также концентрации и активности тканевого активатора плазминогена (t-РА). Исследователи пришли к выводу, что гипербарическое воздействие и декомпрессия вызывают активацию фибринолиза даже при отсутствии пузырьков газа, а фибринолитическая активность увеличивается, в основном, за счет снижения концентрации антиплазмина и активности РАИ-1.

Z. Baj et al. [58] исследовали количество тромбоцитов и экспрессию молекул функциональной мембраны на тромбоцитах у 10 дайверов, подвергшихся компрессии, с насыщением нитроксом при 4 атм., и у 9 дайверов — воздухом при 2.8 атм. Измеряли процент микротромбоцитов,

агрегатов тромбоцитов и тромбоцитов, несущих маркер активации C-D62P, а также уровень молекул, образующих рецепторы для фибриногена (CD61) и фактора фон Виллебранда (CD42b). Оценивались симптомы ДКБ, но они не были обнаружены в обеих группах. Авторы наблюдали заметное увеличение процента активированных тромбоцитов, несущих молекулы CD62P и повышение количества микротромбоцитов с заметным снижением числа тромбоцитов в крови у дайверов, дышавших воздухом. У всех дайверов наблюдали изменения в тромбоцитарной системе, но декомпрессия на нитроксе приводила к меньшей степени активации тромбоцитов. Хотя это исследование не может исключить активацию тромбоцитов как этиологического фактора ДКБ, полученные данные свидетельствуют о том, что активация может происходить и при отсутствии признаков ДКБ. По мнению авторов, активация тромбоцитов может быть чувствительным предиктивным маркером ДКБ.

Целью исследования *R. Olszański et al.* [59] было изучение влияния двух гипербарических воздействий, соответствующих погружению на 30 и 60 м с последующей декомпрессией, на концентрацию и активность активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (ТАФИ) у 34 водолазов. Существенных изменений ни концентрации профермента, ни общей концентрации антигена ТАФИ не наблюдалось. По мнению авторов, результаты свидетельствовали о том, что ТАФИ играет незначительную роль в регуляции индуцированного фибринолиза у дайверов.

Таким образом, в модельных экспериментах, так же как и после реальных погружений, прослеживается тенденция к снижению количества тромбоцитов. Исследования в модельных экспериментах позволяют дифференцировать действие различных факторов погружений на организм. В отличие от реальных погружений, развитие стресс-реакции менее выражено в экспериментах, когда температурный режим и плотность среды не соответствуют реальным погружениям. Кроме того, в модельных экспериментах декомпрессия предшествует “всплытию”, в то время как при реальных погружениях декомпрессия проводится после всплытия. Вероятно, поэтому в кратковременных исследованиях не выявлялись пузырьки и признаки активации эндотелия, хотя в продолжающихся десятки часов экспериментах изменения некоторых параметров, например, фибриногена, были значительными.

Методы профилактики активации тромбообразования во время и после погружений

Использование различных дыхательных смесей. Исследования с использованием различных дыхательных смесей были описаны в разделах выше.

Еще одно исследование [60] подтверждает, что тримикс (O_2 — 18.5%, N_2 — 44%, He — 37.5%) в качестве дыхательной смеси защищает дайверов от снижения количества тромбоцитов, фибриногена и фактора XII. Как правило, снижение доли азота в смеси (как при увеличении доли кислорода, так и при замещении гелием) приводит к меньшей активации тромбоцитов и плазменного гемостаза, видимо, вследствие меньшего уровня образования пузырьков при декомпрессии.

В работе *G. Bosco et al.* [61] было показано, что вдыхание 100% кислорода перед погружениями на 30 м в течение 20 мин с аквалангом на воздухе уменьшает образование пузырьков и активацию тромбоцитов при декомпрессии. Причем гипербарический кислород показал большую эффективность по сравнению с нормобарическим.

J.M. Pontier и *K. Lambrechts* [62] выявили, что декомпрессионная остановка со 100% кислородом на уровне 3 м в течение 9 мин после погружения на 30 м в морскую воду в течение 30 мин может снизить активацию тромбоцитов, вызванную пузырьками, и прокоагулянтную активность высвобождения микрочастиц тромбоцитов, предотвращая тромботические события при ДКБ.

Эффективность кислородного прекондиционирования и декостопирования основана не только на уменьшении уровня гипоксии, но и на эффекте изменения формы и подвижности пузырьков гипербарическим кислородом [9].

В исследовании *D. Madden et al.* [63] показано, что 60-минутные интервальные упражнения на беговой дорожке, предшествующие 40-минутным погружениям на глубину 18 м в морскую воду способствуют снижению уровня тромбоцитарных микрочастиц и уровня активации тромбоцитов. Вероятно, данный положительный эффект наблюдался не только вследствие изменения гемодинамики и повышения вазореактивности, но также являлся модификацией кислородного прекондиционирования, повышая способность организма противостоять окислительному стрессу [63].

Таким образом, эффект профилактики активации тромбообразования при различных видах погружения и декомпрессии экспериментально показан при уменьшении доли азота в дыхательной смеси, использовании кислорода на этапах прекондиционирования, декостопирования и декомпрессии, а также в случае проведения комплекса физических тренировок.

Использование фармакологических препаратов. В исследовании *R.B. Philp et al.* [64], 24 дайвера были случайным образом распределены в 4 группы: группа I получала аспирин (325 мг) три раза в день; группа II — дипиридамола (75 мг) три раза в день; группа III — оба препарата; группа IV — соответствующее плацебо. Применялись двойные слепые пробы. Прием препаратов начался за 24 ч

до 48-часового насыщающего погружения, с последующей 17-часовой декомпрессией, на имитируемой глубине 18.3 м и продолжался на протяжении всего погружения и в течение 3 дней после него. Снижение количества циркулирующих тромбоцитов (КЦТ) после погружения наблюдалось во всех группах, за исключением той, что получала только аспирин. Отмечено пять случаев ДКБ I типа, купируемой с помощью рекомпрессии, два — в группе аспирина и дипиридамола, два — в группе дипиридамола и один — в группе плацебо. У дайверов с ДКБ наблюдалось снижение количества тромбоцитов, фактора 4 тромбоцитов и укорочение тромбинового времени. У субъектов, получавших аспирин или аспирин с дипиридамолом, эти параметры изменялись менее значительно. В исследовании *R.B. Philp et al.* [65] случайный прием аспирина дайверами до и после погружений с насыщением 2.4 атм. в среде обитания HYDRO-LAB не предотвращал снижение КЦТ. Введение 300 мг три раза в день препарата VK744, подавляющего тромбоциты, за 2 дня до, 5 дней во время и 3 дня после погружения с насыщением предотвращало снижение КЦТ. Количество мегатромбоцитов указывало на повышение тромбоцитопоза. По мнению авторов, эти результаты указывают на то, что постдекомпрессионная потеря тромбоцитов может быть связана с секвестрацией реактивных клеток, возможно, микропузырьками, и что это явление можно ингибировать некоторыми препаратами, подавляющими активацию тромбоцитов.

В модельном эксперименте *A.M. Bakken et al.* [66] исследовали агрегацию тромбоцитов, индуцированную микропузырьками N_2 , у добровольцев, принимавших этилэйкозапентаеноат, 3.5 г/день и этилдокозагексаноат 2.5 г/день в течение 2 нед. до эксперимента с искусственным введением N_2 в кровотоки. Выявлена значительная отрицательная корреляция уровня агрегации с содержанием препаратов, как в тромбоцитах, так и в плазме. Данные препараты являются блокаторами путей активации тромбоцитов [66].

Таким образом, использование дезагрегантов отдельно или в комплексе с вазодилататорами, применении препаратов полиненасыщенных жирных кислот, нормализующих эндотелиальную функцию также показали достаточную эффективность по предотвращению неблагоприятных эффектов со стороны системы гемостаза. Однако ни один из исследованных методов не является пока предпочтительным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство исследователей наблюдали у обследуемых дайверов после погружений, выполненных различными способами на разные глубины

ны с различной продолжительностью, а также в модельных экспериментах, активацию клеточно-го и плазменного звена гемостаза, Причиной активации гемостаза могут являться пузырьки азота, образующиеся при декомпрессии, гипоксия при погружениях с задержкой дыхания, гипероксия при длительных многочасовых погружениях (погружениях с насыщением), развитие эндотелиальной дисфункции, психофизиологического стресса еще до начала декомпрессии. Ряд исследователей обнаружили корреляции между интенсивностью образования пузырьков и признаками активации тромбоцитов (снижение количества тромбоцитов, повышение уровня тромбоцитарных микрочастиц), однако в исследованиях, где представлены абсолютные значения количества тромбоцитов, не наблюдается тромбоцитопений, критерием чего является снижение их уровня ниже $180 \times 10^9/\text{л}$. Использование дыхательных смесей с меньшим содержанием азота, чем в воздухе способствовало снижению степени активации тромбоцитов и коагуляции. Степень активации тромбоцитов коррелировала с содержанием адреналина в плазме. В экспериментах с многочасовым насыщением отмечено значительное снижение уровня фибриногена. Наблюдаемое в ряде работ усиление фибринолиза указывало на активацию компенсаторно-приспособительных механизмов. Значительная активация фибринообразования и фибринолиза наблюдались у дайверов с клиническими проявлениями неврологической формы ДКБ, а случаи венозного тромбоза описаны как у дайверов-любителей, так и у профессиональных водолазов.

Таким образом, исследование параметров гемостаза у дайверов может быть одним из основных способов оценки риска развития декомпрессионной болезни. Средства профилактики тромбообразования при погружениях и декомпрессии (измененные газовые среды, физические упражнения, антитромботические препараты, кислородное preconditionирование, декостопирование), согласно результатам работ, являются достаточно эффективными.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках темы РАН 65.1.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Levett D.Z., Millar I.L. Bubble trouble: a review of diving physiology and disease // *Postgrad. Med. J.* 2008. V. 84. № 997. P. 571.
2. Spira A. Diving and marine medicine review part II: diving diseases // *J. Travel Med.* 1999. V. 6. № 3. P. 180.
3. Beale P., Kitchen L., Graf W.R., Fenton M.E. Abdominal decompression illness following repetitive diving: a case report and review of the literature // *Undersea Hyperb. Med.* 2019. V. 46. № 2. P. 211.
4. Vann R.D., Butler F.K., Mitchell S.J., Moon R.E. Decompression illness // *Lancet.* 2011. V. 377. № 9760. P. 153.
5. Pollock N.W., Buteau D. Updates in decompression illness // *Emerg. Med. Clin. North Am.* 2017. V. 35. № 2. P. 301.
6. Kohshi K., Denoble P.J., Tamaki H. et al. Decompression illness in repetitive breath-hold diving: why ischemic lesions involve the brain? // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 711850.
7. Kohshi K., Tamaki H., Lemaître F. et al. Diving-related disorders in commercial breath-hold divers (Ama) of Japan // *Diving Hyperb. Med.* 2021. V. 51. № 2. P. 199.
8. Vann R.D., Denoble P.J., Howle L.E. et al. Resolution and severity in decompression illness // *Aviat. Space Environ. Med.* 2009. V. 80. № 5. P. 466.
9. Alcock J., Brainard A.H. Gene-environment mismatch in decompression sickness and air embolism // *Med. Hypotheses.* 2010. V. 75. № 2. P. 199.
10. Beuster W., van Laak U. Severe decompression sickness in divers // *Wien. Med. Wochenschr.* 1999. V. 151. № 5–6. P. 111.
11. Eichhorn L., Leyk D. Diving medicine in clinical practice // *Dtsch. Ärzteblatt Int.* 2015. V. 112. № 9. P. 147.
12. Leffler C.T. Effect of ambient temperature on the risk of decompression sickness in surface decompression divers // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. № 5. P. 477.
13. Bosco G., Yang Z.J., Savini F. et al. Environmental stress on diving-induced platelet activation // *Undersea Hyperb. Med.* 2001. V. 28. № 4. P. 207.
14. Madden L.A., Laden G. Gas bubbles may not be the underlying cause of decompression illness – The at-depth endothelial dysfunction hypothesis // *Med. Hypotheses.* 2009. V. 72. № 4. P. 389.
15. Lambrechts K., Pontier J.M., Balestra C. et al. Effect of a single, open-sea, air scuba dive on human micro- and macrovascular function // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013. V. 113. № 10. P. 2637.
16. Toyota S., Nagata S., Yoshino S. et al. Mesenteric venous thrombosis as a rare complication of decompression sickness // *Surg. Case Rep.* 2020. V. 6. № 1. P. 24.
17. Gertler S.L., Stein J., Simon T., Miyai K. Mesenteric venous thrombosis as sole complication of decompression sickness // *Dig. Dis. Sci.* 1984. V. 29. № 1. P. 91.
18. Kassir E.V., Bass J.R., Douglas E., Speake M.R. Portal and mesenteric vein thrombosis associated with decompression sickness in a 48-year-old deep sea self-contained underwater breathing apparatus (SCUBA) diver // *Am. J. Case Rep.* 2022. V. 23. P. e935473.
19. Boussuges A., Succo E., Juhan-Vague I., Sainty J.M. Activation of coagulation in decompression illness // *Aviat. Space Environ. Med.* 1998. V. 69. № 2. P. 129.
20. Gempp E., Morin J., Louge P., Blatteau J.E. Reliability of plasma D-dimers for predicting severe neurological decompression sickness in scuba divers // *Aviat. Space Environ. Med.* 2012. V. 83. № 8. P. 771.

21. *Bolboli L., Khodadadi D., Azimi F.* Can Diving Depth Affect Blood Hemostasis System Responses? // *Sport Physiology*. 2019. V. 11. № 41. P. 123.
22. *Pontier J.M., Jimenez C., Blatteau J.E.* Blood platelet count and bubble formation after a dive to 30 msw for 30 min // *Aviat. Space Environ. Med.* 2008. V. 79. № 12. P. 1096.
23. *Lambrechts K., Balestra C., Theron M. et al.* Venous gas emboli are involved in post-dive macro, but not micro-vascular dysfunction // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2017. V. 117. № 2. P. 335.
24. *Pontier J.M., Gemp E., Ignatescu M.* Blood platelet-derived microparticles release and bubble formation after an open-sea air dive // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2012. V. 37. № 5. P. 888.
25. *Moon R.E.* Hyperbaric oxygen treatment for decompression sickness // *Undersea Hyperb. Med.* 2014. V. 41. № 2. P. 151.
26. *Barratt D.M., Harch P.G., Van Meter K.* Decompression illness in divers: a review of the literature // *Neurologist*. 2002. V. 8. № 3. P. 186.
27. *Malmgren R., Thorsen T., Nordvik A., Holmsen H.* Microbubble-induced phospholipase C activation does not correlate with platelet aggregation // *Thromb. Haemost.* 1993. V. 69. № 4. P. 394.
28. *Eckmann D.M., Armstead S.C.* Influence of endothelial glycocalyx degradation and surfactants on air embolism adhesion // *Anesthesiology*. 2006. V. 105. № 6. P. 1220.
29. *Barak O.F., Janjic N., Drvis I. et al.* Vascular dysfunction following breath-hold diving // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2020. V. 98. № 2. P. 124.
30. *Eichhorn L., Dolscheid-Pommerich R., Erdfelder F. et al.* Sustained apnea induces endothelial activation // *Clin. Cardiol.* 2017. V. 40. № 9. P. 704.
31. *Leite A.R., Borges-Canha M., Cardoso R. et al.* Novel biomarkers for evaluation of endothelial dysfunction // *Angiology*. 2020. V. 71. № 5. P. 397.
32. *El-Gamal H., Parray A.S., Mir F.A. et al.* Circulating microparticles as biomarkers of stroke: A focus on the value of endothelial- and platelet-derived microparticles // *J. Cell. Physiol.* 2019. V. 234. № 10. P. 16739.
33. *Culic V.C., Van Craenenbroeck E., Muzinic N.R. et al.* Effects of scuba diving on vascular repair mechanisms // *Undersea Hyperb. Med.* 2014. V. 41. № 2. P. 97.
34. *Olszański R., Sićko Z., Baj Z. et al.* Effect of saturated air and nitrox diving on selected parameters of haemostasis // *Bull. Inst. Marit. Trop. Med. Gdynia*. 1997. V. 48. № 1–4. P. 75.
35. *Bao X.-C., Shen Q., Fang Y.-Q., Wu J.-Q.* Human Physiological Responses to a Single Deep Helium-Oxygen Diving // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 735986.
36. *Durgin B.G., Straub A.C.* Redox control of vascular smooth muscle cell function and plasticity // *Lab. Invest.* 2018. V. 98. № 10. P. 1254.
37. *Laurindo F.R.M.* Redox cellular signaling pathways in endothelial dysfunction and vascular disease / *Endothelium and Cardiovascular Diseases* // Eds. Da Luz P.L., Libby P., Chagas A.C.P., Laurindo F.R.M. Academic Press; Cambridge, MA, USA, 2018. Ch. 10. P. 127.
38. *Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S.* Oxidative stress and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005. V. 25. № 1. P. 29.
39. *Cadroy Y., Dupouy D., Boneu B., Plaisancié H.* Polymorphonuclear leukocytes modulate tissue factor production by mononuclear cells: role of reactive oxygen species // *J. Immunol.* 2000. V. 164. № 7. P. 3822.
40. *Görlach A., Brandes R.P., Bassus S. et al.* Oxidative stress and expression of p22phox are involved in the up-regulation of tissue factor in vascular smooth muscle cells in response to activated platelets // *FASEB J.* 2000. V. 14. № 11. P. 1518.
41. *Herkert O., Diebold I., Brandes R.P. et al.* NADPH oxidase mediates tissue factor-dependent surface procoagulant activity by thrombin in human vascular smooth muscle cells // *Circulation*. 2002. V. 105. № 17. P. 2030.
42. *Swiatkowska M., Szemraj J., Al-Nedawi K.N., Pawłowska Z.* Reactive oxygen species upregulate expression of PAI-1 in endothelial cells // *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2002. V. 7. № 4. P. 1065.
43. *BerenjiArdestani S., Matchkov V.V., Eftedal I., Pedersen M.A.* Single simulated heliox dive modifies endothelial function in the vascular wall of ApoE knock-out male rats more than females // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 1342.
44. *Brubakk A.O., Duplancic D., Valic Z. et al.* A single air dive reduces arterial endothelial function in man // *J. Physiol.* 2005. V. 566. Pt. 3. P. 901.
45. *Obad A., Marinovic J., Ljubkovic M. et al.* Successive deep dives impair endothelial function and enhance oxidative stress in man // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. 2010. V. 30. № 6. P. 432.
46. *Roka-Moiia Y., Ammann K.R., Miller-Gutierrez S. et al.* Shear-mediated platelet activation in the free flow II: Evolving mechanobiological mechanisms reveal an identifiable signature of activation and a bi-directional platelet dyscrasia with thrombotic and bleeding features // *J. Biomech.* 2021. V. 123. P. 110415.
47. *Casa L.D.C., Ku D.N.* Thrombus formation at high shear rates // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 2017. V. 19. P. 415.
48. *Sandrini L., Ieraci A., Amadio P. et al.* Impact of acute and chronic stress on thrombosis in healthy individuals and cardiovascular disease patients // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. V. 21. № 21. P. 7818.
49. *Thorsen T., Lie R.T., Holmsen H.* Induction of platelet aggregation in vitro by microbubbles of nitrogen // *Undersea Biomed. Res.* 1989. V. 16. № 6. P. 453.
50. *Pendergast D.R., Moon R.E., Krasney J.J. et al.* Human physiology in an aquatic environment // *Compr. Physiol.* 2015. V. 5. № 4. P. 1705.
51. *Anegg U., Dietmaier G., Maier A. et al.* Stress-induced hormonal and mood responses in scuba divers: a field study // *Life Sci.* 2002. V. 70. № 23. P. 2721.
52. *Zarezaadeh R., Azarbayjani M.A.* The effect of air scuba dives up to a depth of 30 metres on serum cortisol in male divers // *Diving Hyperb. Med.* 2014. V. 44. № 3. P. 158.
53. *Olszański R., Radziwon P., Piszcz J. et al.* Activation of platelets and fibrinolysis induced by saturated air dives // *Aviat. Space Environ. Med.* 2010. V. 81. № 6. P. 585.

54. Domoto H., Nakabayashi K., Hashimoto A. et al. Decrease in platelet count during saturation diving // *Aviat. Space Environ. Med.* 2001. V. 72. № 4. P. 380.
55. Lambrechts K., Pontier J.M., Mazur A. et al. Effect of decompression-induced bubble formation on highly trained divers microvascular function // *Physiol. Rep.* 2013. V. 1. № 6. P. e00142.
56. Olszański R., Radziwon P., Baj Z. et al. Changes in the extrinsic and intrinsic coagulation pathways in humans after decompression following saturation diving // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2001. V. 12. № 4. P. 269.
57. Radziwon P., Olszański R., Tomaszewski R. et al. Decreased levels of PAI-1 and alpha 2-antiplasmin contribute to enhanced fibrinolytic activity in divers // *Thromb. Res.* 2007. V. 121. № 2. P. 235.
58. Baj Z., Olszański R., Majewska E., Konarski M. The effect of air and nitrox divers on platelet activation tested by flow cytometry // *Aviat. Space Environ. Med.* 2000. V. 71. № 9. P. 925.
59. Olszański R., Radziwon P., Galar M. et al. Diving up to 60 m depth followed by decompression has no effect on pro-enzyme and total thrombin activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2003. V. 14. № 7. P. 659.
60. Olszański R., Radziwon P., Siermontowski P. et al. Trimix instead of air, decreases the effect of short-term hyperbaric exposures on platelet and fibrinolysis activation // *Adv. Med. Sci.* 2010. V. 55. № 2. P. 313.
61. Bosco G., Yang Z.J., Di Tano G. et al. Effect of in-water oxygen prebreathing at different depths on decompression-induced bubble formation and platelet activation // *J. Appl. Physiol.* 2010. V. 108. № 5. P. 1077.
62. Pontier J.M., Lambrechts K. Effect of oxygen-breathing during a decompression-stop on bubble-induced platelet activation after an open-sea air dive: oxygen-stop decompression // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2014. V. 114. № 6. P. 1175.
63. Madden D., Thom S.R., Milovanova T.N. et al. Exercise before scuba diving ameliorates decompression-induced neutrophil activation // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014. V. 46. № 10. P. 1928.
64. Philp R.B., Bennett P.B., Andersen J.C. et al. Effects of aspirin and dipyridamole on platelet function, hematology, and blood chemistry of saturation divers // *Undersea Biomed. Res.* 1979. V. 6. № 2. P. 127.
65. Philp R.B., Freeman D., Francey I., Bishop B. Hematology and blood chemistry in saturation diving: I. Antiplatelet drugs, aspirin, and VK744 // *Undersea Biomed. Res.* 1975. V. 2. № 4. P. 233.
66. Bakken A.M., Farstad M., Holmsen H. Fatty acids in human platelets and plasma. Fish oils decrease sensitivity toward N₂ microbubbles // *J. Appl. Physiol.* 1991. V. 70. № 6. P. 2669.

Risk of Thrombosis and Mechanisms of Activation of Hemostasis in Divers after Diving

D. S. Kuzichkin^a, A. A. Markin^a, *, O. A. Zhuravleva^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*E-mail: andre_markine@mail.ru

The risks of decompression sickness and its complications in professional divers and amateur divers with various methods of diving in real and simulated conditions are considered. The pathogenesis of disorders of the plasma and vascular hemostasis system under the influence of environmental factors on the body during various types of dives is discussed. Generalization of the research results showed that the mechanisms of activation of thrombosis under this influence are complex and are caused by microbubble-mediated platelet activation as well as by development of endothelial dysfunction, oxidative and psychophysiological stress. The study of hemostasis parameters in professional and amateur divers can be one of the main methods of assessing the risk of its development. The considered means of preventing thrombosis during diving and decompression, according to the results of the works included in the review, are quite effective.

Keywords: marine medicine, divers, decompression sickness, hemostasis, prevention.