

Баранов М.В.¹, Ковалев А.С.¹, Перфилов Д.В.², Черногоров Р.В.², Репенкова Л.Г.²

Влияние моделированной микрогравитации на порог болевой чувствительности у человека при однократном приеме кеторолака

¹ — Научно-исследовательский институт космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

² — Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Москва, Хорошевское ш., д. 76а

В серии экспериментов с участием человека получены данные, подтверждающие влияние моделируемых эффектов невесомости на болевую чувствительность. В условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и «сухой» иммерсии выявлено отсутствие снижения болевой чувствительности в утренние часы, характерное для обычных условий. Кеторолак, при определении порога болевой чувствительности (ПБЧ) по методу термоалгометрии, не оказывает влияния на болевую чувствительность. Однако условия моделированной невесомости существенно меняют фармакокинетику кеторолака, увеличивая скорость всасывания препарата и снижая его относительно биодоступность и время удержания в плазме крови. Это может потребовать изменения схем обезболивающей терапии в условиях космического полета.

Ключевые слова: микрогравитация; болевая чувствительность; кеторолак; фармакокинетика

Baranov M.V., Kovalev A.S., Perfilov D.F., Chernogorov R.V., Repenkova L.G.

Influence of simulated microgravity on the threshold of pain sensitivity in humans with single dose of ketorolac

The data supporting the influence of simulated microgravity effects on pain sensitivity were obtained in the series of experiments involving human. In conditions of antiorthostatic hypokinesia (ANOH) and «dry» immersion revealed no reduction in pain sensitivity in the morning, which is typical for normal conditions. Ketorolac has no effect on pain sensitivity, when determining the pain threshold (PT) by method of thermoalgotometry. However, the conditions of simulated microgravity substantially alter the pharmacokinetics of ketorolac, increasing the rate of absorption of the drug and reduce its relative bioavailability and retention time in the blood plasma. This may require changes in pain therapy schemes in space flight.

Key words: microgravity; pain sensitivity; ketorolac; pharmacokinetic

Проблема лечения боли, несмотря на значительные успехи в исследовании механизмов этого явления, в разработке современных средств и методов терапии, остается актуальной как для специалистов амбулаторно-поликлинического звена, так и для врачей стационаров. Целенаправленных исследований болевой чувствительности в условиях космического полета до настоящего времени не проводили, хотя предпосылки к изменениям в системе ноцицептивной чувствительности в условиях невесомости есть. В различных экспериментальных работах показана зависимость болевой чувствительности от толщины серого вещества и морфофункциональных особенностей со-

ответствующих корково-подкорковых структур головного мозга [1], состояние которых, в свою очередь, зависит от кровотока и объема интерстициальной жидкости [2]. Таким образом, перераспределение жидкости в краниальном направлении в условиях невесомости, может вызвать существенные сдвиги в восприятии болевых импульсов. В наземных экспериментах у крыс на модели микрогравитации выявлено повышение порога болевой чувствительности [3]. В системе медицинского обеспечения космических полетов проблему обезболивания традиционно решают с использованием классических схем практической «земной» медицины. Вместе с тем, особенности физиологии космонавта в условиях полета и в ближайшем послеполетном периоде, определенные сложности в использовании классических способов введения лекарственных веществ в невесомости требуют, как

Для корреспонденции: Баранов Михаил Викторович, к.м.н., зам. директора по медицинским вопросам НИИ космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru

минимум, адаптации этих схем применительно к космическому полету, а как максимум — разработки новых схем обезболивания с использованием альтернативных способов введения лекарственных веществ. При отработке новых способов введения лекарственных препаратов и для прецизионной коррекции режима их дозирования необходимо понимать влияние микрогравитации и других условий космического полета как на фармакокинетику и фармакодинамику обезболивающих препаратов, так и на систему болевой чувствительности человека. Данные по фармакокинетики отдельных лекарственных препаратов в условиях космических полетов известны [4, 5], в то время как исследований болевой чувствительности до настоящего времени не проводились.

Цель исследования — изучение влияния моделированных эффектов невесомости на порог болевой чувствительности у человека при однократном приеме нестероидного противовоспалительного препарата — кеторолак.

Методика

Исследование проводили с участием 40 испытуемых-добровольцев. В качестве моделей микрогравитации использовали антиортостатическую гипокинезию с углом 15° и «сухую» иммерсию.

Динамику изменения порога болевой чувствительности (ПБЧ) у испытуемых оценивали в трех экспериментальных сериях с АНОГ и в одной серии «сухой» иммерсии. Продолжительность воздействий, моделирующих микрогравитацию, составляла 21 ч как для АНОГ, так и для иммерсии. Воздействие начинали в 21.00 и завершали в 18.00 следующего дня. В одной серии АНОГ 8 испытуемых принимали нестероидный противовоспалительный препарат — кеторолак в стандартной однократной дозировке: 10 мг, per os (через 12 ч после начала воздействия микрогравитации).

Для определения ПБЧ методом термоалгометрии использовали экспериментальную установку «Альгометр». Для определения ПБЧ испытуемый прикладывал испытуемому нагреваемую пластину прибора к заранее выбранному участку тела. В нашем случае это была пальмарная поверхность кисти. Пластина равномерно нагревалась от 20°C со скоростью $5,5^\circ\text{C}/\text{мин}$. При появлении болевых ощущений испытуемый фиксировал температуру путем нажатия на кнопку пульта и исследователь прерывал воздействие. Фиксируемую температуру считали порогом болевой чувствительности.

Исследования проводили в фоновом периоде — за 30 мин до начала воздействия, через 12 ч после начала воздействия, но до приема обезболивающего

препарата, через 1 и 2 ч после приема препарата (13 и 14 ч модели) и через 20 ч после начала воздействия. Исследование проводили в контрольной и экспериментальной группах практически в одно и то же время.

Для определения концентрации кеторолака в плазме крови производили забор венозной крови через 15, 30, 45 мин, 1 ч, 1,5, 2, 3, 4, 6 и 8 ч. Кровь центрифугировали, плазму замораживали при температуре 24°C для последующей обработки.

Количественную оценку препарата в плазме крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектированием. Пробы для получения калибровочных кривых (спайки) готовили путем добавления известного количества стандарта определяемого соединения в интактную плазму крови. Количественный анализ проводили методом абсолютной калибровки с использованием программного обеспечения «Galaxy» компании «VARIAN».

Определяли и рассчитывали следующие параметры:

C_{max} — максимальная концентрация кеторолака (нг/мл) в плазме крови;

t_{max} — время достижения максимальной концентрации, ч;

MRT — среднее время удержания, ч;

AUC_{0-8} — площадь под кривой «концентрация-время» для препарата в интервале от 0 до 8 ч (нг*ч/мл для кеторолака);

AUC_0 — площадь под кривой «концентрация-время» для препарата в интервале от 0 до (нг*ч/мл для кеторолака);

$T_{1/2}$ — период полувыведения препарата, ч;

MRT — время удержания препарата, ч.

Кроме того, усреднялись значения концентраций во все сроки наблюдения.

Все расчеты, представленные в виде таблиц и графиков, проводили с помощью автоматизированной компьютерной программы «Резольвента», STATISTICA 6.0, WORD, EXCEL и других специализированных компьютерных программ на ПК.

Верификация методики количественного определения препарата кеторолак в плазме методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ детектированием была проведена в соответствии с нормами GCP/CLP, руководством FDA для предприятий «Bioanalytical Method Validation» (май 2011 г.) По результатам проведенной верификации чувствительность метода составила 0,5 нг/мл. Воспроизводимость, точность и достоверность достигались во всем интервале концентраций. Степень извлечения из плазмы крови составила 84,6%.

Анализ фармакокинетических данных произведен в соответствии с Методическими рекомендациями по

проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов МЭ РФ (2008) и In vivo bioequivalence guidances (U.S. Pharmacopeia 24 'NF 19, National Formulary, Supplement 1090, 2000).

Программа эксперимента была одобрена комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ ИМБП РАН. Испытуемые подписывали информированное согласие на участие в эксперименте.

Результаты и обсуждение

Для обработки результаты исследований с участием испытуемых были объединены из нескольких экспериментальных серий. Для оценки влияния АНОГ на ПБЧ оценивали показатели ПБЧ в точках: «Фон», «Утро (АНОГ)», «Утро (Контроль)», «Вечер (АНОГ)», «Вечер (Контроль)». Исследования в тех же точках проводили и в серии с «сухой» иммерсией. Поскольку распределение некоторых выборок отличалось от нормального, в качестве параметров описательной статистики использовали: число наблюдений, медиану выборки, нижнюю и верхнюю квартили (табл. 1).

Для оценки статистической значимости отличий между выборками данных использовали непараметрический критерий Манна—Уитни для независимых выборок. Статистически значимым считали уровень — $p < 0,05$.

При анализе полученных результатов, в первую очередь, обращает на себя внимание динамика ПБЧ в контрольной группе испытуемых. Она характеризуется значимым повышением порога в утренние часы.

По всей видимости, это связано с влиянием на температурную болевую чувствительность у человека циркадианных ритмов. В ряде работ указывается на различную по интенсивности реакцию живых организмов на любое воздействие в разное время суток.

На экспериментальных объектах различных эволюционных уровней, получены факты подтверждающие это положение [6]. Показано [7], что температуру 42° (горячая ванна) в утренние часы пациенты переносят без труда, в то время как после обеда чувствительность к температурным воздействиям резко возрастает и для переносимости подобной процедуры необходимо добавлять обезболивающие. Возможно, это связано с суточными колебаниями секреции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), а следовательно и адренкортикотропного гормона (АКТГ). Высвобождение АКТГ приводит к активации надпочечников и повышению в крови уровня кортизола. Этот циркадианный ритм в норме настроен так, чтобы обеспечивать увеличение кортизола в крови после засыпания. Во время сна уровень кортизола продолжает возрастать, достигая пика вскоре после пробуждения, затем постепенно падает до минимальных величин к концу дня и в ранние вечерние часы [8]. В экспериментальных работах на животных было показано, что гормоны конечного звена гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС) стимулируют нейроны центрального серого вещества среднего мозга, приводя к развитию анальгезии [9].

Недавние исследования Khan S.A. с соавторами показали, что суточные колебания болевой чувствительности могут быть связаны с колебаниями взаимодействия медиальной части префронтальной области коры головного мозга с цингулярной и окципитальной корой, вентромедиальной областью префронтальной коры, гиппокампом и миндалиной [10].

Таким образом, динамика ПБЧ в контрольной группе испытуемых, соответствует предполагаемой динамике этого показателя, исходя из суточных колебаний содержания глюкокортикоидов в крови здорового человека.

У испытуемых, подвергшихся воздействию АНОГ и «сухой» иммерсии, утренний подъем ПБЧ

Таблица 1

Сравнение динамики ПБЧ в группах АНОГ и «сухой» иммерсии

Точка	N набл.	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Сравнение с "Фон"	Сравнение с "Контроль" в той же точке
Фон	114	45,70	44,50	47,50	—	—
Утро (АНОГ)	40	45,25**	43,95	46,70	$p = 0,140183$	$p = 0,000031$
Утро (Иммерсия)	18	46,05**	45,10	46,50	$p = 0,630699$	$p = 0,000581$
Утро (Контроль)	36	47,70*	46,35	49,30	$p = 0,000121$	—
Вечер (АНОГ)	57	45,20*,**	43,80	46,40	$p = 0,020347$	$p = 0,000161$
Вечер (Иммерсия)	20	46,50	44,35	47,35	$p = 0,868579$	$p = 0,215078$
Вечер (Контроль)	36	47,05	45,60	47,75	$p = 0,062071$	—

Примечание. * — изменения значимы по сравнению с объединенной точкой «ФОН»; ** — изменения значимы по сравнению с контрольной группой в данной точке.

отсутствует. Если предположить, что одним из ведущих факторов, определяющим уровень болевой чувствительности и, соответственно, ее порог у испытуемых, является уровень кортизола, то для объяснения выявленного факта существует два возможных механизма. Во-первых, нарушение циркадианных ритмов уровня глюкокортикоидов и отсутствие ночного подъема кортизола с выраженным максимумом в утренние часы. Второй механизм связан со снижением базового уровня кортизола, при сохраненной суточной динамике колебаний его концентрации в крови. Второй механизм, представляется маловероятным, поскольку по данным литературы экспериментальные исследования как в АНОГ, так и в «сухой» иммерсии, сопровождаются увеличением уровня глюкокортикоидов в крови [11—13]. Косвенно, первый механизм выявленных изменений подтверждает и тот факт, что мы не видим динамики ПБЧ через 20 ч АНОГ по сравнению с фоном. В то время как при снижении базового уровня кортизола можно было бы ожидать увеличения болевой чувствительности в вечерние часы, сопровождающееся снижением ПБЧ.

Кроме указанных выше механизмов, отсутствие физиологического утреннего подъема ПБЧ у испытуемых может быть вызвано нарушениями сна в непривычных (АНОГ, сухая иммерсия) условиях. Извест-

стен факт того, что депривация сна понижает порог болевой восприятия в ответ на термический раздражитель [14] и вполне может привести к нивелированию утреннего физиологического подъема ПБЧ до фоновых значений.

При оценке влияния на ПБЧ обезболивающих препаратов установлено, что кеторолак ни в контроле, ни в условиях АНОГ не влиял на болевую чувствительность при данном способе тестирования (табл. 2).

Значимое снижение ПБЧ в группе «Контроль + кеторолак» связано, скорее всего, с типичной суточной динамикой болевой чувствительности описанной выше.

В целом, отсутствие влияния кеторолака на болевую чувствительность вероятно обусловлено механизмом обезболивающего действия препарата [15], который ингибирует активность циклооксигеназы (ЦОГ-2) и синтез простагландинов, тем самым снижая выраженность воспалительной реакции. При оценке болевой чувствительности по нашей методике отсутствует воспалительный компонент в формировании болевого импульса и поэтому кеторолак не влияет на ПБЧ.

Фармакокинетические параметры кеторолака сравнивали в двух группах: «АНОГ» и «Контроль». Поскольку распределение в выборках было близким

Таблица 2

Сравнение динамики ПБЧ после приема кеторолака

			№ набл.	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Сравнение с "До приема препарата"
АНОГ	"Плацебо"	До приема препарата (АНОГ)	8	45,95	43,75	48,35	—
		1 ч после приема препарата (АНОГ)	8	45,55	43,80	47,55	p = 0,78
		2 ч после приема препарата (АНОГ)	8	45,90	43,95	48,55	p = 0,35
	"Кеторолак"	До приема препарата (АНОГ)	8	45,25	43,65	47,95	—
		1 ч после приема препарата (АНОГ)	8	45,30	42,60	48,20	p = 0,89
		2 ч после приема препарата (АНОГ)	8	44,90	43,00	47,40	p = 0,58
Контроль	"Плацебо"	До приема препарата (АНОГ)	8	47,00	45,00	49,05	—
		1 ч после приема препарата (АНОГ)	8	46,10	43,85	48,25	p = 0,11
		2 ч после приема препарата (АНОГ)	8	47,10	43,85	47,70	p = 0,12
	"Кеторолак"	До приема препарата (АНОГ)	8	46,20	45,00	49,65	—
		1 ч после приема препарата (АНОГ)	8	44,90*	43,40	46,80	p = 0,02
		2 ч после приема препарата (АНОГ)	8	44,30	42,50	47,40	p = 0,05

Примечание. * — изменения значимы

Фармакокинетические параметры кеторолака

Параметр	АНОГ		Контроль		Уровень значимости изменений
	Среднее	Стандартное отклонение	Среднее	Стандартное отклонение	
C_{\max} , нг/мл	937,0	130,11	1041,2	177,07	0,123486
T_{\max} , ч	1,3	0,33	1,4	0,37	0,916512
AUC_{0-8} , нг*ч/мл	2398,11*	259,82	3217,6	538,69	0,017291
AUC_{0-} , нг*ч/мл	2745,68*	398,05	3749,42	654,62	0,017291
$T_{1/2}$, ч	2,32	0,304	3,17	0,724	0,128191
MRT, ч	2,8	0,7	4,08	0,887	0,068704
C_{\max}/AUC_{0-8} , ч ⁻¹	0,3974*	0,0698	0,3259	0,0419	0,049951

Примечание. * — изменения значимы

к нормальному, в качестве параметров описательной статистики использовали выборочное среднее значение и стандартное отклонение (табл. 3).

Для определения уровня значимости изменений использовали критерий Вилкоксона для зависимых выборок. Статистически значимым считали уровень — $p < 0,05$.

При анализе фармакокинетики кеторолака по группам мы видим, что различия в средней максимальной концентрации (C_{\max}) незначительны. Среднее время достижения максимальной концентрации (T_{\max}) практически не отличается.

Тем не менее, скорость всасывания (C_{\max}/AUC_{0-8})* препарата достоверно выше в условиях АНОГ, чем в контрольной группе.

Значения времени удержания (MRT) кеторолака в условиях АНОГ существенно меньше, чем в контроле, соответственно и время полувыведения препарата ($T_{1/2}$) в условиях модели невесомости меньше. Однако эти изменения не достигают заданного уровня значимости.

Среднее значение AUC_{0-8} обозначающее площадь под кривой «Концентрация-время» в АНОГ было значимо меньше, чем в контрольной группе. Степень относительной биологической доступности, определяемая отношением AUC_{0-t} была статистически значимо ниже в условиях АНОГ и составила 74,5% от приема в обычных условиях.

При определении относительной биологической доступности кеторолака по отношению показателя AUC_{0-} * в условиях АНОГ, он также составил 75%.

Заключение

Таким образом, при проведении эксперимента получены данные, подтверждающие влияние моделирования факторов космического полета на болевую чув-

ствительность. Механизм повышения болевой чувствительности в утренние часы, по всей видимости, связан с изменениями циркадианных колебаний уровня кортизола в условиях «микрогравитации». Возможно определенную роль в изменениях ПБЧ играет и снижение качества сна в условиях эксперимента. Отсутствие влияния кеторолака на ПБЧ связано с механизмом его обезболивающего действия. Тем не менее, при использовании кеторолака в качестве обезболивающего средства при воспалительных заболеваниях в условиях космического полета нельзя исключить увеличения скорости всасывания препарата и снижения его относительной биодоступности и времени удержания в плазме крови в условиях невесомости.

Список литературы

1. Решетняк В.К., Кукушкин М.Л., Гурко Н.С. Значение корково-подкорковых структур мозга в восприятии острой и хронической боли. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2014; 58(4): 96-110.
2. Erpelding N., Moayed M., Davis K.D. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain*. 2012; 153:1602-9.
3. Баранов М.В., Перфилов Д.В., Ковалев А.С. и др. Изменения порога болевой реакции у крыс после 21-суточного вывешивания. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2012; 46(4): 53-55.
4. Ковачевич И.В., Репенкова Л.Г., Кондратенко С.Н. Исследование особенностей фармакологического воздействия в условиях длительного космического полета «Фарма». В кн.: *Международная космическая станция, Российский сегмент. Космическая биология и медицина*. Москва: «Научная книга»; 2011, 1: 229-35.
5. Синтрон Н.М., Путча Л. Фармакокинетика в полете. В кн.: *Антипов В.В., Григорьев А.И., Лич Хантун К., ред. Человек в космическом полете*. Москва: «Наука»; 1997, 3 кн. 2: 469-86.
6. Степанова С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации. Москва: «Наука»; 1986.
7. Lampert D.H. Rhythmische Reizbarkeitsanderung des Organismus und ihre Bedeutung fur die Krankenbehandlung.

— In: Verh.3. *Konf. Intern. Ges. biol. Rhythmus-Forschung*. Stockholm, 1953: 141-4.

8. Греннер Д. Гормоны коры надпочечников. В кн.: *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В., ред. Биохимия человека*. Москва: «Мир»; 1993, 2: 205-20.

9. Ярушкина Н.И. Роль гормонов гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы в регуляции болевой чувствительности. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. 2007; 93(11): 1252-62.

10. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Semnowcz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2014; 155: 1472-80.

11. Крупина Т.Н., Михайловская Г.П., Тизул А.Я. и др. В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипокинезии. Новосибирск, 1970: 94-6.

12. Крупина Т.Н., Тизул А.Я., Баранова В.П. и др. В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипокинезии. Новосибирск, 1970: 96-98.

13. Nastassia M. Navasiolova, Marc-Antoine Custaud, Elena S. Tomilovskaya et. al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2011; 111: 1235-60.

14. Решетняк В.К. Взаимовлияние боли и сна. *Российский журнал боли*. 2013, 2: 42-8.

15. Бунятян А.А., Мизиков В.М. Рациональная фармакоанестезиология. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтера; 2006.

Поступила 06.04.15

References

1. Reshetnyak V.K., Kukushkin M.L., Gurko N.S. The importance of the cortex and subcortical structures of the brain in the perception of acute and chronic pain. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2014; 58(4): 96-110. (in Russian)

2. Erpelding N., Moayed M., Davis K.D. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain*. 2012; 153:1602-9.

3. Baranov M.V., Perfilov D.V., Kovalev A.S. et al. Changes in the threshold pain response in rats, after 21-day suspension. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2012; 46(4): 53-5. (in Russian)

4. Kovachevich I.V., Repenkova L.G., Kondratenko S.N. Research of features of the pharmacologic effects in long-term space flight «Pharma». V kn.: *Mezhdunarodnaya kosmicheskaya stantsiya, Rossiyskiy segment. Kosmicheskaya biologiya i meditsina*. Moskva: «Nauchnaya kniga»; 2011, 1: 229-35. (in Russian)

5. Sintron N.M., Putcha L. Pharmacokinetics in flight. V kn.: *Antipov V.V., Grigor'ev A.I., Lich Khantun K., red. Chelovek v kosmicheskom polete*. Moskva: «Nauka»; 1997, 3 kn. 2: 469-86. (in Russian)

6. Stepanova S.I. Biorhythmological aspects of adaptation. Moskva: «Nauka»; 1986. (in Russian)

7. Lampert D.H. Rhythmische Reizbarkeitsanderung des Organismus und ihre Bedeutung fur die Krankenbehandlung. — In: Verh.3. *Konf. Intern. Ges. biol. Rhythmus-Forschung*. Stockholm, 1953: 141-4.

8. Grenner D. Hormones of the adrenal cortex. V kn.: *Marri R., Grenner D., Meyes P., Roduell V., red. Biokhimiya cheloveka*. Moskva: «Mir»; 1993, 2: 205-20. (in Russian)

9. Yarushkina N.I. The role of hormones of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in the regulation of pain sensitivity. *Ros. fiziol. zhurn. im. I.M. Sechenova*. 2007; 93(11): 1252-62. (in Russian)

10. Khan S.A., Keaser M.L., Meiller N.F., Semnowcz D.A. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2014; 155: 1472-80.

11. Krupina T.N., Mikhaylovskaya G.P., Tizul A.Ya. i dr. V kn.: *Adaptatsiya k myshechnoy deyatel'nosti i gipokinezii*. Novosibirsk, 1970, S. 94-6. (in Russian)

12. Krupina T.N., Tizul A.Ya., Baranova V.P. i dr. V kn.: *Adaptatsiya k myshechnoy deyatel'nosti i gipokinezii*. Novosibirsk, 1970, S. 96-8. (in Russian)

13. Nastassia M. Navasiolova, Marc-Antoine Custaud, Elena S. Tomilovskaya et. al. Long-term dry immersion: review and prospects. *Eur. J. Appl. Physiol*. 2011; 111: 1235-60.

14. Reshetnyak V.K. Interference of pain and sleep. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2013, 2: 42-8. (in Russian)

15. Bunyatyan A.A., Mizikov V.M. Rational farmakoanesteziologiya. *Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev*. Moskva: Littera; 2006. (in Russian)

Received 06.04.15

Сведения об авторах:

Ковалев Александр Сергеевич, вед. инженер опытно-конструкторской лаб. НИИ космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, e-mail: spacemedinstitute@yandex.ru

Перфилов Дмитрий Владимирович, мл. науч. сотр. ГНЦ Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, e-mail: lab038@yandex.ru

Черногоров Роман Вячеславович, младший научный сотрудник Государственного научного центра Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН; e-mail: lab038@yandex.ru

Репенкова Людмила Георгиевна, к.м.н., вед. науч. сотр. ГНЦ Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем РАН, e-mail: lab038@yandex.ru