

## **Космический эксперимент «Коррекция» - исследование эффективности фармакологической коррекции минерального обмена в условиях длительного воздействия микрогравитации**

Васильева Г.Ю., Новиков В.Е., Моруков Б.В.

ГНЦ РФ - ИМБП РАН

С началом регулярных пилотируемых космических полётов во время медицинских обследований как у советских, так и у американских космонавтов были обнаружены нарушения водно-солевого обмена и кальцийуретической функции почек и изменения костной ткани [Бирюков Е.Н., Красных И.Г., 1970; Leach et al., 1972]. Дальнейшие наблюдения показали необходимость глубокого изучения влияния факторов космического полёта (КП) на минеральный обмен [Григорьев А.И. и др., 1977; Газенко О.Г., 1980]. Были проведены как наземные эксперименты, моделирующие действие различных факторов КП на организм человека, например, серия экспериментов с длительной антиортостатической гипокинезией (АНОГ) продолжительностью от 120 до 370 суток [Моруков Б.В., Васильева Г.Ю., 2013], так и исследования в условиях реального космического полёта [Ларина И.М., 2000; Smith S.M. et al., 1999]. Были выявлены изменения содержания кальцитропных гормонов, показаны сдвиги метаболизма и процессов остеогенеза в костной ткани, изменения ионного состава крови и транспорта кальция в почках, нарушения всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте и прогрессирующие потери кальция [Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В., 1986; Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П., 1994]. Снижение минеральной плотности костей нижней половины скелета у испытуемых-добровольцев, находившихся в условиях длительных АНОГ, и у космонавтов после космических полетов различной продолжительности можно расценивать как проявление локальной остеопении [Оганов В.С., 2014]. Однако до настоящего времени физиологические механизмы, приводящие к изменениям костного метаболизма в условиях КП, недостаточно изучены.

Появление новых клинических данных о механизмах возникновения остеопороза и важность получения с помощью современных методов исследования данных о процессах, происходящих в костной ткани при длительном воздействии невесомости стимулировало разработку специалистами ГНЦ РФ – ИМБП РАН и группой учёных из Франции и Германии, работающих под эгидой Европейского космического агентства, концепции проведения на борту МКС космического эксперимента «Исследование эффективности фармакологической коррекции

минерального обмена в условиях длительного воздействия микрогравитации» (КЭ «Коррекция»). Целью КЭ «Коррекция» является определение механизмов потери массы костной ткани и её выраженности во время космического полёта, описание динамики изменений и определение механизмов восстановления, а также возможности прогнозирования обратимости после возвращения на Землю. На первом этапе эксперимента исследователи поставили несколько задач, решение которых поможет подойти ближе к пониманию физиологических механизмов, происходящих в организме человека во время длительного воздействия невесомости и влияющих на процесс адаптации водно-электролитного обмена и костного метаболизма к новым экстремальным условиям. Для решения этих задач до, во время и после космического полёта проводится анализ динамики биохимических маркёров, отражающих обмен веществ в костной ткани; оценка массы, геометрии и структуры кости; сбор данных и регистрации результатов мониторинга физической нагрузки; мониторинг питания космонавтов.

Обследование космонавтов проводится дважды в предполетном периоде (за 90 и 45 суток до старта); в полёте, продолжительностью менее 6 месяцев, - 3 раза (первая сессия через 2 месяца от начала полета, вторая сессия через 4 месяца от начала полета и последняя сессия - за 5-10 дней до окончания полета), для полётов, продолжительностью более 6 месяцев, - 6 раз (первая сессия через 2 месяца от начала полета, далее каждые 2 месяца и последняя сессия за 5-10 дней до окончания полета), а также 10 раз после полета (на 1, 7, 14, 21/28, 90, 180, 270, 360, 450, 540 сутки после посадки). Во время КП космонавтами ведётся учет употребляемых пищевых продуктов и объем водопотребления, проводится взятие образцов венозной крови и их преаналитическая обработка (центрифугирование, замораживание и транспортировка на Землю) для исследования биохимических и гормональных показателей, отражающих состояние систем регуляции водно-электролитного обмена и процессы, происходящие в костной ткани.

В эксперименте используются передовые медицинские технологии, выбраны наиболее информативные методы исследования. С помощью серийного остеоденситометра HOLOGIC «Delphy» по стандартным клиническим программам учёные получают данные, необходимые для оценки изменений, произошедших в организме космонавта за время космического полёта. Проводится анализ проекционной минеральной плотности кости (МПК, г/см<sup>2</sup>) и содержания костного минерала (СКМ, г) в поясничных позвонках (L1-L4) и проксимальном отделе бедра, а также исследование состава тела. Продолжительность исследования составляет 15 мин.

Трехмерная периферическая количественная компьютерная томография (компьютерный томограф XTREMECT), которая также используется для анализа динамики изменений параметров, отражающих состояние костной ткани, позволяет осуществить измерения минеральной плотности и провести количественный анализ микроархитектуры костей дистальных отделов конечностей человека. Продолжительность исследования составляет не более 45 мин.

Биомеханический метод регистрации ускорений движения тела – акселерометрия - используется в КЭ «Коррекция» для сбора данных и регистрации результатов мониторинга физической нагрузки, которые используются для косвенной оценки механической нагрузки на кость.

Для изучения влияния факторов космического полёта на механизмы остеогенеза и регуляцию водно-минерального гомеостаза проводится большой объём клинико-лабораторных исследований. В лабораториях ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Университета имени Жана Монне (Сент-Этьен, Франция) и DLR (Германия) анализируются пробы венозной крови и суточной мочи для наблюдения за глюкокортикоидной активностью надпочечников и динамикой показателей эндокринной регуляции метаболизма кальция, в том числе кальцийрегулирующих гормонов (паратиреоидный гормон, кальцитонин и активный метаболит витамина D — кальцитриол) и гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Определение уровня гормонов проводится методами радиоиммунного и иммуноферментного анализа стандартными тест-наборами. Анализ динамики биохимических маркеров костной ткани, отражающих как процесс резорбции костной ткани, так и процесс остеогенеза, является принципиально важным для исследования изменений, происходящих в живом организме при действии факторов космического полёта. Основными маркерами костного метаболизма в пробах венозной крови являются синтезируемый остеобластами белок остеокальцин, терминальные C- и N-пропептиды проколлагена I типа и костноспецифическая щелочная фосфатаза (изоформа группы щелочных фосфатаз), специфичные только для костной ткани, а также активная изоформа 5b-тарtrat-резистентной кислой фосфатазы (TRACP5B), экспрессируемая остеокластами и участвующая в растворении минерального матрикса.

Таким образом, применяемые в эксперименте методы дают возможность всестороннего исследования происходящих изменений костной ткани и комплексного анализа полученных данных, а научные результаты в дальнейшем будут использованы для разработки эффективных

средств профилактики и коррекции остедефицитных состояний, что имеет особое значение в связи с перспективой сверхдлительных межпланетных полетов.

*Авторы благодарят космонавтов и астронавтов экипажей МКС 43 - 51, проявивших большой интерес к исследованию и принявших деятельное участие в проведении эксперимента, главу лаборатории Интегративной биологии костной ткани Лоранс Вико (IFRESIS, Сент-Этьен, Франция) и главу отдела Космической физиологии проф. Йорна Риттвигера (DLR, Германия) за многолетнее плодотворное научное сотрудничество, коллег из ОАО «РКК «Энергия», ЦУП ЦНИИмаш, ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю. А. Гагарина» и Европейского космического агентства за помощь в подготовке, планировании и реализации полетного эксперимента «Коррекция» на борту МКС.*

#### Список литературы

1. Бирюков Е.Н., Красных И.Г. Изменение оптической плотности костной ткани и метаболизма кальция у космонавтов А.Г. Николаева и В.И. Севастьянова // Космич. биология. 1970. Т.4, № 6. С.42-46
2. Газенко О.Г. Адаптация к невесомости и ее физиологические механизмы // Изв. АН СССР. Сер. биологическая. 1980, № 1. С. 5-18
3. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полёт // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1986. Т. 54. 240 с.
4. Григорьев А.И., Воложин А.И., Ступаков Г.П. Минеральный обмен человека в условиях невесомости // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1994. Т. 74. 214 с.
5. Григорьев А.И., Козыревская Г.И., Дорохова Б.Р., Лебедев В.И., Моруков Б.В. Особенности водно-солевого обмена и функционального состояния почек у членов экипажа первой экспедиции «Салют-4» // Космич. биология и авиакосмич. медицина. 1977. Т.11, № 5. С. 41-47.
6. Ларина И.М. Закономерности адаптации гормональных систем организма человека к условиям микрогравитации: Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. М., 2000.
7. Моруков Б.В., Васильева Г.Ю. Исследование физиологических эффектов невесомости на организм человека в условиях антиортостатической гипокинезии // Космическая медицина и биология: Сборник научных статей; Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2013. С. 536-544
8. Невесомость. Медико-биологические исследования /Под ред. В.В. Парина, О.Г. Газенко, Е.М. Юганова и др. М.: Медицина, 1974. 455 с.
9. Оганов В.С. Костная система, невесомость и остеопороз // Воронеж: Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2014. 291 с.
10. Leach C.S., Alexander W.C., Jonson P.C. Endocrine homeostasis and fluid-electrolyte balance: Apollo-16 preliminary medical findings. Wash. (D.C.) NASA, 1972. 32 p.
11. Smith S.M., Wastney M.E., Larina I.M., Nyquist L.E., Abrams S.A., Taran E., Shih C.-Y., Lane H.W., Morukov B.V. Calcium metabolism before during and after 4-month space flight. Kinetic and biochemical changes // Amer. J. Physiol. 1999. V. 277. P. 1-10