

УДК 612.821

ВЛИЯНИЕ СУММАРНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И КОЛИЧЕСТВА СОВЕРШЕННЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ НА СИСТЕМУ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА

© 2019 г. Д. С. Кузичкин¹, А. А. Маркин¹ *, О. А. Журавлева¹, З. А. Кривицина¹, 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 10.04.2018 г.

После доработки 07.03.2019 г.

Принята к публикации 04.04.2019 г.

В исследовании принимали участие 27 космонавтов в возрасте от 37 до 59 лет. Сначала был проведен корреляционный анализ взаимосвязи параметров гемостаза с суммарной продолжительностью пребывания в космосе. Данный анализ не показал статистически значимого уровня корреляции по всем показателям в разные сроки обследования. Затем выборку космонавтов разделили на три группы по критерию количества совершенных полетов. Результаты исследования динамики показателей внутри групп свидетельствовали о повышении потенциала контактной фазы свертывания в динамике послеполетных исследований на основании укорочения активированного частичного тромбопластинового времени с тенденцией к дальнейшему восстановлению этого параметра до фонового уровня. Причем тенденция ослабла после совершения трех космических полетов. По-видимому, наблюдаемые изменения обусловлены кумулятивным эффектом воздействия факторов космического полета и стрессом реадaptации к земным условиям.

Ключевые слова: гемостаз, пилотируемые космические полеты.

DOI: 10.1134/S0131164619050072

К настоящему времени установлено, что факторы космического полета оказывают существенное влияние на коагуляционный баланс и систему гемостаза в целом [1–3]. Показано, что после кратковременных, до 15 сут, космических полетов увеличивается концентрация фибриногена [4–6], а после длительных, более 90 сут, наблюдается ускорение процесса свертывания по внутреннему механизму [7]. Установлено, что космические полеты сопровождаются эндотелиальной дисфункцией *in vivo* [8]. Данные изменения, как правило, приводят к повышению прокоагулянтного потенциала. Однако при увеличении длительности воздействия факторов космического полета, а также возникновении нештатных ситуаций, компенсаторные возможности системы гемостаза могут истощаться. Таким образом, кумулятивный эффект изменения регуляторных возможностей системы гемостаза, связанный с увеличенной общей длительностью воздействия факторов космического полета, адаптации к полетным и реадaptации к наземным условиям, может быть весьма существенным. Целью данной работы является оценка зависимости функционирования системы плазменного гемостаза от

суммарной продолжительности и количества совершенных полетов.

МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 27 космонавтов мужского пола в возрасте от 37 до 59 лет, совершивших полеты с суммарной продолжительностью от 125 до 878 сут. Взятие венозной крови осуществляли в фоновом периоде за 30–45 сут до старта в рамках планового дополетного клинико-физиологического обследования космонавтов, а также на первые и седьмые сутки послеполетного периода восстановления (ПВ). В цитратной плазме космонавтов, определяли следующие показатели гемостаза: величину активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), значение международного нормализованного отношения (МНО), а также величину тромбинового времени (ТВ), концентрацию фибриногена; уровень физиологических антикоагулянтов: антитромбина III, протеина С; концентрацию плазминогена, α_2 -антиплазмина, содержание D-димера и фибринолитическую активность (ФБА).

Исследования выполняли на автоматическом коагулометре “*SysmexCA-1500*” (Япония) с использованием коммерческих наборов реагентов производства фирмы “*Siemens*” (Германия) и применением клоттинговых, хромогенных и иммунологических методов. Фибринолитическую активность измеряли ручным методом XIIa-зависимого эуглобулинового лизиса [9].

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ *Statistica for Windows* (США).

Выборку космонавтов исследовали в два этапа. Сначала провели корреляционный анализ взаимосвязи параметров гемостаза с суммарной продолжительностью пребывания в космосе (от 125 до 878 сут) по методу Спирмена. Затем выборку разделили на три группы по критерию количества совершенных полетов (первая группа — один полет, вторая группа — два полета, третья группа — три полета), причем группы составили таким образом, что представляли собой независимые выборки. Выявление межгрупповых отличий проводили с помощью метода Краскела—Уоллиса для трех независимых групп. Оценку динамики изменений в ходе до- и послеполетных обследований внутри групп выполняли с использованием критерия Уилкоксона. Результаты представлены в виде медиан (*Me*) и интерквартильных отрезков (*q25–q75*) в соответствии с рекомендациями представления данных для выборок с неопределенным характером распределения признаков [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ взаимосвязи суммарной длительности полетов с изучаемыми параметрами гемостаза не показал статистически значимого уровня корреляции по всем показателям в разные сроки обследования.

Результаты сравнения групп по критерию количества совершенных полетов представлены в табл. 1. Так как ранее было показано, что выборка космонавтов характеризуется отличными от среднепопуляционных границами нормы [11], в табл. 1 приводятся референтные значения параметров гемостаза для выборки космонавтов. Все наблюдаемые изменения происходят в границах нормы для выборки космонавтов.

В ходе исследований обнаружено, что во всех группах наблюдается сходная динамика изменений АЧТВ: статистически значимое укорочение на первые сутки после полета с последующей тенденцией к возвращению АЧТВ к фоновому уровню на седьмые сутки ПВ. На первые сутки после завершения экспедиции отмечается повышение активности внутреннего механизма до среднепо-

пуляционного уровня, с тенденцией к возвращению его к фоновым значениям. Однако уровень значимости отличий от фона на седьмые сутки в третьей группе существенно выше, чем в первой и второй группе в эти же сроки, что указывает на ослабление тенденции к восстановлению прокоагулянтного потенциала внутреннего механизма после совершения трех космических полетов.

Статистический анализ по методу Краскела—Уоллиса не показал значительных отличий между группами.

Вероятно, значительное влияние на изучаемую систему оказывают перегрузки выведения и спуска с орбиты. При этом возможны нарушения целостности сосудов, вызывающие активацию свертывания [12]. Данное воздействие может внести вклад в наблюдающееся увеличение прокоагулянтного потенциала в условиях замедления репаративной активности эндотелия в периоде восстановления, что подтверждается исследованиями, указывающими на снижение уровня васкуло-эндотелиального фактора роста в плазме крови после космических полетов [13].

По-видимому, наблюдаемые изменения обусловлены кумулятивным эффектом воздействия факторов космического полета и стрессом реадaptации к земным условиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе данного исследования установлено, что центральные параметры про-, антикоагулянтного и фибринолитического звеньев плазменного гемостаза не зависят от суммарной продолжительности пребывания в космосе. Различий в показателях гемокоагуляции у космонавтов, совершивших разное количество космических экспедиций, также практически не наблюдается. Однако, согласно результатам исследования, признаки замедления восстановления потенциала внутреннего механизма коагуляционного каскада до предполетного уровня наблюдаются после совершения третьего космического полета.

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.

Таблица 1. Показатели плазменного гемостаза у космонавтов, совершивших различное количество полетов ($Me(qr25-qr75)$, $n = 9$)

Показатели	Реперентные значения	1-я группа			2-я группа			3-я группа		
		фон	+1 сут	+7 сут	фон	+1 сут	+7 сут	фон	+1 сут	+7 сут
АПТВ, с	32.9–47.9	41.7(37.5–44.2)	34.6(29–36.5) [$p = 0.008$]*	34.4(33.1–40.1) [$p = 0.038$]*	42.3(36.1–43.6)	34(32.6–38.1) [$p = 0.011$]*	34.4(33.9–37) [$p = 0.050$]*	37.2(34–43.2)	32.3(28–35.6) [$p = 0.008$]*	33.6(29.6–35.8) [$p = 0.007$]*
МНО, ед	0.960–1.13	1.06(1.04–1.08)	1.05(1.02–1.07)	1.04(1–1.13)	1.03(1.02–1.13)	1.07(1.04–1.11)	1.06(0.95–1.11)	1.05(1.02–1.13)	1.04(1–1.11)	1.04(0.86–1.11)
ТВ, с	17.5–20	18.9(18.1–19.4)	18.2(17.9–19.4)	18.4(17.8–18.5)	19.3(18.4–19.5)	19(18.3–19.8)	20.1(19–20.4)	18.7(17.4–19.5)	18.4(17.7–19.5)	18.7(18–20.1)
Фибриноген, г/л	1.90–2.63	2.1(1.97–2.3)	2.2(2.07–2.45)	2.15(2.1–2.26)	2.1(1.97–2.12)	2.05(1.99–2.1)	2(1.89–2.15)	2.05(1.89–2.2)	2.08(1.93–2.18)	1.99(1.82–2.19)
Д-димер, мкг/л	0–550	129(67–210)	180(132–207)	215(104–379)	170(69–252)	186(123–290)	147(122–206)	116(59–244)	123(116–258)	122(16–215)
ФБА, с	310–504	326(318–371)	376(360–395)	430(337–461)	340(324–454)	356(329–402)	329(322–355)	340(312–452)	330(293–402)	329(294–378)
Плазминоген, %	92.5–142	120(100–145)	124(97–126)	119(106–135)	118(83–126)	103(89–112)	99(89–106)	114(78–126)	103(82–117)	99(85–108)
Антиплазмин, %	91.0–123	114(106–116)	96(92–108)	108(86–110)	98(92–116)	94(89–96)	94(93–96)	102(92–116)	95(88–104)	95(80–98)
Антитромбин III, %	96.9–131	118(102–126)	126(108–131)	105(95–123)	101(90–117)	105(100–116)	102(97–106)	107(90–117)	105(86–121)	102(94–110)
Протеин С, %	97.5–160	119(115–126)	128(121–142)	118(113–126)	109(99–122)	117(97–130)	113(96–129)	115(98–126)	117(95–136)	98(88–125)

Примечание: * – статистически значимые различия с фоном (по Уилкоксоу), в квадратных скобках указано значение p .

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. Субботина Л.А. Влияние стресса на агрегатное состояние крови // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 3. С. 34.
2. De Marco L., Perris R., Cozzi M.R., Mazzucato M. Blood clotting in space // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2004. V. 18. № 2. P. 187.
3. Gerzer R. Hypergravity and microgravity influence haemostasis // *J. Thromb. Haemost.* 2009. V. 101. № 5. P. 799.
4. Фомин А.Н. Фибриноген крови при 7-суточной водной иммерсии и в кратковременном космическом полете // *Косм. биол. и авиакосм. мед.* 1981. Т. 15. № 5. С. 83.
5. Stein T.P., Schluter M.D. Plasma Protein Synthesis After Spaceflight // *Aviat., Space Environ. Med.* 2006. V. 77. № 7. P. 745.
6. Кузичкин Д.С., Моруков Б.В., Маркин А.А и др. Показатели системы гемостаза после кратковременных космических полетов и в эксперименте с 7-дневной “сухой” иммерсией // *Физиология человека.* 2010. Т. 36. № 4. С. 125.
7. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Моруков Б.В. Показатели системы гемостаза после длительных космических полетов // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2010. Т. 44. № 2. С. 68.
8. Rowe W.J. The Apollo 15 space syndrome // *Circulation.* 1998. V. 97. № 1. P. 119.
9. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: “Ньюдиамед”, 2008. 289 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. М.: “Медиа сфера”, 2006. 312 с.
11. Кузичкин Д.С., Маркин А.А., Журавлева О.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза у космонавтов // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 1. С. 126.
12. Рагимов А.А., Алексеева Л.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. М.: “Практическая медицина”, 2007. 123 с.
13. Gonsilius E., Petzer A.L., Gasti G. Space flight and growth factors (letter). *Lancet.* 1999. V. 353. № 9163. P. 1529.

Effect of Total Duration and the Amount of Performed Spaceflights on the Plasma Hemostasis System

D. S. Kuzichkin^a, A. A. Markin^{a,*}, O. A. Juravlyova^a, Z. A. Krivitsyna^a, L. V. Vostrikova^a,
I. V. Zabolotskaya^a, I. B. Morukov^a, V. I. Loginov^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

**E-mail: andre_markine@mail.ru*

The investigation included 27 cosmonauts aged 37 to 59 years. First, we performed a correlation analysis of hemostatic parameters and the total duration of spaceflights. No statistically significant correlation was found for any parameters at any time of the study. Then the sample of cosmonauts was divided into three groups according to the number of performed flights. We studied the dynamics of parameters within the groups and observed an increase in the coagulation contact phase potential in the dynamics of post-flight studies on the basis of shortened activated partial thromboplastin time with a tendency of restoration of this parameter to the baseline level. Moreover, the trend was weakening after three space flights. The observed changes appear to be due to the cumulative effect of space flight factors and the stress of re-adaptation to earth conditions.

Keywords: hemostasis, spaceflights.