ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 5, с. 77–86

УДК 612.821

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У УЧАСТНИКОВ ЭКСПЕРИМЕНТА С 4-МЕСЯЧНОЙ ИЗОЛЯЦИЕЙ В ГЕРМООБЪЕМЕ НА ФОНЕ СТРЕССОРНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

© 2021 г. А. А. Маркин[1, *], О. А. Журавлева[1], Д. С. Кузичкин[1], Л. В. Вострикова[1], И. В. Заболотская[1], В. И. Логинов[1], Т. А. Смирнова[1]

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

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

Поступила в редакцию 18.06.2020 г.
После доработки 17.08.2020 г.
Принята к публикации 24.12.2020 г.

В динамике международного эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме “*SIRIUS* 19” обследовали экипаж из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет. Испытуемые были разделены на две группы из трех человек по гендерному признаку. Помимо действия факторов гермообъема, участники подвергались воздействию комплекса стрессогенных факторов – интенсивных физических нагрузок и физнагрузочных проб, интенсивной операторской деятельности в условиях дефицита времени, суточной депривации сна, имитации внекорабельной и напланетной работы. В крови обследуемых определяли значения 42 биохимических параметров, отражающих состояние основных звеньев обмена веществ, а также внутренних органов и тканей. Установлено, что метаболические реакции в эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме, в отличие от проведенных ранее аналогичных экспериментов, определялись постоянным стрессогенным действием профилактических физических нагрузок высокой интенсивности и характеризовались повышением активности мышечных ферментов, активацией липолиза, понижением уровня сывороточного железа и замедлением скорости клубочковой фильтрации почек, обусловленным повышением концентрации в крови цистатина С. Гендерные различия между группами обследуемых заключались в большей выраженности обнаруженных изменений у мужчин по сравнению с женщинами. Обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

Ключевые слова: космическая медицина, изоляция в гермообъеме, метаболизм.

DOI: 10.31857/S0131164621030103

Эксперименты с изоляцией в гермообъеме являются моделью космического полета (КП), в которой можно воспроизвести действие на организм человека практически всех его факторов за исключением невесомости. Ранее при долговременной изоляции были отмечены изменения отдельных параметров обмена веществ, характерные для длительных КП и экспериментов с гипокинезией. Неоднократно показано, что факторы гермообъема – гиподинамия, измененные параметры внешней среды (газовый состав, влажность, давление, температура), особенности питания, графика труда и отдыха и т.д. могут вызывать появление признаков некоторых метаболических сдвигов, характерных для длительного КП [1, 2]. Показано также, что даже кратковременное 8-суточное [3] и 17-суточное [4, 5] нахождение в условиях гермообъема приводит к появлению метаболических признаков гиподинамии. Кроме того, в динамике изоляции у обследуемых обнаружено повышение в крови маркеров стресса [6].

Ранее О.Г. Газенко была выдвинута гипотеза, что длительное пребывание человека в условиях КП сопровождается формированием нового, измененного уровня гомеостаза, максимально соответствующего условиям среды обитания [7]. При этом формируется соответственно измененный уровень метаболизма, затрагивающий самые различные звенья биохимических реакций. Гипотеза была подтверждена в сверхдлительных полетах, однако и в эксперименте с 240-суточной изоляцией в гермообъеме “*SFINKSS*” обнаружены метаболические признаки долговременной адаптации к его условиям, сформировавшиеся на 5–6 мес. воздействия [2]. Остаются неизученными особенности метаболических реакций организма на фоне длительного нахождения в условиях гермообъема, при воздействии комплекса стрессогенных факторов – интенсивных физических нагрузок, имитации внекорабельной и напланетной работы, интенсивной операторской деятельности в условиях дефицита времени, депривации сна

и т.п. Для изучения метаболических эффектов такого рода воздействия в модельных наземных экспериментах требуются дополнительные исследования.

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей метаболических реакций человека при 4-месячной изоляции в гермообъеме в условиях воздействия стрессорных факторов.

В ходе исследования решались следующие задачи:

1) изучение особенностей белкового, углеводного, липидного, электролитного, минерального, пигментного, нуклеинового и энергетического обмена у обследуемых в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме;

2) исследование состояния миокарда, печени, желудочно-кишечного тракта, почек, мышечной и костной систем, предстательной железы в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме;

3) изучение особенностей метаболических реакций при воздействии на организм комплекса стрессогенных факторов: интенсивных физических нагрузок, моделируемых нештатных ситуаций, напряженной операторской деятельности в условиях дефицита времени, имитации внекорабельной и напланетной работы;

4) изучение гендерных различий аллостатических реакций участников эксперимента на влияние факторов гермообъема и стрессогенных воздействий.

МЕТОДИКА

В динамике 120-суточной изоляции в гермообъеме обследовали экипаж из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет. Участники были разделены на две группы из трех человек по гендерному признаку.

В отличие от предыдущих экспериментов, значительное место в проекте “*SIRIUS* 19” занимала программа профилактических физических тренировок, разработанная в целях исследования работоспособности участников при использовании различных режимов физических тренировок при длительном нахождении в условиях гермообъема и сниженной двигательной активности. Тренировки компоновали из 4-дневных микроциклов, включающих три дня физнагрузок и одного дня отдыха. Микроциклы были объединены в блоки по четыре, выполнялись на активной и пассивной беговых дорожках интервальным (чередование бега и ходьбы) и равномерным (бег) методами. Длительность интервальной локомоторной тренировки составляла 30 мин, равномерной – 40 мин.

Степень физической работоспособности обследуемых оценивали с помощью велоэргометрической пробы, локомоторного теста и теста МО-3. Велоэргометрическая проба состояла из трех непрерывных ступеней продолжительностью по 3 мин с увеличением нагрузки от 50 до 150 Вт с дальнейшим ее увеличением на 25 Вт в мин до достижения максимальной нагрузки. Локомоторный тест выполняли на беговой дорожке в активном и пассивном режимах со ступенчато возрастающей нагрузкой до скорости бега в 22 км/ч в активном режиме и до 12 км/ч – в пассивном. Тест МО-3, включавший в себя пять ступеней ходьбы или бега продолжительностью от 1 до 3 мин, проводили на пассивной бегущей дорожке. Все тесты сопровождались снятием ЭКГ и измерением уровня газообмена.

Комплекс перечисленных тестов выполняли перед началом каждого блока микроциклов и по его завершении с 10 по 12, с 30 по 32, с 58 по 60, с 89 по 91 сут изоляции, а также с 4 по 7 сут периода восстановления. После завершения каждого блока участники эксперимента в течение 5 дней не выполняли никаких физических нагрузок.

Для изучения влияния комплекса факторов гермообъема и комплекса физтренировок на состояние кардиореспираторной системы и физической работоспособности, была проведена велоэргометрическая проба с дозированной нагрузкой, включающая в себя велоэргоспирометрию, стресс-ЭКГ, пульсоксиметрию, измерение артериального давления и минутного сердечного выброса. Мощность начальной велоэргометрической нагрузки со временем работы в одну минуту составляла 30 Вт и прирастала на 15 Вт за каждую минуту работы вплоть до достижения уровня максимально достигаемой нагрузки в 2–2.5 Вт/кг. Общая продолжительность тестирования составляла 40 мин. Пробу проводили на 75 и 98 сут изоляции, а также на 5, 7 и 14 сут периода восстановления.

Моделируемой нештатной ситуацией служила депривация сна в течение 24 ч, проводившаяся дважды – на 54–55 и на 114–115 сут изоляции.

С 64 по 69 день изоляции осуществляли имитацию внекорабельной деятельности – высадку на “Луну”. Двое “членов экипажа” оставались в основном помещении, “на орбите”, четверо переходили в лунный блок, двое из которых его не покидали, а двое выходили на “лунную поверхность”.

Венозную кровь отбирали утром, натощак, за 28 сут до начала эксперимента, на 37, 63, 120 сут изоляции, а также на 7 и 14 сут периода восстановления (ПВ). Точки взятия были подобраны так, чтобы с момента последней физической нагрузки или нештатной ситуации проходило не менее 3–5 дней. В сыворотке и плазме крови исследовали активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ),

Таблица 1. Значения биохимических показателей у женщин в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ($M \pm m$; $n = 3$)

Показатель	Фон	37 сут	63 сут	120 сут	+7 сут	+14 сут
Бикарбонат, ммоль/л	22.7 ± 0.9	24.3 ± 0.9	25.1 ± 1.1	24.7 ± 1.4	23.7 ± 0.8	24.0 ± 0.8
Глюкоза, ммоль/л	5.11 ± 0.20	5.09 ± 0.10	4.56 ± 0.06	4.88 ± 0.21	4.94 ± 0.13	5.13 ± 0.16
ХС, ммоль/л	4.77 ± 0.39	4.74 ± 0.14	4.47 ± 0.28	5.07 ± 0.17	5.01 ± 0.18	4.74 ± 0.11
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.58 ± 0.17	1.63 ± 0.04	1.28 ± 0.09	1.21 ± 0.09	1.42 ± 0.05	1.47 ± 0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2.73 ± 0.32	2.83 ± 0.16	2.89 ± 0.36	3.59 ± 0.10	3.40 ± 0.19	3.00 ± 0.08
ЛПВП-отн	0.609 ± 0.122	0.580 ± 0.020	0.458 ± 0.073	0.340 ± 0.020	0.420 ± 0.030	0.490 ± 0.020
ТГ, ммоль/л	1.00 ± 0.52	0.640 ± 0.120	0.648 ± 0.131	0.590 ± 0.030	0.450 ± 0.020	0.590 ± 0.020
АСТ, МЕ/л	27.0 ± 1.91	32.0 ± 2.7	29.4 ± 2.86	34.7 ± 2.1	32.3 ± 3.2	29.1 ± 2.4
АЛТ, МЕ/л	22.9 ± 1.0	31.1 ± 1.9*	27.3 ± 2.0	32.3 ± 4.4	38.2 ± 3.9*!	33.4 ± 2.9*!
ГГТ, МЕ/л	21.5 ± 6.2	14.8 ± 1.0	14.7 ± 0.8	14.9 ± 1.0	16.0 ± 0.8	13.4 ± 0.7
ЩФ, МЕ/л	118 ± 14	100 ± 6	109 ± 6	127 ± 7	113 ± 3	112 ± 3
ГЛДГ, МЕ/л	3.68 ± 0.78	5.36 ± 0.93!	11.6 ± 2.9!	12.8 ± 3.2!	4.46 ± 1.58	5.14 ± 0.37!
ХЭ, МЕ/л	7478 ± 1221	5524 ± 924	5069 ± 764	5622 ± 792	5181 ± 570	5161 ± 632
Бил. общ., мкмоль/л	10.5 ± 1.7	9.36 ± 0.54	14.5 ± 2.0	16.3 ± 0.6*	8.98 ± 0.50	8.75 ± 0.26
Бил. пр., мкмоль/л	3.68 ± 0.75	3.09 ± 0.36	3.33 ± 0.49	3.56 ± 0.86	3.58 ± 0.84	2.99 ± 0.85
Амилаза, МЕ/л	53.0 ± 7.4	54.7 ± 8.2	53.5 ± 6.3	55.5 ± 6.67	56.8 ± 8.6	59.4 ± 5.0
П. амил., МЕ/л	27.6 ± 7.5	23.4 ± 4.7	23.9 ± 3.9	24.7 ± 3.2	27.4 ± 5.8	28.6 ± 4.9
Липаза, МЕ/л	128 ± 49	115 ± 41	81.9 ± 16.5	95.7 ± 19.3	110 ± 39	116 ± 37
П. липаза, МЕ/л	50.8 ± 13.9	40.7 ± 2.2	35.8 ± 5.3	38.2 ± 6.1	41.1 ± 7.6	43.1 ± 9.3
Креатинин, мкмоль/л	101 ± 9!	64.2 ± 5.4*	72.5 ± 9.6	81.0 ± 6.4	70.9 ± 7.6	69.8 ± 9.6
Мочевина, ммоль/л	6.41 ± 0.36	3.50 ± 0.66*	3.26 ± 0.89*	2.11 ± 0.14*	5.60 ± 1.26	5.23 ± 0.86
Моч. к-та, мкмоль/л	310 ± 52	239 ± 1	227 ± 22	203 ± 21	221 ± 28	228 ± 18
Белок, г/л	70.8 ± 1.0	71.5 ± 3.6	66.0 ± 2.5!	70.4 ± 0.8	66.1 ± 0.4*!	67.5 ± 1.4
Альбумин, г/л	46.4 ± 0.7	46.7 ± 1.8	45.1 ± 1.6	47.6 ± 0.6	44.8 ± 0.6	45.7 ± 0.6
КФК, МЕ/л	177 ± 12!	203 ± 66!	188 ± 20!	183 ± 20!	131 ± 30	160 ± 32
КФК-ММ, МЕ/л	164 ± 11	191 ± 68!	170 ± 23!	163 ± 22	118 ± 33	144 ± 33
КФК-МВ, МЕ/л	12.6 ± 1.1	11.8 ± 1.1	17.9 ± 3.5	19.4 ± 3.6	18.4 ± 4.7	16.3 ± 2.1
ЛДГ, МЕ/л	258 ± 17	303 ± 36	299 ± 24	337 ± 6*	245 ± 25	238 ± 24
ГБДГ, МЕ/л	96.7 ± 4.2	121 ± 11	118 ± 10	130 ± 1*	118 ± 7	126 ± 4.93*
Кальций, ммоль/л	2.46 ± 0.08	2.52 ± 0.02	2.48 ± 0.05	2.48 ± 0.02	2.47 ± 0.02	2.51 ± 0.03
Магний, ммоль/л	0.917 ± 0.032	0.990 ± 0.040	0.887 ± 0.035	0.990 ± 0.040	0.890 ± 0.020	0.990 ± 0.040
Фосфор, ммоль/л	1.32 ± 0.05	1.19 ± 0.10	1.09 ± 0.08	1.11 ± 0.07	1.19 ± 0.13	1.23 ± 0.05
Хлориды, ммоль/л	104 ± 0.35	104 ± 1	102 ± 1	106 ± 1*	105 ± 1	106 ± 1
Железо, мкмоль/л	11.3 ± 1.1	9.25 ± 2.41!	6.14 ± 1.91!	6.13 ± 0.57*!	9.56 ± 4.88!	8.35 ± 1.80!
КФ, МЕ/л	3.60 ± 0.21	3.59 ± 0.30	2.83 ± 0.17*	2.81 ± 0.49	3.94 ± 0.25	4.06 ± 0.19
КФ пр., МЕ/л						
СРБвч, мг/л	0.503 ± 0.194	0.530 ± 0.100	0.271 ± 0.064	0.640 ± 0.330	0.44 ± 0.13	0.510 ± 0.240
ГОБТ, мкмоль/л	130 ± 42	169 ± 63	94.6 ± 10.7	81.3 ± 13.2	169 ± 66	202 ± 3
ЦС С, мг/л	1.08 ± 0.07!	1.10 ± 0.08!	0.992 ± 0.147!	0.880 ±0.040	1.01 ± 0.02!	1.08 ± 0.06!
СКФ, мл/мин/1.73 м^2	70.9 ± 4.8!	69.4 ± 5.3!	80.1 ± 11.8	87.8 ± 3.8	75.3 ± 1.8!	70.8 ± 4.1!
НЭЖК, мкмоль/л	383 ± 11	885 ± 232!	654 ± 103!	481 ± 72	395 ± 52	242 ± 30*

Примечание: * – достоверное различие с фоном, $p < 0.05$. ! – значение выходит за пределы физиологической нормы.

Таблица 2. Границы референтных диапазонов исследованных биохимических показателей

Показатель	Мужчины	Женщины
Бикарбонат, ммоль/л	22–29	22–29
Глюкоза, ммоль/л	4.2–6.4	4.2–6.4
ХС, ммоль/л	2.8–5.2	2.8–5.2
ХС ЛПВП, ммоль/л	>0.91	>0.91
ХС ЛПНП, ммоль/л	<4.0	<4.0
ЛПВП-отн.	>0.28	>0.28
ТГ, ммоль/л	0.55–2.30	0.55–2.30
АСТ, МЕ/л	0–37	0–31
АЛТ, МЕ/л	0–42	0–32
ГГТ, МЕ/л	11–50	7–32
ЩФ, МЕ/л	80–306	64–272
ГЛДГ, МЕ/л	0–7	0–5
ХЭ, МЕ/л	5100–11700	4000–12600
Бил. общ., мкмоль/л	0–17.1	0–17.1
Бил. пр., мкмоль/л	0–5.10	0–5.10
Амилаза, МЕ/л	0–220	0–220
П. амил., МЕ/л	0–115	0–115
Липаза, МЕ/л	0–190	0–160
П. липаза, МЕ/л	0–60	0–60
Креат., мкмоль/л	53–115	44–97
Мочевина, ммоль/л	1.7–8.3	1.7–8.3
Моч. к-та, мкмоль/л	200–420	140–340
Белок, г/л	67–87	67–87
Альбумин, г/л	35–50	35–50
КФК, МЕ/л	0–190	0–167
КФК ММ, МЕ/л	0–190	0–167
КФК МВ, МЕ/л	0–24	0–24
ЛДГ, МЕ/л	225–450	225–450
ГБДГ, МЕ/л	72–182	72–182
Кальций, ммоль/л	2.25–2.67	2.25–2.67
Магний, ммоль/л	0.7–1.05	0.7–1.05
Фосфор, ммоль/л	0.87–1.45	0.87–1.45
Хлориды, ммоль/л	98–106	98–106
Железо, мкмоль/л	6.6–26.0	10.6–28.3
КФ, МЕ/л	0–5.4	0–4.2
КФ пр., МЕ/л	0–1.7	–
СРБ вч, мг/л	0–5.00	0–5.00
ГОБТ, мкмоль/л	20–270	20–270
ЦС С, мг/л	0.53–0.92	0.53–0.92
СКФ, мл/мин/1.73 м^2	80–150	80–150
НЭЖК, мкмоль/л	100–600	100–600

Таблица 3. Значения биохимических показателей у мужчин в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ($M \pm m$; $n = 3$)

Показатель	Фон	37 сут	63 сут	120 сут	+7 сут	+14 сут
Бикарбонат, ммоль/л	23.4 ± 0.3	23.8 ± 1.9	24.8 ± 0.2*	26.4 ± 1.0*	25.1 ± 0.8	26.3 ± 0.3*
Глюкоза, ммоль/л	4.93 ± 0.42	5.14 ± 0.24	4.58 ± 0.11	5.00 ± 0.18	5.07 ± 0.35	5.62 ± 0.35
ХС, ммоль/л	4.98 ± 0.46	4.60 ± 0.34	4.59 ± 0.62	5.01 ± 0.31	4.92 ± 0.33	4.66 ± 0.48
ХС ЛПВП, ммоль/л	1.79 ± 0.14	1.44 ± 0.12	1.11 ± 0.06*	1.16 ± 0.11*	1.40 ± 0.07	1.49 ± 0.05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2.94 ± 0.39	2.89 ± 0.27	3.21 ± 0.61	3.56 ± 0.33	3.31 ± 0.29	2.89 ± 0.40
ЛПВП-отн	0.631 ± 0.090	0.510 ± 0.060	0.375 ± 0.089	0.340 ± 0.070	0.420 ± 0.020	0.530 ± 0.050
ТГ, ммоль/л	0.555 ± 0.095	0.600 ± 0.050	0.593 ± 0.106	0.650 ± 0.230	0.460 ± 0.080	0.620 ± 0.060
АСТ, МЕ/л	27.4 ± 3.0	25.1 ± 2.4	25.5 ± 1.2	30.0 ± 2.1	28.2 ± 1.6	28.0 ± 1.1
АЛТ, МЕ/л	25.5 ± 4.0	26.3 ± 1.2	22.6 ± 2.2	25.8 ± 1.9	29.2 ± 2.4	29.3 ± 2.7
ГГТ, МЕ/л	16.4 ± 1.0	16.2 ± 1.3	15.7 ± 0.5	17.9 ± 3.6	18.7 ± 1.7	16.3 ± 1.6
ЩФ, МЕ/л	124 ± 12	121 ± 14	117 ± 11	139 ± 13	135 ± 15	129 ± 14
ГЛДГ, МЕ/л	4.38 ± 0.99	5.25 ± 0.72	11.4 ± 5.0!	10.4 ± 4.0!	3.57 ± 1.26	3.93 ± 0.67
ХЭ, МЕ/л	6879 ± 477	6237 ± 587	5997 ± 602	6993 ± 831	6713 ± 669	6496 ± 712
Бил. общ., мкмоль/л	9.66 ± 0.44	9.65 ± 0.37	16.9 ± 0.7*	18.5 ± 1.0*!	9.75 ± 0.43	9.82 ± 0.44
Бил. пр., мкмоль/л	3.38 ± 0.31	4.56 ± 0.92	4.80 ± 0.89	5.36 ± 1.17!	3.18 ± 0.99	3.77 ± 0.38
Амилаза, МЕ/л	63.1 ± 10.6	55.2 ± 8.6	53.3 ± 4.0	54.9 ± 4.4	61.9 ± 11.6	96.0 ± 22.0
П. амил., МЕ/л	24.2 ± 4.8	26.9 ± 4.6	22.0 ± 1.3	24.4 ± 1.2	28.0 ± 3.7	27.6 ± 4.6
Липаза, МЕ/л	80.8 ± 17.5	121 ± 60	87.3 ± 19.3	73.1 ± 10.5	142 ± 33	106 ± 37
П. липаза МЕ/л	31.6 ± 8.1	29.3 ± 3.7	37.5 ± 5.1	35.9 ± 2.1	43.0 ± 4.5	35.3 ± 4.4
Креат., мкмоль/л	75.1 ± 3.1	94.9 ± 14.0	89.0 ± 10.2	97.4 ± 4.3*	95.7 ± 12.8	88.2 ± 3.2*
Мочевина, ммоль/л	4.78 ± 0.70	6.44 ± 0.77	5.18 ± 0.51	4.20 ± 0.04	8.28 ± 0.48*	7.63 ± 0.44*
Моч. к-та, мкмоль/л	257 ± 41	317 ± 38	331 ± 45	230 ± 28	251 ± 33	276 ± 36
Белок, г/л	68.7 ± 0.7	70.2 ± 1.3	66.0 ± 3.2!	71.8 ± 0.3*	68.7 ± 2.1	68.7 ± 0.8
Альбумин, г/л	44.0 ± 0.4	47.0 ± 0.7*	44.0 ± 1.1	47.2 ± 1.3	48.4 ± 1.3*	47.5 ±0.2*
КФК, МЕ/л	153 ± 12	298 ± 132!	439 ± 106!	281 ± 110!	276 ± 75!	269 ± 93!
КФК-ММ, МЕ/л	140 ± 14	288 ± 132!	427 ± 106!	268 ± 111!	265 ± 74.9!	255 ± 93!
КФК-МВ, МЕ/л	13.5 ± 1.9	10.1 ± 0.5	12.2 ± 0.4	12.6 ± 0.8	11.0 ± 1.2	13.1 ± 0.6
ЛДГ, МЕ/л	294 ± 20	326 ± 35	304 ± 22	327 ± 15	271 ± 19	251 ± 21
ГБДГ, МЕ/л	117 ± 14	121 ± 10	122 ± 11	129 ± 6	140 ± 11	140 ± 11
Кальций, ммоль/л	2.42 ± 0.04	2.60 ± 0.01*	2.51 ± 0.05	2.53 ± 0.04	2.61 ± 0.04*	2.56 ± 0.05
Магний, ммоль/л	0.967 ± 0.054	0.96 ± 0.05(3)	0.949 ± 0.025(3)	0.94 ± 0.03(3)	0.98 ± 0.06(3)	0.890 ± 0.030
Фосфор, ммоль/л	1.17 ± 0.05	1.14 ± 0.02(3)	1.163 ± 0.046(3)	1.18 ± 0.03(3)	1.2 ± 0.07(3)	1.17 ± 0.01
Хлориды, ммоль/л	105 ± 1	103 ± 1	105 ± 1	103 ± 1	106 ± 1	106 ± 1
Железо, мкмоль/л	16.3 ± 3.7	6.09 ± 0.66!	6.92 ± 0.45	6.95 ± 1.87	8.50 ± 2.2	8.31 ± 2.40
КФ, МЕ/л	3.25 ± 0.56	3.11 ± 0.42	3.26 ± 0.59	3.16 ± 0.49	3.71 ± 0.53	3.88 ± 0.50
КФ пр., МЕ/л	1.31 ± 0.14	1.11 ± 0.07	0.942 ± 0.108	0.740 ± 0.060*	1.25 ± 0.10	1.38 ± 0.07
СРБвч, мг/л	0.354 ± 0.064	0.390 ± 0.190	0.248 ± 0.044	0.210 ± 0.010	0.430 ± 0.110	0.350 ± 0.060
ГОБТ, мкмоль/л	136 ± 37	142 ± 21	167 ± 85	88.8 ± 11.1	121 ± 14	74.0 ± 4.1
ЦС С, мг/л	1.15 ± 0.12!	1.26 ± 0.14!	1.47 ± 0.13!	1.43 ± 0.19!	1.38 ± 0.15!	1.32 ± 0.09!
СКФ, мл/мин/1.73 м^2	66.9 ± 6.9!	60.8 ± 6.7!	52.5 ± 4.9!	53.6 ± 7.0!	55.2 ± 5.8!	57.3 ± 4.5!
НЭЖК, мкмоль/л	332 ± 45	730 ± 215!	588 ± 123	577 ± 96	415 ± 44	336 ± 79

Примечание: * – различие с фоном, $p < 0.05$. ! – значение показателя выходит за пределы физиологической нормы.

γ-глутамилтрансферазы (ГГТ), холинэстеразы (ХЭ), глутаматдегидрогеназы (ГЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), α-амилазы и ее панкреатического изофермента (П. амил), креатинфосфокиназы (КФК) и ее сердечного изофермента КФК-МВ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), α-гидроксибутиратдегидрогеназы (ГБДГ), панкреатического изофермента триацилглицериновой липазы (П. липаза), а также концентрацию общего белка (Белок), альбумина, глюкозы, β-гидроксибутирата (β-ГБ), креатинина, мочевины, мочевой кислоты (Моч. к-та), цистатина С (ЦС С), высокочувствительного С-реактивного белка (СРБвч), холестерина (ХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК), триглицеридов (ТГ), железа, кальция, магния, неорганического фосфора (фосфор), хлоридов с помощью стандартных коммерческих наборов фирмы "*DiaSys*"(Германия). Концентрацию общего и прямого билирубина (Бил. общ. и Бил. пр.) измеряли с помощью наборов фирмы "Эко-сервис" (Россия). Активность триацилглицериновой липазы (Липаза) определяли, используя наборы фирмы "*Randox*" (Великобритания). 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, содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и ЛПВП-отношения вычисляли по формулам [8], скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле Хоука через концентрацию в крови цистатина С [9].

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 Стъюдента, принимая выявленные различия значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования показаны в табл. 1 и 3.

В связи с малой численностью выборок и широкими индивидуальными различиями, значения большинства показателей исследования достоверно не отличались от фоновых величин.

В группе женщин (табл. 1) в фоновом периоде наблюдалось повышение за пределы диапазона физиологической нормы (табл. 2) средних значений активности КФК, а также концентрации креатинина и цистатина С. Соответственно, величина СКФ находилась на несколько сниженном уровне. Это объясняется аллостатическим следом действия физических тренировок, проходивших во время обучения экипажа работе в запланированных экспериментах.

В ходе изоляции среднее значение активности КФК, начиная с фонового периода и на протяжении всего эксперимента, превышало границу референтного интервала на 10–22%, в основном за счет мышечного изофермента КФК ММ. В периоде восстановления наблюдалась нормализация. Среднее значение активности митохондриального фермента ГЛДГ было выше границы физиологической нормы в диапазоне 7–256% (табл. 2). Активность основного фермента энергетического метаболизма ЛДГ в ходе эксперимента имела тенденцию к повышению внутри диапазона физиологической нормы, достоверно превысив фоновые значения на 31% к окончанию изоляции. Выше нормы, от 9% на 37 сут и до 148% на 63-и сут увеличивалось среднее значение концентрации неэстерифицированных жирных кислот, являющихся основным субстратом липолиза, как резервного пути энергосинтеза. Обнаруженные изменения отражают вероятную активацию как углеводного, так и липидного звеньев энергообмена при развитии стресс-реакции на воздействие комплекса стрессогенных факторов, ведущим из которых в данном случае являются интенсивные физические нагрузки. Для нивелирования симптомов стресса необходимо большое количество энергии, которой, в первую очередь, должны обеспечиваться мозг, сердце и мышцы. В результате активации процессов липолиза организм получает легкодоступные источники энергии. Липидные субстанции более энергоемки по сравнению с углеводными, в частности, НЭЖК обеспечивают 70% потребности в энергии сердечной мышцы и используются в качестве энергетического материала скелетной мускулатурой, печенью и почками [10].

Полученные результаты отличаются от таковых в предыдущих экспериментах с изоляцией в гермообъеме, но хорошо объяснимы, если принять во внимание длительность и интенсивность физических тренировок, а также регулярно проводимые физнагрузочные тесты. В исследованиях по спортивной медицине показано, что при интенсивных физических нагрузках в тренировочный период у профессиональных спортсменов наблюдается достоверное увеличение в крови активности биомаркеров повреждения мышечной ткани – возрастает активность КФК, ЛДГ и АСТ [11]. У тренированных спортсменов регулярные физические нагрузки вызывают развитие стресса с соответствующими метаболическими реакциями [12]. Более того, тренировки даже малой интенсивности у спортсменов-любителей являются стрессогенными и сопровождаются ста-

бильным повышением кортизола в крови [13]. Известно, что действие кортизола направлено на преодоление стрессовой ситуации. Кортизол влияет на обмен углеводов, стимулируя высвобождение в печени глюкозы из гликогена. Глюкоза необходима мышечной ткани при стрессовых ситуациях, сопровождающихся усиленной работой скелетной мускулатуры. Кортизол стимулирует высвобождение НЭЖК из жировой ткани в кровь, обеспечивая тем самым активацию энергетического обмена. При интенсивных физических нагрузках жирные кислоты начинают использоваться мышцами в качестве дополнительного источника энергии [14].

В ходе воздействия у женщин уровень креатинина имел тенденцию к снижению относительно фоновых значений, а концентрация мочевины достоверно понижалась. Можно предположить, что образующегося в мышечной ткани креатинфосфата недостаточно для удовлетворения энергетических запросов организма, поэтому креатин не подвергается дегидратированию с образованием креатинина, а полностью расходуется в реакции фосфорилирования, протекающей в митохондриях миоцитов с участием КФК. Для восполнения дефицита макроэргических соединений организм, по всей видимости, наряду с глюкозой, НЭЖК, β-гидроксибутиратом и другими углеводными и липидными субстратами начинает использовать в качестве энергетических субстанций белки, средняя концентрация которых снижается за пределы референтного диапазона в ходе эксперимента и в периоде восстановления, а также нуклеиновые кислоты [15]. Тем не менее, нельзя полностью исключить чисто алиментарной причины обнаруженных сдвигов.

Известно, что интенсивные физические нагрузки приводят к повышенному расходу организмом железа и снижают скорость клубочковой фильтрации [16]. Во все сроки обследования, за исключением фонового периода, средний уровень сывороточного железа у женщин был ниже границы нормы в диапазоне от 10 до 43%, на 120 сут изоляции различие стало статистически достоверным. Средняя концентрация основного маркера почечной функции, цистатина С, была повышена от 7 до 18%, за исключением 120-х сут изоляции. Соответственно скорость клубочковой фильтрации, которая рассчитывается по уровню цистатина С в крови, замедлялась на 6–14%.

В ходе изоляции как имитация внештатной ситуации дважды была проведена 24-часовая депривация сна. На примере липоперекисных коррелятов стресса показано, что лишение сна является достаточно сильным стрессогенным воздействием [17].

С учетом генеза обнаруженных изменений становится очевидным, что резкое повышение активности ГЛДГ в группе женщин отражает значительное увеличение интенсивности энергосинтетических процессов в митохондриях для обеспечения энергозатрат при компенсации стрессовых воздействий.

В периоде восстановления достоверно и за верхнюю границу нормы увеличилась активность АЛТ, что можно объяснить влиянием алиментарного фактора.

Таким образом, при длительном нахождении в условиях гермообъема влияние комплекса стрессогенных факторов, ведущим из которых являются интенсивные физические нагрузки, реализуется в ярко выраженной активации скелетной мускулатуры, умеренной – миокарда, снижении функции почек и отрицательной реакции печени при сохранении ее функции, что отражается динамикой в крови маркеров перечисленных органов и тканей. При этом отсутствуют признаки изменений в функции желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, костной системы. Наблюдается активация реакций энергетического обмена за счет интенсивности энергосинтетических процессов в митохондриях, обеспечиваемых, в первую очередь, за счет субстратов липолитического происхождения. Отмечены признаки вероятного использования в качестве субстратов энергосинтеза белка и продуктов азотистого обмена, что характерно для экстремальных нагрузок скелетной мускулатуры.

Не обнаружено достоверных изменений показателей холестеринового, углеводного, нуклеинового, а также, в основном, пигментного и электролитного обмена.

У мужчин (табл. 3) метаболические реакции на комплексное стрессорное воздействие в условиях изоляции имели свои особенности. Повышение средней активности КФК относительно верхней границы нормы составляло 85–186% в ходе воздействия и не нормализовалось в периоде восстановления. Средняя активность ГЛДГ на 63 и 120 сут превышала верхний уровень нормы на 163 и 148% соответственно, но в периоде восстановления вернулась к фоновому уровню. Средняя концентрация НЭЖК на 37 сут изоляции увеличилась на 22%. Содержание бикарбоната при неизменном уровне глюкозы на 63 и 120 сут изоляции достоверно повышалось в границах физиологической нормы, отражая тенденцию к сдвигу кислотно-основного равновесия в крови.

Уровень креатинина имел тенденцию к повышению и достоверно возрастал в границах нормы на 120 сут изоляции и 14 сут периода восстановления, что отражало физиологическую реакцию организма на стресс подготовки к завершению эксперимента, стресс-реакцию реадаптации к обычным условиям и воздействию комплекса физнагрузочных проб в динамике периода вос-

становления. При этом концентрация мочевины также достоверно повысилась после завершения изоляции. Уровень белка в ходе изоляции изменялся разнонаправлено, от снижения среднего значения ниже границы физиологической нормы на 63 сут до достоверного повышения в рамках референтного интервала перед завершением воздействия. Содержание общего билирубина достоверно увеличилось в периоде с 63 сут изоляции по 7 сут восстановления, причем на 120 сут его концентрация была выше физиологической нормы. Интенсивные физические нагрузки сопровождаются гемолизомом эритроцитов, что приводит к повышению уровня общего билирубина [16]. Концентрация общего белка достоверно повысилась в границах нормы на 120 сут, альбумина – на 37-е и в периоде восстановления.

Изменения холестеринового обмена коснулись содержания ХС ЛПВП: его концентрация на 63 и 120 сут изоляции снизилась в границах нормы на 38 и 35% относительно фоновых значений, что, однако, не повлияло на риск атерогенеза.

В ходе эксперимента и в периоде восстановления уровень сывороточного железа имел тенденцию к примерно двукратному снижению относительно фоновых значений и стабильно находился на нижней границе нормы.

Концентрация цистатина С во все сроки обследования превышала границу нормы в диапазоне 25–60%. Диапазон снижения скорости клубочковой фильтрации почек при этом составил 16–34%.

В целом, реакции мужчин на комплекс стрессогенных воздействий при нахождении в условиях изоляции, выражались в стабильной активации скелетной мускулатуры без нормализации вплоть до 14 сут периода восстановления, активации гемолитических процессов при интенсивной мышечной деятельности, снижении функции почек, достоверном появлении неблагоприятных метаболических изменений, выходящих за рамки физиологической нормы, касающихся паренхимы печени и гепато-билиарной системы. Значения биохимических показателей, характеризующих состояние миокарда, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и предстательной желез, костной системы, достоверно не менялись во все сроки обследования. Отмечалась активация процессов энергетического метаболизма в митохондриях, обеспечиваемая субстратами липидного происхождения. Однако в данном случае это привело к сдвигам в кислотно-щелочном составе крови, не выходящим за рамки физиологической нормы. Изменения холестеринового обмена выразились в достоверном снижении внутри референтного диапазона уровня холестерина ЛПВП во второй половине изоляции, что не привело к формированию атерогенных сдвигов. Отмечались достоверные сдвиги величин показателей белкового и азотистого обмена внутри диапазона нормы, связанные с интенсивными физическими нагрузками и вероятной гемоконцентрацией. Достоверно возрастали значения параметров пигментного обмена, что также было обусловлено особенностями мышечной деятельности. Отсутствуют достоверные изменения показателей водно-электролитного обмена, за исключением кальция, а также нуклеинового метаболизма.

Гендерные различия в данном эксперименте проявлялись достаточно ярко. Если активность мышечного изофермента креатинфосфокиназы у женщин повышалась на 10–22% от фонового уровня и нормализовалась при реадаптации, то у мужчин повышение составляло 85–186% без признаков нормализации вплоть до 14 сут периода восстановления. При этом повышался уровень общего билирубина, что связано с активацией гемолитических процессов при сильных физических нагрузках. В отличие от женщин, в группе мужчин достоверно повышалась концентрация бикарбоната, отражающая возможное развитие электролитного дисбаланса с дефицитом анионов. На этом фоне только в мужской группе было обнаружено достоверное снижение уровня холестерина ЛПВП. Повышение в крови цистатина С у женщин приводило к снижению скорости клубочковой фильтрации до уровня “несколько сниженный”, по международной классификации [18], в то время как у мужчин оно опускалось до градации “сильно сниженный”.

Гендерные различия в метаболических реакциях на экспериментальное воздействие являются еще одним подтверждением теории В.А. Геодакяна, согласно которой дифференциация полов рассматривается как специализация по двум главным аспектам эволюции: сохранения и изменения генетической информации как консервативную (женский пол) и оперативную (мужской) память вида. При этом более широкая норма реакции характерна именно для лиц женского пола, что придает им большую относительную стабильность в филогенезе [19].

Учитывая факт нормализации значений большинства из перечисленных биохимических показателей в ходе периода восстановления, обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

ВЫВОДЫ

1. Метаболические реакции участников эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме определялись действием комплекса стрессогенных факторов: постоянных интенсивных физических нагрузок и физнагрузочных проб, операторской деятельностью в условиях дефици-

та времени, суточной депривацией сна, имитацией внекорабельной и напланетной деятельности и характеризовались повышением активности мышечных ферментов, замедлением скорости клубочковой фильтрации почек, обусловленным повышением концентрации в крови цистатина С, активацией липолиза, понижением уровня сывороточного железа, разнонаправленными изменениями белкового и азотистого обмена, связанными с полом обследуемых. Отсутствовали достоверные изменения показателей, характеризующих состояние желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и предстательной (у мужчин) желез, костной системы. Достоверных изменений показателей нуклеинового и, в основном, водно-электролитного обмена не отмечалось.

2. Гендерные различия между группами обследуемых заключались в большей выраженности и длительности обнаруженных метаболических изменений у мужчин по сравнению с женщинами. Компенсация стрессогенных воздействий у мужчин обеспечивалась активацией реакций большего количества звеньев обмена веществ.

3. Обнаруженные сдвиги можно интерпретировать как адаптивные.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, одобрены комиссией по биомедицинской этике Институтом медико-биолгических проблем РАН (Москва), протокол № 501 от 18.02.2019 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 финансировалась за счет темы РАН № 65.1 и контракта № TXS0146584 от 03.09.2018 г. с *Wylelaboratories* (США).

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Баранов В.М.* Энергетический обмен человека в процессе 90-суточного пребывания в гермокамере // Актуальные проблемы космической медицины. 1977. Т. 2. С. 6.
2. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Моруков Б.В. и др.* Гомеостатические реакции организма человека при воздействии условий 105-суточной изоляции // Авиакосм. и экол.мед. 2010. Т. 44. № 4. С. 31.
Markin A.A., Zhuravleva O.A., Morukov B.V. et al. [Homeostatic reactions of the human body when exposed to conditions of 105-day isolation] // Aviakosm. Ekolog. Med. 2010. V. 44. № 4. P. 31.
3. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др.* Метаболические реакции женского организма при кратковременной изоляции в гермообъеме // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 3. С. 85.
Markin A.A., Zhuravleva O.A., Kuzichkin D.S. et al. Metabolic reactions of the female body during short-term isolation in the hermetic volume // Human Physiology. 2019. V. 45. № 3. P. 304.
4. *Маркина Е.А., Ильченко Е.В., Кузичкин Д.С. и др.* Показатели холестеринового обмена у испытателей при кратковременной изоляции в гермообъеме // Международный научно-исследовательский журнал. 2018. № 4. С. 77.
5. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др.* Исследование метаболических реакций у испытателей в эксперименте с кратковременной изоляцией в гермообъеме // Технологии живых систем. 2019. Т. 16. № 2. С. 44.
6. *Kraft N.O., Lyons T.J., Binder H.* Group dynamics and catecholamines during long-duration confinement in an isolated environment // Aviat. Space Envir. Med. 2003. V. 74. № 3. P. 266.
7. *Газенко О.Г., Егоров А.Д.* Гомеостатическая регуляция и адаптация в длительных космических полетах / Физиологические проблемы адаптации. Тарту, 1984. С. 19.
8. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 896 с.
9. *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. P. 2024.
10. *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 экол.мед. 2018. Т. 52. № 6. С. 37.
Zhuravleva T.V., Nichiporuk I.A., Bubeev Yu.A. et al. Psychological and Metabolic Changes in the Adaption of the Sirius 17-Day Experiment Participants to the Conditions of Isolation in a Confined Enviroment // Human Physiology. 2019. V. 45. № 7. P. 740.
11. *Marin D.P., Bolin A.P., Campoio T.R. et al.* Oxidative stress and antioxidant status response of handball athletes: implications for sport training monitoring // Int. Immunopharmacol. 2013. V. 17. № 2. P. 462.
12. *Lonneke M., Janssen Duijghuijsen, Keijer J., Mensink M. et al.* Adaptation of exercise-induced stress in well-trained healthy young men // Exp. Physiol. 2017. V. 102. № 1. P. 86.
13. *Anderson T., Lane A.R., Hackney A.C.* The Cortisol Awakening Response: Association With Training Load in Endurance Runners // Int. J. Sports Physiol. Perform. 2018. V. 13. № 9. P. 1158.
14. *Рахманов Р.С., Трошин В.В., Блинова Т.В. и др.* Оценка состояния оксидативного стресса при эмоциональных и физических нагрузках // Жизнь без опасностей. 2014. № 2. С. 50.

15. *Журавлева О.А., Маркин А.А., Колотева М.И., Логинов В.И.* Особенности метаболизма космонавтов после баллистического спуска с околоземной орбиты // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 94. *Zhuravleva O.A., Markin A.A., Koloteva M.I., Loginov V.I.* Metabolic features of cosmonauts after ballistic descent from the earth orbit // Human Physiology. 2017. V. 43. № 5. P. 569.
16. *Анисимов Е.А., Чадина А.Б., Жолинский А.В. и др.* Особенности биохимических показателей крови у высококвалифицированных спортсменов // Медицина экстремальных ситуаций. 2017. № 3. С. 160.
17. *Jówko E., Różański P., Tomczak A.* Effects of a 36-h Survival Training with Sleep Deprivation on Oxidative Stress and Muscle Damage Biomarkers in Young Healthy Men // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018. V. 15. № 10. P. 2066.
18. *Levey A.S., Inker L.A., Coresh J.* GFR estimation: from physiology to public health // Am. J. Kidney Dis. 2014. V. 63. № 5. P. 820.
19. *Геодакян В.А.* Эволюционная теория пола // Природа. 1991. № 8. С. 60.

Study of Metabolic Reactions in Experiment Participants with 4-month Isolation in Hermo Volume in the Background of Stress Impact

A. A. Markin[a], *, O. A. Zhuravleva[a], D. S. Kuzichkin[a], L. V. Vostrikova[a], I. V. Zabolotskaya[a], V. I. Loginov[a], T. A. Smirnova[a]

[a] *Institute of Biomedical Problems, RAS, Moscow, Russia*

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

In the dynamics of the international experiment with 120-day isolation in the hermetic volume “SIRIUS 19”, a crew of six people of both sexes aged from 27 to 46 years was examined. The subjects were divided into two groups of three people based on gender. In addition to the impact of the pressurized volume factors, the participants were exposed to a complex of stress factors – constant intense physical exertion and exercise tests, twice during the experiment – 24-hour sleep deprivation, imitation of extravehicular and on-planetary activities. In the blood of the volunteers, the values of 42 biochemical parameters were determined, reflecting the state of the main links of metabolism, as well as internal organs and tissues. It was found that metabolic reactions of the participants in the experiment with 120-day isolation in a pressurized volume, in contrast to previous similar experiments, were determined by the constant stress-generating effect of high-intensity preventive physical exertion and were characterized by an increase in the activity of muscle enzymes, activation of lipolysis, a decrease in the level of serum iron and a slowdown in the rate glomerular filtration of the kidneys due to an increase in the concentration of cystatin C in the blood. Gender differences between groups consisted in a greater manifestation of the detected changes in men compared with women. The detected shifts can be interpreted as adaptive.

Keywords: space medicine, isolation in the hermetic volume, metabolism.