ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА, 2021, том 47, № 6, с. 95–99

УДК 612.821

ДИНАМИКА ОБМЕНА ЛИПИДОВ У ИСПЫТАТЕЛЕЙ В ХОДЕ 120-СУТОЧНОЙ ИЗОЛЯЦИИ В ГЕРМООБЪЕМЕ

© 2021 г. Е. А. Маркина[1], О. А. Журавлева[1], Д. С. Кузичкин[1], А. В. Поляков[1], А. А. Маркин[1, *], Л. В. Вострикова[1], И. В. Заболотская[1], В. И. Логинов[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 13.01.2021 г.
Принята к публикации 23.06.2021 г.

В международном эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме “*SIRIUS* 19”, проведенном на базе экспериментального комплекса ГНЦ РФ ИМБП РАН (г. Москва), обследовали экипаж, состоящий из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 43 лет. В сыворотке крови испытателей определяли уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В, а также неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК). Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой (ЛПОНП) плотности, величины индекса атерогенности (ИА), АпоВ/АпоА1 и ЛПВП-отношений. Особенностью данного эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, а также регулярные физнагрузочные тесты, проводимые на протяжении всего экспериментального воздействия. В связи с этим отсутствовали достоверные изменения концентрации холестерина и его ЛПОНП-фракции, а содержание липопротеинов А1 и В находилось на низком уровне. Вследствие действия регулярных и интенсивных физических нагрузок, на длительное время активировался процесс липолиза как дополнительный путь энергосинтеза, что характеризовалось резким, за верхнюю границу референтного диапазона, увеличением содержания в крови НЭЖК и привело к изменениям синтеза холестерина в печени, выразившимся в перераспределении состава его фракций. Учитывая результаты данного исследования, необходима оптимизация профилактических физических нагрузок в последующих экспериментах.

Ключевые слова: космическая медицина, изоляция в гермообъеме, обмен липидов, атерогенез.

DOI: 10.31857/S0131164621060072

Формирование неблагоприятных сдвигов показателей липидного обмена, высокая степень риска атерогенеза и развития повреждений интимы сосудов в ходе длительных космических полетов (КП) являются актуальной проблемой космической медицины на протяжении десятилетий. Достаточно отметить, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти российских космонавтов [1].

Показано прогрессивное увеличение концентрации холестерина (ХС) в крови космонавтов основных экспедиций на орбитальный комплекс “Мир”, сопровождавшееся снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [2]. У некоторых космонавтов при полетах на МКС отмечалось более чем двукратное повышение концентрации холестерина относительно верхней границы нормы [3]. После длительных полетов у членов экипажей орбитальных станций “Салют 6” и “Салют 7” повышалось содержание холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП), возрастало значение индекса атерогенности (ИА), а также отношения холестерин/фосфолипиды [4].

Современное состояние медицинских технологий не позволяет осуществить всестороннее исследование липидного обмена непосредственно в ходе экспедиции, в связи с чем получить представление о его особенностях при полетах большой продолжительности возможно пока только в наземных аналоговых экспериментах.

Эксперименты с изоляцией в гермообъеме являются моделью КП, в которой можно воспроизвести действие на организм человека практически всех его факторов за исключением невесомости [5].

При изоляции продолжительностью до 135 сут были обнаружены изменения холестеринового обмена, характерные для КП – повышение со-

держание холестерина в крови и перераспределение его фракций в сторону преобладания атерогенных форм. Однако следует подчеркнуть, что в ходе 240-суточной изоляции в гермообъеме таких изменений обнаружено не было [6]. В этой связи следует отметить, что риск атерогенеза характеризуют не только содержание в крови холестерина и его липопротеидных фракций – холестерина ЛПВП, ЛПНП и очень низкой ЛПОНП плотности, но и баланс всех форм липопротеидов [7]. Ведущую роль играют липиды, влияющие на синтез и распределение липопротеидов, в первую очередь, аполипопротеины А1 (АпоА1) и В (АпоВ). Их соотношение указывает на риск развития атерогенных изменений вне зависимости от содержания липидов, связанных с холестерином, в том числе и тогда, когда их уровень находится в норме [8, 9]. Анализ липопротеинов позволяет выявлять липидно-липопротеиновый дисбаланс, что дает возможность оценить риск атерогенеза в случаях, когда использование традиционных показателей холестеринового обмена неэффективно [10]. Так, в ходе эксперимента с 17-суточной изоляцией в гермообъеме при практически неизменном уровне величин "базовых" параметров холестеринового обмена (холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, индекс атерогенности, отношение фосфолипиды/холестерин), уже в первую неделю воздействия наблюдалось повышение в крови показателей, характеризующих изменения в составе спектра липопротеидов, определяющих развитие атерогенеза. Увеличивалось содержание АпоВ, повышалось значение индекса АпоВ/АпоА1, что указывало на развитие начальных сдвигов атерогенной направленности [11].

Увеличение содержания неэстерифицированных (свободных) жирных кислот (НЭЖК) в печени приводит к нарушению метаболизма холестерина, результатом чего является образование гиператерогенных плотных частиц ЛПНП-холестерина при резком снижении уровня холестерина ЛПВП [10]. Таким образом, наличие информации о состоянии липидного обмена в дополнение к данным об уровне холестерина и его фракций, позволяет достоверно оценить риск атерогенеза у обследуемых.

Цель работы – исследование показателей липидного обмена, оказывающих влияние на синтез и распределение фракций холестерина в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме.

МЕТОДИКА

В эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме "*SIRIUS* 19", проведенном в рамках международного проекта "SIRIUS" на базе наземного экспериментального комплекса ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва), обследовали экипаж, состоящий из шести человек обоего пола в возрасте от 27 до 43 лет. Основанием для объединения мужчин и женщин в одну группу явилось отсутствие гендерных различий по значениям референтных диапазонов всех исследуемых показателей за исключением АпоА1 и АпоВ. Однако разница по последним не превышает 10% [12].

Особенностью данного эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, продолжительностью около месяца, с шестидневным перерывом между циклами. Регулярно проводили физнагрузочные тесты с использованием велоэргометра и бегущей дорожки. Кроме того, дважды моделировали нештатные ситуации, состоявшие в 24-часовой депривации сна у всех членов экипажа.

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 крови определяли уровень общего холестерина, холестерина ЛПВП, АпоА1 и АпоВ, триглицеридов и НЭЖК. Концентрацию холестерина ЛПНП, холестерина ЛПОНП, величины индекса атерогенности (ИА), АпоВ/АпоА1 и ЛПВП-отношения рассчитывали по общепринятым формулам [13]. Измерения проводили на биохимическом анализаторе "*Targa BT* 3000" (*Biotecnica Instruments*, Италия), используя наборы реагентов фирмы "*DiaSys*" (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с применением пакета прикладных программ *Statistica for Windows* (США) с помощью *t*-критерия Стьюдента. Исключение отдельных значений, не входящих в генеральную совокупность выборки, производили по критерию *Dixon* [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в табл. 1.

В фоновом периоде наблюдалось снижение за пределы физиологической нормы (табл. 2) концентрации триглицеридов, что объясняется алиментарными причинами.

Во все сроки обследования концентрация холестерина и холестерина ЛПОНП не отличалась достоверно от фонового уровня. При этом уровень холестерина ЛПВП достоверно понизился на 63 и 120 сут изоляции примерно на треть и оставался пониженным к 7 сут ПВ внутри диапазона физиологической нормы. Причиной этого могло служить резкое повышение концентрации НЭЖК во все сроки изоляции, с 37 по 120 сут,

Таблица 1. Показатели холестеринового обмена у испытателей в динамике эксперимента со 120-суточной изоляцией в гермообъеме ($M \pm m$, $n = 6$)

Показатель	Фон	37 с	63 с	120 с	+7 с	+14 с
ХС	4.87 ± 0.28	4.67 ± 0.17	4.53 ± 0.31	5.04 ± 0.16	4.97 ± 0.17	4.70 ± 0.22
ХС ЛПВП	1.69 ± 0.11	1.53 ± 0.07	1.20 ± 0.06*	1.19 ± 0.06*	1.41 ± 0.04*	1.48 ± 0.03
ХС ЛПНП	2.83 ± 0.23	2.86 ± 0.14	3.05 ± 0.32	3.58 ± 0.16*	3.36 ± 0.16	2.94 ± 0.19
ХС ЛПОНП	0.240 ± 0.030(5)	0.280 ± 0.030	0.282 ± 0.035	0.240 ± 0.020(5)	0.210 ± 0.020	0.270 ± 0.010
ИА	1.97 ± 0.32	2.07 ± 0.13	2.86 ± 0.36	3.32 ± 0.29*, !	2.53 ± 0.09	2.17 ± 0.10
ЛПВП-отн.	0.620 ± 0.068	0.540 ± 0.030	0.417 ± 0.055*	0.340 ± 0.030*	0.420 ± 0.020*	0.510 ± 0.030
ТГ	0.528 ± 0.066(5)!	0.620 ± 0.060	0.621 ± 0.076	0.520 ± 0.050(5)!	0.450 ± 0.040!	0.600 ± 0.030
НЭЖК	380 ± 9(5)	808 ± 145*, !	621 ± 73*, !	529 ± 57*	405 ± 30	288 ± 43
АпоА1	1.72 ± 0.10	1.65 ± 0.08	1.46 ± 0.05*	1.59 ± 0.05	1.45 ± 0.04*	1.46 ± 0.04*
АпоВ	0.744 ± 0.078	0.660 ± 0.040	0.504 ± 0.012(5)*	0.600 ± 0.020(5)	0.640 ± 0.050	0.610 ± 0.050
В/А1	0.380 ± 0.027(5)	0.410 ± 0.030	0.342 ± 0.006(5)	0.370 ± 0.010(5)	0.450 ± 0.040	0.420 ± 0.040

Примечание: * – достоверное различие с фоном, $p < 0.05$, ! – среднее значение показателя выходит за границы физиологической нормы. В скобках указано количество обследуемых в выборке, отличающееся от обычного. Расшифровку аббревиатур исследованных показателей см. в тексте.

на 213, 163 и 139% соответственно. Как упоминалось ранее, увеличение содержания НЭЖК в крови приводит к нарушению метаболизма холестерина в печени и снижению уровня холестерина ЛПВП [10].

Снижение содержания холестерина ЛПВП нашло отражение в достоверном уменьшении величины ЛПВП-отношения в те же сроки в диапазоне 45–32%, но в пределах референтных величин. На 120 сут изоляции значимо, на 26%, повысился уровень холестерина ЛПНП при достоверно, на 30%, сниженном содержании холестерина ЛПВП, что привело к значимому увеличению значения ИА на 26% и выходу его абсолютной величины за границы физиологической нормы.

На фоне изменений показателей холестеринового обмена, содержание АпоА1 достоверно снизилось на 15% к 63 сут изоляции и на эту же величину в периоде восстановления. Однако, в связи с тем, что уровень АпоВ также имел тенденцию к снижению во все сроки обследования, величина соотношения АпоВ/АпоА1 достоверно не отличалась от фоновых значений.

Несмотря на то, что изменения некоторых показателей холестеринового обмена в данном эксперименте напоминают таковые в предыдущих исследованиях [15], причины их возникновения совершенно различны. В ранее проведенных экспериментах сдвиги холестеринового обмена возникали вследствие развития гиподинамии. В данном исследовании, в связи с реализацией программы ежедневных профилактических физических нагрузок и регулярным проведением физнагрузочных тестов, гиподинамия, по всей вероятности, не развивалась. Более того, вследствие высокой интенсивности физических тренировок наблюдались признаки включения липолиза как резервного пути энергосинтеза в организме. Субстраты липолиза являются своеобразными липидными аналогами гликолиза и гликогенолиза [16]. Так, триглицериды аналогичны гликогену, а НЭЖК, как продукт расщепления триглицеридов, является своеобразным липидным аналогом глюкозы, используемым для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в реакциях β-окисления.

В эксперименте “*SIRIUS* 19” к концу воздействия и на 7 сут ПВ отмечалось снижение за границу референтного интервала среднего значения концентрации триглицеридов после резкого достоверного повышения уровня НЭЖК, в том

Таблица 2. Границы референтных диапазонов исследованных биохимических показателей

Показатель	Референтный диапазон
ХС, ммоль/л	2.8–5.2
ХС ЛПВП, ммоль/л	>0.91
ХС ЛПНП, ммоль/л	<4.0
ЛПВП-отн.	>0.28
ИА	2.2–3.0
ТГ, ммоль/л	0.55–2.30
НЭЖК, мкмоль/л	100–600
АпоА1, г/л	1.1–1.7
АпоВ, г/л	0.80–1.55
АпоВ/АпоА1	0.1–0.9

числе за пределы диапазона физиологической нормы на 37 и 63 сут, что может быть связано с усиленным расщеплением триглицеридов как начального субстрата реакций липолиза. Стабильно высокие концентрации НЭЖК в крови, по всей видимости, привели к нарушению синтеза холестерина в печени и перераспределению состава его фракций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью эксперимента явилась профилактическая программа, включавшая в себя циклы ежедневных физических нагрузок различной интенсивности, а также регулярные физнагрузочные тесты, проводимые на протяжении всего экспериментального воздействия. Этим объясняется различие в характере изменений показателей липидного обмена, наблюдаемых в данном эксперименте от сдвигов, наблюдавшихся в проведенных ранее аналогичных исследованиях. Отсутствовали достоверные изменения холестеринового обмена атерогенной направленности – концентрации холестерина, и его атерогенных ЛПНП (за исключением одного срока обследования) и ЛПОНП–фракций, не менялись, достоверно снижались уровни липопротеинов А1 и В, при этом отношение АпоА1/АпоВ оставалось неизменным. С середины срока изоляции наблюдалось достоверное снижение концентрации холестерина ЛПВП, однако связанное не с развитием гиподинамии, как в предыдущих экспериментах, а скорее всего, обусловленное воздействием на его синтез в печени метаболитов липолиза.

В ходе изоляции, вследствие действия регулярных и интенсивных физических нагрузок, на длительное время активировался процесс липолиза, дополнительного пути энергосинтеза, что сопровождалось к концу изоляции и вплоть до седьмых суток периода восстановления, снижением за границы физиологической нормы средних величин концентрации триглицеридов – источника свободных жирных кислот. Их концентрация в крови характеризовалась значимым резким, за верхнюю границу референтного диапазона в первой половине эксперимента, увеличением, что привело к изменениям синтеза холестерина ЛПВП в печени.

Учитывая результаты данного исследования, становится очевидной необходимость оптимизации профилактических физических нагрузок в последующих экспериментах.

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 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. *Ushakov I.B., Bryleva M.S., Voronkov Y.I. et al.* A cohort mortality study among soviet and Russian cosmonauts, 1961–2014 // Aerosp. Med. Hum. Perform. 2017. V. 88. № 12. P. 1060.
2. *Markin A., Strogonova L., Balashov O. et al.* The Dynamics of Blood Biochemical Parameters in Cosmonauts During Long-term Space Flights // Acta Astronautica. 1998. V. 42. № 1–8. P. 247.
3. *Ничипорук И.А., Моруков Б.В.* Исследование биохимических показателей в ходе длительных космических полетов на Международной космической станции / Международная космическая станция. Российский сегмент. Космическая биология и медицина. Воронеж: Научная книга, 2011. Т. 2. 228 с.
4. *Ушаков А.С., Попова И.А.* Обмен веществ / Человек в космическом полете. М.: Наука, 1997. Т. 3. Кн. 1. Гл. 8. С. 328.
5. *Stuster J.* Analogue prototypes for Lunar and Mars exploration // Aviat. Space Environ. Med. 2005. V. 76. № 6. Suppl. P. B78.
6. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Вострикова Л.В. и др.* Особенности обмена веществ у испытателей различных групп в эксперименте с длительной изоляцией SFINCSS-99 / Модельный эксперимент с длительной изоляцией: проблемы и достижения. М.: ИМБП, 2001. С. 422.
7. *Панин Л.Е.* Обмен липопротеинов и атеросклероз // Бюллетень СО РАМН. 2006. № 2. С. 15.
8. *Steffen B.T., Guan W., Remaley A.T. et al.* Apolipoprotein B is associated with carotid atherosclerosis progression independent of individual cholesterol measures in a 9-year prospective study of Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis participants // J. Clin. Lipidol. 2017. V. 11. № 5. P. 1181.
9. *Ефременко Ю.Р., Королева Е.Ф., Горшкова Т.Н.* Показатели липидного обмена и свободнорадикального окисления при метаболическом синдроме // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. 2011. № 2. С. 183.
10. *Вельков В.В.* Предикторы. Новые возможности для диагностики потенциально фатальных патологий и оценки рисков их осложнений. М.: Lomonosoff Print, 2009. 34 с.

11. *Маркина Е.А., Журавлева О.А., Кузичкин Д.С. и др.* Исследование показателей холестеринового обмена в эксперименте с 17-суточной изоляцией в гермообъекте "SIRIUS 17" // Физиология человека. 2019. Т. 45. № 4. С. 90.
Markina E.A., Zhuravleva O.A., Kuzichkin D.S. et al. Dynamics of lipid metabolism in volunteers during short-term isolation in a hermetic chamber // Human Physiology. 2019. V. 45. № 4. P. 421.
12. *Мухамедиева Л.Н., Маркина Е.А., Журавлева О.А. и др.* Особенности холестеринового обмена у мужчин и женщин в условиях длительного моделированного космического полета // Международный научно-исследовательский журн. 2018. № 1. С. 61.
13. *Камышников В.С.* Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М.: МЕД пресс-информ, 2009. 896 с.
14. *Закс Л.* Статистическое оценивание. М.: Статистика, 1976. 598 с.
15. *Маркин А.А., Журавлева О.А., Моруков Б.В. и др.* Гомеостатические реакции организма человека при воздействии условий 105-суточной изоляции // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2010. Т. 44. № 4. С. 31.
16. *Кишкун А.А.* Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 760 с.

Dynamics of Lipid Metabolism in Volunteers During 120-day Isolation in a Hermetic Chamber

E. A. Markina[a], O. A. Zhuravleva[a], D. S. Kuzichkin[a], A. V. Polyakov[a], A. A. Markin[a, *], L. V. Vostrikova[a], I. V. Zabolotskaya[a], V. I. Loginov[a]

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

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

In an "SIRIUS 19" international experiment with a 120-day isolation in a pressurized chamber, conducted on the basis of the experimental complex SSC RF IBMP RAS, examined the crew, consisting of six people of both sexes ranging in age from 27 to 43 years. The level of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL), triglycerides, apolipoproteins A1 (ApoA1) and B (ApoB), as well as non-esterified (free) fatty acids (NEFA) was determined in the blood serum of the volunteers. The concentration of low-density lipoprotein cholesterol and very low-density lipoprotein (VLDL), the values of the atherogenicity index, ApoB/ApoA1, and HDL ratios were calculated. A special feature of this experiment was a preventive program that included cycles of daily physical activity of various intensity, as well as regular physical load tests conducted throughout the experimental exposure. In this regard, there were no significant changes in the concentration of cholesterol and its VLDL fraction, and the content of lipoproteins A1 and B was at a low level. Due to the action of regular and intense physical exertion, the process of lipolysis was activated for a long time as an additional pathway of energy synthesis, which was characterized by a sharp increase in the content of NEFA in the blood beyond the reference range and led to changes in the synthesis of cholesterol in the liver, expressed in the redistribution of its fractions.

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