

УДК 612.46+615.357:613.693

В. Б. Носков, *д-р мед. наук,*  
И. М. Ларина, *д-р мед. наук*

## ГОРМОНАЛЬНАЯ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

*Институт медико-биологических проблем РАН, Россия, Москва*

### Введение

Основным и постоянно действующим фактором космического полета является невесомость, что обуславливает ограничение двигательной активности человека, уменьшение нагрузки на опорно-двигательный аппарат и снижение гидростатического давления крови. Наступающее в первые несколько часов пребывания в невесомости перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении и временное увеличение центрального венозного давления (ЦВД) считается основной причиной ранних адаптивных реакций сердечно-сосудистой, эндокринной и выделительной систем организма [1].

Однако, имеющиеся в настоящее время данные о механизме гемодинамических и гормональных сдвигов и об их удельном значении в адаптации к условиям невесомости сформулированы, главным образом, по результатам модельных экспериментов, что и обусловило интерес к изучению волюморегулирующей системы человека непосредственно в космических полетах.

Целью серии совместных экспериментов с участием специалистов России, Франции, Австрии, Словакии и США, проведенных во время непродолжительных (до 25 суток) орбитальных полетов, было изучение закономерностей и динамики адаптации водно-солевого обмена и его гормональной регуляции в условиях относительно кратковременного воздействия невесомости и в раннем послеполетном периоде. В статье обобщаются результаты нескольких экспериментов, подробное изложение каждого из которых опубликовано ранее [2–7].

### Материалы и методы исследования

За 30 суток до старта и на 1-е сутки после возвращения космонавтов на Землю производилось взятие крови из локтевой вены утром натощак в положении лежа, а также осуществлялся сбор мочи в течение нескольких суток.

Во время кратковременных полетов на борту орбитальной станции «Мир» и космического челнока «Спейс шаттл» у космонавтов и астронавтов, участвовавших в исследованиях, проводили взятие

крови из локтевой вены и капиллярной крови из пальца на 2-е; 3-и; 6-е; 7-е; 9-е; 14-е и 20-е сутки пребывания в условиях невесомости, после ночного сна, натощак. Сбор мочи в течение суток осуществлялся накануне дня взятия крови путем естественного мочеиспускания, для чего использовали специальные устройства. Величину диуреза определяли по разведению хлористого лития известной концентрации, заранее вводимого в емкость для сбора мочи. Полученные пробы биоматериала замораживались при -20 °С и хранились на борту до окончания полета, а затем в замороженном состоянии доставлялись на Землю для химического и биохимического анализа. В некоторых случаях в ходе полета регистрировалось водопотребление и состав рациона питания.

Динамику объема циркулирующей плазмы (ДОЦП, в %) рассчитывали по гематокриту, используя общепризнанную формулу Van Beaumont [8]. Величину гематокритного числа (гематокрит) определяли в капиллярной крови из пальца с помощью микроцентрифуги. Кроме того, на 14-е

сутки космического полета у 3 астронавтов был определен объем внеклеточной жидкости (ОВЖ) по распределению стабильного брома после перорального приема 1,2 г бромистого натрия [4]. В образцах плазмы или сыворотки крови и мочи определяли содержание основных электролитов методом фотометрии пламени, а концентрацию осмотически активных веществ — криоскопически на осмометре. Определение содержания в биоматериале волюморегулирующих гормонов: антидиуретического гормона (АДГ или аргинин-вазопрессина), атриального натрийуретического пептида (АНП), альдостерона, а также активности ренина плазмы (АРП) — проводили радиоиммунными методами с использованием коммерческих наборов.

Всего было исследовано 14 образцов плазмы крови и 20 образцов мочи, собранных у 12 космонавтов и астронавтов, участвовавших в экспедициях, продолжительностью от 8 до 25 суток.

Математическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере стандартными методами вариационной статистики.

### Результаты исследования и их обсуждение

Во время непродолжительных космических экспедиций существенных изменений ионogramмы крови не наблюдалось, и практически всегда концентрация основных электролитов (натрия, калия, кальция и магния) в сыворотке крови мало отличалась от дополетного уровня и соответствовала физиологической норме.

Экскреция жидкости с мочой во время этих полетов снижалась в среднем в группе (n=20) на 26 %, т. е. в течение первых 4–20 суток пребывания в невесомости диурез был

ниже предполетных величин практически у всех космонавтов и астронавтов (табл. 1). При этом, однако, необходимо учитывать, что сбор мочи у каждого из обследованных осуществлялся не непрерывно, а лишь в отдельные сутки полета. Выведение почками основных электролитов и осмотически активных веществ (ОАВ) во время пребывания на орбите в среднем существенно не изменялось. У отдельных космонавтов наблюдались периоды как увеличения, так и снижения диуреза и салуреза по сравнению с предполетным уровнем, но эти колебания не были велики и закономерны и, вероятнее всего, обуславливались характером питания и индивидуальным темпом адаптации. В тех случаях, когда в ходе полета регистрировалось потребление жидкости, было выявлено снижение водопотребления.

Статистически значимое снижение почечной экскреции натрия наблюдалось лишь в

раннем послеполетном периоде (в среднем на 34 %), что, по-видимому, отразилось и на тенденции к снижению выведения осмотически активных веществ в целом (см. табл. 1). При этом не наблюдалось значимой динамики скорости клубочковой фильтрации, о которой судили по экскреции креатинина.

В то же время активность основных гормональных регуляторов водного и электролитного обмена, таких как вазопрессин (антидиуретический гормон, АДГ) и гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в крови, во время полета существенно изменялась (табл. 2). Так, в первые 20 суток пребывания в невесомости концентрация вазопрессина в плазме крови возрастала почти у всех обследованных космонавтов и астронавтов в 2–5 раз по сравнению с исходной, что составило в среднем по группе статистически достоверное увеличение в 2,3 раза (P<0,01).

Таблица 1

**Почечная экскреция (за 24 ч) жидкости, основных электролитов и осмотически активных веществ у космонавтов до полета, во время космического полета и в первые сутки после приземления, М±m**

Период	Диурез, мл	Натрий, ммоль	Калий, ммоль	ОАВ, мосм/к <sub>2</sub> Н <sub>2</sub> О
До полета	1120±110	139±11	63±5	830±50
В полете	830±40*	121±8	58±2	850±35
После полета	900±120	92±10*	68±14	790±120
Норма	600–1600	100–300	50–100	450–950

Примечание. \* — достоверные изменения по сравнению с дополетным уровнем, P<0,05.

Таблица 2

**Концентрация в плазме крови вазопрессина (АДГ), альдостерона, атриального натрийуретического пептида, осмотически активных веществ, а также активность ренина плазмы у космонавтов до полета и во время космического полета, М±m**

Период	АДГ, пг/мл	АС, пг/мл	АНП, пг/мл	АРП, нг/мл/ч	ОАВ, мосм/л
До полета	2,4±0,5	131±19	29,7±4,3	1,4±0,5	292±1
В полете	5,4±0,7*	97±22	27,0±4,7	1,9±0,4	290±2
Норма	2–8	50–300	15–30	0,5–4,0	285–300

Примечание. В табл. 2, 3: \* — достоверные изменения по сравнению с дополетным уровнем, P<0,01.

Таблица 3

**Почечная экскреция (за 24 ч) антидиуретического гормона, альдостерона, атриального натрийуретического пептида и циклического гуанозинмонофосфата у космонавтов до полета, во время полета и в первые сутки после приземления,  $M \pm m$**

Период	АДГ, нг	АС, нмоль	АНП, нг	цГМФ, нмоль
До полета	63±9	38±2	13,9±4,3	439±23
В полете	94±15	24±3*	3,1±0,4*	370±43
После полета	171±73*	30±7	13,9±3,7	460±220
Норма	20–160	8–50	—	300–900

Следует отметить, что возрастание активности АДГ наблюдалось при практически неизменной осмотической концентрации плазмы крови.

Кроме того, у большинства обследованных лиц во время полета существенно (в 1,5–4,0 раза) увеличивалось выведение вазопрессина почками по сравнению с фоновым, дополетным уровнем. Среднегрупповые значения ( $M \pm m$ ) возрастали с 63±9 нг/с до 94±15 нг/с или в 1,5 раза (табл. 3), что несомненно свидетельствует о повышенной продукции гормона и об активации во время космического полета гормонального звена антидиуретической системы. При этом осмолярность мочи и почечное выведение основных электролитов и ОАВ заметно не изменялись, но повышенная продукция вазопрессина соотносилась с тенденцией к снижению диуреза. Здесь необходимо отметить, что в наибольшей степени концентрация АДГ в плазме крови и его экскреция с мочой возрастала у космонавтов во время повышения температуры окружающей среды на орбитальной станции, что подтверждает значение тепловой дегидратации для стимуляции секреции вазопрессина.

Одновременно отмечалась тенденция к понижению концентрации альдостерона в крови (в среднем по группе — почти на 26 %, но статистически недостоверно). При этом у одного из космонавтов на 9-й день пребывания в невесомос-

ти концентрация альдостерона в крови, наоборот, возрастала на 80 % по сравнению с исходной. В то же время почечная экскреция альдостерона в среднем по группе достоверно значимо ( $P < 0,01$ ) снижалась во время пребывания в невесомости почти на 37 % (см. табл. 3), что наряду с некоторой гипоальдостеронемией у большинства обследованных космонавтов, по-видимому, отражает снижение его синтеза. Изменения активности ренина плазмы крови (АРП) были менее закономерны и характеризовались большими индивидуальными колебаниями, но в среднем ( $M \pm m$ ) при дополетном обследовании АРП была равна 1,4±0,5 нг/мл/ч, а во время орбитального полета — 1,9±0,4 нг/мл/ч (см. табл. 2).

Концентрация атриального натрийуретического пептида (АНП) в плазме крови, этого важнейшего регулятора водно-солевого обмена и секреции волюморегулирующих гормонов, при дополетном обследовании составила в обследованной группе космонавтов в среднем 29,7±4,3 пг/мл, а во время полетов — 27,0±4,7 пг/мл ( $M \pm m$ ). Отсутствие достоверной динамики обусловлено тем, что содержание АНП в полете изменялось противоположным образом, то есть наблюдалось как снижение, так и увеличение его концентрации у разных космонавтов, однако выведение гормона с мочой в условиях невесомости в большинстве случаев все же снижа-

лось. При этом почечная экскреция циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), являющегося вторичным мессенджером для натрийуретического фактора, в среднем по группе также несколько снижалась (см. табл. 3), что подтверждает закономерность динамики АНП в условиях космического полета [6].

Секреция волюморегулирующих гормонов и, в частности, АДГ и АНП тесно связана с уровнем гидратации организма. В достаточно кратковременных полетах определить динамику внутрисосудистого объема жидкости проще, так как при стабильном количестве эритроцитов изменения ОЦП можно рассчитать, исходя из величины показателя гематокрита. Оказалось, что в первые три недели пребывания в условиях невесомости у 76 % космонавтов происходит возрастание гематокрита на 2–16 % относительно дополетной величины [9], что соответствует снижению ОЦП в среднем на 15,3±3,4 % ( $M \pm m$ ). На 14-е сутки космической миссии ОВЖ, оцененный по распределению брома, также был снижен у трех астронавтов на 18,5; 19,7 и 21,2 % по сравнению с дополетным уровнем. Эти результаты однозначно указывают на развитие гипогидратации организма в первые две-три недели космического полета.

Складывается впечатление, что в большинстве случаев к этому моменту полета у космонавтов заканчивался первоначальный период адаптации к условиям невесомости и наблюдались последствия этих ранних приспособительных сдвигов водно-солевого обмена и вторичная гормональная перестройка. Одним из основных свидетельств произошедших изменений является гиповолемия. В исследованиях с фармакологической гипогидратацией организма человека было показано, что уменьше-

ние ОЦП в среднем на 16 % способствует снижению центрального венозного давления (ЦВД) и одновременному повышению концентрации гормонов РААС и вазопрессина в плазме крови [10].

На следующее утро после окончания непродолжительных космических экспедиций нередко наблюдалась гипернатриемия, увеличенная концентрация общего белка плазмы крови и высокая величина гематокрита, что свидетельствовало о сохраняющемся дефиците плазмы и гипогидратации организма. Потеря массы тела после таких полетов составила 2–4 % от исходного.

В течение нескольких послеполетных суток у космонавтов отмечался положительный водный баланс, снижение диуреза и натрийуреза при одновременном увеличении продукции гормонов, обеспечивающих удержание жидкости и ОАВ (см. табл. 1 и 3). Обычно на 3-и сутки реадаптационного периода дефицит массы тела уменьшался или вообще исчезал, а через 7 суток после завершения полета большинство исследованных параметров находилось в пределах предполетных колебаний, что свидетельствовало о том, что реадаптация водно-солевого гомеостаза и системы волюморегуляции к земным условиям к этому сроку, в основном, завершалась, и уровень гидратации организма нормализовывался.

Таким образом, проведение серии бортовых экспериментов с целью исследования механизмов волюморегуляции и закономерностей адаптации водно-солевого метаболизма к условиям космического полета показало, что после перехода от условий нормальной гравитации к невесомости происходило снижение уровня гидратации организма. При этом ОВЖ снижался на 18–20 %, а ОЦП — в среднем на 10–

20 %. В этот же период концентрация вазопрессина в плазме крови в большинстве случаев была значительно выше исходной, а почечная экскреция АНП и альдостерона, наоборот, снижалась.

При анализе полученных результатов необходимо учесть, что фактором, маскирующим истинные изменения величин диуреза и электролитуреза и способствующим развитию гипогидратации организма, явились периоды повышенной температуры окружающей среды на станции «Мир» (плюс 25–29 °С) во время проведения исследований [2]. Кроме того, некоторые космонавты использовали с профилактической целью пережимные манжеты для депонирования жидкости в ногах или ежедневные физические тренировки [5; 7], что, безусловно, влияло на характер и скорость адаптационной перестройки волюморегулирующих систем. Тем не менее, аналогичные сдвиги в профиле гормональной волюморегуляции и ОЦП наблюдали и во время полетов американских астронавтов [11].

Следовательно, несмотря на то, что исследования, проводимые непосредственно в условиях космических полетов, до сих пор носят эпизодический характер, а их результаты во многом зависят от специфики каждого полета, все же можно сформулировать типичные сдвиги водно-солевого обмена и его гормональной регуляции. В ранний период (от нескольких часов до суток) после перехода от условий нормальной гравитации к невесомости, вероятно, начинает преобладать почечная экскреция жидкости и ОАВ над их потреблением, что приводит к снижению ОЦП и развитию гипогидратации организма. Вслед за этим, в ответ на уменьшение объема плазмы, возрастает продукция вазопрессина и снижается секреция АНП, что

способствует развитию вторичной реакции, направленной на стабилизацию водно-электролитного гомеостаза при сниженном объеме внеклеточной жидкости, адекватном новым условиям существования человека [12]. Такую перестройку можно квалифицировать как адаптивную реакцию организма в ответ на первичные сдвиги, обусловленные перераспределением жидких сред в краниальном направлении. При этом скорость развития и выраженность этих волюморегулирующих реакций определяются не только объемными сдвигами, но и характером межгормональных взаимодействий.

В ранний послеполетный период организм человека вновь подвергается адаптационной перестройке, обусловленной воздействием гравитационной нагрузки. Происходит активация волюморегулирующих гормональных систем, обеспечивающих удержание в организме жидкости и осмотически активных веществ для восстановления водно-солевого равновесия, соответствующего условиям земной гравитации.

Следует отметить значение индивидуальных особенностей, потому что у каждого из космонавтов наблюдались разные сроки развития адаптационных сдвигов экскреторной деятельности почек и перестройки в системе гормональной волюморегуляции как во время пребывания в условиях невесомости, так и в процессе последующей реадаптации к земной гравитации. Необходимо также иметь в виду свойство волюморегулирующих гормонов быстро менять уровень секреции в ответ на изменение физиологической ситуации. Тем не менее, результаты, полученные в непродолжительных космических полетах, демонстрируют основные сдвиги, наблюдаемые в хорошо контролируемых условиях мо-

дельных экспериментов [11; 13], и развивают общепризнанную концепцию адаптации к условиям невесомости.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Газенко О. Г., Григорьев А. И., Егоров А. Д. Физиологические эффекты действия невесомости на человека в условиях космического полета // Физиол. человека. — 1997. — Т. 23, № 2. — С. 138-146.
2. Исследование водно-солевого обмена и его гормональной регуляции во втором совместном советско-французском космическом полете / А. И. Григорьев, В. Б. Носков, В. В. Поляков и др. // Авиакосм. и экол. медицина. — 1992. — Т. 26, № 1. — С. 36-39.
3. Изучение взаимодействия эндокринной, почечной систем и циркуляторных факторов в поддержании объемного и электролитного гомеостаза в условиях микрогравитации: российско-американский проект / А. И. Григорьев, К. Хантун, Б. В. Моруков и др. // Орбитальная станция «Мир». — М., 2002. — Т. 2. — С. 69-85.
4. Research of gears of homeostasis fluids's changes induced by microgravity during STS-60 flight / A. I. Grigoriev, C. S. Huntoon, I. M. Larina et al. // J. Gravit. Physiol. — 1996. — Vol. 3 (2). — P. 83-86.
5. Hormonal changes with lower body negative pressure on 6th day in microgravity in one cosmonaut / H. Hinghofer-Szalkay, V. B. Noskov, D. Jezova et al. // Aviat. Space Environ. Med. — 1993. — Vol. 64(11). — P. 1000-1005.
6. Permanent depression of plasma cGMP during long-term space flight / A. Roessler, V. B. Noskov, Z. Laszlo et al. // Physiol Res. — 2001. — Vol. 50. — P. 83-90.
7. Blood volume regulating hormones, fluid and electrolyte modifications during 21 and 198-day space flights / D. Vorobiev, A. Maillat, J. Fortrat et al. // Acta Astronautica. — 1995. — Vol. 36. — P. 733-742.
8. Van Beaumont W. Evaluation of hemoconcentration from hematocrit measurements // J. Appl. Physiol. — 1972. — Vol. 31 (5). — P. 712-713.
9. Носков В. Б. Динамика показателя гематокрита во время космических полетов различной продолжительности // Орбитальная станция «Мир». — М., 2002. — Т. 1. — С. 318-321.
10. Центральное венозное давление и гормональная регуляция водного обмена при его изменении в условиях антиортостаза / В. Б. Носков, В. Е. Катков, Б. В. Афонин и др. // Физиол. человека. — 1986. — Т. 12, № 5. — С. 810-815.
11. Leach Huntoon C. S., Grigoriev A. I., Natochin Yu. V. Fluid and electrolyte regulation in spaceflight // AASP, USA. — 1998. — Vol. 94. — 220 p.
12. Носков В. Б. Механизмы волюморегуляции при действии факторов космического полета // Авиакосмич. и экологич. медицина. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 3-8.
13. Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах / Б. В. Моруков, В. Б. Носков, И. М. Ларина, Ю. В. Наточин // Рос. физиол. журн. им И. М. Сеченова. — 2003. — Т. 89, № 3. — С. 356-367.

УДК 612.46+615.357:613.693

В. Б. Носков, И. М. Ларина

#### ГОРМОНАЛЬНАЯ ВОЛЮМОРЕГУЛЯЦИЯ ПРИ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Изучение состояния водно-электролитного обмена и системы волюморегуляции во время космических полетов, продолжительностью 8–25 суток, и в раннем реадaptационном периоде показало, что в начальном периоде действия невесомости изменяется продукция волюморегулирующих гормонов и развивается гипогидратация организма. На более поздних этапах полета происходит повторная перестройка волюморегуляции и водно-солевого гомеостаза, при этом заметно увеличивается продукция АДГ и одновременно снижается секреция АНП и гормонов РААС, а почечная экскреция натрия и жидкости уменьшается. После возвращения к земной гравитации у большинства космонавтов развиваются адаптивные реакции, направленные на восполнение потерь внеклеточной жидкости и минеральных веществ для формирования «земного» водно-солевого гомеостаза.

**Ключевые слова:** водно-солевой обмен, гормональная регуляция, волюморегуляция, космический полет.

UDC 612.46+615.357:613.693

V. B. Noskov, I. M. Larina

#### HORMONAL VOLUMOREGULATION DURING SHORT-TERM SPACE FLIGHTS

It was studied water-electrolyte metabolism and system of volumoregulation during short-term space flights, duration of 8–25 day, and in the early readaptation period. The results of research have shown that the volumoregulation change at the initial period of action of weightlessness is consequence of redistribution of blood and hemodynamic shifts, resulting in change of volumoregulation hormones production and formation of hypohydration of the organism. At more late stages of flight there occurs repeated redistribution of water-electrolyte homeostasis, meanwhile ADH production increases and simultaneously ANP and RAAS hormones release reduces and renal sodium and liquid excretion decreases. After returning to earthly gravitation in majority of cosmonauts adaptive reactions develop, directed at compensation of losses of extracellular fluid and mineral substances for “earthly” water-electrolyte homeostasis formation.

**Key words:** water-electrolyte metabolism, volumoregulation, hormones, space flight.