

ИЗМЕНЕНИЯ В КОСТЯХ

ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ
КОСМИЧЕСКИХ
ПОЛЕТОВ

ПЕРЕВОД ИЗ ЖУРНАЛА NATURE

ИЗМЕНЕНИЯ В КОСТЯХ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ

Перевод: Станислав Кирсанов
Редакция: Рита Савицкая, Елена Попова
Оформление: Cornu Ammonis
Верстка: Cornu Ammonis

Веб-версия от 12.04.2023

Оригинал

Пребывание в космическом пространстве — это суровое испытание. Способность человеческого организма адаптироваться к этим экстремальным условиям была отмечена с самого начала истории пилотируемой космонавтики. Изменения скелета, происходящие во время космического полета, теперь лучше изучены благодаря таким инструментам, как двухэнергетическая рентгеновская денситометрия и количественная компьютерная томография высокого разрешения, а экспериментальные модели на мышах помогают исследователям понять клеточные и матричные изменения, которые происходят в костях и которые трудно измерить у людей. Однако остаются вопросы, касающиеся адаптации костей и судьбы остеоцитов, а также реакции скелета на перемещение жидкости к голове и взаимодействию с сосудистой системой. Необходимы дальнейшие исследования взаимосвязи между опорно-двигательным аппаратом, катаболизмом и сенсомоторной акклиматизацией. В связи с этим требуется комплексное вмешательство, которое будет касаться нескольких систем одновременно. Важно отметить, что стрессы, связанные с радиацией и изоляцией, привлекают все большее внимание по мере приближения перспективы освоения человеком дальнего космоса. Хотя космос представляет собой уникальную среду, существуют четкие параллели между последствиями космических полетов, длительной иммобилизации и старения, возможно, в том числе необратимыми. Космические путешествия дают возможность разработать комплексные мероприятия по восстановлению здоровья и борьбе со старением, сочетающие стратегии питания, физической активности и фармацевтики.

Непрерывное гравитационное ускорение, возможно, стало самым важным эволюционным стимулом для всей жизни на Земле. У людей, например, сердечно-сосудистая система создает мощную сеть непрерывного гидростатического давления, по которой кровь разносится по всему телу, часто действуя против силы тяжести, в то время как опорно-двигательный аппарат создает силы, которые работают против силы тяжести и позволяют нам ходить, бегать и карабкаться с особым восприятием движения и ориентации в пространстве. Таким образом, наблюдение за людьми в условиях измененной гравитации позволяет исследовать особую роль гравитации в биологических системах. Во время космических полетов микрогравитация — не единственный изменяющийся фактор окружающей среды; радиация — чрезвычайно важный фактор, который следует учитывать при планировании долгосрочных космических полетов, особенно полетов в дальний космос [1] Условия жизни во время космического полета также уникальны (рис. 1), и космонавты часто являются исключительно здоровыми людьми, которые длительное время живут в ненормальных условиях. Как с оперативной, так и с индивидуальной точек зрения, потеря здоровья опорно-двигательного аппарата, вызванная космическим полетом, является проблемой. В оперативном плане высокая степень мышечной активности необходима как во время выполнения задач космического полета (например, во время выхода в открытый космос для освобождения заклинившего оборудования или перемещения объектов с большой массой или высокой инерцией), так и в

случае аварийного выхода из шаттла [2] С точки зрения здоровья индивида, после возвращения к земной гравитации астронавты подвергаются повышенному риску обмороков, падений, получения травм в результате несчастного случая, переломов костей вследствие их хрупкости и трудностей с возобновлением деятельности, связанной с повседневной жизнью [2].

В центре внимания этого обзора в первую очередь здоровье костей, а во вторую — здоровье хрящей (главным образом в межпозвонковых дисках). Масса и сила мышц, на которые также влияют космические полеты, не являются основными темами данного обзора. В первой части этого обзора авторы обобщают и интегрируют данные, полученные от людей и животных, участвовавших в низкоорбитальных космических полетах. Приводится краткое описание других взаимосвязанных тканей, обмена веществ и изменений в вестибулярном аппарате, поскольку они влияют на кости и хрящи. Во второй части этого обзора авторы обсуждают различные типы мер противодействия, применяемых для защиты здоровья членов экипажа. К таким мерам относятся физическая активность и диетические или фармацевтические вмешательства. Примечательно, что все данные о людях в космическом полете были собраны от членов экипажа, которые принимают меры противодействия, такие как ежедневные физические упражнения. Также рассматривается способность людей к восстановлению после длительного пребывания в космосе, поскольку сохраняется неопределенность относительно обратимости потери кост-

ной массы, связанной с космическим полетом. Наконец, авторы также выявляют пробелы в знаниях в космической медицине (отрасли медицины, которая занимается физиологическими, медицинскими, психологическими и эпидемиологическими проблемами, связанными с полетами за пределы земной атмосферы) и подчеркивают, как проблемы со здоровьем, связанные с космосом, могут помочь в выявлении механизмов, лежащих в основе процесса потери костной массы на Земле, включая воздействие комплексных физических вмешательств, сопровождаемых сбалансированным питанием.

РЕАКЦИЯ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА НА КОСМИЧЕСКИЕ ПОЛЕТЫ

Реакция у людей

Наше понимание изменений в костях и суставах опорно-двигательного аппарата, которые происходят у астронавтов (космических путешественников, прошедших подготовку в НАСА [Национальное управление по аэронавтике и исследованию космического пространства]) и космонавтов (имеются в виду российские члены экипажа), по-прежнему ограничено. Лишь у части из более чем 550 членов экипажа, побывавших в космических полетах, был проведен анализ скелетов, и эти члены экипажа в основном включали мужчин молодого и среднего возраста (примерно 25–55 лет), которые обычно не подвержены риску остеопороза. Тем не менее, снижение весовой нагрузки на тело, будь то во время длительного постельного режима или в условиях микрогравитации во время космического полета, оказывает негативное влияние на опорно-двигательный аппарат людей из этой группы, поскольку механическая нагрузка, обусловленная массой тела, является одним из наиболее важных стимулов для опорно-двигательного аппарата. Действительно, существует тесная связь между костной массой и массой тела во время роста, и сохранение этой взаимосвязи на протяжении всей жизни имеет критическое значение для здоровья костей [3]. Фактически, механическая нагрузка является основным фактором, который изменяется в условиях космического полета на низкой орбите. Хотя масса человека на орбите остается постоянной, статическая и динамическая нагрузка на опорно-двигательный аппарат по сути прекращается, поскольку отсутствует внешняя сила, вызывающая изменения энергии деформации в костной ткани. Бортовые режимы упражнений создают меньшую силу реакции земли, чем та, которая испытывается на Земле при ходьбе (снижена на 77%), беге (снижена на 75%) и приседании (снижена на 65%) [4]. Считается, что уменьшение силы реакции на землю является одним из основных факторов, способствующих изменениям скелета, происходящим во время космического полета, и это уменьшение силы реакции на землю было устранено некоторыми членами экипажа с помощью специальных стелек [4] в обуви.

Изменения массы, структуры и прочности костной ткани, зависящие от конкретной части скелета

Потеря костной массы впервые была заподозрена у астронавтов, возвращавшихся с миссий «Джемини», «Аполлон» и «Скайлэб» в 1960-х и 1970-х годах на основании результатов однофотонной абсорбциометрии пяточных костей и

Ключевые моменты

- Низкоорбитальный космический полет является причиной хрупкости костей в местах, несущих большой вес скелета, и увеличивает степень резорбции костной ткани.
- Костная ткань, утраченная во время пребывания в космосе, восстанавливается не полностью, и плотность костной ткани может продолжать снижаться после приземления, возможно, из-за гибели остеоцитов.
- Физические нагрузки и другие вмешательства (известные как меры противодействия), направленные на уменьшение потери массы костной ткани, не отличаются абсолютной эффективностью.
- Хрящевая ткань, например, в межпозвоночных дисках, в космосе теряет структуру и функциональную нагрузку и требует эффективных контрмер для облегчения повторной адаптации к гравитации при приземлении.
- Космическая и солнечная радиация в условиях глубокого космоса может способствовать потере массы костной ткани, при которой срочно необходимы меры противодействия радиации.

Глоссарий

- **Меры противодействия** — мероприятия, направленные на защиту здоровья членов экипажа во время космических полетов
- **Энергия деформации** — энергия, запасенная системой, подвергающейся деформации; когда приложенная сила перестает воздействовать на систему, последняя полностью возвращается к своей первоначальной форме
- **Сила реакции земли** — сила, создаваемая землей в ответ на воздействие, оказываемое телом на землю; важная внешняя сила, применяемая к телу
- **T-критерий** — количество стандартных отклонений выше или ниже среднего значения для здорового взрослого человека в возрасте 30 лет того же пола и этнической принадлежности, что и пациент
- **Площадная минеральная плотность костной ткани** — показатель содержания минеральных веществ в костной ткани (измеряемого методом количественной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии), деленного на площадь кости, выраженный в г/см²
- **Тренажер с сопротивлением** — устройство, которое позволяет выполнять упражнения для всех основных групп мышц, уделяя особое внимание приседаниям, становой тяге и подъему икр
- **Объемная минеральная плотность костной ткани** — показатель содержания минеральных веществ в костной ткани (измеряемого с помощью количественной компьютерной томографии), деленного на объем кости, выраженный в г/см³
- **Предельная нагрузка** — максимальная нагрузка, которую может выдержать кость до перелома
- **Постельный режим в анти-ортостатическом положении (АОП)** — физиологический человеческий аналог невесомости, имитирующий перемещение жидкости и уменьшающий телесные движения и силу, при котором здоровые добровольцы находятся в постели с наклоном головы вниз на 4–6 градусов, обычно в течение периодов от нескольких дней до двух месяцев.

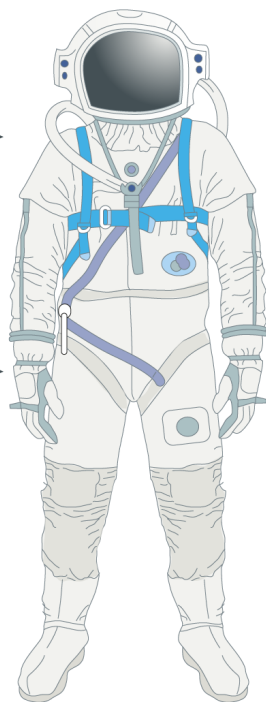
Физические воздействия пребывания в космосе на человека

Измененная гравитация

- Отсутствие гравитационной нагрузки
- Отсутствие гидростатического давления
- Отсутствие конвекции
- Отсутствие выталкивающей силы жидкости
- Отсутствие осадения

Повышенное воздействие ультрафиолетового и ионизирующего излучения в глубоком космосе

- Острые последствия в полете
- Долгосрочный риск развития рака



Физические последствия жизни и работы в космосе

Среда обитания

- Расстояние от Земли
- 90-минутные дневные и ночные циклы
- Акустический шум (60 дБ)
- Ограниченное и замкнутое пространство
- Изоляция
- Отсутствие естественного освещения и окружающей обстановки
- Незначительное повышение pCO_2 окружающей среды

Условия жизни

- Ограниченное личное пространство
- Космонавты парят в пространстве
- Нарушения сна
- Гигиена
- Высокие требования к эффективности труда

Деятельность за бортом

- Высокий вакуум
- Экстремальные температуры
- Метеориты
- Космический мусор
- Ионосферная плазма
- Травмы рук и плеч

Комбинированное воздействие на членов экипажа

- Уменьшенная сила реакции земли
- Физиологические изменения
- Изменения в поведении
- Психологические изменения

Рисунок 1 | Опасности космического полета

Схема, показывающая основные воздействия жизни и работы в космосе на человека, а также последствия этих воздействий для человеческого организма. Важно отметить, что риски зависят от продолжительности миссии

костей запястья [5–8]. В 1990-х годах двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) стала коммерчески доступной и впоследствии использовалась для оценки минеральной плотности костной ткани astronauts и космонавтов, став частью медицинских требований к космическим экипажам. Обследование ДРА теперь выполняется по крайней мере один раз до и один раз после всех космических полетов. В США стандарты НАСА по здоровью костей у astronauts включают T-критерий; значение $-1,0$ или менее в бедре или поясничном отделе позвоночника дисквалифицирует кандидата из astronauts [9].

У космонавтов площадная минеральная плотность костной ткани (пМПКТ) резко изменилась в различных костях скелета после полетов на борту космической станции «Мир», которые длились от 4,5 до 7 месяцев [10] (рис. 2). Выявилась отчетливая тенденция к увеличению пМПКТ в костях черепа, сохранению ее неизменной на уровне грудной клетки и ее уменьшению в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости. Таз и позвоночник были областями с наибольшей скоростью потери пМПКТ ($> 1\%$ потери в месяц, $n = 18$), когда процентное изменение пМПКТ по сравнению с исходным уровнем за месяц было рассчитано с учетом различной продолжительности космического полета, в то время как руки не были участком тела, страдающим потерей костной массы [11]. Эти изменения произошли несмотря на то, что космонавты выполняли упражнения на беговой дорожке с банджи-кордом, велоэргоме-

тре и других устройствах с банджи-кордом. Потеря пМПКТ была устранена у пяти astronauts после 48–215-дневных полетов на борту Международной космической станции (МКС) [12]. Эти astronauts потребляли достаточное количество энергии и витамина D, а также выполняли силовые упражнения с использованием усовершенствованного тренажера с сопротивлением (уТС), который используется на МКС с 2009 года и может обеспечивать нагрузку до 2675 Н. Действительно, у членов экипажа, которые выполняли упражнения с использованием уТС, сохранялась пМПКТ в поясничном отделе позвоночника и уменьшалась потеря пМПКТ в бедренной кости по сравнению с членами экипажа, которые тренировались с промежуточным тренажером с сопротивлением (пТС), который обеспечивал нагрузку только до 1337 Н [12].

Измерение пМПКТ в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра в настоящее время является золотым стандартом для клинической диагностики остеопороза и оценки риска переломов [13]. Хотя показатель пМПКТ может помочь выявить лиц, подверженных риску, показатели пМПКТ у пациентов, подверженных и не подверженных переломам, могут заметно совпадать [14]. Трехмерное распределение кортикальной и трабекулярной костной массы является критическим компонентом в определении устойчивости кости к переломам [15, 16]. Были предложены сочетанные трехмерные и двухмерные алгоритмы [17], которые позволяют моделировать костные структуры в трех измере-

ниях на основе двухмерных проекций, полученных методом ДРА. Такие алгоритмы могут быть использованы для отслеживания членов экипажа в будущем. Однако истинную трехмерную оценку можно получить с помощью количественной компьютерной томографии (ККТ), преимущество которой заключается в измерении объемной минеральной плотности костной ткани (оМПКТ), даже несмотря на то, что при этом члены экипажа подвергаются большему воздействию ионизирующего излучения, чем при ДРА. Первые данные ККТ от четырех космонавтов, которые летали в миссиях «Салют» продолжительностью пять и семь месяцев, показали ускоренную потерю костной массы в задних элементах тел позвонков, которые служат точками прикрепления мышц и защищают спинной мозг [14]. В более крупном исследовании 14 членов экипажа, которые совершили 4–6-месячные полеты на МКС, усовершенствованные процедуры костной денситометрии, включающие ККТ-анализ бедра и позвоночника, не подтвердили очаговую потерю в задней области тела позвонка [18]; вместо этого результаты показали темпы потери костной массы, сопоставимые с измеренными с помощью ДРА. В тазобедренном суставе интегральная, кортикальная и трабекулярная оМПКТ убывала со скоростью 1,2–1,5% в месяц, 0,4–0,5% в месяц и 2,2–2,7% в месяц, соответственно [18]. При дальнейшем анализе кортикальный слой проксимального отдела бедренной кости показал снижение оМПКТ, что привело к снижению показателей прочности кости [19]. Эти результаты остаются значимыми, даже если, по признанию авторов [19], определение контура коркового слоя при его большом источнике является неточным.

Периферическая ККТ использовалась для оценки плотности дистального отдела лучевой кости или большеберцовой кости 15 космонавтов, которые находились на космической станции «Мир» в течение 1, 2 или 6 месяцев [20]. Независимо от продолжительности миссии, не было замечено никаких изменений в дистальном отделе лучевой кости. Напротив, потеря трабекулярной оМПКТ наблюдалась уже после первого месяца на участке большеберцовой кости, несущем вес, и ухудшалась с увеличением продолжи-

тельности полета до потери 5,43% после шести месяцев в космосе [20]. В коре большеберцовой кости потеря костной массы началась после двух месяцев космического полета и достигла 1,78% через шесть месяцев [20]. Периферическая ККТ может быть использована для оценки геометрии кости (площади поперечного сечения коры и толщины коры) в дополнение к оценке трабекулярной и кортикальной оМПКТ. Клиническое применение этого метода для диагностики состояния костей и последующей оценки состояния скелета является эффективным [21], но опубликованных данных о членах экипажа нет. Однако периферическая ККТ в настоящее время испытывается у космонавтов, выполняющих длительные полеты на МКС [22].

Влияние микрогравитации на трехмерную структуру скелета было исследовано у 13 космонавтов с помощью периферической ККТ высокого разрешения после пребывания на МКС в течение 4–6 месяцев [23]. В лучевой кости после посадки не наблюдалось статистически значимых изменений, аналогичных тем, которые наблюдались после пребывания на космической станции «Мир». В большеберцовой кости оМПКТ в кортикальном и трабекулярном слоях была ниже предполетных значений (–1,5% и –2%, соответственно; $P \leq 0,05$) после пребывания на МКС, хотя это снижение было меньше, чем наблюдалось после пребывания на космической станции «Мир», возможно, из-за использования УТС на МКС [23]. Толщина коркового слоя большеберцовой кости у космонавтов после пребывания на МКС уменьшилась на 4%, а пористость коры увеличилась на 15% [23]. Эта деградация, наряду со снижением объемной доли кости в трабекулярном слое, привела к снижению предельной нагрузки, что было оценено с помощью анализа методом конечных элементов [23]. В данном случае разрушение кортикальной кости было в четыре раза больше, чем наблюдалось в двухлетнем продольном исследовании женщин в ранней постменопаузе с остеопенией [24].

Примечательно, что теперь доступна обновленная версия периферического ККТ-оборудования высокого разрешения, которое обеспечивает размер изотропного вокселя 60 мкм и в настоящее время используется в незавершенном исследовании для наблюдения за астронавтами [25]. Эта обновленная технология должна позволить улучшить визуализацию отдельных трабекул с течением времени. Это важный шаг вперед, поскольку микроархитектура трабекул способствует распределению нагрузки на кость. Визуализация отдельных трабекул, таким образом, должна улучшить наше понимание того, как отсутствие механического напряжения влияет на пространственное расположение трабекул.

Дисбаланс активности остеобластов и остеокластов

Наши знания об активности костных клеток у астронавтов и космонавтов почерпнуты исключительно из анализа образцов мочи или крови, которые содержат выделяемые и циркулирующие биомаркеры, отражающие системные изменения в резорбции и формировании кости. Результаты анализа уровней С-концевых или N-концевых телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови (СТХ-I и NTX-I, соответственно) подтвердили повышенную активность костной резорбции, на что указывали повышенные концентрации пиридиниевых перекрестных связей в моче у членов экипажа [26–28]. Повышенные уровни СТХ-I были обнаруже-

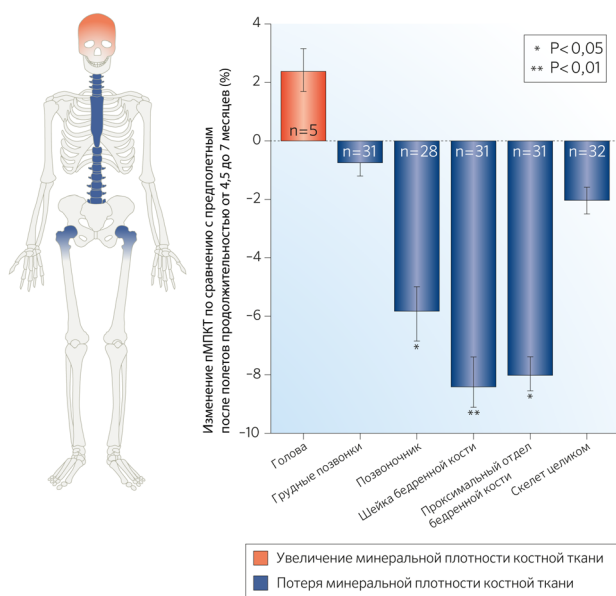


Рисунок 2 | Изменение минеральной плотности костной ткани космонавтов после полетов на космической станции

ны уже на восьмой день космического полета и последовательно увеличивались в течение 21-дневного космического полета [29], тогда как уровни СТХ-I повышались рано, но затем стабилизировались в течение 180-дневного космического полета [28]. Во время 21-дневной миссии это увеличение СТХ-I не было связано с изменениями циркадного цикла резорбции; однако повышение уровня СТХ-I в моче было очевидным на пике цикла, но оставалось неизменным в самой низкой точке [29]. Маркеры костеобразования, такие как пропептид N-концевого проколлагена I типа (P1NP), пропептид C-концевого проколлагена I типа (P1CP), щелочная фосфатаза и остеокальцин, упали ниже предполетных значений после первой недели космического полета в обеих миссиях [28–30]. Хотя только несколько космонавтов были испытаны на наличие этих маркеров во время 21-дневного и 180-дневного пребывания на космической станции «Мир», множественные временные точки в полете (≥ 10) обеспечили надежную кинетику индивидуальных изменений.

У астронавтов концентрация маркеров резорбции костной ткани также повышается во время полета, даже при правильном питании и улучшенных физических тренировках [12]. Единственным примером того, что активность резорбции не изменилась во время космического полета, был случай, когда в дополнение к упражнению [31] был назначен бисфосфонат алендронат. Что касается формирования костной ткани, то у астронавтов наблюдается лишь тенденция к уменьшению или отсутствию изменений при сравнении предполетных и послеполетных показателей [32]. На самом деле неясно, различается ли активность костеобразования у космонавтов и астронавтов, или наблюдаемые различия могут объясняться малым размером выборки космонавтов. Кроме того, в исследовании 2012 года у пяти хорошо питавшихся астронавтов, прошедших подготовку с помощью уТС, была выявлена тенденция к повышению уровня щелочной фосфатазы в конце длительного (48–215 дней) космического полета [12]. Такая же тенденция наблюдалась для уровней P1CP у 13 космонавтов после шестимесячного космического полета [23]. В целом, маркеры резорбции костной ткани увеличиваются во время космического полета, но остается неясным, уменьшаются ли маркеры костеобразования. Однако полученный результат указывает на дисбаланс в процессе ремоделирования костной ткани. Хотя эти события были лучше описаны у мужчин, результаты для женщин, которые составляют примерно пятую часть членов экипажа, по-видимому, следуют той же закономерности [33].

Также были исследованы маркеры, отражающие активность остеоцитов, отвечающих за механотрансдукцию и ремоделирование кости. Наиболее известным маркером остеоцитов является склеростин, ингибитор костеобразования, опосредуемого остеобластами, через сигнальный путь Wnt- β -катенина. Экспрессия склеростина повышается в ответ на разгрузку скелета, и циркулирующие уровни склеростина повышаются у здоровых людей в период постельного режима [34, 35]. Уровни склеростина в сыворотке крови были проанализированы у девяти астронавтов, которые тренировались на уТС, и у семи астронавтов, которые тренировались на пТС [36], а также у 13 космонавтов, имевших доступ к уТС [23]. Статистически значимых изменений в уровне склеростина в сыворотке крови не произошло, хотя в группе астронавтов, прошедших подготовку на уТС,

наблюдалась тенденция к повышению. Уровни периостина в сыворотке крови были также оценены у 13 космонавтов [23]. Этот матричный белок обычно локализуется в кортикальной кости и надкостнице и является медиатором реакции кортикальной кости на механические воздействия у мышей [37]. Несмотря на тот факт, что концентрации периостина в сыворотке крови не изменялись между предполетными и послеполетными показаниями, они отрицательно коррелировали с толщиной кортикальной кости и положительно — с пористостью коркового вещества в области большеберцовой кости, несущей вес [23].

Хотя маркеры общего обмена веществ в костной ткани предоставляют ценную информацию, существует потребность в данных о конкретных областях скелета, поскольку активность костных клеток, в частности, остеобластов и остеоцитов, зависит от локального распределения тканевого стресса и деформации [38]. Поскольку до сих пор членам экипажа не проводилась биопсия костей, знания, полученные в результате исследований на грызунах, жизненно важны в этой области.

Нарушение минерального обмена

Еще до того, как были обнаружены доказательства повышенной резорбции костной ткани у членов экипажа, в моче астронавтов во время 14-дневной миссии «Джемини-7» [39] была отмечена повышенная концентрация кальция. Экскреция кальция с мочой и фекалиями у этих астронавтов была увеличена, что привело к низкому чистому балансу кальция во время космического полета [32, 40–42]. Во время 12,6-дневного лунного полета «Аполлона-17» были потеряны кальций и фосфор; рассчитанная средняя потеря для трех членов экипажа составила 0,2% от предполагаемого общего содержания кальция в организме и, что более важно, 0,7% от предполагаемого общего содержания фосфора в организме [43]. Фактически, сочетание низкого потребления жидкости и повышенной потери минералов из костей в 2009 году привело к осаждению в системе обработки мочи на МКС, что в конечном итоге привело к ее откачу [32].

Активируются важнейшие физиологические системы, защищающие организм от избытка свободного кальция в сыворотке крови, что даже во время кратковременных космических полетов приводит к гиперкальциемии. Наряду со снижением диуреза и кислотности мочи, она является наиболее вероятным объяснением повышенного риска развития камней в почках во время космического полета [44]. Физическая активность или занятия физическими упражнениями в космосе не влияют на этот риск [42]. Другие физиологические реакции, которые, как ожидается, возникнут в результате гиперкальциемии, включают снижение уровня паратиреоидного гормона и витамина D. Уровни паратиреоидного гормона немного снижаются во время космического полета, но остаются в пределах нормы [26, 28, 45], тогда как уровни витамина D существенно не меняются, хотя они могут незначительно снижаться в некоторых миссиях [27, 46]. Для членов экипажа на борту космической станции «Мир» источники витамина D в рационе ограничены, а экранированный космический корабль блокирует ультрафиолетовое излучение [47]. В результате всем экипажам МКС теперь предлагается принимать добавки с витамином D.

Хрящи и межпозвонковые диски

Хрящ — это важная ткань, участвующая в смазывании и поддержании веса во всех суставах тела. К сожалению, в немногих исследованиях изучались изменения в хрящевой ткани, происходящие во время космического полета, кроме тех, которые связаны с наземными аналогами, такими как постельный режим в анти-ортостатическом положении (АОП). Результаты исследования разгрузки задних конечностей на крысах, проведенного в 2016 году, свидетельствуют о синергии снижения веса и увеличения воздействия радиации, вызывающих дегенерацию хряща в коленном суставе [48]. Во время имитации невесомости у здоровых мужчин, которые в течение двух недель соблюдали постельный режим в АОП, толщина большеберцового хряща уменьшилась на 8%. Данный эффект может быть компенсирован вибрационной тренировкой [49]. Важно отметить, что взаимодействие между хрящами, мышцами и костями в настоящее время признается критичным для поддержания структуры и функции всех тканей опорно-двигательного аппарата, которые необходимы для роста и передвижения на Земле [50].

Тела позвонков и гибкие межпозвонковые диски являются важными несущими вес тканями, которые адаптировались к гравитационному стрессу. Следовательно, считается, что отсутствие гравитационных осевых нагрузок, испытываемых при воздействии микрогравитации, нарушает нормальную физиологию позвоночника [51]. В длительных космических полетах ухудшение состояния межпозвонковых дисков и мышц позвоночника создает серьезный риск получения травм, когда члены экипажа по возвращении на Землю вновь принимают вертикальное положение в условиях гравитации. Во время нормальной деятельности в вертикальном положении сила тяжести и мышцы спины создают высокие осевые сжимающие нагрузки на позвоночник и вызывают суточные колебания высоты тела [52]. Осевые нагрузки снижают высоту тела главным образом за счет уменьшения размера межпозвонкового диска [53] и увеличения искривления позвоночника (известного как поясничный лордоз) [54]. Например, на Земле тело теряет примерно 15–20 мм в высоту (~ 1% от общей высоты тела) после нормальной дневной активности в вертикальном положении [55]. Межпозвонковые диски сохраняют высоту и эластичность, выдерживая нагрузку за счет набухания, вызванного отрицательно заряженными протеогликанами в ядре диска [51]. При нагрузке в 1 g (сила тяжести на Земле) физическое давление превышает давление при всасывании, и жидкость выталкивается из ядра диска в окружающие ткани, главным образом, через концевые пластинки диска [51]. Во время разгрузки протеогликаны создают давление при всасывании, которое вызывает набухание дисков вследствие перемещения жидкости через концевые пластинки позвонков в диски [56]. Поскольку межпозвонковые диски аваскулярны, суточный цикл нагрузки является важным физиологическим механизмом, который обеспечивает их питание и поддерживает механические и метаболические свойства [57].

Микрогравитация, вероятно, устраняет или существенно сокращает суточный цикл нагрузки и динамическую компрессию позвоночника, тем самым увеличивая риск образования межпозвонковой грыжи при возвращении в гравитационную среду. В основе этого процесса лежат два потенциальных механизма. С точки зрения биомеханики пред-

полагаемо набухший межпозвонковый диск может распределять сжимающие и изгибающие напряжения нефизиологическим, патогенетическим образом [58]. Считается, что супрафизиологическое расширение ядра увеличивает нагрузку на концевую пластинку позвонка (тем самым увеличивая риск микротрещин концевой пластинки позвонка) и увеличивает нагрузку на кольцевую связку (тем самым увеличивая риск разрыва фиброзного кольца и грыжи межпозвонкового диска) [59]. Кроме того, потенциальное увеличение высоты диска может изменить анатомические взаимоотношения между соседними позвонками и привести к чрезмерной нагрузке на фасеточные суставы, что приведет к деформации капсулы и фасеточной боли [51]. Однако исследование последних двух лет, в которых изучались данные шестимесячных миссий на МКС, не показали увеличения высоты диска во время полета [60] или сразу после полета [59, 61]; скорее, позвоночники членов экипажа МКС после полета стали прямее и жестче [51, 61]. Кроме того, воздействие микрогравитации может иметь неблагоприятные биологические последствия, которые в конечном итоге ослабляют ткани диска. При отсутствии ежедневных циклов нагрузки на диск конвективный транспорт питательных веществ между капиллярами, соседними концевыми пластинками позвонков и клетками ядра невозможен, и могут произойти реорганизация цитоскелета и снижение синтеза матрикса [51, 62]. В таких условиях плохого питания клетки пульпозного ядра испытывают гипоксическую и кислую [63] реакции и выделяют молочную кислоту, цитокины и протеазы. Хотя на сегодняшний день это не задокументировано, низкий уровень pH в сочетании с гипоксией может вызвать гибель клеток диска, повреждение матрикса, склероз концевой пластинки и сенсбилизацию ноцицепторов. Кроме того, физиологическое динамическое сжатие диска в 1 g в кроличьей модели является анаболическим и поддерживает здоровье диска за счет увеличения синтеза клеточного матрикса диска [64]. Уменьшенная динамическая сжимающая нагрузка в космосе потенциально снижает выработку важнейших компонентов ядерного матрикса, таких как протеогликаны [51]. Следовательно, воздействие микрогравитации, вероятно, нарушит нормальный биологический баланс в хрящевых и мышечных тканях, окружающих позвоночник, в сторону катаболизма матрикса, атрофии и ослабления тканей.

Важно отметить, что параспинальная мышечная масса существенно уменьшается при воздействии микрогравитации, а восстановление после полета происходит очень медленно, что позволяет предположить, что следует разработать меры противодействия в форме упражнений, которые активируют мышцы, стабилизирующие позвоночник (преимущественно медленно сокращающиеся волокна), в противовес уже разработанным упражнениям с использованием уТС, которые в основном активируют быстро сокращающиеся волокна. Некоторые данные свидетельствуют о том, что высокие нагрузки на сопротивление, создаваемые уТС, могут привести к повреждению позвоночника, в результате чего члены экипажа МКС перестали использовать уТС (А.Н., неопубликованные наблюдения). Авторы предлагают, чтобы на космических станциях был установлен простой интегрированный тренажер, специально активирующий медленно сокращающиеся волокна в мышцах шейного и поясничного отделов позвоночника, поддерживающих осанку.

Реакции в животных моделях

С 1970-х годов космические программы включали исследование того, как животные адаптируются к космической среде, чтобы расширить наше понимание физиологических изменений, происходящих на низкой околоземной орбите, и помочь оценить риски для людей во время длительного пребывания в космосе [65], включая риски, связанные с воздействием радиации (вставка 1). Условия жизни грызунов в космосе еще более ограничены, чем у людей, даже если все поверхности могут использоваться для аналогичных функций (например, каждая поверхность может выступать в качестве потолка или пола). Места обитания животных на орбите намного меньше, чем клетки, используемые в настоящее время в стандартных помещениях для содержания животных на Земле, что оказывает негативное воздействие на физиологию животных. Кроме того, в некоторых миссиях питательные вещества подаются в виде пасты, которая обеспечивает как пищу, так и воду, и все животные содержатся в одной клетке. Обычно используются две наземные контрольные группы: контрольная группа вивария содержится в стандартных лабораторных условиях в качестве исходной точки, в то время как синхронная контрольная группа размещается в аппаратных средствах летного типа и подвергается воздействию шума и/или вибрации для имитации условий во время запуска. Условия мышей синхронной контрольной группы могут быть реализованы с временной задержкой, позволяющей обеспечить температуру окружающей среды и другие биологически значимые параметры, которые точно соответствуют фактическим условиям полета. Подробная информация о миссиях, которые включали эксперименты по исследованию скелетных тканей крыс и мышей во время космического полета, представлена в дополнительной таблице S1 и подчеркивает трудности при сравнении результатов различных миссий из-за таких факторов, как вид животных, пол, возраст, условия содержания и время между посадкой и забором тканей. Хотя эти подробности важно учитывать, в целом, в результате исследований на еще растущих грызунах выявилась общая закономерность изменений костей, а также другая закономерность у грызунов со зрелым скелетом.

Эксперименты на крысиных моделях

Большинство данных о грызунах получено от растущих крыс, которые были включены в советские беспилотные миссии «Биокосмос» [66–70] или в миссии американского космического шаттла «Spacelab» [65,71,72], которые длились от нескольких дней до трех недель. В трабекулярной части метафизарной вторичной губчатой оболочки большеберцовой кости у этих животных объем кости уменьшился после космического полета в результате сочетания стойкого снижения активности костеобразования и уменьшения трабекулярной кости, поставляемой первичной губчатой оболочкой [67]. Активность резорбции кости оставалась неизменной при коротких перелетах продолжительностью порядка недели [67], но временно повышалась в течение второй недели более длительных перелетов [71]. В целом, результаты этих исследований [71, 73, 74] свидетельствуют о хондрогенных аномалиях в хряще пластинки роста, при этом некоторые исследования [74, 75] также показывают неизменную скорость продольного роста кости, что может негативно повлиять на превращение хряща пластинки роста в нормальную губчатую кость во время эндохондрально-

го окостенения. Кора длинных костей была тоньше у крыс, подвергшихся космическому полету, чем у контрольных на Земле, поскольку у крыс, подвергшихся космическому полету, формировалось значительно меньше надкостничной кости, чем у контрольных [72, 75–77]. Однако никаких изменений в медуллярной области или в формировании эндохортикальной кости зарегистрировано не было [75, 77].

Таким образом, у растущих крыс уменьшение объема кортикальной и трабекулярной костей было главным образом результатом их неспособности к росту. Примечательно, что продолжают споры о том, вызвано ли снижение костеобразования в космическом полете в первую очередь психологическим стрессом, а не потерей нагрузки, вызванной микрогравитацией. Чтобы проверить прямое воздействие психологического стресса, группа крыс с адреналэктомией, которым имплантировали глюкокортикоидные гранулы, была включена в 17-дневную космическую миссию [78]. Результаты этого эксперимента [78] показали, что в группе, подвергшейся воздействию микрогравитации, ингибирование костеобразования и, как следствие, уменьшение массы трабекулярной кости в определенных областях скелета, несущих вес, происходило независимо от секреции эндогенных глюкокортикоидов, что противоречит гипотезе психологического стресса. Напротив, у подрастающих крыс, содержащихся в группах, 17 дней космического полета, по-видимому, оказывали минимальное воздействие на большеберцовую кость и поясничные позвонки [79], хотя статистически значимое снижение костной массы и костеобразования происходило в грудных позвонках и тазу [78]. Кроме того, свойства ткани (модуль упругости) кортикальной части бедренной кости были изменены после космического полета без структурных изменений, происходящих внутри кости [80]. Возможно, альтернативной интерпретацией снижения потери костной массы, наблюдаемого в некоторых анатомических участках у крыс, содержащихся в группах и подвергшихся космическому полету, является повышенный уровень физической активности, которому способствуют социальные взаимодействия.

Важно отметить, что изменения в костях, вызванные космическим полетом, неравномерны по оси скелета. Реакция кости в разных анатомических участках варьируется в зависимости от несущей функции участка, скорости моделирования и ремоделирования и близости участка к местам прикрепления мышц (например, участки, обращенные к Шарпеевым волокнам в вертельной ямке бедренной кости, сохранены [69, 81]). В дополнение к потере количества костей физико-химические анализы выявили снижение содержания минеральных веществ в костной ткани, размера кристаллов гидроксиапатита, жесткости и прочности длинных костей в группах крыс, подвергшихся космическому полету [82–84]. Эти результаты свидетельствуют о том, что дефекты костного матрикса в разной степени затрагивают различные области скелета. Локальные концентрации кальция и фосфора, оцененные с помощью рентгеновского микроанализа, снижены в большеберцовой кости [71, 85]. Напротив, концентрация этих минералов, а также минеральная плотность и объем костной ткани увеличены в черепе крыс и мышей [71, 85, 86]. Эти изменения в костях черепа, не несущих веса, и в длинных костях предполагают, что минералы перераспределяются внутри скелета в соответствии со смещением жидкости в головном мозге, что может увеличить внутричерепное давление и/или приток крови внутри кости к голове [87, 88].

Хроническое галактическое космическое излучение (состоящее из тяжелых ионов и протонов) и случайные события с солнечными частицами (состоящими в основном из протонов) являются преобладающими особенностями космической среды. Энергия, выделяемая ионизирующим излучением, вызывает образование свободных радикалов и может привести к разрывам нитей ДНК и окислительному повреждению различных тканей, включая костную [183]. Результаты нескольких исследований на мышах показывают, что облучение в кумулятивных дозах, соответствующих космическому полету (0,5–2,0 Гр), приводит к быстрой потере костной массы и увеличению резорбции костной ткани [184–186]. Несмотря на то, что в условиях реальной микрогравитации они еще не изучены, наблюдались аддитивные эффекты излучения и разгрузки [187]. Например, облучение при 0,5 Гр частицами с высокой линейной энергией переноса (тяжелые ионы ^{56}Fe) ускоряет или ухудшает потерю кости, вызванную разгрузкой задних конечностей у мышей [188]. Сценарии с частичной нагрузкой, имитирующие лунную среду (0,167 g), в сочетании с низкодозным облучением и высокой линейной передачей энергии уменьшают костную массу за счет увеличения резорбции кости и уменьшения костеобразования, что проявляется увеличением количества склеростин-позитивных остеоцитов в костях мышей [189]. Сохраняются значительные пробелы в знаниях [151], в частности в отношении воздействия смешанного излучения (протоны и компоненты галактического космического излучения) и биологических эффектов хронического воздействия

высокоэнергетического излучения в очень низких дозах и с низкой мощностью дозы. С этой целью непрерывное воздействие гамма-излучения с очень низкой мощностью дозы во время разгрузки задних конечностей не усугубляло вызванную разгрузкой потерю кортикальной и трабекулярной костной массы. Это позволяет предположить, что механическая разгрузка оказывает большее влияние на потерю костной массы, происходящую во время космического полета, чем низкодозное облучение [190]. Другое исследование, в котором сравнивалась доза облучения и воздействие ионов на скелеты мышей, подтвердило отсутствие повреждений, вызванных низкой дозой радиации (≤ 50 кГр) [191]. Авторы показали, что линейный перенос энергии при облучении ионами ^{56}Fe в высокой дозе (200 кГр) нарушал рост остеопрогенерирующих клеток и регуляцию устойчивой экспрессии отдельных редокс-связанных генов во время остеобластогенеза, что могло способствовать стойкой потере костной массы [191]. Эффективность антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы начали испытывать на мышинной модели с разгруженными задними конечностями, подвергнутой облучению, со смешанными результатами [191]. В целом, воздействие космической радиации на рак, разрывы нитей ДНК и окислительное повреждение тканей, природу и частоту вторичных тяжелых ионов (образующихся при взаимодействии частиц очень высокой энергии с металлическими материалами в космосе), а также влияние индивидуальной восприимчивости к космической радиации еще предстоит количественно оценить [179].

Два исследования, изучавших последствия 14-дневного космического полета на медленно растущих крысах с овариэктомией [89, 90], показали, что комбинация овариэктомии и космического полета вызвала дальнейшее снижение костной массы по сравнению либо с овариэктомией, либо только с космическим полетом. Однако механизмы, которые специфичны для овариэктомии или космического полета и которые приводят к потере костной массы, могут отличаться и, опять же, зависеть от расположения кости.

Эксперименты на мышинных моделях

После перерыва в несколько лет, в течение которого исследования на животных в космосе были приостановлены, мыши были включены в несколько проектов, включая модуль для содержания животных NASA, итальянскую систему Mice Drawer System, российскую установку Бион и подразделение для обитания мышей Японского агентства аэрокосмических исследований (JAXA). Насколько известно авторам, только в пяти космических полетах на данный момент были получены данные об изменениях скелета мышей в полете. Эти миссии включали самую продолжительную миссию, когда-либо включавшую грызунов (91-дневная миссия на борту МКС с двухмесячными мышами-самцами) [91], три коротких 12–15-дневных полета шаттла (STS-108, STS-131 и STS-135) с самками мышей C57BL6/J, которые были в возрасте от 2 до 4,5 месяцев [86, 92, 93] и 30-дневную миссию (Бион-М №1) со зрелыми мышами-самцами C57BL/6N (возраст четыре месяца) [94, 95]. К сожалению, в самом длительном эксперименте только одна мышь дикого типа и две трансгенные плейотропные мыши пережили полет [91]. У мышей из смеси различных миссий исследования большеберцовой кости, бедренной кости и хвостовых позвонков [91, 92, 94] или седалищной кости [93] выявили потерю костной массы [91], которая характеризовалась повышенной резорбцией кости [91, 92, 94] и снижением ко-

стеобразования у самых молодых мышей в этих миссиях. В миссии Бион-М №1 дистальные отделы бедер и поясничных позвонков мышей демонстрировали резкое увеличение остеокластической резорбции трабекулярной кости наряду с истончением и разъединением балок, которое было более выраженным в бедрах, чем в поясничных позвонках [95]. Активность остеокластов также была заметна на надкостничной стороне бедренной кости, которая была тоньше у мышей, подвергшихся космическому полету, чем в синхронной контрольной группе; однако параметры, отражающие активность остеобластов, не изменились [95]. Таким образом, для исследований изменений в костных клетках зрелые мыши являются более подходящей моделью для сравнения с людьми, чем растущие крысы, поскольку мыши демонстрируют постоянное увеличение активности резорбции и либо отсутствие изменений, либо снижение активности остеобластов после приземления.

Следует отметить, что мыши, включенные в 14-дневную миссию STS-131, имели больший объем костей свода черепа и толщину коры головного мозга после полета, чем контрольные группы вивария на Земле [86]. Кроме того, мыши, включенные в эту миссию, имели увеличенную площадь лакунарной зоны остеоцитов, а остеоциты имели повышенную экспрессию стромелизина-2 (также известного как MMP10), что подтверждает роль остеоцитарного остеолита у этих животных [93]. Будет интересно исследовать, повышается ли уровень склеростина при воздействии микрогравитации аналогичным образом, который был продемонстрирован во время разгрузки [96], поскольку пониженная регуляция склеростина необходима для остеогенной реакции на механическую нагрузку [97]. В ходе 91-дневной миссии на МКС остеоциты единственной выжившей мыши дикого типа, подвергшейся воздействию космического полета, приобрели более округлую форму, чем у мышей дикого типа из контрольной группы на Земле [91]. Аналогичным

образом, в 30-дневной миссии Бион-М №1 у мышей, подвергшихся космическому полету, наблюдалось статистически значимое уменьшение объема лакун, при этом лакуны в коре бедренной кости приобрели сферическую форму [95]. Доля пустых лакун также более чем удвоилась у тех мышей, которые подвергались воздействию космического полета, что свидетельствует о массивной гибели остеоцитов [95]. Потенциально в адаптации остеоцитов к космическому полету могут протекать различные стадии, которые могут характеризоваться остеолизом остеоцитов и гибелью остеоцитов. Вопрос о том, могут ли эти события происходить последовательно, вместе или в разных местах расположения костей, требует дальнейшего изучения. Гибель остеоцитов также происходит после иммобилизации, микроповреждений и старения [98]. Считается, что отмиранию остеоцитов при старении предшествует закупорка лакун минералами; процесс, называемый микропетрозом [99, 100]. Следовательно, мертвые остеоциты у мышей, участвовавших в миссии Бион-М №1, могли оставить после себя необитаемые лакуны, которые постепенно материализовались и уменьшались. Если это правда, то этот сценарий указывает на то, что потеря костной массы в космосе может в некоторых аспектах имитировать ускоренное старение.

Другие животные модели, имеющие отношение к данной теме

В четырех космических полетах Бион Космос участвовали молодые макаки-резусы (*Macaca mulatta*). Анализ образцов костной ткани гребня подвздошной кости после полета у обезьян, которые были включены в 14-дневную миссию Бион-11, выявил потерю объема трабекулярной кости наряду со снижением активности костеобразования [101, 102]. В этих образцах методом электронной микроскопии было выявлено множество пустых лакун остеоцитов, свидетельствующих об апоптозе остеоцитов [103], как это наблюдалось у половозрелых мышей [95]. Анализ данных шести обезьян, участвовавших в нескольких миссиях Бион Космос, показал замедление возрастного срастания кости в позвонке и большеберцовой кости, происходящее в большей степени в высокоактивном трабекулярном отделе ультрадистального конца большеберцовой кости, в отличие от коры диафиза [104]. Как и у молодых грызунов, эти результаты подтверждают идею о том, что космический полет оказывает вредное воздействие на процесс роста костей. Биохимические исследования метаболизма кальция у обезьян, включенных в миссию Бион-11, позволили выявить повышенную концентрацию кальция в сыворотке крови, повышенный уровень общего белка и повышенный уровень кортизола, что сопровождалось снижением уровней остеокальцина, щелочной фосфатазы и основных кальцитропных гормонов (паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D) [105]. Примечательно, что в этих миссиях космонавтов долгое время удерживали в креслах до и во время космического полета, поэтому на сообщаемые изменения в костях, вероятно, повлияла иммобилизация в дополнение к невесомости.

Мелкая костистая рыбка *Oryzias latipes* также привлекла внимание как генетическая модельная система для изучения молекулярных механизмов деятельности костных клеток. Визуализация этих рыб в реальном времени во время космического полета с последующим анализом транскриптома с использованием трансгенных *O. latipes*, кото-

рые экспрессируют остеобластспецифичные и остеокластспецифичные флуоресцентные репортерные белки, управляемые промоторами, позволила выявить динамическое изменение уровней экспрессии генов как в остеобластах, так и в остеокластах сразу после воздействия микрогравитации в ответ на раннюю активацию клеточного глюкокортикоидного рецептора [106, 107].

Интеграция костей и других тканей

Мышечная сила и способность к физическим нагрузкам

Уровни физической подготовки, необходимые для выполнения важнейших задач во время полетов в дальний космос, еще не полностью определены, но требуются высокие уровни мышечной силы и выносливости во время и после исследовательских миссий. Например, астронавты должны выполнять напряженные внекорабельные действия в условиях микрогравитации и частичной гравитации, а также во время аварийного выхода при посадке космического корабля. Воздействие длительных периодов космического полета или постельного режима в АОП существенно снижает мышечную массу, силу и выносливость [108, 109]. Во время космического полета объем мышц теряется, особенно в таких, как камбаловидная мышца, которая участвует в поддержании осанки под действием силы тяжести, несмотря на широкое применение мер противодействия в форме физических нагрузок. Хотя исторически меры противодействия в полете в основном включали аэробные упражнения с использованием беговых дорожек с банджи-кордом и велосипедов, данные миссий на МКС, которые включают резистивные упражнения с использованием пТС, свидетельствуют о том, что используемые в настоящее время меры противодействия неэффективны для сохранения размера и функции мышц, особенно для стабилизации мышечных волокон типа I [61, 110].

Мышечные потери, вызванные космическим полетом и постельным режимом в АОП, включают уменьшение размера и функции скелетных мышц, а также снижение эффективности аэробных и анаэробных упражнений [111]. Таким образом, меры противодействия потере мышечной силы и физической работоспособности одновременно применяются в длительных космических полетах; однако эти меры достигли лишь частичного успеха [110, 112]. Два устройства для противодействия физическим нагрузкам, которые были независимо испытаны в условиях постельного режима в АОП, обеспечивали достаточную нагрузку для предотвращения декондиционирования как опорно-двигательного аппарата, так и сердечно-сосудистой системы. Независимый от силы тяжести инерционный маховичный эргометр предотвращает атрофию мышц ног и снижение силы, особенно во время разгибания бедер и колен во время постельного режима в АОП на срок до 90 дней [113]. Аналогичным образом, упражнения на беговой дорожке в устройстве с отрицательным давлением для нижней части тела поддерживают аэробную работоспособность в вертикальном положении, а также другие важные физиологические параметры в течение 30 дней и 60 дней постельного режима в АОП [111, 114, 115]. Таким образом, высокоинтенсивные резистивные и аэробные упражнения, вероятно, будут необходимы для поддержания мышечной массы и физической работоспособности во время длительных полетов в дальний кос-

мос. Однако оптимизированная комбинированная диетотерапия, по-видимому, показала незначительную пользу в исследованиях постельного режима в АОП продолжительностью 60 дней [109, 116].

Перфузия тканей

Переход от земной гравитации к микрогравитации устраняет гидростатические градиенты в сосудистой системе. Возникающее в результате перераспределение жидкости обычно проявляется в виде отека лица, набухания наружных вен шеи, заложенности носа и головной боли [117, 118]. Эти сдвиги жидкости и изменения в местном кровотоке, особенно в микроциркуляции, могут оказывать глубокое воздействие на опорно-двигательный аппарат. Например, после 15 дней космического полета кости в головах мышей имеют увеличенный объем [86]; одним из возможных механизмов этого явления является то, что межклеточный поток и напряжение сдвига вокруг остеобластов увеличиваются в черепе, но уменьшаются в костях задних конечностей, что задокументировано у мышей, подвергшихся воздействию моделируемой микрогравитации [119, 120]. Дальнейшее изучение роли васкуляризации в скелетно-мышечной системе человека и мышей должно дать представление, позволяющее лучше понять адаптацию костей в космосе.

Пространственная ориентация, равновесие и изменения в вестибулярном аппарате

После космического полета у членов экипажа возникают существенные нарушения пространственной ориентации и равновесия. Можно наблюдать как функциональные, так и морфологические нарушения в центральной нервной системе, о чем говорится в двух обзорах по данной теме [121, 122]. Предыдущие исследования показали, что нарушения центральной нервной системы, возникающие в условиях микрогравитации, такие как нейро-вестибулярные проблемы, являются частью общего спектра проблем ранней адаптации к космосу, называемых синдромом космической адаптации [123]. В целом, рвоту, связанную с синдромом космической адаптации, можно лечить внутримышечными инъекциями прометазина, так что эта проблема, хотя и не очень хорошо изучена механистически, поддается лечению. Однако одним из основных нежелательных явлений, связанных с этим лечением, является серьезное психическое расстройство. Исследования МРТ с использованием различных имитационных моделей микрогравитации показывают, что области мозжечка, кортикальные сенсомоторные и соматосенсорные области, а также вестибулярные пути вовлечены в адаптацию к микрогравитации [124].

В настоящее время признана функциональная автономная связь между центральными проприоцептивными вестибулярными структурами и скелетом, и считается, что возрастная потеря костной массы имеет вестибулярный компонент [125]. Механистически нарушение пространственной ориентации, равновесия и функциональных показателей после полета зависит от множества физиологических систем, на которые влияет космический полет. Например, сенсомоторные нарушения, нарушение сердечно-сосудистой системы и потеря мышечной массы и силы в совокупности снижают способность передвигаться и выполнять функциональные задачи во время ранней реадaptации к гравитационной среде после длительного космического полета. Эти факторы также могут привести к существенным

нарушениям в выполнении оперативных задач сразу после посадки на Луну или Марс, что предсказуемо может привести к завершению миссии. На сегодняшний день изменения в функциональных характеристиках систематически изучались только для кратковременных полетов Спейс Шаттл [124]. Однако эти функциональные сенсомоторные испытания в настоящее время изучаются в ходе длительных космических полетов на МКС. Результаты этого исследования предоставят информацию, необходимую для планирования самостоятельных посадок, связанных с будущими полетами на Марс и другими полетами в дальний космос.

Примечательно, что очевидны половые различия в исследованиях нейросенсорных систем. Например, синдром космической адаптации и послеполетная вестибулярная нестабильность чаще встречаются у женщин-членов экипажа, чем у мужчин-членов экипажа, участвовавших как в краткосрочных, так и в длительных космических полетах [126]. Однако исследования нейрофизиологических реакций у женщин-членов экипажа ограничены из-за меньшего числа женщин-астронавтов, участвующих в длительных миссиях, по сравнению с мужчинами-членами экипажа.

ВОЗВРАЩЕНИЕ НА ЗЕМЛЮ

Эффективность мер противодействия в космосе

Физическая активность

Чтобы уменьшить потерю физической формы во время космического полета, членам экипажа индивидуально назначаются силовые и аэробные упражнения. Во время пребывания на космической станции «Мир» были использованы испытания на выносливость на беговой дорожке и велосипеде, а также некоторые устройства с банджи-кордом, обеспечивающие низкую степень упражнений с сопротивлением. На МКС упражнения с сопротивлением выполнялись с использованием пТС, затем уТС, и членам экипажа было рекомендовано проводить два часа ежедневных тренировок, из которых 44% было посвящено тренировкам с сопротивлением [127]. Костная масса (измеренная с помощью ДОА) была сопоставима между миссиями «Мир» и первыми миссиями на МКС [128]. Отдельно исследования постельного режима показали, что упражнения с сопротивлением могут уменьшить потерю костной массы, вызванную неиспользованием [129], даже в сочетании с аэробными упражнениями в чередующиеся дни [128]. Упражнения с использованием уТС лишь незначительно снизили или сохранили минеральную плотность костной ткани в тазобедренной и поясничной областях астронавтов на борту МКС по сравнению с использованием пТС [12]. Однако эти различия могут быть скрыты факторами питания, такими как повышенное потребление энергии и прием добавок витамина D (800 МЕ в день), параллельно с приемом пищи [12].

Устройства для создания нагрузки и предотвращения смещения жидкости

Многие устройства были включены в космические полеты в попытке противодействовать дезактивации, вызванной воздействием микрогравитации (рис. 3). Костюм «Пингвин» был изобретен советскими учеными в Российском центре авиационной и космической медицины в конце 1960-х го-

дов с целью противодействия воздействию невесомости на организм. Этот костюм представляет собой одежду для динамической коррекции, которая создает сильное сжатие тела и включает в себя обувь, наколенники, шорты и наплечники, соединенные бандажами соответствующего натяжения. Расположение эластичных лент аналогично положению пар мышц-антагонистов [130]. Такая конструкция обеспечивает две основные функции: осевую нагрузку и сопротивление при каждом перемещении. Однако космонавты не смогли носить свои костюмы «Пингвин» из-за недостаточного комфорта. Усовершенствованная версия, получившая название «костюм Адели», использовалась у детей с нервно-мышечными расстройствами, включая детский церебральный паралич [131]. Во время исследования постельного режима резистивные упражнения с нагрузкой в костюме «Пингвин» были эффективны в предотвращении изменения сократительных свойств камбаловидной мышцы человека [132]. Для улучшения характеристик нагрузки и устранения теплового дискомфорта при движении был предложен новый костюм «Skinsuit», который обеспечивал бы более сносные условия и статическую осевую нагрузку [133], но этот скафандр еще не был испытан во время космического полета. В будущем «Skinsuit» может также служить дополнением к силовым упражнениям, подобным эластичным, что может быть полезно при реабилитации [133].

Чтобы предотвратить смещение жидкости в грудно-головные отделы человеческого тела, космонавтам были предложены две системы. Манжеты для окклюзии бедер (известные как манжеты для окклюзии Braslet-M) — это устройство для реализации мер противодействия, используемое космонавтами для изоляции крови и тканевых жидкостей в нижних конечностях путем сжатия вен и венул в верхней части бедер. Такое сжатие также влияет на сердечную деятельность в условиях микрогравитации [134]. Вторая система состоит из устройства для снижения давления в нижней части тела, такого как костюм «Чибис», устройства противодействия, которое перераспределяет кровь от верхней части тела к зависимым областям таза и ног, тем самым снижая центральное венозное давление и венозный возврат. Член экипажа надевает костюм, помещая обе ноги внутрь устройства, а герметичное уплотнение на уровне гребня подвздошной кости и микропроцессор создают переменный частичный вакуум в нижней половине тела. В ранних миссиях использовалось разрежение до -35 мм рт. ст., которое было увеличено до -45 мм рт. ст. в более поздних миссиях, в зависимости от стабильности сердечной деятельности члена экипажа. Такое устройство для снижения отрицательного давления в организме обычно используется во время длительных полетов как в качестве диагностического устройства, так и в качестве противоперегрузочного средства для снижения нагрузки на сердечно-сосудистую систему.

Влияние упражнений на беговой дорожке на изменения костей в условиях отрицательного давления в нижней части тела оценивалось в 30-дневных исследованиях постельного режима с использованием идентичных близнецов [135]. Маркеры костной резорбции, включая поперечные связи коллагена и концентрацию кальция в сыворотке крови и моче, повышались во время постельного режима в образцах близнецов, не занимавшихся физическими упражнениями. Уровни этих маркеров не были повышены у близнецов, подвергавшихся нагрузкам на беговой дорожке в условиях от-

рицательного давления в нижней части тела. Маркеры костеобразования не изменились при постельном режиме в обеих группах [135].

Искусственная гравитация

Центрифугирование с малым радиусом рассматривается как многообещающее комплексное решение для смягчения воздействия микрогравитации на физиологию членов экипажа. В ходе испытаний постельного режима были проведены некоторые кратковременные исследования. Ежедневное центрифугирование в течение одного часа при $2,5$ g не предотвращало потерю костной массы, вызванную постельным режимом [136], даже в сочетании с эргометрическими упражнениями [137]. В другом исследовании постельного режима 1 g в центре тяжести прилагали ежедневно в виде одного приема продолжительностью 30 мин или шести приемов по пять мин, что не оказывало влияния на параметры резорбции костной ткани [138]. Интересно, что специфическое для конкретного участка увеличение содержания минеральных веществ в костной ткани шейного отдела позвоночника происходило у военных пилотов после многократного воздействия высоких уровней направленного ускорения с головы до ног [139, 140]. Тем не менее, по-прежнему необходимы соответствующие режимы с эффективными ускорениями, временными периодами и периодами отдыха.

Влияние длительной непрерывной гипергравитации на человеческий скелет совершенно неизвестно. Некоторые данные о воздействии гипергравитации на животных, напротив, имеются. У крыс, центрифугированных в течение четырех дней при 2 g, наблюдалось увеличение как активности костеобразования, так и толщины трабекул в метафизе большеберцовой кости [141]. У мышей трех месяцев при 2 g увеличивались минерализация хрящевой ткани и отложение костей, также сообщалось об увеличении хряща эпифизарной пластинки [142]. Последствия 21 дня непрерывной гипергравитации были специфичны для скелетной системы у растущих мышей [143]. Сила тяжести в 2 g была определена как полезный порог, а 3 g — как вредный порог для этих животных [143]. Напротив, воздействие $2,9$ g в течение 28 дней было благотворным и приводило к увеличению объема трабекулярной кости как у овариэктомированных, так и у фиктивно оперированных крыс по сравнению с крысами контрольной группы [144].

Во время миссии «Биокосмос-936» группу крыс центрифугировали при силе тяжести 1 g в устройстве с очень коротким радиусом действия [145, 146]. Результаты показали снижение образования новой надкостницы на 45% у крыс контрольной группы в полете, что не было компенсировано центрифугированием во время полета. Центрифугирование в полете также не улучшило механические свойства кости. Однако эти исследования [145, 146] действительно показали, что во время восстановления при силе тяжести 1 g у центрифугированных крыс потеря костной массы стала корректироваться более быстрыми темпами, чем у крыс, не подвергавшихся центрифугированию. Необходимы дальнейшие исследования динамики метаболизма костной ткани для определения оптимального уровня и продолжительности искусственной гравитации, и будущие эксперименты могут быть проведены в сочетании с потерей костной массы, вызванной неиспользованием, для определения защитных и/или регенеративных эффектов гипергравитации.

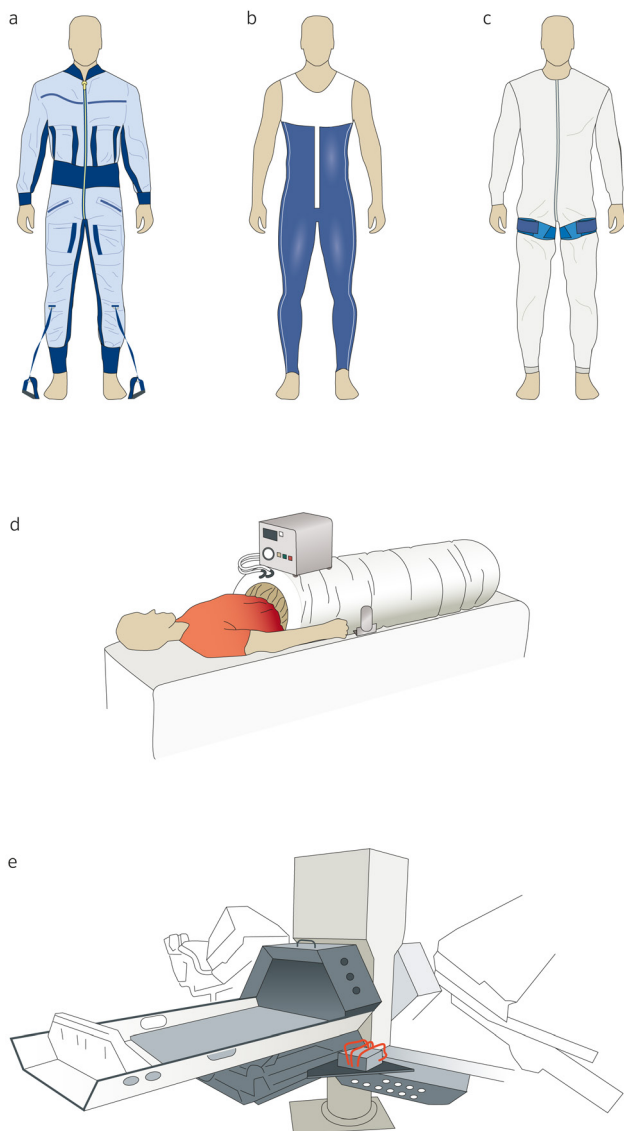


Рисунок 3 | Устройства для создания нагрузки и предотвращения смещения жидкости для использования во время космического полета.

Для противодействия воздействию микрогравитации на членов экипажа во время космического полета было разработано несколько устройств.

a | В костюме «Пингвин» используются встроенные эластичные ремни для пассивной нагрузки на опорно-двигательный аппарат при ношении.

b | Костюм «Skinsuit» предназначен для противодействия отсутствию гравитации путем сдавливания тела от плеч до ступней с силой, аналогичной той, что ощущается на земле.

c | Окклюзионные манжеты «Браслет-М» используются космонавтами для изоляции крови и тканевых жидкостей в нижних конечностях.

d | Устройства с отрицательным давлением в нижней части тела охватывают ноги и таз членов экипажа и перераспределяют кровь к нижним конечностям с помощью частичного вакуума. **e |** Центрифуги малого радиуса могли бы стать решением проблемы недостаточной гравитации, с которой сталкиваются члены экипажа, но необходимы дальнейшие испытания.

Физические меры противодействия

Учитывая, что до появления центрифуг для тренировки людей для полетов в дальний космос, вероятно, пройдет еще десятилетия, важно разработать комплексные меры противодействия, которые принесут пользу одновременно нескольким физиологическим системам, системам производительности и системам поведения. Комплексные меры противодействия в космосе должны воспроизводить нормальные суточные нагрузки на опорно-двигательный аппарат и смещение жидкости, которые происходят на Земле и к которым адаптирован организм. Ожидается, что такая интеграция мер противодействия позволит сохранить не только структуру и функции опорно-двигательного аппарата, но и здоровье сердечно-сосудистой системы и головного мозга. Простая миниатюризация тренажерного оборудования, которое в настоящее время используется на МКС для небольшой среды обитания в глубоком космосе, вряд ли поддержит здоровье и благополучие членов экипажа. Например, известно, что смещение жидкости в сторону головы, происходящее в космосе, оказывает нежелательное воздействие на зрение [147], и вполне вероятно, что все члены экипажа будут страдать от этих изменений зрения по мере удлинения полетов в дальний космос. В настоящее время не существует оборудования для использования в космосе, за исключением устройств для создания отрицательного давления в нижней части тела и, возможно, манжеток на бедрах, которые могли бы противодействовать смещению жидкости к голове и которые пытаются воспроизвести ежедневные циклы смещения жидкости, характерные для жизни человека на Земле.

Чтобы облегчить боль в спине во время первоначального воздействия микрогравитации, члены экипажа часто принимают положение плода в утробе [51]. Оборудование также необходимо для преимущественной активации и поддержания мышц, которые обеспечивают низкоуровневые, но длительные сокращения, необходимые для вертикального положения на Земле. Современное оборудование для упражнений, такое как уТС и беговые дорожки, не влияет на эти основные группы мышц осанки. Кроме того, эти большие тренажерные устройства будет трудно включить на разведывательный космический аппарат. Поскольку параспинальная мышечная масса существенно уменьшается при воздействии микрогравитации, а восстановление после полета происходит очень медленно [61], важны упражнения для основных мышц, особенно для шейных мышц, которые поддерживают положение головы на Земле. Высокие удельные нагрузки, создаваемые уТС, также могут отрицательно сказаться на позвоночнике и приводят к тому, что члены экипажа МКС перестают использовать уТС на орбите (А.Н., неопубликованные наблюдения). Рекомендуется добавить технологию виртуальной среды к тренажерному оборудованию, чтобы улучшить качество тренировок членов экипажа и способствовать соблюдению режима упражнений. Технология виртуальной среды может также способствовать улучшению поведения экипажа в небольших замкнутых средах обитания во время полетов в дальний космос.

Питание

Основная роль рациона питания, заключающаяся в обеспечении достаточного количества питательных веществ для удовлетворения метаболических потребностей члена экипажа,

пажа, не выполняется у астронавтов на борту МКС, чье потребление энергии составляет 70–80% от рекомендованного ВОЗ нормального суточного рациона [148]. Однако, даже при достижении энергетического баланса текущая диета может не оптимизировать эффективность мер противодействия в виде физических упражнений для защиты мышечной силы [2] и, возможно, также здоровья костей. Увеличение потребления белка может быть полезным для поддержания мышц и костей и может быть достигнуто за счет увеличения количества незаменимых аминокислот. Однако повышенное потребление серосодержащих аминокислот связано с усилением резорбции костной ткани, что недавно было подтверждено в исследовании постельного режима [149]. Эти данные создают дилемму в отношении мер противодействия со стороны опорно-двигательного аппарата, поскольку оптимизация параметров скелетных мышц с помощью добавок незаменимых аминокислот может ухудшить результаты лечения костей [2]. Еще одним фактором питания, влияющим на кислотно-щелочной баланс организма, является хлорид натрия. Потребление хлорида натрия астронавтами в значительной степени превышает рекомендуемую норму потребления натрия < 85 ммоль/сут [150]. Такое высокое потребление хлорида натрия может привести к низкодифференцированному метаболическому ацидозу, который увеличивает резорбцию костной ткани [150]. Чтобы уравновесить этот эффект, увеличение потребления с пищей подщелачивающих солей калия может оказать благотворное воздействие на кальциевый баланс и минерализацию костей, а также свести к минимуму риск образования камней в почках [151], что также является серьезной проблемой для членов экипажа.

При отсутствии воздействия солнечного света метаболизм витамина D изменяется во время космических полетов, вызывая последующие изменения в метаболизме костей. Суточная доза витамина D в размере 400 МЕ, которая использовалась в предыдущих миссиях на МКС, была увеличена до 800 МЕ в день, чтобы соответствовать рекомендациям для людей старше 65 лет [152]. Однако прием добавок кальция и витамина D не следует рассматривать в качестве мер противодействия. Добавки кальция были испытаны в исследованиях постельного режима, в которых они не предотвращали потерю костной массы [153], и ожидается, что большое количество витамина D не защитит кости. Следовательно, следует соблюдать осторожность при приеме таких добавок из-за опасений образования камней в почках и эктопической кальцификации во время космического полета [128]. Аналогичные данные по российским членам экипажа отсутствуют.

Фармакологические вмешательства

Единственным опубликованным вмешательством с использованием противоостеопоротических препаратов у астронавтов является совместный проект NASA и JAXA, в котором изучается потенциальная ценность бисфосфоната алендроната для снижения активности костной резорбции и потери костной массы, связанной с длительным космическим полетом [31]. Члены экипажа, участвовавшие в этом исследовании, [31] также занимались физической активностью, включая тренировки с помощью системы уТС. Результаты этого вмешательства были первыми, при которых активность костной резорбции и кальциурия у астронавтов не были повышены. Кроме того, по сравнению с чле-

нами экипажа, использующими только устройства пТС или уТС, добавление алендроната предотвратило потерю костной массы, что видно по измеренному методом ДРА пМПКТ позвоночника, бедра и таза, измеренному ККТ оМПКТ в трабекулярном и кортикальном отделах бедра, а также по рассчитанной плотности костей тазобедренного сустава [31]. Другие бисфосфонаты потенциально могут быть использованы в космических полетах, такие как перорально вводимый резидронат и внутривенно вводимый ибандронат или золедронат. У некоторых людей нарушается комплаентность, поскольку пероральные бисфосфонаты могут вызывать желудочно-кишечные расстройства, что наблюдалось у двух из десяти членов экипажа, принимавших алендронат [31]. Подавление ремоделирования кости бисфосфонатами или деносумабом, моноклональным антителом, направленным против активатора рецептора лиганда NF-κB (RANKL), вызывает чрезвычайно редкие побочные эффекты в виде атипичных переломов бедренной кости или остеонекроза челюсти при длительном применении [154–156]. Комбинированное действие этих антирезорбтивных препаратов и оттока жидкости к голове не исследовалось, хотя известно, что бисфосфонаты обладают антиангиогенными свойствами [157]. Кроме того, поскольку эти агенты подавляют резорбцию кости, сопутствующее снижение костеобразования может также объяснять ослабленную реакцию кортикальной кости у крыс, получавших бисфосфонаты и тренированных резистивными упражнениями [158].

Терипаратид, N-концевая 34-аминокислотная последовательность паратиреоидного гормона, стимулирует как формирование кости, так и ее резорбцию и используется в качестве средства против остеопороза у пациентов с переломами костей. Тошнота, головная боль и гиперкальциемия привели к прекращению участия ряда пациентов в клинических испытаниях терипаратида и паратиреоидного гормона; имелись неофициальные данные о скелетно-мышечных болях после применения этих препаратов [159]. В настоящее время разрабатываются новые аналоги белка, связанного с паратиреоидным гормоном [160].

Антисклеростинное антитело ромосозумаб является одним из самых мощных костных анаболических средств, разработанных на сегодняшний день. Полные результаты текущих исследований позволяют определить, обеспечивает ли краткосрочное лечение антителом к склеростину большую эффективность против переломов, чем деносумаб или золедронат [159, 161]. Однако экспрессия склеростина изменяется при определенных патогенных состояниях, например, при ревматических заболеваниях суставов, и неясно, являются ли антитела к антисклеростину защитными, или они могут опосредовать такие заболевания [162]. У мышей, получавших антисклеростинное антитело, костная масса и прочность показали большее улучшение у мышей с нормальной нагрузкой, чем у мышей без нагрузки [163].

Учитывая физиологические изменения, которые происходят во время космического полета, в частности, смещение жидкости в сторону головы и изменения сердечно-сосудистой функции, вопрос эффективности и безопасности препарата вызывает озабоченность. Действительно, фармакокинетика и/или фармакодинамика лекарств, используемых астронавтами, могут проявляться в космосе иначе, чем на Земле. Однако до настоящего времени эта предположка систематически не исследовалась. В дополнение к микрогравитации чрезмерная радиация может вызвать не-

стабильность лекарственных средств, и для использования в космосе необходимо разработать инновационные рецептуры и упаковочные материалы со свойствами, снижающими радиацию [164]. Таким образом, методы лечения, противодействующие остеопорозу, потребуют испытания на Земле с использованием модели постельного режима, противодействующего остеопорозу, и проверки безопасности, прежде чем их можно будет рассматривать для использования в качестве мер противодействия при потере костной массы, вызванной космическим полетом.

Обращение вспять последствий микрогравитации

После нескольких месяцев жизни в космосе в организме человека уменьшаются объем и сила мышц, снижается аэробная способность и увеличивается хрупкость костей, а также появляются признаки нарушения сердечно-сосудистой регуляции [118], дегенерации межпозвоночных дисков и атрофии параспинальных мышц [61], а также изменения мышечной активности, проприоцепции и осанки [165]. Тем не менее, эти изменения, вероятно, не являются заболеванием; напротив, эти изменения демонстрируют исключительную способность человеческого организма адаптироваться к ситуации без гидростатического давления и с меньшими силами реакции на землю и сниженными скелетно-мышечными нагрузками по сравнению с обычной повседневной деятельностью на Земле. Таким образом, вполне возможно, что главной проблемой, с которой сталкиваются члены экипажа, является повторная адаптация к земной гравитации.

Через шесть месяцев после возвращения на Землю космонавты, которые провели шесть месяцев на борту космической станции «Мир», находились в ситуации статус-кво, что означало, что ни одно из значений оМПКТ большеберцовой кости или коры головного мозга космонавта не вернулось к предполетным уровням [30, 20]. Эти исследования показали, что время, необходимое для восстановления после космического полета, вероятно, будет больше, чем продолжительность самой миссии. У астронавтов, которые пробыли на борту МКС 4–6 месяцев, КТ проксимального отдела бедренной кости через один год после посадки показала частичное восстановление в этом месте [19]. Действительно, полностью восстановилось только содержание минеральных веществ в костной ткани, в то время как оМПКТ вернулась только к ~92% от предполетных значений [19]. Это частичное восстановление было объяснено увеличением объема кости и площади поперечного сечения, и было высказано предположение, что надкостничное наложение может происходить как компенсаторная реакция на потерю костной массы [19]. Объединив данные от 45 членов экипажа (астронавтов и космонавтов), изменения в пМПКТ после 4–6 месяцев пребывания в космосе были нанесены на график в зависимости от дней после приземления [166].

Математическое моделирование на основе этих данных предсказало, что потери пМПКТ составят от 2 до 9% в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедра и пяточной кости. Более того, это моделирование показало, что 50%-ное восстановление костной массы после потери во всех местах произойдет в течение девяти месяцев после возвращения на Землю, в диапазоне от 97 дней для таза до 255 дней для вертела [166]. Поскольку пМПКТ не учитывает геометрию и внутреннюю архитектуру кости,

и поскольку при возвращении на Землю [19] могут произойти асинхронные изменения геометрии кости, эти структурные параметры следует принимать во внимание. У 13 космонавтов, находившихся на борту МКС, периферическая ККТ высокого разрешения показала, что дистальный отдел большеберцовой кости частично восстановился в течение одного года активности после полета [23]. У этих космонавтов толщина и плотность кортикальной кости в конечном итоге восстановились, но кортикальная пористость и трабекулярная кость не восстановились, что привело к существенному дефициту прочности кости (расчетная конечная нагрузка снизилась на 2% по сравнению с предполетными значениями) [23]. По-видимому, трабекулярный отсек потерял большую прочность кости через один год после приземления (расчетная предельная нагрузка снизилась на 2,5% по сравнению с предполетными значениями), чем сразу после возвращения (расчетная предельная нагрузка снизилась на 2% по сравнению с предполетными значениями) [23]. Продолжающееся ухудшение объемной доли трабекулярной кости и показателей архитектуры также наблюдается у мышей после космического полета [71] или разгрузки задних конечностей [167]. У мышей, подвергнутых трехнедельной разгрузке задних конечностей с последующей трехнедельной повторной посадкой, у половины мышей восстановилась механическая функция трабекул, тогда как только у 8% восстановился объем трабекулярного вещества [167]. Стимуляция резорбционной активности во время космического полета или разгрузки вызывала истончение трабекул, а также их исчезновение и потерю связи между ними [167]. В результате последовательного увеличения показателей костеобразования, которое наблюдается через 2–3 недели после возвращения на Землю, наряду с происходящей нормализацией показателей костной резорбции [26, 29, 30], трабекулы должны восстановить толщину. Вопрос о том, компенсирует ли это увеличение толщины механически потерю количества трабекул и их связанности, все еще остается предметом споров. В вышеупомянутом исследовании 13 космонавтов [23] статистические данные, полученные от небольшого числа космонавтов, не позволяли проводить продольный анализ этих параметров. Однако через один год после приземления прочность дистального отдела большеберцовой кости все еще была недостаточной [23]. Кроме того, невозможно точно оценить, является ли периостальная или эндостальная сторона коры ответственной за наблюдаемое уменьшение толщины коры.

В лучевой кости, как и ожидалось для кости, не несущей веса [20, 166], никаких изменений в оМПКТ при приземлении замечено не было [23]. Удивительно, однако, что через один год после возвращения на Землю у космонавтов, находившихся на МКС, наблюдалось прогрессирующее ухудшение показателя оМПКТ трабекул (-1,6%) общего оМПКТ (-2,2%) и толщины коры головного мозга (-3,9%) по сравнению с предполетными значениями [23]. Это ухудшение, вероятно, не связано с возрастной потерей костной массы, поскольку у здоровых мужчин в том же возрастном диапазоне не наблюдалось изменений в трабекулярном оМПКТ и умеренного увеличения толщины коры как в области лучевой кости, так и в большеберцовой кости в течение трехлетнего периода [168]. В целом, если восстановления структуры костей после полета не произойдет, эти изменения могут усилить остеопению, которая возникает с возрастом, наряду с соответствующим увеличением риска переломов.

Эти изменения могут быть еще более разрушительными для женщин из-за повышенного риска, вызванного остеопорозом в постменопаузе.

Маркеры ремоделирования кости также восстанавливаются до предполетных уровней в течение шести месяцев после возвращения на Землю, но затем снижаются до уровней ниже предполетных значений через 6–12 месяцев после возвращения, примерно в то же время, когда показатели лучевой кости также начинают снижаться [23]. Авторы предполагают, что снижение активности ремоделирования может быть результатом наличия меньшего количества живых остеоцитов, как это наблюдалось у зрелых мышей после полета на аппарате Бион-М №1 [95], и из-за меньшего количества остеоцитарных лакун по сравнению с предполетными показателями. Эти изменения являются отличительным признаком ускоренного процесса старения.

Послеполетный дефицит в не несущем веса дистальном отделе лучевой кости на данный момент не до конца изучен. Защищена ли данная часть в полете благодаря интенсивному применению рук во время ручной работы и упражнениям с сопротивлением во время космических полетов? Может ли этот сайт испытывать временные относительные разгрузки после возвращения на Землю по мере того, как действие механических раздражителей снижается при повторной адаптации к нормальной деятельности на Земле? Возможно ли, что частичное восстановление большеберцовой кости происходит за счет лучевой кости? Ответы на эти вопросы все еще остаются предметом догадок. Тем не менее, есть некоторые аргументы в пользу перераспределения минералов во время или после космического полета [71, 86, 169] или после периодов иммобилизации как у людей, так и у мышей [170, 171].

Вопросы без ответов

Являются ли многократные космические полеты более вредными для скелета, чем одиночный полет?

Что касается потери костной массы и продолжительности полета [30], нет никаких доказательств увеличения риска развития остеопороза при многократном пребывании в космосе. Космонавту Геннадию Падалке принадлежит рекорд по самому продолжительному пребыванию в космосе (879 дней за пять миссий). Однако, несмотря на длительные периоды пребывания в космосе, из 13 исследованных космонавтов наибольшая потеря массы костной ткани произошла не у Падалки [23], и кумулятивное количество дней в космосе во время предыдущих миссий не было связано с фактической минеральной плотностью костной ткани [20, 23]. Тем не менее, специальное исследование о последствиях повторных полетов еще не опубликовано. Два эпизода разгрузки задних конечностей (каждый продолжительностью 28 дней, за которыми следует 56 дней восстановления) у половозрелых крыс показали, что первоначальное воздействие разгрузки не усугубляет потерю костной массы в течение последующего периода разгрузки, и что два цикла разгрузки, за которыми следует период восстановления, не оказали совокупного чистого негативного влияния на параметры кости [172]. Последующее исследование также на крысах показало, что силовые упражнения во время восстановления вызывали полезные эффекты, которые сохранялись в последующий период разгрузки [173]. Плотность и

прочность большеберцовой кости были сопоставимы с таковыми у контрольных животных в конце исследования, несмотря на стойкие различия в архитектуре трабекул [173]. Таким образом, физические упражнения после возвращения на Землю могут стать многообещающей стратегией для увеличения или восстановления прочности костей. Однако восстановление осложняется тем фактом, что восстановление мышечной силы занимает недели [174], в то время как восстановление прочности костей занимает больше времени, что вызывает опасения по поводу механической целостности кости в местах прикрепления мышц. Упражнения с высоким сопротивлением могут еще больше нарушить целостность мест прикрепления мышц.

Имеет ли значение продолжительность периода восстановления на Земле между двумя миссиями?

Опять же, данный вопрос не был исследован на людях. У взрослых самок мышей продление периода восстановления (с трех до девяти недель) между тремя различными трехнедельными периодами разгрузки задних конечностей было неэффективным для прекращения нарушения морфологии и механики трабекул; однако кортикальная кость была более подвержена долгосрочному восстановлению, чем трабекулярная кость [175]. Этот результат, по-видимому, подтверждает восстановление толщины и плотности коры большеберцовой кости, наблюдаемое у людей после 4–6 месяцев космического полета [23] или 2–3 месяцев постельного режима [117]. К сожалению, вызванная пребыванием в космосе пористость кортикальной кости [23], по-видимому, необратима.

Как насчет неоднородности в величине потери костной массы у разных людей?

Это явление не уникально для космических полетов [20], поскольку это оно также наблюдается после постельного режима [117]. Это может быть обусловлено различиями в физических способностях и подготовке до и во время полета или рационом питания и энергетическим балансом, а также возрастом, этнической принадлежностью и полом. Оценки наследуемости минеральной плотности костной ткани обычно составляют > 50% [176], но все еще неизвестны в отношении прочности, размера и микроархитектуры кости. В общей популяции большая часть изменений минеральной плотности костной ткани является результатом незначительное влияние на минеральную плотность костной ткани; большинство из этих вариантов влияют на кость путем изменения генной регуляции [177]. Возможно, легче выявить нетипичные характеристики, которые предрасполагают к хрупкости костей человека. Например, тонкое корковое вещество большеберцовой кости на исходном уровне, по-видимому, претерпит большую потерю во время космического полета, чем более толстое корковое вещество, что связано с расчетом потери коркового вещества в процентах от исходного уровня [23].

ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

В следующем десятилетии мы вступим в эпоху после МКС. Существуют планы по трем основным достижениям: платформы на низкой околоземной орбите (предложенные Национальным космическим управлением Китая, которое планирует полностью запустить новую космическую стан-

цию к 2022 году), окололунные орбиты и сложные миссии по исследованию Марса. Однако, прежде чем мы достигнем Марса, было предложено несколько промежуточных стратегий, включая окололунную станцию и лунную среду обитания. Эти стратегии потребуют исследования воздействия комбинированной микрогравитации и высоких доз радиации на людей во время длительного пребывания в глубоком космосе [178]. Кроме того, ожидается, что индивидуальная восприимчивость к ионизирующему излучению [179] будет вызывать серьезные опасения в отношении здоровья костей и рака во время полетов в дальний космос. В настоящее время большая часть наших знаний поступает из миссий на низкой околоземной орбите, таких как миссии на МКС, которые защищены от радиации магнитным полем Земли и экранирующим эффектом самой планеты. Механистическое понимание последствий облучения необходимо для определения величины риска и разработки защитных мер противодействия.

Выводы

Космический полет — это уникальная ситуация, в которой одновременно затрагивается ряд физиологических систем, создавая потенциал для мощной синергии информации. Наше тело состоит из напряженной сети элементов, таких как мышцы, кости, внеклеточный матрикс, клетка и нити цитоскелета, которые фокусируют нагрузку на определенных молекулах-механотрансдукторах. Ingber и соавт. [180] объясняют, что поскольку клетки используют напряженную целостность для самоструктурирования, механические силы и физические сигналы, применяемые в макромасштабе, могут быть направлены на упрочненные структурные элементы и сконцентрированы на отдельных структурах (например, фокальных спайках) и молекулах в микрометровом и нанометровом масштабах. Понимание этих функций все еще неполное, но поскольку внутренние и внешние стрессы обычно уравнивают друг друга, длительное воздействие микрогравитации может подавлять рост тканей и функции, которые регулируются механотрансдукцией.

Хотя космос — уникальная среда, существуют четкие параллели между космическими полетами, старением и иммобилизацией. Поскольку трабекулярная кость адаптируется к нагрузке, развивая архитектуру, которая точно соответствует основным напряжениям в костной ткани, изменение гравитационного поля может привести к изменению архитектуры кости. Кроме того, до сих пор неизвестно, является ли восстановление объема кости равномерным или оно избирательно для горизонтальных или вертикальных

трабекул. Эта информация имеет важные последствия для будущего здоровья костей и потенциального риска возникновения переломов, особенно позвонков и тазобедренного сустава. Даже если минеральная плотность костной ткани восстановится, трехмерная структура кости может измениться, что может поставить под угрозу целостность архитектоники кости. Этот результат в значительной степени послужил стимулом для разработки периферической ККТ-системы [181] с высоким разрешением *in vivo*, которая в настоящее время используется во многих исследовательских медицинских центрах. Эти новые подходы помогают исследователям понять старение костей и остеопороз, а также иммобилизацию в стационаре после различных ситуаций неиспользования, таких как хирургическое вмешательство, травма, кома или паралич.

Для хрящевых тканей, таких как межпозвоночный диск, необходимы комплексные меры противодействия для преимущественной активации и поддержания мышц, которые обеспечивают низкоуровневые, но длительные сокращения, необходимые для поддержания вертикального положения на Земле. Поскольку параспинальная мышечная масса и целостность диска при воздействии микрогравитации уменьшаются, а восстановление после полета происходит очень медленно, важны упражнения для основных мышц. Это упражнение особенно важно для шеи, диски которой имеют самую высокую частоту образования послеполетных грыж [182]. Чтобы снизить риск образования грыжи, шейным мышцам требуются более эффективные средства защиты, чем те, которые в настоящее время предусмотрены на МКС.

Исследования потенциальной интеграции и оптимизации мер противодействия за счет комбинированного использования пищевых добавок, фармацевтических препаратов, защитного текстиля, устройств для снижения давления в нижней части тела и физических упражнений в условиях искусственной гравитации имеют решающее значение не только для членов экипажа, но и для населения Земли. Такие стратегии помогут уменьшить физиологическую дезадаптацию во время длительных периодов разгрузки и бездействия. Отсутствуют эффективные комплексные методы лечения, которые одновременно оказывают благотворное воздействие на кости, хрящи, мышцы, мозг, глаза и сосудистые ткани. Такие методы лечения являются важными факторами для нашего будущего в космосе, а также для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата на Земле.

