

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-818-820>

УДК 612.821

© Кузичкин Д.С., Кочергин А.Ю., 2020

Кузичкин Д.С., Кочергин А.Ю.

Влияние средств профилактики неблагоприятных эффектов космического полета на плазменный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови человека

ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», Хорошевское шоссе, 76А, Москва, Россия, 123007

Введение. Известно, что факторы космического полета смещают коагуляционный баланс крови в сторону прокоагулянтного. Влияние на гемостатический потенциал крови человека факторов космического полета с одновременным воздействием мер профилактики и компенсации их неблагоприятных эффектов практически не изучено.

Цель исследования — изучить влияние на основные показатели системы гемостаза человека физических нагрузок, электромиостимуляции, механической стимуляции стопы и кровозамещающих растворов в экспериментах с 21-часовой антиортостатической гипокinezией, 7-суточной «сухой» водной иммерсией, 120-суточной изоляцией в гермообъеме.

Материалы и методы. В цитратной плазме испытуемых-добровольцев определяли концентрации фибриногена, плазминогена, растворимых фибрин-мономерных комплексов, D-димера, антитромбина III, протейна С и $\alpha 2$ -антиплазмина; величины тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинного времени, протромбинового времени.

Результаты. Выявлено, что инфузия кровозамещающего коллоидного раствора «венофундин» предотвращает тенденцию к повышению уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, наблюдаемого в ходе 21-часовой антиортостатической гипокinezии. Электромиостимуляция приводит к повышению уровня фибриногена и D-димера в ходе 7-суточной иммерсии. Комплекс физических нагрузок, применяемый в эксперименте со 120-суточной изоляцией, способствует снижению уровня D-димера.

Заключение. Результаты работы указывают на то, что при моделировании воздействия факторов космического полета благоприятный гипокоагуляционный эффект оказывают инфузия «венофундина», а также комплекс сбалансированных физических нагрузок.

Ключевые слова: факторы космического полета; гемостаз; иммерсия; антиортостатическая гипокinezия; изоляция в гермообъеме; стерофундин; венофундин; электромиостимуляция; механическая стимуляция стопы; физические нагрузки

Для цитирования: Кузичкин Д.С., Кочергин А.Ю. Влияние средств профилактики неблагоприятных эффектов космического полета на плазменный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови человека. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 818–820. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-818-820>

Для корреспонденции: Кузичкин Дмитрий Сергеевич, ст. науч. сотр. ФГБУН «Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук», канд. биол. наук. E-mail: dmitry171985@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 21.07.2020 / **Дата принятия к печати:** 19.10.2020 / **Дата публикации:** 03.12.2020

Dmitry S. Kuzichkin, Aleksey Yu. Kochergin

Influence of means of prevention of adverse effects of space flight on the plasma component of the system of regulation of the aggregate state of human blood

The Russian Federation State Research Center — Institute of Biomedical Problems of Russian Academy of Sciences, 76a, Khorooshevskoe highway, Moscow, 123007

Introduction. It is known that the factors of space flight shift the coagulation balance of blood in the direction of procoagulant. The effect of space flight factors on the hemostatic potential of human blood with the simultaneous effect of preventive measures and compensation for their adverse effects has not been practically studied.

The aim of study was to study the effect of physical exertion, electromyostimulation, mechanical stimulation of the foot, and blood-substituting solutions on the main indicators of the human hemostasis system in experiments with 21-hour antiorthostatic hypokinesia, 7-day "dry" water immersion, and 120-day isolation in a hermetic volume.

Materials and methods. Concentrations of fibrinogen, plasminogen, soluble fibrin-monomer complexes, D-dimer, antithrombin III, protein C, and $\alpha 2$ -antiplasmin were determined in citrate plasma; values of thrombin time, activated partial thromboplastin time, and prothrombin time.

Results. It was found that the infusion of blood-substituting colloidal solution "venofundin" prevents the tendency to increase the level of soluble fibrin-monomer complexes observed during 21-hour antiorthostatic hypokinesia. Electromyostimulation leads to increased levels of fibrinogen and D-dimer during 7-day immersion. The complex of physical activities used in the experiment with 120-day isolation helps to reduce the level of D-dimer.

Conclusions. The results indicate that when modeling the impact of space flight factors, a favorable hypocoagulation effect is provided by an infusion of venofundin, as well as a complex of balanced physical activities.

Keywords: space flight factors; hemostasis; immersion; antiorthostatic hypokinesia; isolation in the hermetic volume; sterofundin; venofundin; electromyostimulation; mechanical stimulation of the foot; physical activity

For citation: Kuzichkin D.S., Kochergin A.Yu. Influence of means of prevention of adverse effects of space flight on the plasma component of the system of regulation of the aggregate state of human blood. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 818–820. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-818-820>

For correspondence: Dmitry S. Kuzichkin, senior researcher of State Scientific Center of the Russian Federation — Institute of Medical and Biological Problems of the RAS, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: dmitry171985@mail.ru

Information about authors: Kuzichkin D.S. <https://orcid.org/0000-0003-2252-6380>
Kochergin A.Yu. <https://orcid.org/0000-0003-0993-6692>

Funding. The study has no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 21.07.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Установлено, что факторы космического полета оказывают влияние на коагуляционный баланс и систему гемостаза в целом. Острый период адаптации к невесомости характеризуется потерей жидкости организмом. Развивающаяся в космическом полете гиподинамия, наряду с перераспределением жидких сред организма, может быть одним из источников застойных явлений в брюшной полости и органах малого таза. Все это приводит к гемоконцентрации, изменению реологических характеристик крови и увеличению риска возникновения тромбофилических состояний.

В настоящее время все больше внимания уделяется разработке и изучению средств профилактики неблагоприятного действия на организм факторов космического полета. Одними из наиболее перспективных представляются применение механической стимуляции стопы (МСС) и элетромиостимуляции (ЭМС) как средства профилактики гиподинамии и снижения опорной нагрузки, а также внутривенной инфузии кровозамещающих растворов кристаллоидной и коллоидной групп как методов компенсации потерь жидкости.

Известно, что модели антиортостатической гипокинезии (АНОГ) и «сухой» водной иммерсии (СВИ) достаточно точно воспроизводят условия перераспределения жидких сред организма и связанной с этим дегидратации. Длительная изоляция в гермообъеме также используется как аналоговая модель, воспроизводящая действие всех факторов космического полета, за исключением невесомости, и позволяющая исследовать классический метод профилактики неблагоприятных эффектов невесомости — комплекс физических нагрузок на организм, которые используются на борту космической станции и оказывают значительный профилактический эффект, в частности на состояние опорно-двигательного аппарата. Однако их влияние на систему гемостаза в условиях действия факторов космического полета мало изучено.

Цель исследования — изучение плазменного компонента системы гемостаза у испытуемых-добровольцев наземных модельных экспериментов, имитирующих воздействие факторов космического полета на организм человека с применением мер профилактики и компенсации этого воздействия.

Материалы и методы. Протоколы экспериментов были утверждены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ — ИМБП РАН. Все участники подписали Информированное согласие.

В условиях 21-часовой АНОГ с углом наклона -15° проводилось исследование показателей системы гемостаза у восьми здоровых испытуемых-добровольцев мужского пола в возрасте от 20 до 40 лет. Эксперимент проводился в три серии, в каждой участвовали все обследуемые. Во всех трех сериях для усиления эффекта дегидратации, в конце 13-го часа АНОГ, внутривенно однократно вводили по 20 мг лазикса (фуросемида). В первой серии компенсации обезвоживания не производилось. Во второй вводили кровозамещающий раствор кристаллоидной группы стерофундин (Na^+ 140 ммоль/л, K^+ 4 ммоль/л, Ca^{2+} 2,5 ммоль/л, Mg^{2+} 1 ммоль/л, Cl^- 127 ммоль/л, ацетат 24 ммоль/л, малат 5 ммоль/л) через 3 часа после введения лазикса (в течение 17-го часа АНОГ), внутривенно,

в дозе 500 мл, в третьей — раствор коллоидной группы венофундин (гидроксипропилированный крахмал (ГЭК) (130 kDa, степень гидроксипропилирования (СГ)=0,42) 60 г/л, NaCl 9 г/л), также через 3 часа после введения лазикса (в течение 17-го часа АНОГ), внутривенно, в дозе 500 мл. Серии проводились последовательно. Период восстановления обследуемого после каждого воздействия составлял 7 дней. Взятие крови осуществлялось за один час до начала гипокинезии, а также через 13 (перед введением диуретика), 16 (до введения инфузионного раствора), 17 (после введения инфузионного раствора) и 20 часов после начала гипокинезии.

В эксперименте с 7-суточной СВИ испытуемые-добровольцы мужского пола в возрасте 21–30 лет были разделены на 3 группы по 5 человек. Обследуемые первой (контрольной) группы подвергались иммерсии без дополнительных воздействий, второй группы — иммерсии с параллельным применением МСС, третьей группы — иммерсии, во время которой использовалась ЭМС.

МСС осуществлялась компенсатором опорной нагрузки [1] в период иммерсионного воздействия ежедневно в течение 6 часов с чередованием режима «медленной ходьбы» (60 «шагов»/мин — 10 мин), «быстрой ходьбы» (90 «шагов»/мин — 10 мин) и отдыха (40 мин). Высокочастотная ЭМС мышц голени и бедра длительностью 30–60 мин/день проводилась в течение шести дней в индивидуальном режиме для каждого испытуемого. Взятие венозной крови осуществлялось за 7 суток до начала воздействия, на 3-и и 7-е сутки иммерсии, а также на 1-е и 8-е сутки периода последствия.

В эксперименте со 120-суточной изоляцией в гермообъеме принимали участие шесть испытуемых-добровольцев обоего пола в возрасте от 27 до 46 лет. Исследование содержало обширную программу профилактических физических проб, направленную на изучение динамики работоспособности человека в результате воздействия различных тренировочных режимов, в условиях сниженного уровня двигательной активности при нахождении в гермообъеме. Тренировки строились по принципу 4-х дневных микроциклов (три дня физических тренировок, четвертый день — отдых), объединенных в блоки по 4 микроцикла, и выполнялись интервальным и равномерным методами на пассивной и активной беговых дорожках. Уровень физической работоспособности испытуемых оценивался с помощью батареи тестов, в которую входили велоэргометрическая проба, локомоторный тест и тест на беговой дорожке в пассивном режиме. Взятие венозной крови проводилось в фоновом периоде за 28 суток до начала эксперимента, на 37, 63, 120-е сутки изоляции, а также на седьмые и 14-е сутки периода восстановления.

В цитратной плазме определяли концентрации фибриногена (ФБГ), плазминогена (ПГ), Д-димера (ДД), антитромбина III (АТIII), протеина С (ПС) и α_2 -антиплазмина (АП); величины тромбинового времени (ТВ), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПВ) с помощью клоутинговых, хромогенных и иммунологических методов. Использовали коагулометр «Systex SA-1500» (Япония) и реагенты фирмы «Siemens» (ФРГ). Определение содержания РФМК проводили паракоагуляционным

методом наборами фирмы «Технология Стандарт» (Россия). Оценка динамики изменений выполнялась с применением критерия Уилкоксона [2].

Результаты и обсуждение. В эксперименте с 21-часовой АНОГ прослеживалось прогрессивное повышение значений РФМК, показателя, отражающего интенсивность фибринообразования. В первой серии до 156% к 20-му часу, во второй — до 182% к 20-му часу воздействия. Введение стерофундина не повлияло на изменение уровня РФМК. В третьей серии уровень РФМК также имел тенденцию к повышению, однако, после введения венофундина значение данного параметра не отличалось от фонового. Показано, что при инфузии ГЭК может иметь место угнетение прокоагулянтной активности, однако этот эффект сильно зависит от молекулярной массы ГЭК и его СТ [3].

В эксперименте с 7-суточной СВИ в группе без дополнительных воздействий и в группе с МСС не наблюдалось признаков повышения прокоагулянтной активности, а также уровня фибринообразования. В группе с ЭМС отмечалось повышение уровня фибриногена на 3-и (на 20,3%) и 7-е сутки иммерсии (на 14,7%), а также на 1-е сутки последствия (на 13,8%), с увеличением концентрации ДД на 7-е сутки иммерсии (на 27,5%). Показано, что при ЭМС возрастает активность симпатического отдела вегетативной нервной системы [4], под влиянием которого может происходить ускорение свертывания на конечном этапе — увеличение содержания фибриногена.

В ходе 120-суточной изоляции обнаружено статистически значимое снижение уровня ДД во все сроки обследования. Физическая активность в эксперименте способствовала повышению скорости циркуляции крови, при этом, возможно, повышалась скорость выведения дериватов фибрина из кровотока. Высокая скорость кровотока могла препятствовать адсорбции факторов коагуляции на фосфолипидных мембранах, комплексообразованию и полимеризации фибрина, снижая тем самым уровень фибринообразования [5].

Условия 21-часовой АНОГ в сочетании с введением диуретика способствуют ускорению процесса фибрино-

образования. Введение стерофундина не предотвращает эту тенденцию. Введение венофундина способствует снижению прокоагулянтного потенциала. Возможно, что для достижения более выраженного гипокоагуляционного эффекта целесообразно использование ГЭК с более высокой молекулярной массой и СТ.

В ходе 7-суточной СВИ без дополнительных воздействий и с применением МСС не наблюдается признаков активации фибринообразования. Применение ЭМС во время иммерсии способствует повышению прокоагулянтного потенциала, активации процессов свертывания крови и фибринолиза.

Комплекс факторов изоляции в сочетании с физическими нагрузками способствует снижению уровня фибринообразования и соответственно фибринолиза, однако в периоде восстановления происходит повышение прокоагулянтной активности. По-видимому, в отсутствие перегрузок при выведении и спуске с орбиты, перераспределения жидких сред организма в условиях невесомости, а также более низкого уровня психофизиологического напряжения наблюдается значительный профилактический эффект комплекса физических нагрузок при рациональном режиме их проведения. Данный тип профилактики оказывает благоприятный эффект на состояние плазменного компонента системы регуляции агрегатного состояния крови и позволит повысить устойчивость организма к действию факторов космического полета.

Заключение. Среди изученных средств профилактики неблагоприятного действия моделируемых факторов космического полета эффективно предотвращают тенденцию к повышению прокоагулянтного потенциала инфузия кровозамещающего раствора коллоидной группы и комплекс оптимальных физических нагрузок. Следует отметить, что в каждом аналоговом эксперименте моделируется лишь часть из всего комплекса факторов реального космического полета, поэтому при моделировании факторов, отсутствовавших в проведенных экспериментах, требуются дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Козловская И.Б., Пестов И.Д., Егоров А.Д. Система профилактики в длительных космических полетах. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2008; 42(6): 66–73.
2. Реброва Р.Ю. *Статистический анализ медицинских данных*. М. «Медиа сфера»; 2006.
3. Moretti E.W., Robertson K.M., Gan T.J. The Colloid Crystalloid Debate: Are We Asking the Right Question? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2003; 5 (4): 378–91.
4. Ешманова А.К., Лучицкая Е.С., Баевский Р.М. Исследование вегетативной регуляции кровообращения при воздействии 7-суточной «сухой» иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2008; 42(5): 45–51.
5. Шибекко А.М., Карамзин С.С., Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атаулахханов Ф.И. Обзор современных представлений о влиянии скорости течения на процесс плазменного свертывания крови. *Биологические мембраны*. 2009; 26(6): 443–50.
1. Kozlovskaya I.B., Pestov I.D., Egorov A.D. Prophylaxis system in long-term space flights. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2008; 42 (5): 45–51.
2. Rebrova R.Yu. *Statistical analysis of medical data*. M: Media Sphere; 2006.
3. Moretti E.W., Robertson K.M., Gan T.J. The Colloid Crystalloid Debate: Are We Asking the Right Question? *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*. 2003; 5(4): 378–91.
4. Eshmanova A.K., Luchitskaya E.S., Baevsky R.M. Study of blood circulation vegetative regulation under the influence of 7-day "dry" immersion. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina*. 2008; 42(5): 45–51.
5. Shibeko A.M., Karamzin S.S., Butylin A.A., Panteleev M.A., Ataulakhanov F.I. Modern conceptions of blood flow velocity influence on plasma blood coagulation process review. *Biologicheskie membrany*. 2009; 26(6): 443–50.