

ЭКСПЕРИМЕНТЫ С МЛЕКОПИТАЮЩИМИ

Результаты 11 полетных экспериментов, осуществленных российскими учеными на специализированных биологических спутниках Земли с млекопитающими (крысы, обезьяны) на борту, а также 2-х экспериментов, проведенных исследователями США с крысами, экспонированными на борту космических медико-биологических лабораторий СЛС-1 и СЛС-2, легли в основу современных представлений о действии экстремальных факторов космического полета, и в первую очередь микрогравитации, на организм высокоорганизованных животных.

Исследования воздействия микрогравитации

Эти эксперименты позволили получить основную массу данных, касающихся роли гравитационного фактора в поддержании гомеостаза у млекопитающих. В качестве объектов исследования при проведении указанных экспериментов, как уже упоминалось, использовали крыс и обезьян. При этом руководствовались следующими соображениями:

- Крысы относятся к числу хорошо изученных лабораторных животных;
- Крысы обладают относительно небольшой массой тела, что позволяет разместить на борту летательного аппарата достаточное число животных, обеспечивающих исследователей необходимым количеством биоматериалов
- Как показали предварительные наземные эксперименты, крысы хорошо переносят экстремальные воздействия (шум, вибрация, линейные и ударные перегрузки), сопутствующие запуску и посадке космического летательного аппарата.

Все перечисленное позволяло использовать крыс при проведении полетных экспериментов преимущественно морфо-биохимической направленности. Для физиологических исследований, целью которых являлось изучение функции нервной системы и системы кровообращения наиболее подходящим объектом исследования были признаны обезьяны, полетные эксперименты с которыми удалось осуществить только российским ученым. Среди проводившихся исследований приоритет получили те, которые по биоэтическим нормам или другим причинам не могли быть выполнены в полетах с участием человека. Это инструментальные физиологические исследования и исследования, связанные с вживлением животным специальных датчиков для получения информации о функции отдельных структур мозга, мышц и системы кровообращения во время космического полета.

Исследования по тканевой биохимии, морфологии и эмбриологии

Полетные эксперименты с животными, во время которых процесс адаптации к микрогравитации не осложнен профилактическими мероприятиями, позволяли в наиболее чистом виде изучать эффекты микрогравитации и их генез, а также апробировать профилактическое действие искусственной силы тяжести, создаваемый вращением бортовой центрифуги.

Эксперименты российских специалистов на биоспутниках и космических лабораториях СЛС-1 и СЛС-2 проводились в рамках программы "Бион" с участием зарубежных исследователей, носили преимущественно фундаментальный характер и были посвящены выяснению феноменологии микрогравитации и генезу индуцированных ею изменений. В результате этих исследований было установлено, что *изменения, возникающие у млекопитающих во время космического полета, не носят специфического характера и среди них главенствуют нарушения в опорно-двигательном аппарате, вызванные дефицитом функциональных нагрузок при микрогравитации.*

Было установлено, что в условиях микрогравитации тормозится рост костей и новообразование костной ткани, усиливается резорбция костей и их деминерализация, что в совокупности вызывает снижение прочности костей. При этом снижение прочности костей по времени опережало деминерализацию костей, что объясняется нарушением взаимодействия органического матрикса кости с ее минеральным компонентом и изменением структуры костей на молекулярном уровне.

Как показали проведенные исследования, в основе указанных изменений в костях лежат нарушения обменных процессов, находящихся под контролем регуляторных эндокринных систем, функциональная активность которых при микрогравитации существенно меняется. Иначе говоря, в условиях микрогравитации системы, призванные поддерживать гомеостаз костей, изменяют свою функцию таким образом, чтобы привести обмен и структуру костей в соответствие со сниженными нагрузками на кости.

Уменьшение физических нагрузок на опорно-двигательный аппарат в условиях микрогравитации приводило также к снижению скорости и силы сокращения мышц и развитию в них атрофического процесса, причем в наибольшей степени страдали антигравитационные мышцы. Атрофия мышц в свою очередь вызывала нарушение функции "мышечного насоса", в результате чего функция последнего после возвращения к условиям земной силы тяжести оказывалась недостаточной и в венозной системе конечностей возникали застойные явления, приводящие к интерстициальному отеку, нарушению трофики мышц и гибели части мышечных волокон. В результате атрофические изменения в мышцах, возникшие под влиянием микрогравитации, при возвращении к условиям земной силы тяжести усугублялись дистрофически-деструктивными изменениями, существенно осложнявшими восстановительный процесс в мышцах.

Дефицит нагрузок на опорно-двигательный аппарат сопровождался снижением уровня афферентной и эфферентной импульсации и развитием изменений в звеньях нервной системы, иннервирующих мышцы, что проявлялось в снижении уровня обмена в нейронах передних рогов спинного мозга и развитии атрофических изменений в чувствительных и двигательных нервных окончаниях. Наряду со скелетной мускулатурой, атрофический процесс захватывал и сердечную мышцу, что заслуживает особого внимания, так как ему сопутствует снижение работоспособности сердца и его резервных возможностей (симптом детренированности сердечной мышцы). Потребности организма в кислороде при снижении физических нагрузок в условиях микрогравитации уменьшались, в результате чего в кроветворной системе возникали адаптивные изменения в виде торможения эритропоэза, усиления распада эритроцитов и уменьшения продолжительности их жизни.

Исследование систем, принимающих участие в общих адаптационных реакциях организма, а именно: симпатической нервной системы и регуляторных эндокринных органов, показало, что их функциональная активность в условиях микрогравитации уменьшается, что вызывает снижение уровней энергетического и пластического обмена, а также ряд побочных эффектов, имеющих для организма в целом важное значение. Так, неоднократно отмечавшееся исследователями торможение продукции гормона роста приводило к гипоплазии иммунокомпетентных (лимфоидных) органов и нарушениям в системах противоопухолевого и противовирусного иммунитета (исследования по изучению влияния космического полета на развитие специфического иммунитета до настоящего времени, к сожалению, не проводились).

Принципиально важными представляются результаты исследования репродуктивной системы крыс, показавшие, что экстремальные факторы космического полета не влияют на половые органы и детородную функцию животных. Однако эти исследования должны быть

расширены и дополнены эмбриологическими исследованиями, поскольку имеются данные, говорящие о том, что у развивающихся в условиях микрогравитации эмбрионов птиц увеличивается число аномалий развития.

Программа «Бион»

В программе "Бион" важное место занимают эксперименты по изучению радиационной безопасности космических полетов.

Хотя эти эксперименты не выявили отягощающего действия микрогравитации на развитие радиационных поражений у крыс, следует учитывать, что длительность пребывания животных в условиях микрогравитации была относительно невелика, что не позволяет судить о том, как будут протекать патологические процессы, вызванные облучением, в условиях длительного космического полета.

Особое место в исследованиях, проводившихся по программе "Бион", занимали эксперименты, посвященные изучению космической формы болезни движения. Благодаря нейрофизиологическим исследованиям, проведенным на обезьянах, установлено, что уже в первые часы космического полета меняются реакции зрительного слежения, снижается амплитуда и скорость движения головы, возрастает скорость скачков глаза и ухудшается точность их установки, причем эти изменения происходят на фоне повышенной вестибулярной возбудимости. Также показано, что наблюдающиеся в невесомости нарушения в системе организации и контроля движениями ведут к частичной утрате способности поддерживать точное положение конечности, развивать нужную мышечную силу, а также к нарушению точности движений.

Отсутствие нагрузок на опорно-двигательный аппарат является одним из основных этиологических факторов, обуславливающих совокупность изменений, возникающих в организме млекопитающих в условиях микрогравитации и проявляющихся в виде синдрома детренированности. Следствием детренированности является снижение устойчивости животных к гравитационным воздействиям, в результате чего после возвращения на Землю обычные нагрузки, вызванные действием силы тяжести, воспринимаются детренированным организмом как чрезвычайные и вызывают развитие острого гравитационного стресса. Создание на борту летательного космического аппарата искусственной силы тяжести с помощью бортовой центрифуги, как впервые показали российские исследователи, отчасти предупреждает развитие детренированности организма и уменьшает тяжесть гравитационного стресса при возвращении на Землю.

Суммируя результаты полетных экспериментов, выполненных в рамках программы "БИОН", можно констатировать следующее:

- адаптация млекопитающих к условиям микрогравитации возможна, хотя и сопровождается развитием функциональных, обменных и структурных изменений, приводящих к общей детренированности организма и требующих коррекции и проведения профилактических мероприятий;
- детренированность у млекопитающих, возникающая в условиях микрогравитации в результате дефицита физических нагрузок, в первую очередь на опорно-двигательный аппарат, после возвращения к условиям земной силы тяжести является основной причиной развития острого гравитационного стресса, осложняющего реадаптацию животных к обычным, земным условиям существования;
- исследования по изучению феноменологии микрогравитации, патогенезу индуцированных ею изменений и течению реадаптационного периода после

завершения космического полета еще далеки от своего завершения и требуют дальнейшего продолжения и расширения;

- особый интерес среди исследований по феноменологии микрогравитации представляют те, которые касаются генетики, иммунологии и эмбриологии, поскольку эти направления исследования мало изучены, имеют важное теоретическое значение и крайне необходимы при разработке программ и оценке безопасности планируемых межпланетных полетов;
- необходимо продолжить и расширить исследования по изучению возможности фармакологической коррекции изменений, возникающих под влиянием микрогравитации в опорно-двигательном аппарате, а также эффективности фармакологических радиопротекторов;
- необходимо продолжить ранее начатые российскими исследователями опыты по изучению эффективности искусственной силы тяжести, создаваемой бортовой центрифугой, для предупреждения развития атрофических процессов и детренированности у млекопитающих в условиях микрогравитации.

Расширение и углубление экспериментальных исследований по космической биологии и медицине должно сопровождаться увеличением разнообразия видов животных, используемых в полетных экспериментах, с тем, чтобы вид экспериментального животного наиболее адекватно отвечал целям и задачам эксперимента. Так, например, при проведении генетических и иммунологических исследований целесообразно использовать линейных мышей.

Мыши

Мыши традиционно являются основным объектом при проведении генетических, иммунологических, гематологических, радиобиологических и онкологических исследований, хорошо изучены и широко используются в повседневной лабораторной практике. Поскольку мыши существенно отличаются от крыс по условиям существования, поведенческим реакциям, обмену веществ, подвижности, более чувствительны к экстремальным факторам и инфекционным агентам, естественно, что использование их в полетных экспериментах требует разработки и создания специальной системы содержания и жизнеобеспечения, а также создание корма, адекватно отвечающего их потребностям и хорошо поедаемого животными. Учитывая склонность мышей к каннибализму, которая усиливается при ухудшении и даже изменении условий содержания животных, обеспечение комфортного существования мышей во время космического полета является одной из первостепенных задач.

Песчанки

Помимо мышей, целесообразно поставить вопрос об использовании в полетных экспериментах грызунов семейства песчанок и, в частности, монгольской песчанки (*Meriones unguiculatus*). Этот вид грызунов, хотя и не является лабораторным животным в полном смысле этого слова, используется в экспериментальной практике уже довольно длительное время и хорошо размножается в условиях обычного вивария. В природе песчанки живут семейными группами в аридных зонах с выраженным континентальным климатом и резкими перепадами сезонных и суточных температур. Песчанки нетребовательны к условиям содержания, могут обходиться без воды, но в их рационе в достаточных количествах должны присутствовать сочные корма. Животные спокойно относятся к манипуляциям с ними, не стремятся убежать при взятии в руки, легко приручаются. Замкнутая популяция монгольских песчанок в неволе может существовать неограниченно долго, что позволило ввести этот вид животных в лабораторную практику. Средняя продолжительность жизни монгольских песчанок 16 месяцев. Размножаться песчанки начинают в возрасте 74 дней. Масса тела песчанок равна 35-50 г. Песчанки

являются хорошим объектом при проведении морфологических исследований, исследований водно-солевого обмена, физиологии рецепторных систем и др. биологических исследований. В свете всего сказанного представляется оправданным апробировать песчанок в качестве объекта исследований при проведении полетных экспериментов в космосе. Существенным аргументом в пользу такой апробации является значительное уменьшение габаритов, массы и стоимости изготовления модуля "Контур", адаптированного для полетных экспериментов с песчанками.

Подготовке мышей и песчанок к полетным экспериментам должны предшествовать наземные биотехнические испытания модуля "Контур" и эксперименты по разработке и апробации корма животных, используемого во время полета. В случае проведения эксперимента на песчанках необходимы также предварительные гистологические и гематологические исследования с целью выяснения вариантов нормы для данного вида животных.

Проведение полетных экспериментов с использованием в качестве объекта исследования мышей и песчанок включает 3 этапа:

- *Предполетная подготовка.* Собственно, полетный эксперимент и послеполетное обследование животных. На первом этапе после окончания срока карантинного содержания производится отбор животных и формируются следующие экспериментальные группы:
 - a. Группа полетных животных, которые подлежат экспонированию на борту космического летательного аппарата в модуле "Контур";
 - b. Группа животных синхронного наземного эксперимента, во время которого воспроизводятся все условия полетного эксперимента, за исключением микрогравитации. Животные этой группы на протяжении всего опыта находятся в модуле "Контур" в условиях жизнеобеспечения, идентичных тем, в которых находятся животные полетной группы;
 - c. Резервная группа, состоящая из животных, подготовленных так же, как полетная группа и группа синхронного эксперимента и предназначенная для замены в случае необходимости выше названных основных групп;
 - d. группа животных, которая на протяжении всего опыта содержится в блоке содержания и условиях жизнеобеспечения, идентичных тем, в которых находятся животные полетной группы и наземного синхронного эксперимента, но не подвергаются действию экстремальных факторов космического полета;
 - e. группа животных виварного контроля, получающих тот же пищевой рацион, что и животные выше названных групп;
 - f. группа животных базального контроля, которая представляет собой часть группы виварного контроля, которая подвергается эвтаназии одновременно с началом полетного эксперимента.

При формировании названных групп животных учитывается пол, возраст, масса тела и общее состояние животных, о котором судят на основании визуальных наблюдений за поведением животных и их внешнего вида. Адаптация животных всех перечисленных групп к условиям содержания в модуле "Контур" и специальному пищевому рациону производится не менее, чем за 30 дней до начала полетного эксперимента. Транспортировка животных полетной группы, группы синхронного эксперимента и резервной группы на место старта летательного космического аппарата осуществляется за 10 суток, а размещение животных полетной группы на борту космического летательного аппарата - за 4 суток до старта.

При этом должно быть обращено особое внимание, что одновременно с помещением животных на борт летательного аппарата должна быть подключена система жизнеобеспечения животных. После старта летательного аппарата с группой полетных животных животные синхронного контрольного эксперимента возвращаются с места старта в ГНЦ РФ - ИМБП РАН.

Во время второго этапа, который соответствует собственно полетному эксперименту, длительность которого должна составить 20-21 сутки, с помощью телерадиометрической системы и видеокамеры, установленной на модуле "Контур" ведется постоянный контроль за условиями полета (содержание pO_2 , pCO_2 , температура в зоне обитания животных), поедаемостью корма, поведением животных и их двигательной активностью. Полученные результаты наблюдений передаются в Центр управления полетом, где за ходом эксперимента и состоянием животных должно вестись постоянное наблюдение.

Начало третьего этапа совпадает по времени с окончанием полета и посадкой летательного аппарата. После посадки летательного аппарата модуль "Контур" должен быть извлечен из капсулы летательного аппарата, животные подвергнуты визуальному осмотру, перенесены в специальный транспортный контейнер (если это необходимо) и в максимально короткие сроки доставлены в ГНЦ РФ - ИМБП РАН. При наличии достаточного количества животных последние разделяются на 2 группы, одна из которых в соответствии с программой эксперимента используется для немедленного взятия необходимых биоматериалов, а вторая - остается для изучения процесса реадaptации к условиям земной силы тяжести.

К моменту доставки животных в ИМБП все участники эксперимента должны быть готовы к немедленному взятию биоматериалов, что подразумевает подготовку рабочих мест, необходимого оборудования и реактивов, а также охлаждающих средств для замораживания и хранения взятых биоматериалов. Порядок обследования животных и взятия биоматериалов производится в строгом соответствии с программой эксперимента, при составлении которой должны быть обозначены приоритетные исследования.

Подводя итог всему выше изложенному, следует считать, что дальнейший прогресс в деле изучения влияния экстремальных факторов космического полета на организм млекопитающих связан с расширением числа видов животных, используемых в полетных экспериментах, а также с увеличением продолжительности последних, что особенно важно в свете планируемых межпланетных полетов человека.