

Программа совместных российско-украинских исследований в области космической биологии (Предложения российских специалистов)

Введение: Ответ на вопрос, как и с помощью каких механизмов живые организмы реагируют на изменение величины и направления вектора силы тяжести является в значительной степени зависит от расшифровки и классификации сенсоров гравитации. Решение этой задачи в одинаковой степени важно как для фундаментальной науки (обоснования роли силы тяжести в эволюции живых систем), так и для успешного применения результатов исследований в практике космической биологии и медицины (нормализации функций организма человека, совершенствования систем жизнеобеспечения, разработки новых технологий).

Эксперименты с различными биологическими объектами, выполненные в первое десятилетие развития космонавтики, показали, что основные механизмы, контролируемые и регулирующие процессы, обеспечивающие жизнедеятельность организма в условиях невесомости, в принципе, функционируют нормально. В то же время в ходе дальнейших исследований выяснилось, что факторы космического полета, главным образом микрогравитация, могут изменить нормальный ход реализации тех процессов, для осуществления которых необходимо наличие гравитационного импульса. Так, например, было выявлено, что невесомость оказывает стимулирующее или угнетающее влияние на отдельные стадии онтогенеза, вызывает ускорение или торможение эмбрионального развития, сокращает или увеличивает периоды жизненного цикла организма.

Фундаментальные исследования в области космической биологии уже позволили получить уникальный материал для разработки концепции о значении гравитации как глобального фактора в эволюции жизни на Земле. Благодаря исследованиям, выполненным борту космических летательных аппаратов за последнее время, решен ряд важных практических задач, связанных с оценкой риска в космическом полете, возможностями, ограничениями и «стоимостью» адаптации живых организмов к условиям микрогравитации. Вместе с тем, эти исследования заложили основу для разработки перспективных биологических систем жизнеобеспечения, создания эффективных методов получения сверхчистых биологически активных веществ, в том числе и медицинских препаратов, развития новых космических технологий.

Существенный вклад в развитие космической биологии внесли советские ученые. Очевидно, что сотрудничество специалистов России и Украины будет способствовать дальнейшему развитию космической биологии и медицины.

Состояние проблемы: Сравнительный анализ результатов биологических исследований, выполненных к настоящему времени на борту космических летательных аппаратов (пилотируемых и беспилотных), с выявленным за этот период комплексом характерных отклонений в физиологическом статусе организма человека, совершающего космический полет, указывает на то, что в основе этих отклонений лежат нарушения регуляторных процессов, протекающих на клеточном уровне. Отсюда, на наш взгляд, наиболее перспективными являются исследования, направленные на изучение причинных связей между изменениями, наблюдаемыми на уровне организма в целом, с изменениями, происходящими в клетках, функционирующих в составе органов и тканей целого организма. В этой связи, одной из центральных проблем в космической биологии является определение глубины преобразовательных процессов, происходящих в организме (одноклеточном или многоклеточном) под действием измененной силы тяжести на молекулярном и клеточном уровнях. Конечная цель этих исследований заключается в разработке концепции (понятия) об особенностях и пределах физиологического гомеостаза организма.

Обоснование. Основываясь на результатах анализа экспериментальных данных и

теоретических положений. Наиболее целесообразно, с нашей точки зрения, сосредоточить совместные усилия на проведении исследований в следующих направлениях работ

-Изучение молекулярных и клеточных механизмов адаптации организма к условиям длительного космического полета, главным образом микрогравитации.

-Определение роли силы тяжести в процессах морфогенеза, включая ранние стадии эмбриогенеза (активацию зародышевой клетки, инициацию ее деления и роста).

-Оценка значимости гравитационного фактора в эволюции живых систем на Земле.

Все перечисленные направления уже имеют определенный задел, соответствующую экспериментальную базу и могут быть продолжены с соответствующими изменениями и дополнениями в методических и методологических подходах к обозначенным проблемам. В соответствии с этим предлагается 6 «блоков» экспериментальных исследований, каждый из которых может состоять из ряда самостоятельных этапов, отличающихся по конкретным биологическим объектам, методам подготовки экспериментов, особенностям пред- и послеполетного анализа биоматериала.

-Первый блок экспериментальных исследований даст возможность получить ответ на два главных вопроса гравитационной биологии клетки во-первых, о принципиальной возможности прямого (непосредственного) действия силы тяжести(невесомости) на клетку; во-вторых, об уровне, вероятности, путях и механизмах этого воздействия. Наиболее адекватными объектами для такого рода исследований, с нашей точки зрения, могут служить культуры клеток (in vitro), предшественники соединительной и костной тканей фибробластов. В этих экспериментах следует обратить внимание на такие характеристики культур как способность клеток к образованию колоний, физико-химические и биомеханические свойства адгезивных белков и белков межклеточного матрикса, сократительные элементы цитоскелета. Использование культуры клеток (in vitro) имеет значение также и для решения практических вопросов космической медицины, в частности при разработке путей посттравматической репарации, процессов регенерации и проблем биопротезирования.

Таким образом, исследования с использованием культур клеток и тканей, помимо решения фундаментальных проблем гравитационной и космической биологии, могут принести пользу космической медицине и практическому здравоохранению.

-Второй блок экспериментальных исследований предусматривает сравнительное изучение специализированных и неспециализированных сенсоров гравитации (гравирецепторов) с целью выявления молекулярных механизмов восприятия и реализации гравитационного импульса в клетке. Несмотря на большое внимание, уделяемое специалистами к данной проблеме, в этой области остается еще много нерешенного. Основная задача экспериментов, проводимых в рамках решения этого блока проблем, должна быть сведена, на наш взгляд, к сравнительному изучению особенностей структурно-функциональной организации двух представителей одноклеточных организмов в условиях измененной силы тяжести имеющих специализированный внутриклеточный гравирецептор (в частности специальную органеллу) и лишенной таковой. В последнем случае, предполагается, что роль сенсора гравитации может выполнять цитоскелет. В качестве объектов исследования могут служить простейшие одноклеточные организмы -инфузории. Очевидно, что эта серия экспериментов позволит получить данные, необходимые для доказательства существования параллельных механизмов адаптации живых систем к условиям измененной силы тяжести, в частности, к микрогравитации. Как и в первом блоке экспериментов, исследования на одноклеточных организмах, начинаются не с «нуля», ибо к настоящему времени накоплен довольно большой экспериментальный материал по изучению структуры, функциональной активности и поведенческих характеристик одноклеточных организмов в условиях измененной силы тяжести российскими и украинскими специалистами в многочисленных исследованиях, выполненных как в полете космических летательных аппаратов, так и в лабораторных условиях .

-Третий блок экспериментальных исследований относится к изучению особенностей

организации и функционирования цитоскелета в условиях измененной силы тяжести. Термин цитоскелет объединяет группу фибриллярных структур белковой природы, выполняющих функции опорно-двигательного аппарата клетки и определяющих ее механические свойства. Динамика цитоскелетных структур - это особая интенсивно развивающаяся область исследований в биологии. В связи с этим, представляет интерес подготовить и провести серию экспериментов как в лабораторных условиях с использованием клиностата и центрифуги, так и в космическом полете. При соответствующей постановке задач для каждого конкретного эксперимента и использовании адекватных методов, можно рассчитывать на получение результатов, которые дадут возможность оценить каким образом (через какие метаболические пути в клетке), сила тяжести оказывает влияние на молекулярную организацию и динамику перестройки сократительных элементов (актинового и тубулинового комплекса) цитоскелета.

Объектом исследования в этих экспериментах на первых этапах могут служить культуры клеток (*in vitro*) - фибробласты. В дальнейшем, для изучения участия метаболических процессов, целесообразнее, с нашей точки зрения, использовать культуры одноклеточных организмов (*in vivo*), например инфузорий, обладающих активным двигательным аппаратом, основу которого составляют сократительные белки цитоскелета.

-Четвертый блок экспериментальных исследований направлен на изучение влияния факторов космического полета на кроветворную систему. Результаты исследований свидетельствуют о том, что пребывание в космическом полете приводит к заметным изменениям в периферической крови у человека и животных (уменьшению числа эритроцитов и лимфоцитов, увеличению нейтрофилов, снижению общей эритроидной массы и объема плазмы крови, увеличению уровня спонтанного гемолиза эритроцитов, сокращению продолжительности их жизни, уменьшению содержания гемоглобина в крови). Эти изменения, по всей вероятности, в значительной степени являются вторичными и представляют собой результат более глубоких процессов, происходящих в кроветворной системе, в частности, достоверного уменьшения числа кроветворных клеток-предшественников и стволовых клеток костного мозга. Кроме того, выявлена стойкая тенденция к уменьшению числа клеток - предшественников (фибробластов) стромы костного мозга у крыс даже после кратковременного космического полета. Общая цель дальнейших исследований - вскрыть механизмы влияния микрогравитации и других факторов космического полета (ионизирующей и неионизирующей радиации) на кроветворную систему и наметить пути преодоления неблагоприятных воздействий ФКП. В этой связи, представляется целесообразным исследовать характер изменений, происходящие в кроветворной системе в условиях длительного космического полета, акцентируя внимание на таком важном аспекте проблемы как, являются ли обнаруженные изменения числа клоногенных кроветворных и стромальных клеток костного мозга обратимыми? Если да, то может ли это происходить во время космического полета или только после возвращения на Землю? Происходит ли восстановление числа и функциональной полноценности кроветворных клеток до нормального уровня, и если да, то за какой период- послеполетной реабилитации? Планируемые исследования позволят расширить имеющиеся данные и получить новые сведения о действии факторов космического полета на клетки - предшественники фибробластов и других клеточных форм кроветворной системы.

-Пятый блок экспериментальных исследований предпринимается с целью дальнейшего изучения изменений, происходящих в костной ткани во время космического полета. Высокая чувствительность опорно-двигательного аппарата и его жесткого каркаса – костной ткани к снижению механической нагрузки в условиях микрогравитации - общеизвестна. Отсюда вполне понятно, что изменения, происходящие в скелете организма человека, обусловленные в первую очередь потерей костной массы и ее прочности вследствие экскреции кальция, могут стать серьезным фактором, лимитирующим длительность пилотируемых космических полетов. Поэтому, изучение механизмов влияния факторов

космического полета, прежде всего микрогравитации, на состояние костной ткани и поиск практических решений, направленных на стабилизацию процесса - является одной из актуальных задач космической биологии и медицины.

В этой связи, наряду с клинико-физиологическими исследованиями динамики изменений костной ткани (остеоденситометрией) у космонавтов до и после полета, представляется целесообразным выполнить комплексные исследования особенностей формирования структурно - функциональных характеристик клеток- предшественников соединительной и костной тканей (фибробластов и остеобластов) с использованием культуры клеток - фибробластов и остеобластов (in vitro). В этих исследованиях могут быть проанализированы и сопоставлены с контролем различные параметры клеток (пролиферативная активность, число образующихся клонов, митотический индекс, адгезивные свойства и способность клеток к передвижению по субстрату). Кроме того, планируется провести исследование динамики изменений костной ткани у животных в условиях реальной и моделируемой невесомости с использованием гистологических, биохимических и электронно-микроскопических методов.

Планируемые исследования далеко не ограничиваются только научными задачами, но их результаты непосредственно используются для оценки риска травмы у космонавтов в длительных космических полетах и путей их медицинской и профессиональной реабилитации во время и после совершения космических полетов.

-Шестой блок экспериментальных исследований предполагает продолжение изучения механизмов влияния условий космического полета, в первую очередь микрогравитации на процессы регенерации органов и тканей у низших позвоночных. Исследования в этой области проводятся более десяти лет. За этот период проведено 9 полетных экспериментов на борту космических летательных аппаратов «Бийон» и «Фотон», с использованием в качестве объекта исследования хвостатых амфибий - тритонов. Были изучены особенности регенерации конечностей, хрусталика и сетчатки. Полученные данные свидетельствуют о том, условия микрогравитации оказывают весьма существенное влияние на регенерацию даже при короткой (до 2-х недель) продолжительности космического полета, во всех случаях приводит к стимуляции пролиферативной активности клеток и, в результате, к ускорению восстановительных процессов в органах и тканях. Каково же будет действие на восстановление органов и тканей длительных космических полетов? Каковы будут отличия регенерационных процессов, протекающих у различных животных? Какие системы организма являются наиболее чувствительными к действию невесомости на процессы регенерации? Ответы на эти вопросы могут быть найдены при соблюдении следующих условий подготовки и проведения полетных экспериментов: во-первых, увеличении длительности космического полета, во-вторых, проведении дополнительных экспериментов с использованием новых моделей регенерации у низших позвоночных, и, в-третьих, существенном расширении методических подходов в послеполетном анализе биоматериала.

Изучение изменений таких фундаментальных биологических процессов как регенерация очень важно как с теоретической, так и с Практической точек зрения.

Наконец, что касается седьмого блока экспериментальных исследований - выяснения роли гравитационного фактора в эволюции живых систем, то это направление, с нашей точки зрения, наименее "продвинуто" и нуждается в активном привлечении специалистов, идей, разработке новых методических и методологических подходов. Поэтому, в данной части программы в настоящее время приходится ограничиться лишь некоторыми общими замечаниями. При разработке методической и методологической базы для решения данной проблемы необходимо иметь в виду следующие обстоятельства: во-первых, изучаемые объекты должны иметь относительно короткий жизненный цикл и быструю смену поколений, во-вторых, должны обладать высоким уровнем энергетического обмена и интенсивным метаболизмом, в-третьих, иметь размеры, существенно превышающие размеры клеток. В этом отношении определенный интерес представляют интенсивно

развивающиеся зародышевые клетки и клеточные ассоциации, соответствующие ранним стадиям эмбрионального развития многоклеточного организма.

Аппаратурное обеспечение: Для проведения экспериментов в рамках предлагаемой программы необходима специальная бортовая аппаратура, отвечающая современным техническим и технологическим требованиям. Во-первых, она должна обеспечивать оптимальные условия для культивирования и хранения различных биообъектов: культуры клеток, популяции одноклеточных организмов или клеточных ассоциаций, соответствующих начальным стадиям формирования многоклеточного организма. Во-вторых, позволять вести визуальное наблюдение или проводить видеорегистрацию за поведение биообъектов во время эксперимента. В-третьих, автоматически в соответствии с заданной программой, проводить манипуляции с биообъектами (вводить в среду инкубации биологически активные вещества, фиксировать и консервировать биоматериал в ходе эксперимента).

Этим требованиям соответствуют бортовой прибор "**UNICELL**". Необходимая документация на изготовление прибора была нами разработана в 1997г. При наличии финансирования прибор может быть сконструирован и изготовлен в течение 1998-2000 гг. по техническому заданию Государственного научного Центра РФ- Института медико-биологических проблем

Научная кооперация: В исследования, планируемых в рамках предложенной программы готовы принять участие следующие ведущие научно-исследовательские коллективы:

От России: ГНЦ РФ - Институт медико-биологических проблем, Московский и Санкт-Петербургский Университеты, Институт цитологии. Институт биологии развития, Институт биофизики, Институт общей генетики, Институт физиологии растений Российской Академии Наук, Институт механики МГУ и Институт ортопедии и травматологии РАМН.

От Украины: Институт ботаники. Институт зоологии, Институт физиологии растений и генетики, Институт молекулярной биологии и генетики. Институт биохимии и Институт физиологии Национальной Академии Наук Украины

**Ведущий научный сотрудник ГНЦ РФ ИМБН
доктор биологических наук М.Г. Таирбеков**