

ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ И СИСТЕМ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ У ЧЕЛОВЕКА

О.И. ОРЛОВ

Государственное научно-учебное учреждение «Учебно-исследовательский центр космической биомедицины», Москва

В условиях 120-суточной гипокинезии человека обнаружены изменения обмена кальция, которые характеризовались повышенной потерей кальция с мочой и калом, увеличением содержания в крови общего и ионизированного кальция, умеренным повышением уровня паратгормона и снижением кальцитонина. Примененный профилактический комплекс, состоящий из препарата ксидифон и специальных физических тренировок, оказал выраженное влияние на состояние кальциевого гомеостаза.



Одним из выраженных эффектов длительно-го пребывания человека в условиях невесомости являются развитие отрицательного баланса кальция и изменения состояния костной ткани [1, 2]. С увеличением длительности космических полетов, несмотря на применение средств профилактики, указанные изменения нарастают [3]. Поэтому с развитием космонавтики, обсуждением перспектив пилотируемой экспедиции на Марс возрастает актуальность профилактики подобных изменений костной системы [4—6].

Среди фармакологических средств профилактики нарушения гомеостаза кальция и состояния костной ткани внимание специалистов привлекают вещества, оказывающие угнетающее действие на процессы резорбции. К таким препаратам относятся бисфосфонаты [7]. Их способность аккумулироваться в метаболически активных участках костной ткани и локально ингибировать там процессы резорбции [8] и определяет, наряду с низкой токсичностью, перспективность использования соединений этой группы для коррекции обмена кальция при гипокинезии [9].

Кроме того, в условиях длительного ограничения двигательной активности у человека представляется важным изучение эффективности бисфосфонатов на фоне физической тренировки, используемой в условиях космического полета для профилактики изменений сердечно-сосудистой, дыхательной систем, а также оказывающей большое влияние на функциональное состояние опорно-двигательного аппарата [10, 11].

Гипокинезия является общепринятой моделью изучения факторов длительного пребывания человека в условиях космического полета [12]. В то же время особенности образа жизни современного человека делают все более актуальной разработку рекомендаций по профилактике длительного ограничения двигательной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Серия исследований была посвящена изучению эффективности препарата ксидифон (калий-натриевая соль этидроновой кислоты) на фоне специальных режимов физической тренировки на обмен кальция и кальцийуретическую функцию почек человека в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ). С этой целью 5 обследуемых в течение 120 суток находились на строгом постельном режиме под углом наклона кровати -5° и не применяли какие-либо профилактические средства. Эта группа была контрольной (КГ) для группы из 5 обследуемых, у которых применялся комплекс профилактических средств (группа ФП+ФТ). Об-

следуемые этой группы с первых суток АНОГ принимали по 15 мл 2% раствора препарата ксидифон (300 мг), а с 20-х суток проводились специальные физические тренировки, включающие в себя статические и динамические нагрузки на опорно-двигательный аппарат.

Обследуемые находились на строго контролируемом рационе питания. В фоновом периоде, а также в течение гипокинезии проводились ежедневные исследования баланса кальция, магния, фосфора. Концентрация электролитов и кальцийтропных гормонов в сыворотке крови определялась в фоновом периоде, на 50-е и 110-е сутки АНОГ. Исходно и на 120-е сутки АНОГ проводилась пероральная нагрузочная проба с введением 100 мл 10% раствора глюконата кальция по ранее разработанной методике [13]. Кальцийуретическая функция почек оценивалась при этом по общепринятым показателям [14].

В пробах крови, мочи, гомогенизатах кала и рационов питания проводилось определение концентрации электролитов: общего кальция в сыворотке крови — титриметрически; кальция и магния в пробах кала и рационов питания, а также магния в моче и сыворотке крови — методом атомной абсорбции; активность ионизированного кальция в сыворотке крови — с помощью ионоселективного электрода; концентрация фосфора — спектрофотометрически; калия и натрия — методом пламенной фотометрии.

В пробах крови и мочи, полученных при проведении нагрузочной пробы, определялась спектрофотометрически концентрация креатинина. Концентрация гормонов в крови определялась с помощью стандартных коммерческих тест-наборов.

По полученным данным рассчитывали коэффициент ионизации кальция в сыворотке крови и индекс кальцийтропных гормонов [15]. Статистическая обработка полученных результатов производилась методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пребывание в условиях 120-суточной антиортостатической гипокинезии привело к выраженным изменениям гомеостаза кальция. Данные балансовых исследований показывают, что суммарная экскреция кальция с мочой и калом у всех испытуемых превышала его поступление в период гипокинезии. Причем в каждый из двадцатисуточных сроков потери кальция в группе тренирующихся были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Так, потеря кальция за весь период гипокинезии в контрольной группе составила $26,7 \pm 2,1$ г, а у обследуемых, применявших профилакти-

ческий комплекс, — $14,7 \pm 1,7$ г. Потеря магния и фосфора в контрольной группе и в группе с профилактикой существенно не отличалась. Интерес представляет изучение средней скорости потерь кальция за каждый 20-суточный промежуток эксперимента. Рассматриваемый показатель у обследуемых контрольной группы во все сроки гипокинезии превышал таковой у лиц, применявших профилактический комплекс. Важно отметить, что динамика изменения скорости потерь кальция практически не отличалась между группами. Наиболее значительное увеличение показателя отмечалось в первые 20 суток постельного режима, до $5,38 \pm 1,0$ ммоль/сутки у контрольной группы и до $2,63 \pm 0,87$ ммоль/сутки — у группы с профилактикой. В дальнейшем потеря кальция стабилизировалась на новом, более высоком уровне, и отмечалась лишь тенденция к его возрастанию по мере увеличения срока гипокинезии. Видимо, ведущее значение в снижении выведения кальция из организма имеет бисфосфонат, так как в первые 20 суток физических тренировок не проводилось. Такое предположение подкрепляется тем, что в последние 100 суток гипокинезии среднесуточные потери кальция существенно не изменялись, тогда как применялись различные режимы физических тренировок, а также менялась их интенсивность.

Одним из механизмов потерь организмом кальция в условиях длительной гипокинезии может являться изменение активности кальцитропных гормонов (рис. 1). Действительно, в контрольной группе к 110-м суткам увеличивалось содержание в сыворотке крови ПТГ ($p < 0,05$), и отмечалась выраженная тенденция к снижению концентрации кальцитонина. Такие изменения могли привести к увеличению экскреции кальция из лабильного депо кости поверхностными остеоцитами, а также к активации процессов резорбции [16]. В группе, применявшей профилактический комплекс, изменение концентрации гормонов в сыворотке крови имело характер тенденции, что отражает более благоприятное состояние костной ткани у данных обследуемых.

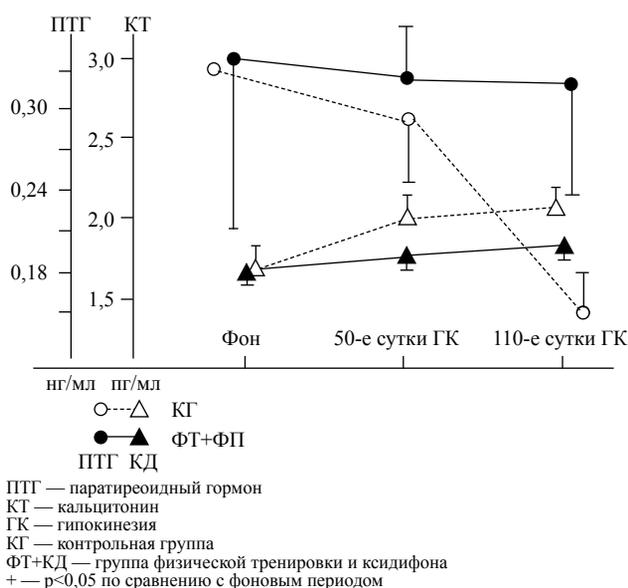


Рис. 1.

Концентрация гормонов в сыворотке крови в условиях 120-суточной АНОГ ($M \pm m$)

Повышение выхода кальция из костной ткани привело к увеличению концентрации в сыворотке крови как общего кальция, так и его ионизированной фракции (рис 2). При этом содержание иона кальция возрастало в достоверно большей степени у лиц, не применявших профилактических мероприятий. Необходимо отметить, что у лиц группы с профилактикой отмечалась выраженная тенденция к снижению коэффициента ионизации кальция, что может указывать на увеличение буферной емкости крови по отношению к электролиту в результате, скорее всего, изменений pH крови или содержания в ней белка, преимущественно альбумина [17]. Кроме того, ксидифон, обладая высоким сродством к кальцию, мог комплексовать часть иона в момент своего нахождения в крови. В любом случае снижение концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови является существенным профилактическим эффектом, так как именно ион кальция обеспечивает реакции организма на гиперкальциемию [18].

Для выявления резервных возможностей систем регуляции гомеостаза кальция проводилась нагрузочная проба с пероральным введением глюконата кальция. К 120-м суткам гипокинезии произошли, видимо, значительные изменения в обмене кальция у обследуемых, не применявших комплекс профилактических средств. В результате снижения емкости внесосудистых депо кальция его концентрация в крови при проведении пробы возрастала в значительно большей степени, особенно — ионизированной фракции ($p < 0,05$). Это, вероятно, послужило причиной более выраженного в течение нагрузки снижения содержания в крови паратиреоидного гормона, что привело к большему, в сравнении с базальной пробой, снижению относительной реабсорбции кальция в почечных канальцах ($p < 0,05$). В результате скорость экскреции электролита увеличивалась в 1,5—2 раза, и на 0,4 ммоль возрастало его суммарное выведение за 4 часа нагрузки (рис. 3). У лиц, использовавших ксидифон и тренировки, по-

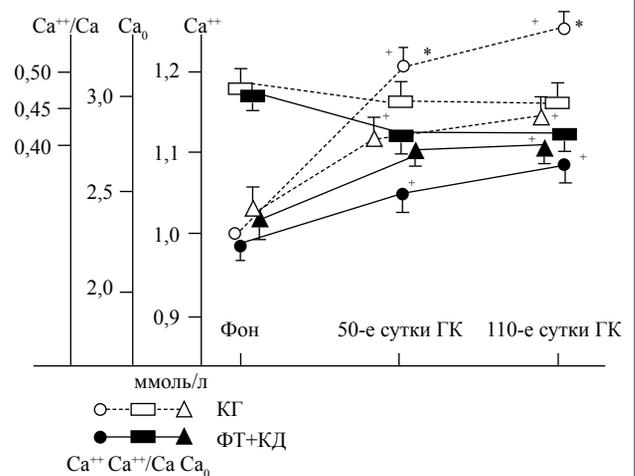


Рис. 2.

Концентрация общего и ионизированного кальция, коэффициент ионизации кальция в сыворотке крови в условиях 120-суточной АНОГ ($M \pm m$)

казатели, определяемые при проведении нагрузочной пробы, не претерпевали существенных изменений по сравнению с фоновым периодом. Это свидетельствует о том, что емкость депо кальция в организме обследуемых лиц сохранялась при применении профилактического комплекса.

Результаты пробы свидетельствуют о сохранении чувствительности клеток канальцев почек к снижению концентрации в крови ПТГ, в то время как повышение содержания гормона в сыворотке крови в течение гипокинезии не привело к повышению реабсорбции кальция в почках и увеличению его абсорбции в желудочно-кишечном тракте. Потери кальция через почки и кишечник, по данным балансовых исследований, наоборот, возрастали. Видимо, в течение гипокинезии изменяется чувствительность эффекторных органов к повышению концентрации в крови ПТГ. Причиной может служить как увеличение концентрации в крови кальция, так и феномен «гомологичной десенситизации» [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в условиях 120-суточной гипокинезии отмечались изменения обмена кальция, связанные, возможно, с реакцией эндокринной системы на состояние костной ткани в новых условиях существования локомоторного аппарата и направленные на сохранение функции костной ткани на необходимом в этих условиях уровне при максимальной экономии костного материала.

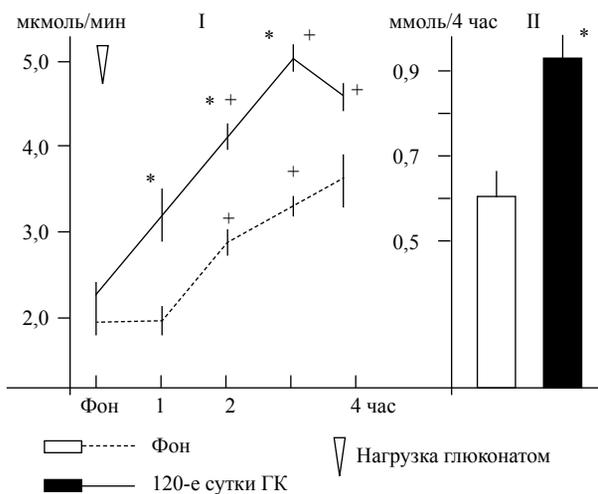
Примененный профилактический комплекс, состоящий из препарата ксидифон и физических тренировок, создающих, кроме всего прочего, продольные статические и динамические нагрузки на осевой скелет, оказал выраженное влияние на состояние кальциевого гомеостаза. Указанное действие ксидифона могло реализовываться через угнетение резорбции костной ткани и физико-химические свойства препарата, приводящие к увеличению включения кальция в кристалл апатита.

SUMMARY

In conditions of 120-daily bedrest changes of a metabolism of the calcium, the functions of a bone directed on preservation at a necessary level of a bone material at the maximal economy level in these conditions were studied. The applied preventive complex consisting of xidyphone and special physical trainings, has rendered the expressed influence on a condition of a calcium homeostasis, defined, on the studied parameters, basically, by diphosphonates.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полет // Проблемы космической биологии, т.54. — М., 1986. — 240 с: ил.
- Morey-Holton E.R., Arnaud S.B. Spaceflight and Calcium Metabolism // The Physiologist. — 1985. — V.28, N 6. — P.S9-S12
- Григорьев А.И., Егоров А.Д. Длительные космические полеты. В кн.: Космическая биология и медицина. Том.3. Книга 2. Издательство «Наука», М., 1997.
- Григорьев А.И., Потапов А.Н., Светайло Э.Н. Медико-биологические аспекты марсианской экспедиции // Физиология человека. 1997. Т. 23. № 1. С. 88—92.
- Grigoriev A.I., Koslovskaya I.B., Potapov A.N. Goals of biomedical support of a mission to Mars and possible approaches to achieving them // Aviat. Space Environ. Med. 2002. 73 (4): 379—84.



+ — $p < 0.05$ по сравнению с показателями до нагрузки
* — $p < 0.05$ по сравнению с фоновым периодом
ГК — гипокинезия

Рис. 3. Скорость экскреции (I) и выведения кальция с мочой (II) за время проведения нагрузочной пробы с введением глюконата кальция у обследуемых контрольной группы в условиях 120-суточной АНОГ (M±m)

- Пилотируемая экспедиция на Марс. / Под ред. А.С. Коротева. — М.: Российская академия astronautики им. К.Э. Циолковского, 2006, 320 с., илл.
- Fleisch H. Diphosphonates — Introductory Remarks // Diphosphonates and Bone / Ed. A. Donath, B. Courvoisier. — Lyon, 1982
- Bonjour J.-P., Frensdiger H. Diphosphonates and Calcium-Phosphate Homeostasis // Biphosphonates and Bone / Ed. A. Donath, B. Courvoisier. — Lyon, 1982. — P.46—73.
- Рассел Р. Дж. Бисфосфонаты // Нарушения обмена кальция / Под ред. Д. Хита, С. Дж.Маркса: Пер. с англ. — М., 1985. — С.139—150.
- Тишлер В.А., Степанцев В.И. Физическая тренировка в системе медико-биологического обеспечения длительных космических полетов // Физические исследования в невесомости / Под ред. П.В. Симонова, И.И. Касьяна. — М., 1983. — С.267—285.
- Козловская И.Б., Степанцев В.И., А.Д. Егоров. Физические тренировки в длительных полетах. В кн.: Орбитальная станция «Мир», М., 2001. Т.1. с.393—414.
- Коваленко Е.А., Гуровский Н.Н. Гипокинезия. — М., 1980. — 319 с.: ил.
- Григорьев А.И. Регуляция водно-электролитного обмена и функции почек у человека при космических полетах: Дис... доктора мед. наук — М., 1980. — 380 с: ил.
- Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. — JL, 1982. — 108 с.: ил.
- Тиктинский О.Л., Ярова Н.П. Диагностика и лечение уролитиаза гиперпаратиреозной этиологии. Учебное пособие для врачей, слушателей ЛИУВ им.С.М. Кирова. — JL, 1986. — 32 с.
- Нарушения обмена кальция / Под ред. Д. Хита, С.Дж. Маркса — М., 1985. — 366 с: ил.
- Почки и гомеостаз в норме и при патологии / Под ред. С. Клара: Пер. с англ. — М., 1987. — 448 с: ил.
- Endocrinology of Calcium Metabolism / Ed. J.A. Parsons. — N.Y., 1982. — 552 p.
- Mahoney C.A., Hissenson R.A. Homologous down-regulation of renal parathyroid hormone receptors in vivo // Endocrine Society. — Cincinnati, 1981. — P.121.