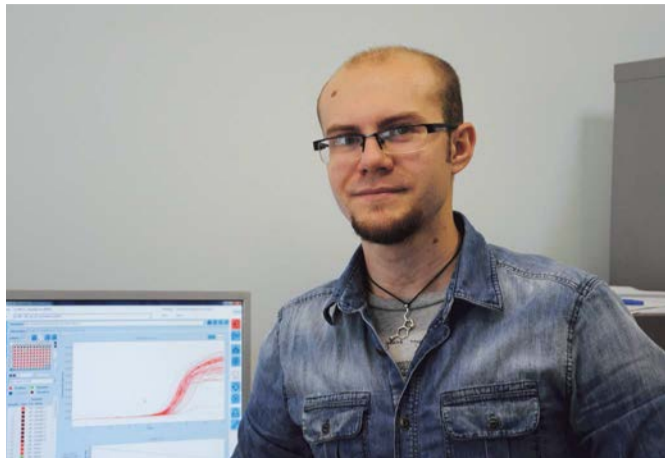


Невесомость может опасно влиять на мозг

Длительное пребывание в космосе воздействует не только на сердечно-сосудистую, опорно-двигательную, иммунную системы организма, но и способно вызвать серьезные изменения в мозге, установили сибирские ученые по результатам исследований на мышах, совершивших 30-дневное космическое путешествие на биоспутнике «Бион-М1»



Антон Цыбко

«Бион» — серия советских и российских космических аппаратов, разработанных ЦСКБ-Прогресс и предназначенных для биологических исследований. За 11 полетов на них были проведены эксперименты с 212 крысами, 12 обезьянами и рядом других объектов. Важным результатом программы стало создание научного фундамента для создания российской системы профилактики, используемой для предотвращения и коррекции негативного воздействия невесомости на организм космонавта. С 1997 года в «Бионе» был длительный перерыв, связанный в первую очередь с экономическими проблемами в нашей стране, но в конце 2000-х программу удалось возродить силами Федерального космического агентства (Роскосмос) и Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

В 2013 году 19 апреля, через 16 лет после полета «Бион-11», был запущен спутник «Бион-М1», он провёл на орбите в автономном режиме ровно месяц и вернулся на Землю 19 мая. На борту находились мыши лабораторной линии C57Bl/6, монгольские песчанки, ящерицы-гекконы, рыбы, пресноводные и виноградные улитки, личинки жука-древоточца, микроорганизмы, водоросли, лишайники и некоторые высшие растения.

После приземления объекты опыта сразу же транспортировали в Институт медико-биологических проблем РАН, где ученые взяли все необходимые данные и провели эксперименты *in vivo* и *in vitro*. Их интересовали, прежде всего, данные адаптации различных систем организма к условиям невесомости и реадaptации к земной гравитации. Основные усилия были сфокусированы на исследовании реакций сенсорной и нервной, а также опорно-двигательной, сердечно-сосудистой и иммунной систем. Над проектом работали специалисты из 70 научных и образовательных учреждений России, а также некоторые зарубежные ученые.

«Наш институт оказался задействованным в «Бион-М1» в некоторой степени случайно, — комментирует научный сотрудник лаборатории нейробиологии поведения ФИЦ Института цитологии и генетики СО РАН кандидат биологических наук Антон Сергеевич Цыбко. — Была нужна лаборатория, которая могла бы исследовать молекулярные изменения, происходящие в мозге в ходе длительного полета. Организаторов проекта интересовали именно моноаминергические системы, так как это в приложении к микрогравитации практически не изучено. Последние работы по уровню норадреналина и серотонина в космических полетах были сделаны в 80-х годах».

Исследования мозга предполагалось проводить на мышах лабораторной линии C57Bl/6 и монгольских песчанках. Ученый отмечает, что за последние годы экспериментов с животными на орбите было осуществлено на удивление мало, и они не отличались ни длительностью, ни результативностью. Например, Европейское космическое агентство сделало опыт на восьми мышах, из которых выжило только три (две — трансгенных, одна — дикога типа). В такой ситуации ни о какой статистической значимости говорить не приходится, результаты даже самими исследователями ставятся под вопрос, потому что трудно их интерпретировать. В других опытах пребывание животных на орбите ограничивалось максимум неделей-двумя.

К тому же до проекта «Бион-М1» в космосе почему-то очень мало работали с мышами лабораторной линии C57Bl/6, хотя она является самой распространенной в биологических опытах и полученные на ней данные потом удобно сравнивать с «земными».

Анатомия и физиология мыши во многом такая же, как у нас, к тому же ее геном на 99% совпадает с геномом человека. Поэтому линейные мыши являются наиболее подходящими объектами для изучения механизмов адаптации к невесомости на геномном, протеомном и клеточном уровнях.

Другая важная черта эксперимента: в этом полете впервые были исследованы самцы (как правило на орбиту запускают самок, поскольку внутривидовых конфликтов между ними значительно меньше, тогда как на Земле подопытными чаще всего выступают животные мужского пола).

Из 45 отправленных в космос мышей живыми вернулись 26. Песчанки, к сожалению, умерли все. Основная причина смертности: сбой в системе автоматической подачи пищи, также несколько особей погибли из-за попадания в движущиеся части кормушки и конфликтов внутри группы (последнего старались избежать, сажая мышей в клетки по трое и тестируя их на толерантность друг к другу еще здесь, на Земле, однако все предвидеть нереально). Но даже оставшиеся 26 животных представляют собой неплохую статистическую выборку.

Для того чтобы понять: наблюдаемые эффекты являются результатом пребывания в космосе или они могли быть вызваны стрессом либо чем-то еще, через три месяца после полета ученые повторили этот эксперимент на Земле. Взяли мышей той же линии, того же возраста и веса и поместили их в те же самые автоматические камеры — все условия были абсолютно идентичны опыту на «Бион-М1», кроме одного — здесь не было невесомости. Эксперимент показал, полученные изменения — 100% эффект космического полета.

«Самые интересные из полученных данных касаются дофаминовой системы. Мы увидели, что экспрессия ее ключевых генов снижается после месяца нахождения на орбите, — рассказывает Антон Цыбко. — Это результат, с одной стороны, интересный, а с другой — в некоторой степени тревожный. Он говорит о том, что дофаминовая система мозга, которая в норме отвечает за тонкую координацию действий и вообще — за контроль движений, как бы деградирует. В долгосрочной перспективе подобное изменение может привести к развитию паркинсоноподобного состояния. Потому что, если у вас уменьшается экспрессия фермента, синтезирующего дофамин, то снижается и уровень самого нейромедиатора, и в конечном итоге развивается двигательный дефицит».

Функции дофаминовой системы можно разделить на два направления. Первое — это положительное подкрепление, играющее немалую роль в контроле нашего поведения. Любая позитив в нашей жизни подтверждается этим моноамином — он участвует и в обучении, и в наркотической зависимости (наркотики восполняют его естественный дефицит либо приводят к повышенной продуцируемости), и вообще является основным нейромедиатором удовольствия.

Вторая важная функция этой системы — контроль движения. Большая проекционная область дофаминовых нейронов находится в стриатуме — структуре, которая отвечает и за координацию, и за мелкую моторику. Когда развивается болезнь Паркинсона, умирают нейроны, возникает серьезный дефицит дофамина, и развиваются все негативные симптомы болезни, при которых человек не может контролировать свои движения. В ряде случаев у страдающих этим недугом развивается слабоумие. Также негативное воздействие оказывается и на память.

В космосе всё это происходит именно из-за фактора невесомости. Обратная связь работает по такому принципу: нагрузки на конечности нет, мозг не получает от них сигналов и решает, что больше не нужно поддерживать систему так хорошо, будто щелкают тумблеры «это нам не надо, и это тоже, и это». В результате даже на уровне экспрессии генов наблюдается уменьшение активности.

«Такой физиологический механизм отчасти представлял себе, но никто не мог предположить, что всё настолько серьезно. Думали, никаких важных молекулярных изменений состояния невесомости вызвать не способно. Потом считалось: повреждения могут случаться, но лишь в отдельных клетках — например, происходит процесс апоптоза. Но сейчас ясно, таким воздействиям подвержены не только костная и мышечная, но и нервная ткань, — говорит ученый. — Это свидетельствует о том, что система перестраивается на глубинном уровне».

Исследователи успокаивают: описанные перспективы опасны только в том случае, если брать эти эффекты по максимуму. Космонавты, в отличие от мышей, способны сознательно заставлять себя двигаться, они больше четырех часов в сутки занимаются физическим упражнениям, а значит — стимулируют двигательные центры в мозге и минимизируют риск повреждения дофаминовой системы. Но при первых длительных космических полетах риск для людей, конечно же, был очень большой — если пробыть на орбите хотя бы две недели и не выполнять никаких специальных физических упражнений, то по возвращению на Землю

состояние оказывается очень тяжелым и требуется долгая реабилитация.

«Дофаминовая система — это еще не всё. Некоторые серьезные изменения мы нашли в гипоталамусе — крайне важной структуре мозга, где синтезируются так называемые рилизинг-факторы — гормоны, которые регулируют синтез других гормонов в гипофизе. Здесь также были обнаружены признаки апоптоза (программируемого клеточного «самоубийства»), — рассказывает Антон Цыбко.

В нормальном состоянии белки апоптотического каскада не должны быть активированы. Если это происходит, значит, что-то подтолкнуло их к этому. Возможно, провоцирующим фактором выступает состояние микрогравитации. Уже подтверждено: и на орбите, и на Земле — в экспериментах, моделирующих состояние невесомости — апоптоз клеток усиливается.

«Вероятно, это стимулирует гибель нейронов в гипоталамусе. В результате уменьшаются размеры как самого гипоталамуса, так и гипофиза, потому что нормальное сообщение между ними нарушается, — отмечает исследователь. — Возникает эффект домино: начинают слабо вырабатываться управляющие гормоны — рилизинг-факторы, перестают синтезироваться в нужном количестве остальные важные гормоны, в конечном итоге мы наблюдаем нарушения во всем теле. Это чревато общим ухудшением метаболизма и много чего еще. Учитывая, что в невесомости организм и так находится под ударом, любое изменение его функционирования в худшую сторону может иметь довольно серьезные последствия».

Еще один интересный результат: ученые обнаружили нарушения в экспрессии двух нейротрофических факторов (GDNF и CDNF), основная функция которых — поддержка дофаминовой системы, то есть защита и восстановление нейронов. Про GDNF известно, что он критически необходим для ее функционирования. Если этот ген выключить полностью, животное не выживает, если частично — наблюдаются серьезные нарушения в организме — подопытный будто бы рождается с болезнью Паркинсона, он меньше двигается, хуже соображает. Все это свидетельствует о том, что нейротрофический фактор GDNF для мозга имеет крайне важное значение.

CDNF был открыт сравнительно недавно, менее десяти лет назад, но сейчас уже проведено много экспериментов, которые показывают: для защиты и восстановления дофаминовых нейронов он имеет такое же важное значение.

«Уменьшение в экспрессии этих нейротрофических факторов может привести к тому, что вся дофаминовая система будет постепенно угасать. И это наблюдается на молекулярном уровне», — комментирует ученый.

Если посмотреть, как в состоянии микрогравитации меняется другая функция дофаминовой системы — положительное подкрепление, то тут очень трудно что-либо сказать. Проблема в следующем: исследовать депрессивноподобное поведение животных, побывавших в невесомости, очень сложно, так как оно напрямую связано с их двигательной активностью, и при снижении последней тесты на определение депрессивноподобных состояний, вроде подвешивания мыши за хвост, не информативны.

К счастью, эти изменения не фатальны, а физическая нагрузка и вовсе препятствует их появлению. У животных двигательная активность восстанавливается за неделю. Мозг начинает снова нарабатывать упущенное, уровень серотонина, дофамина возвращается к норме довольно быстро. В течение месяца нейрогенерация произойти не успевает. Запустить же мышей в космос на большее время пока еще представляется проблематичным.

«Мы просто открыли такие механизмы, которые не были известны. И они указывают: изменения в мозге в состоянии микрогравитации все же более серьезны, чем предполагалось ранее, и имеют также молекулярную основу. Это надо учитывать, в том числе для подготовки будущих длительных космических экспедиций. Полученный результат позволяет лучше понимать, что происходит с мозгом в невесомости и, в некотором смысле, — даже на Земле», — говорит Антон Цыбко.

На сегодняшний день эксперимент «Бион-М1» завершен. В ближайшие годы должен быть запущен «Бион-М2». «Конечно, мы бы хотели продолжать такие исследования, ведь были найдены неожиданные изменения. Можно подключить другие методики, посмотреть еще гены. Если раньше мы не знали, на что обращать внимание: на серотонин, дофамин, апоптоз, нейротрофические факторы, то теперь мы понимаем, в каком направлении двигаться», — рассказывает ученый.

Подготовила Диана Хомякова
Фото автора