

© А.И.Григорьев, И.М.Ларина. 2001
УДК 612.463:612.766

А.И.Григорьев, И.М.Ларина

ВОДНО-СОЛЕВОЙ ОБМЕН И ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ЧЕЛОВЕКА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПОКИНЕЗИИ

A.I. Grigoriev, I.M. Larina

WATER-SALT METABOLISM AND FUNCTIONS OF THE KIDNEYS IN HUMANS UNDER CONTINUOUS HYPOKINESIA

Государственный научный центр РФ — «Институт медико-биологических проблем» РАН, Москва, Россия

Ключевые слова: гипокинезия, пилотируемые космические полеты, функции почек, водно-солевой гомеостаз.

Key words: hypokinesia, manned space flights, renal functions, water-salt homeostasis.

Исследование феноменологии изменений физиологических функций и механизмов их развития в условиях микрогравитации продолжается уже в течение 40 лет, истекших после полета Ю.А.Гагарина [21]. Уже после первых орбитальных полетов у космонавтов были обнаружены изменения водно-солевого обмена, в том числе уменьшение объема циркулирующей крови, отрицательный баланс жидкости и натрия [5, 24, 25, 78, 96], что могло быть причиной снижения переносимости ускорений, ортостатической устойчивости и физической работоспособности [50, 82]. Эта проблема приобрела еще большую актуальность в связи с увеличением продолжительности полетов, когда выявились разнообразные сдвиги водного и особенно электролитного обмена, которые могли приводить к нарушениям деятельности сердечно-сосудистой системы, деятельности аппарата, вызывать изменения в системе свертывания крови, способствовать возникновению мочекаменной болезни и других нарушений [9, 70].

Для наземного воспроизведения эффектов невесомости были разработаны различные модели, важнейшей из которых является антиортостатическая гипокинезия (АНОГ). В этих условиях удается моделировать, в первую очередь, характерное перераспределение крови и снижение нагрузки на опорно-двигательный аппарат [40, 65, 66]. Вариации в угле наклона головного конца постели к горизонтали давали возможность исследовать развивающиеся с различной скоростью циркуляторные и другие реакции [15, 17, 34]. Гипокинезия (ГК), на самом деле, являлась единственной моделью, экспозиция в которой могла быть достаточно большой: соизмеримой и даже превосходящей продолжитель-

ность космического полета. Самой длительной гипокинезией был 370-суточный эксперимент, выполненный в ИМБП (1986–1987 гг.). Однако снижение двигательной активности населения в развитых странах при увеличении продолжительности жизни ставит проблему изучения воздействия гипокинезии в ряд социально-значимых. Это актуально как для здоровых лиц, так и для пациентов, основное заболевание которых сопровождается продолжительными периодами постельного режима.

Перевод тела человека из вертикального в горизонтальное положение приводит к характерному перераспределению крови в организме. Гидростатическое давление крови и других жидкостей, вызывающее в обычных условиях увеличение объема сосудистого русла в ногах и депонирование в них крови, пропорционально растяжению сосудистых стенок, в горизонтальном положении тела — снижается. Это приводит к изменению характера распределения деформаций сосудистых областей и окружающих тканей в различных частях тела, перераспределению жидких сред организма. Соотношение процессов капиллярной фильтрации и абсорбции в областях, расположенных выше и ниже гидростатически индифферентной точки [33], меняется по-разному. В ГК, очевидно, ниже уровня гидростатически индифферентной точки уменьшается трансмуральное давление и преобладает переход жидкости из межклеточного во внутрисосудистое пространство [28, 40]. Выше уровня гидростатически индифферентной точки величина трансмурального давления в условиях невесомости увеличивается и преобладает переход жидкости из внутрисосудистого пространства в межклеточное.

Эти изменения запускают механизмы регуляции объема и состава внеклеточной жидкости. При переходе человека к условиям постельного режима происходят менее выраженные сдвиги гемодинамики, чем в раннем периоде АНОГ. Так, при антиортостазе объем крови в центральных сосудистых областях возрастал больше, чем при переходе в горизонтальное положение, когда он увеличивался на 400–600 мл [40]. В этих условиях возрастал также объем циркулирующей крови, причем, если после перехода в горизонтальное положение наибольшее его увеличение происходило через 4 ч, то в иммерсии — уже через 20–30 мин [40]. Потери жидкости в ранней фазе АНОГ зависели от угла наклона: за первые 4 ч при экспозиции в АНОГ–5° скорость экскреции жидкости увеличивается на 12%, а при АНОГ–15° — на 50%. Тем не менее, водный баланс в первые сутки АНОГ–5° не становится отрицательным. Исследования, выполненные индикаторным методом (с тритиевой меткой), позволили установить, что потери жидкости в раннем периоде гипокинезии не связаны с уменьшением объема общей воды тела (ОВТ) [89, 99, 102]. Снижение ОВТ при гипокинезии наблюдается через 60 сут — на 5,4% и стабилизируется на этом уровне до окончания испытаний. Изменения объема циркулирующей крови в длительной ГК (рис. 1) зависели от использования здоровыми обследуемыми профилактических физических упражнений (ФУ). В остром периоде адаптации к ГК, как правило, выведение жидкости почками в этот период увеличивалось, а потребление — снижалось [35]. Но водный баланс быстро нормализовался, если обследуемые начинали заниматься ФУ. Динамика скорости выведения жидкости, водного баланса четко повторяет график применяемых ФУ. В периоды отдыха между циклами тренировок диурез увеличивался, а в течение цикла тренировок — снижался. Однако основной действующий фактор — АНОГ — был самым важным в величине водного баланса и скорости экскреции жидкости: например, водный баланс составлял $80 \pm 4\%$ от исходного через 4 мес после начала АНОГ как в тренировавшейся, так и в контрольной группе, потребление жидкости было около 85%. Через 8 мес, когда обе группы тренировались, степень дегидратации повысилась, а потребление жидкости снизилось. Таким образом, водный обмен во время гипокинезии, хотя и зависит от многих причин, в основном модифицируется под влиянием основного фактора. Тем не менее, показано [58], что степень изменений показателя ОВТ во время гипокинезии была наибольшей в случае приема добровольцами (с профилактической целью) бисфосфонатов.

Скорость экскреции натрия возрастала на 20% уже в первый день пребывания обследуемых в АНОГ, достигала максимальной величины на 2-й день и к концу 1-й недели возвраща-

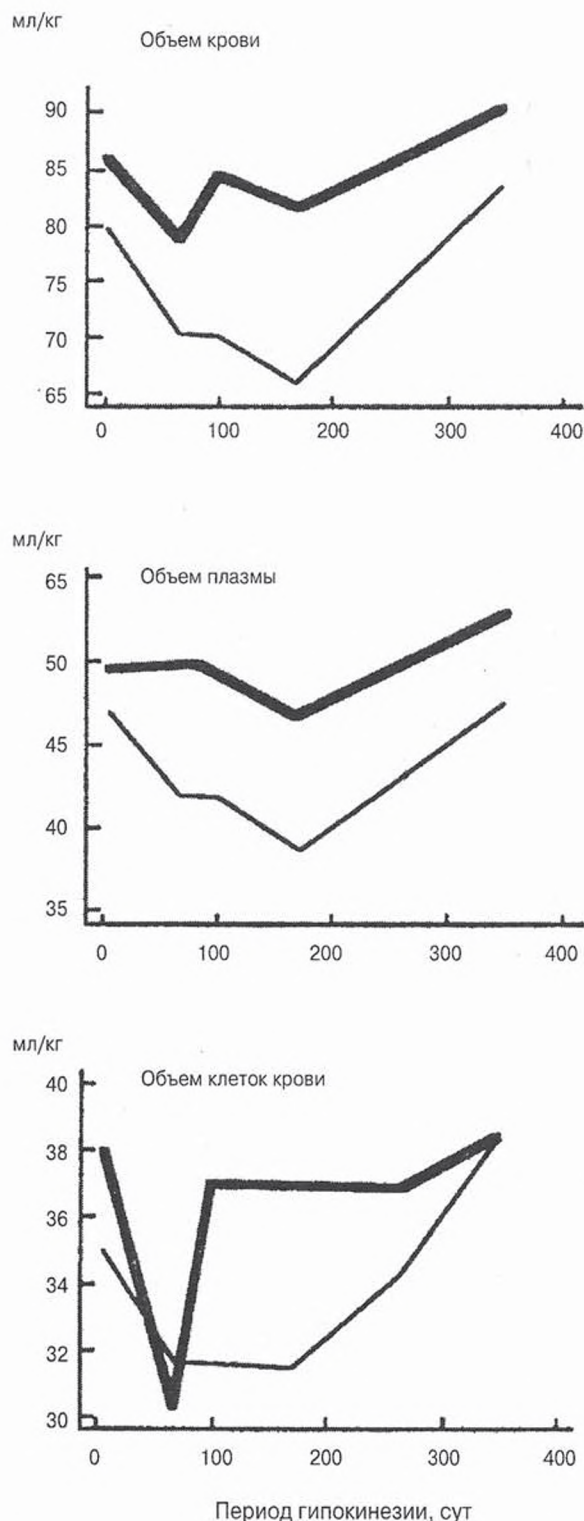


Рис. 1. Изменения жидкостных объемов и объемов клеточной массы крови во время 370-суточной АНОГ.

Толстая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; тонкая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

лась к исходной. Через 2–3 нед снижался солевой аппетит. Скорость экскреции натрия превышала потребление на 5 ммоль/сут через 2 мес гипокинезии, однако выраженность этой разницы снижалась в последующем (на 3 ммоль/сут через 6 мес). Следует иметь в виду, тем не менее, что доля экстраренальных потерь натрия (20% в условиях обычной двигательной активности человека) в гипокинезии может меняться, что отразится на динамике изменений его баланса. В целом, в течение всего 370-суточного периода ГК как потребление натрия, так и его почечная экскреция были ниже, чем исходные, причем рисунок изменений частичного баланса следовал за графиком применения обследуемыми ФУ, как и в случае с показателями водного обмена (показатели частичного баланса воды и натрия коррелировали: $r=0,56$; $p<0,05$). Как только у добровольцев наступал период перерыва в тренировках, экскреция натрия возрастала [95].

Даже сравнительно короткие периоды гипокинезии влияют на обмен калия. Повышение почечной экскреции калия регистрировалось уже на 7-й день пребывания здорового человека в гипокинезии, а к концу 2-й недели — к отрицательному его балансу [79]. Другие исследователи отмечали повышение суточной экскреции калия в гипокинезии позднее [7, 48]. Большинство ученых согласны с тем, что АНОГ сопровождается потерями калия организмом человека и что его источником является мышечная ткань, подвергающаяся гипотрофии. Очевидно, что именно мышечная гипотрофия ответственна также за отрицательный баланс азота в гипокинезии, развивающийся как следствие повышенного выведения фосфатов и азотистых продуктов почками [8, 12, 51, 56, 62, 64]. Балансовые исследования, выполненные во время длительных периодов гипокинезии, подтвердили, что увеличение почечной экскреции калия, которое впервые возможно зарегистрировать через 2–3 нед, является следствием именно ограничения двигательной активности. Кроме того, показано, что уровень калийурии зависит от продолжительности пребывания обследуемых на постельном режиме и интенсивности применяемых ФУ: так, через 7 нед АНОГ выведение калия превышало его потребление на 200 ммоль/сут, а через 6 мес — на 500 ммоль/сут. В 370-суточной АНОГ потери калия к 60-м суткам эксперимента в группе, которая еще не начала заниматься физическими упражнениями, вдвое превышала аналогичный показатель в группе, применявшей программу ФУ (рис. 2). Баланс калия в группе с оставленным началом применения циклов ФУ даже к концу эксперимента (т. е. через год пребывания обследуемых в условиях АНОГ) разли-

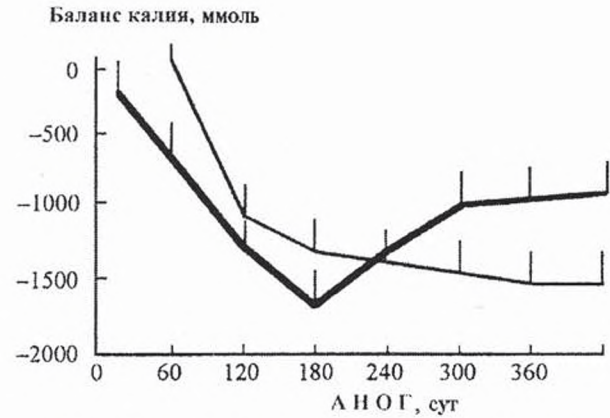


Рис. 2. Баланс калия во время 370-суточного эксперимента с АНОГ.

Толстая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; тонкая линия — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

чался от такового в группе, начавшей тренировки на 21-й день [95].

Фазные изменения выведения жидкости, ее потребления и гидратационного статуса организма здорового человека были отмечены еще в 60-х годах [7, 30, 99]. Очевидно, наличие стратегий является отражением механизма адаптации систем контроля водно-электролитного обмена в ГК, проводимой как с применением мер профилактики, так и без таковых [57, 58]. Показано, что направленность изменения параметра «частичный водный баланс» в течение первых 4 дней АНОГ, если никакие меры и средства профилактики не используются, остается той же самой в последующие как минимум 12 мес, т. е. носит предикторный характер. Если здоровых добровольцев сгруппировать в соответствии с тем, больше или меньше их частичный водный баланс в АНОГ, чем до него, то становится ясно, что во время гипокинезии эта разница становится еще больше, что классифицируется как стратегия «накопления» или «сброса» (рис. 3). Таким образом, вариабельность жидкостного баланса в остром периоде приспособления к АНОГ достаточно велика, но, в среднем, она соответствует тому, что у данного обследуемого наблюдалось в первые 4 дня. Изменения в балансе калия и натрия также коррелируют с отклонениями водного баланса. При этом различия между группами, придерживающимися в процессе адаптации различных стратегий, больше, чем различия, порождаемые применением средств профилактики (или отказом от таковых). Изменения объемов внеклеточной жидкости, циркулирующей плазмы, концентрации натрия и калия в плазме крови были также сходны для обследуемых, придерживающихся одной из 2 описанных выше стратегий (по водному балансу). Это наво-

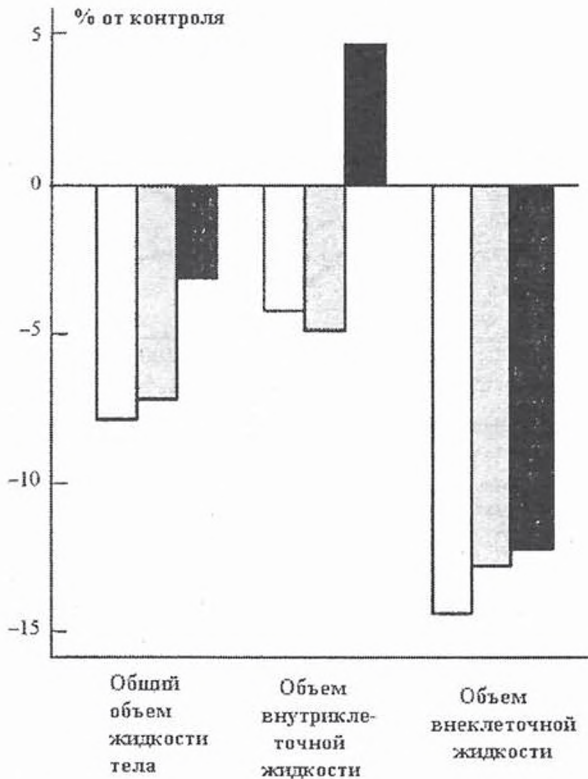


Рис. 3. Изменение жидкостных сред организма обследуемых до и после 120 сут АНОГ (различные стратегии адаптации водно-электролитного обмена).

Светлые столбики — «стратегия сброса»; серые — «неопределенная стратегия»; черные — «стратегия накопления».

дит на мысль, что наличие этих стратегий, выявленных в АНОГ, зависит от способности организма сохранять жидкость и электролиты в различных компартментах тела. Такая концепция поддерживается фактом, что индивидуальный паттерн выведения жидкости после приема водной нагрузки после 7-дневной АНОГ не ассоциируется с горизонтальным или антиорто-статическим положениями тела. Анализ этих данных показал, что отмеченные вариации не могут быть полностью объяснены различиями в уровне АДГ и альдостерона, но коррелируют с потерями жидкости во время АНОГ [57]. С теоретической точки зрения, удаление некоторого объема жидкости и электролитов из циркуляции в ГК может быть выполнено двумя путями: удалением из организма или депонированием. Различий в массе тела обследуемых, придерживающихся неопределенной стратегии, стратегии депонирования или сброса, не отмечалось. Однако субъекты, которые депонировали жидкость, в ГК имели лучший баланс Na, K, Mg, относительно других групп. Эти результаты доказывают, что способность соединительной ткани связывать эти ионы важна для регуляции электролитного баланса. Возможное объяснение кор-

реляции между водным и Na-балансом может опираться на представления о структуре аминогликанов в соединительной ткани, которые могут связывать катионы натрия, так же как и воду. Различия в стратегиях водно-электролитного баланса связаны не столько с состоянием системы регуляции, сколько являются отражением эффективности, с которой эта система действует. Способность к депонированию воды и электролитов, очевидно, является одним из путей, через которые влияние факторов окружающей среды на внутреннюю среду организма человека может быть смягчено. Стратегия адаптации водно-электролитного баланса у индивидуума не меняется, оставаясь присущей ему конституциональной характеристикой.

Нарушения метаболизма кальция уже давно известны в исследованиях с ПР и АНОГ. Ограничение двигательной активности ведет к увеличению выведения Ca с мочой, повышению риска образования почечных камней и костных переломов [86, 103, 104]. Длительная ГК приводит к кальциевому дисбалансу, к потере минерала организмом, величина которой зависит от длительности воздействия и степени ограничения двигательной активности (рис. 4). В одном из исследований с иммобилизацией нижних частей тела за 7-недельный период потери кальция достигли 9–24 г [75]. Не столь строгая гипокинезия провоцирует меньшие потери кальция — от 133 мг/сут за 15-дневный период до 400 мг/сут за 63-дневный эксперимент [6]. В 30–36-недельном эксперименте с гипокинезией кальциевый дисбаланс достигал 200–300 мг/сут [67]. Сообща-

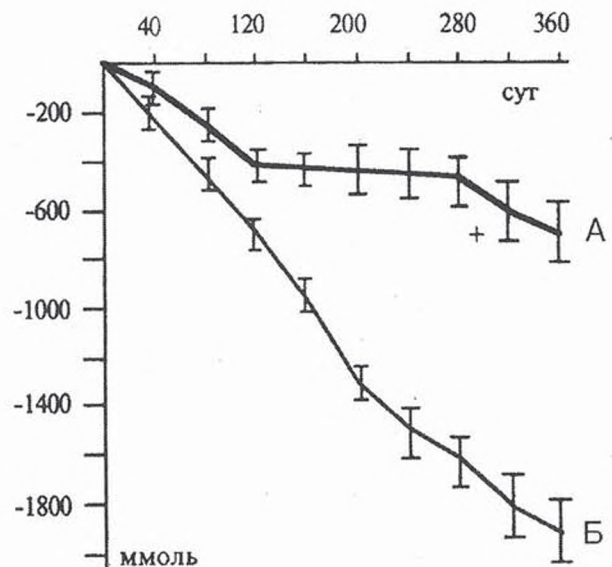


Рис. 4. Динамика потерь кальция организмом обследуемых при 370-й суточной АНОГ.

А — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 20-х суток АНОГ; Б — группа обследуемых, начавших физические тренировки с 120-х суток АНОГ.

лось, что в АНОГ максимальное выделение Са почками наблюдалось после 5-й недели и скорость потери Са организмом, примерно, составляла 0,5% в месяц [15, 95]. Уменьшение минеральной плотности костной ткани, в особенности в костях, несущих весовую нагрузку, являлось абсолютно предсказуемым последствием потерь Са организмом человека в ГК [37, 38, 76, 85, 87]. Скорость, с которой костная ткань восстанавливалась после ГК, может быть очень небольшой: после 30–36-недельных экспериментов плотность костной ткани вернулась к исходному уровню не ранее, чем через 6 мес [76]. Расстройство кальциевого метаболизма при АНОГ носит системный характер [11, 30, 32, 37] и может влиять на сократительную способность мышц (в том числе сердечной мышцы), развитие почечно-каменной болезни и другие патологические процессы [39, 41, 49, 70].

Концентрация Са в моче обычно превышала фон на 15–20% во все периоды измерения в АНОГ. В 182-суточной АНОГ среднее выведение Са с мочой было на 1,7 ммоль/сут выше, чем в начальный период, что привело к ренальным потерям минерала, на 250–400 ммоль большим, чем за 182 сут обычной двигательной активности. Экскретируемая доля Са (от потребленного) в АНОГ составила 30–39%, а в фоне — 18–24%. Исследование особенностей механизмов транспорта кальция в ГК выполнялось при помощи функциональной нагрузочной пробы с лактатом кальция (таблица). Было показано, что увеличение экскреции кальция в условиях ГК при пробе с его солью обусловлено как повышением фильтрационного заряда этого иона, так и более выраженным снижением его реабсорбции [15]. Кроме того, изучение реакции гормональных систем в ответ на введение соли кальция во время ГК позволило подтвердить адекватность и целесообразность гор-

монального ответа в этих условиях, развивающегося на фоне гиперкальциемии и измененного гормонального статуса и направленного на предотвращение чрезмерного повышения уровня кальция в крови.

Во время АНОГ кальций теряется неравномерно из различных костей скелета: имеются сообщения, что АНОГ не приводит к деминерализации позвоночника [47, 71], больше влияя на эпифизы и трабекулярные зоны, чем на диафизы и компактную кость. При этом ФУ и другие меры профилактики (например, бисфосфонаты) не отменяют развитие отрицательного баланса Са в АНОГ, лишь несколько уменьшая его темп.

В АНОГ реакция осморегуляции начинается в первые дни. В течение первого месяца осмоляльность мочи изменяется содружественно с изменением диуреза, т. е. если последний увеличивается, то осмотическая концентрация снижается, и наоборот. Однако, начиная со 2-го месяца ГК, осмоляльность мочи не изменяется, даже если развивается высокий диурез. В этот период экскреция осмотически активных веществ (ОАВ) выше, чем в фоне, но не различаются ни клиренс осмотически активных веществ, ни реабсорбция осмотически свободной воды [95]. В другом исследовании, между 73-м и 78-м днем АНОГ, концентрация ОАВ в моче была снижена в обеих группах, как в тренировавшейся, так и в не тренировавшейся [60]. В первый день после окончания продолжительной АНОГ, особенно в течение первых часов — у большинства добровольцев наблюдалось снижение скорости выведения жидкости по сравнению с фоном или последними сутками АНОГ. Осмоляльность мочи, тем не менее, не изменялась по отношению к фону или последним неделям АНОГ. Скорость выведения электролитов и реабсорбция осмотически свобод-

ной воды, однако, была ниже, чем в фоне. Исследование концентрационной способности почек при использовании пробы с водной депривацией показало, что у здоровых лиц во время данной пробы, выполняемой при обычной двигательной активности, осмотическая концентрация мочи изменяется в пределах от 900 до 1100 мосм/кг H₂O [10, 36, 52, 53]. В длительных АНОГ, в течение 1–2 мес процессы концентрирования мочи не менялись. Через 3 мес водная депривация приводила к достоверному повышению диуреза у

Максимальная скорость экскреции кальция и концентрация гормонов в крови ($\bar{X} \pm m$) до (I) и через 2 ч (II) после нагрузки лактатом кальция при 182-суточном постельном режиме, n=6 (по О.Г.Газенко и соавт. [15])

Период, сут	Время	Кальций, ммоль/мин	ПТГ, нг/мл	Кортизол, мкг/мл
Фоновый	I	3,8±0,7	0,38±0,06	142±11
	II	8,7±0,7**	0,26±0,4*	159±8
Постельный режим, 82-е сутки	I	4,4±0,4	1,06±0,15	190±18
	II	12,5±0,8**	0,58±0,12**	231±1,9*
Постельный режим, 166-е сутки	I	3,7±0,8	1,08±0,8	104±14
	II	11,2±1,7**	0,56±0,1**	152±11

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (достоверность отличий II по отношению к I рассчитана методом попарно связанных компонентов).

всех субъектов, по сравнению с пробой, проведенной до ГК. Концентрация мочевины не изменялась, но скорость экскреции была выше из-за повышения диуреза, а осмоляльность мочи была ниже. Этот характер реакции на водную депривацию сохранялся до 6 мес АНОГ [95].

Способность почек к разведению изучали при выполнении пробы с водной нагрузкой (ВН). Во время ГК ни концентрация ОАВ в моче, ни клиренс ОАВ и осмотически свободной воды, ни скорость выведения жидкости — не изменялись. Однако в течение первых 2 мес ГК суммарное выведение К и Са на ВН было больше, чем в фоне. Во время развития максимального диуреза выводилось меньше Na и больше К. По-видимому, способность почек к максимальному разведению мочи во время АНОГ сохраняется, но уменьшается в периоде восстановления.

Как уже отмечалось, условия длительного ограничения двигательной активности даже у здоровых лиц молодого возраста приводят к стойким изменениям состава отделяемой мочи, что сопровождается застойными явлениями в мочевыводящих путях, изменениями гормонального статуса. Эти явления служат достаточными предпосылками для провокации развития мочекаменной болезни. Действительно, исследования, выполненные во время космических полетов, убедительно показали (рис. 5), что даже при кратковременном пребывании в невесомости в моче увеличивается концентрация оксалатов кальция [104], что повышает риск развития мочекаменной болезни. Кроме того, достаточно важными с клинической точки зрения представ-

ляются результаты, показывающие, что и после окончания периода ГК этот риск сохраняется еще, как минимум, в течение 2 нед.

Для понимания тенденций изменений водно-солевого обмена (ВСО) в гипокинезии достаточно важным представляется изучение механизмов гормональной регуляции, сопровождающих длительное пребывание здорового человека в этих условиях. Острое возрастание объема внутрисосудистой жидкости, а также перемещение жидких сред в краниальном направлении воспринимаются объемными рецепторами сердца, что рефлекторно приводит к снижению продукции вазоконстрикторных гормонов (вазопрессина, ренина, ангиотензина II), а также альдостерона и, как следствие этого, к увеличению экскреции почками жидкости, натрия и хлора. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению объема плазмы. Возможно, происходящие гормональные изменения, возникающие при перераспределении жидких сред организма, запускаются и с других рецепторных областей [73, 74].

Возникающее в ГК возрастание выведения жидкости и натрия является следствием не только изменения активности гормонов, регулирующих объем внутрисосудистой жидкости, но и особенностей почечного кровообращения. Отмеченное в острый период адаптации к невесомости увеличение ударного выброса сердца [3] может приводить к раздражению рецепторного аппарата кардиоренального рефлекса в каротидном синусе, следствием чего являлось возрастание кровотока в почке, что регистрировалось как в ГК [13, 14, 17], так и в иммерсии [2, 81]. Эти явления были кратковременными, и уже на 2-е сутки воздействия кровоток практически не отличался от исходного. Необходимо подчеркнуть, что скорость клубочковой фильтрации не увеличивалась и возрастания диуреза не отмечалось, если у здоровых обследуемых перед ГК отмечались явления гипогидратации [18]. Несмотря на это, объем плазмы у них снижался, что могло быть обусловлено переходом части жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное [31, 40, 68].

Наряду с увеличением экскреции жидкости почками и особенностями обмена воды между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами, регуляция объема крови в ГК осуществляется также путем уменьшения водопотребления из-за снижения чувства жажды. В исследованиях роли центра жажды в регуляции объема крови важная роль отводится состоянию ренин-ангиотензиновой системы [54, 59]. Вероятно, снижение активности ренина в ГК могло быть одной из причин уменьшения водопотребления на фоне увеличения диуреза и, как следствие этого, отрицательного баланса воды. Не-

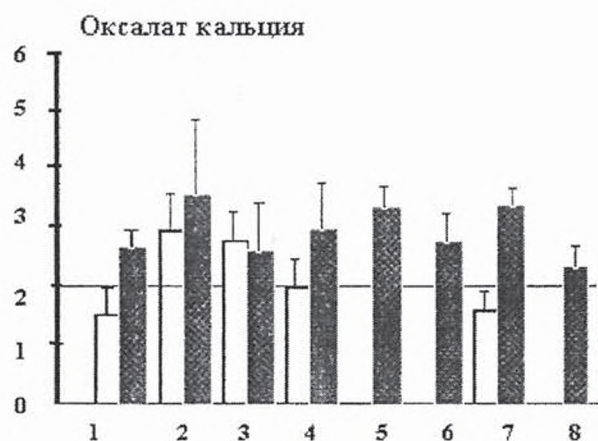


Рис. 5. Экскреция оксалатов с мочой до, во время и после космических полетов различной продолжительности ($\bar{X} \pm m$).

Светлые столбики — кратковременные полеты (до 15 сут); серые — продолжительные полеты (от 3 до 7 мес). Горизонтальная линия на графике — верхняя граница нормы. Цифры по оси абсцисс — сроки обследования космонавтов: 1 — до полета; 2 — в раннем и 3 — в позднем периодах космического полета; 4 — в первые послеполетные сутки; 5–8 — соответственно, на 2-, 7-, 10-е и 15-е сутки после завершения полета.

резко выраженное, но стабильное повышение концентрации альдостерона наблюдалось во время длительного пребывания в условиях ГК (рис. 6) и невесомости [19, 22, 55, 59]. Увеличение скорости выведения альдостерона, уменьшение выведения с мочой 11-дезоксикортикостерона, являющегося предшественником альдостерона, и увеличение в плазме крови базальной активности ренина, стимулирующего синтез альдостерона [22], подтверждало модификацию минералокортикоидной активности [46, 61].

Увеличение экскреции натрия, наблюдаемое в условиях невесомости и модельных экспериментах, может быть обусловлено также изменением активности натрийуретического пептида, секретируемого в предсердиях [80, 95, 101]. В экспериментальных условиях с моделированием эффектов невесомости максимальное увеличение натрийуретического пептида в плазме отмечали через 30 мин [98]. Увеличение его продукции, как и изменение концентрации простагландинов [4, 20], может быть одной из причин возрастания натрийуреза в начальные периоды.

Как уже отмечалось, в первые часы при переходе обследуемых в условиях ГК существенно возрастала скорость экскреции почками жидкости, натрия и осмотически активных веществ [1, 54, 66]. Осмотическая концентрация мочи снижалась, величина осмотического индекса при этом уменьшалась, в среднем, от $3,04 \pm 0,11$ до $2,21 \pm 0,09$ [18]. Одной из причин отмеченных в раннем периоде сдвигов было уменьшение продукции антидиуретического гормона — АДГ [20, 90], что приводило к снижению водопроницаемости конечных отделов почечных канальцев. Однако уменьшение секреции АДГ — не единственная причина полиурии в этих условиях, о чем свидетельствует отсутствие эффекта при введении питуитрина «Р» и адиурекрина в первые сутки постельного режима и иммерсии [29, 88]. Длительное наблюдение за уровнем АДГ во время ГК показало, что, как правило, наблюдается повышение его уровня (рис. 7).

Важную роль в изменении осморегулирующей функции почек в ГК может играть состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон. Снижение активности ренина в плазме крови было более кратковременным, чем изменения уровня альдостерона [15, 45, 46, 54]. Уменьшение активности ренина и образование ангиотензина могло само по себе приводить к снижению реабсорбции натрия в канальцах почек, в том числе и в восходящем отделе петли Генле, вследствие непосредственного их влияния на тубулярный транспорт электролитов. Это, в свою очередь, препятствует накоплению осмотически активных веществ и уменьшению ги-

пертоничности в мозговом слое почки, что является важнейшим условием осмотического концентрирования мочи [26, 42, 44]. Снижению медуллярного концентрационного градиента в условиях антиортостаза могло также способствовать отмеченное ускорение почечного плазмотока и перитубулярного кровотока [17].

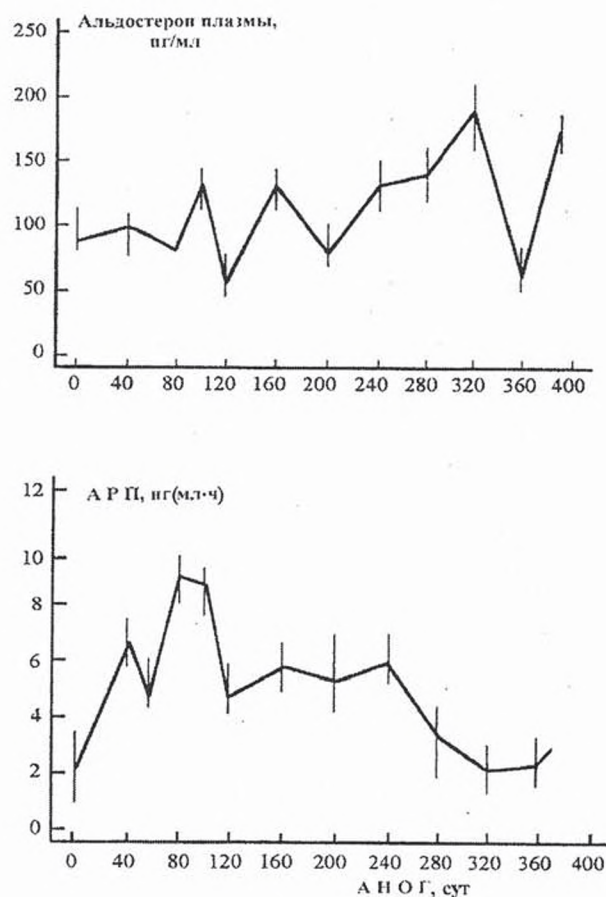


Рис. 6. Динамика концентрации альдостерона и активности ренина плазмы (АРП) в 370-е сутки АНОГ ($\bar{X} \pm m$).

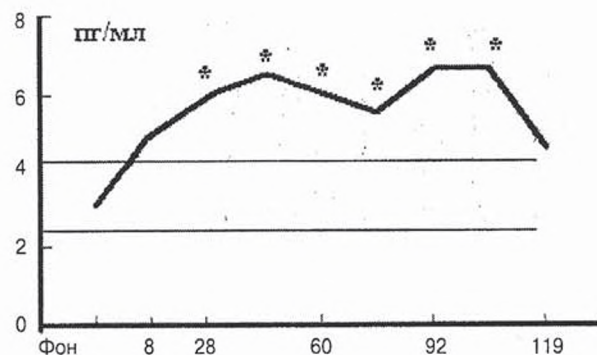


Рис. 7. Изменения концентрации АДГ в крови во время 120-х суток АНОГ.

* — $p < 0,05$ по сравнению с фоном. Две горизонтальные линии на графике — границы нормы. По оси абсцисс — сроки обследования АНОГ (сут).

Для определения чувствительности почек к АДГ в условиях гипокинезии использовалась проба с введением синтетического аналога АДГ — ДДАВП (1-дезамино-8-D-аргинин вазо-прессина), не обладающего побочными свойствами. Препарат в терапевтической дозе вводили здоровым молодым мужчинам как на фоне нагрузки, так и обычного водопотребления, до гипокинезии, на 75-, 100-е и 300-е сутки АНОГ [100]. В обоих случаях обнаружено существенное (на 30%) снижение максимальной осмоляльности мочи по сравнению с обычными условиями. По-видимому, одной из причин изменения реакции почки на препарат АДГ во время ГК могла служить модификация фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Действительно, в последние годы выявлены отклонения фармакокинетики и фармакодинамики ряда лекарственных средств и в том числе диуретиков при ГК [46]. Проведенное исследование с пероральным приемом петлевого диуретика фуросемида и комплексного препарата фурезис-комполитум (в его состав входят 40 мг фуросемида и 50 мг триамтерена) показало, что пребывание здоровых обследуемых в условиях ГК вызывает изменение фармакокинетики и фармакодинамики фуросемида, но динамика его концентрации в плазме крови достоверно не различалась от таковой при приеме препарата при обычной двигательной активности: максимальная концентрация препарата в крови наблюдалась через $1,3 \pm 0,2$ ч и составляла после приема 40 мг 977 ± 151 нг/мл. Период элиминации препарата составлял $1,1 \pm 0,4$ ч, а общий клиренс — $24,7 \pm 2,8$ л/ч. Однако прием фуросемида на фоне ГК вызывал потенцирование салуретического и мочегонного действия фуросемида: в еще большей степени возрастали скорости выведения натрия и хлора, клиренс натрия увеличивался до $4,5 \pm 0,5$ мл/мин, а экскретируемая фракция — до $3,4 \pm 0,3\%$. Поэтому при использовании одних и тех же доз диуретиков во время ГК следует ожидать более выраженный гипогидратирующий эффект. Кроме того, показано, что в ГК биодоступность фуросемида снижалась, а его элиминация из организма ускорялась, если препарат использовался в составе композиции «Фурезис-комполитум».

Сразу после завершения космических полетов и модельных экспериментов наблюдались даже более выраженные сдвиги осморегулирующей функции почек, чем во время воздействия специфических факторов микрогравитации. Как уже отмечалось, практически у всех космонавтов в первые сутки после полетов наблюдали уменьшение диуреза. В снижении выведения жидкости после полетов существенное значение могло играть увеличение продукции АДГ, отмеченное в полетах американских [92, 94] и

отечественных космонавтов. Учитывая, что основным физиологическим эффектом АДГ в почке является увеличение проницаемости стенки почечных канальцев и собирательных трубок для воды [16, 26, 42, 90], можно было ожидать увеличение в послеполетный период реабсорбции осмотически свободной воды. Однако после приземления у космонавтов было отмечено снижение величин как осмолярного очищения, так и реабсорбции осмотически свободной воды.

Снижение эффективности процесса осмотического концентрирования мочи могло быть обусловлено не дефицитом АДГ, а изменением реакции на него клеток нефрона и собирательных трубок либо иных элементов противоточно-множительного механизма [97]. Наиболее вероятными причинами этого явления могли быть сдвиги в электролитном обмене, в частности, изменения концентрации ионов в крови, а также гормональные перестройки.

Как показали проведенные исследования [83], снижение осмотического концентрирования мочи, наблюдаемое на 2–3-й месяц космических полетов и модельных исследований, действительно происходило после длительного (больше месяца) уменьшения в крови содержания калия и увеличения концентрации кальция. Гипокалиемия и гиперкальциемия могут приводить к снижению реабсорбции воды, ионов натрия и хлора. Повышенная концентрация кальция в крови влияет на активность аденилатциклазы, изменяет степень полимеризации кислых мукополисахаридов [27, 43, 90], от которых зависит скорость движения воды, в зависимости от осмотического градиента [16, 42]. Гиперкальциемия приводит к снижению концентрации натрия и мочевины в мозговом слое почки [77]. Аналогичный эффект вызывает и гипокалиемия, нарушающая функцию клеток почки и работу ионных насосов, что способствует уменьшению реабсорбции натрия [69]. Увеличение концентрации кальция в крови может приводить и к перераспределению внутрипочечного кровотока, вследствие вазодилатации прямых сосудов мозгового вещества [72], что способствует «вымыванию» осмотического градиента из-за возрастания экскреции мочевины и снижению реабсорбции осмотически свободной воды.

Нарушить концентрирующую функцию почек могло изменение содержания кортизола, адреналина и норадреналина в крови, наступающее во время и после воздействия ГК и полета [62, 92]. Катехоламины могут оказывать влияние на первый этап действия АДГ — активацию клеточного рецептора. Так, после полета у космонавтов экскреция адреналина возрастала по сравнению с исходным уровнем [23, 63, 91,

93], поэтому весьма возможно его концентрация была выше и в крови, омывающей почечные канальцы. Это могло сказываться на эффекте АДГ.

Изменения параметров суточных ритмов в системе водно-электролитного обмена регистрируются уже в первые сутки пребывания обследуемых в условиях, моделирующих микрогравитационные эффекты [84]. Показано также, что во время длительной ГК адаптивный потенциал организма человека реализуется через модификацию циркадианных ритмов активности регулирующих систем. Следствием этого является неоднаправленность изменений параметров циркадианных ритмов регуляторных систем и базальных уровней тех же показателей, выявленных в АНОГ [100]. Выявленные особенности изменений параметров циркадианных ритмов представляют практический интерес для исследователей механизмов регуляции, поскольку обосновывают необходимость учитывать несовпадение направленности и выраженности отклонений базальных уровней гормонов и модификации циркадианных ритмов. Исследование интимных механизмов адаптации гормональных систем к ГК (путем изучения циркадианных ритмов концентраций конечных и промежуточных продуктов биосинтеза стероидных гормонов) показали, что данные условия влияют на структуру стероидогенеза. Так, на 75-е сутки АНОГ не отмечалось усиления синтеза ни одного промежуточного или конечного продукта стероидогенеза. Напротив, превращения прегненолона и тестостерона происходили со сниженной скоростью, что приводило к увеличению (вследствие накопления) среднесуточного уровня этих стероидов в крови. Соотношение вклада надпочечников и гонад в образование пула молекул тестостерона в крови изменилось по отношению к фону с увеличением доли гормона надпочечникового происхождения и, соответственно, снижением — гонадального. Если обследуемые во время ГК применяли ФУ, у них в большей степени ослаблялись биосинтетические цепи, ведущие к тестостерону и кортизолу, а если соблюдали строгий постельный режим — более выражено снижались скорости реакций в цепи, ведущей к альдостерону.

Таким образом, продолжительное пребывание даже здоровых обследуемых молодого и среднего возраста в условиях гипокинезии (на постельном режиме) вызывает разнообразные изменения водно-электролитного обмена и механизмов его регуляции: изменяется концентрационная способность почек, реакция на препараты антидиуретического гормона и функциональные нагрузочные солевые пробы, развивается отрицательный баланс калия и

кальция, величина которого зависит от продолжительности пребывания в ГК. Измененный состав отделяемой мочи предрасполагает к образованию мочевых конкрементов. Следует учитывать, что в этих условиях модифицируются циркадианные ритмы активности систем, регулирующих водно-солевой обмен, что приводит к несовпадению направленности и выраженности отклонений базальных уровней гормонов и показателей их среднесуточной концентрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Александрова Е.А. Влияние периодического воздействия перегрузок +Gz и иммерсии на функцию почек человека // Актуальные проблемы косм. биол. и авиакосм. мед.—М.: 1997.—Т. 1.—С. 99–101.
2. Александрова Е.А., Гоголев К.И., Шульженко Е.Б. Сравнительная оценка изменений в организме человека при антиортостатической гипокинезии и иммерсии // Физиол. человека.—1980.—Т. 6, № 6.—С. 978–983.
3. Атьков О.Ю., Бедненко А.С. Гипокинезия, невесомость: Клинические и физиологические аспекты.—М.: Наука, 1989.—304 с.
4. Афонин Б.В., Григорьев А.И., Павлова Э.А. Влияние кратковременных космических полетов на активность системы ренин-ангиотензин-альдостерон, концентрацию циклических нуклеотидов и простагландинов крови // Космич. биол. и авиакосм. мед.—1986.—Т. 20, № 5.—С. 27–30.
5. Балаховский И.С., Васильев П.В., Касьян И.И. и др. Результаты физиолого-биохимического обследования членов экипажа космического корабля «Восход» // Изд. АН СССР, серия «Биология».—1966.—№ 2.—С. 212–220.
6. Бирюков Е.Н. Изменение минеральной насыщенности костной ткани и кальциевого баланса в условиях экспериментальной гипокинезии и космического полета: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М.: ИМБП, 1968.—15 с.
7. Бирюков Е.Н., Чазов С.В., Какурин Л.И. и др. Изменения водно-электролитного обмена во время 62-суточного постельного режима // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1967.—Т. 1, № 2.—С. 74–79.
8. Будник И.М. и Камфорина С.А. Выведение мочевины с мочой во время продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1973.—Т. 7.—С. 60–64.
9. Васильев П.В., Воскресенский А.Д., Дорошев В.Г. и др. Изменения минутного объема кровообращения и ортостатическая устойчивость космонавтов // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1983.—Т. 17, № 5.—С. 25–27.
10. Вихерт М.И. Изменения функции почки при патологических состояниях.—М.: Медицина, 1992.—110 с.
11. Воложин А.И. Механизмы расстройства кальциевого метаболизма в костной ткани во время продолжительной гипокинезии: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—М., 1977.—34 с.
12. Вязитский П.О., Печеневский А.В. и Коротков Д.И. Влияние гиподинамии на азотистый баланс и глюкокортикоидную активность надпочечников // Воен. мед. журн.—1972.—Т. 8.—С. 59–60.
13. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Медицинские исследования по программе длительных пилотируемых полетов на орбитальном комплексе «Салют-7»–«Союз-Т» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1990.—Т. 24.—С. 9–15.
14. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Егоров А.Д. Реакции организма человека на условия космического полета // Фи-

зиологические проблемы космических полетов / О.Г.Газенко, И.И.Касьян.—М.: Медицина, 1990.—С. 155–160.

15. Газенко О.Г., Григорьев А.И., Наточин Ю.В. Водно-солевой гомеостаз и космический полет // Проблемы космической биологии.—М.: Наука, 1986.—240 с.

16. Гинецинский А.Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия.—М.-Л., 1963.—427 с.

17. Григорьев А.И. Влияние условий космического полета и длительной гипокинезии на деятельность почек человека // Физиол. журн. СССР.—1972.—Т. 78, № 6.—С. 7.

18. Григорьев А.И. Осморегулирующая функция почек при иммерсии // Физиол. журн. СССР.—1978.—Т. 4, № 3.—С. 389–397.

19. Григорьев А.И., Дорохова Б.Р., Носков В.Б. и др. Водно-солевой гомеостаз и его регуляция // Физиол. проблемы невесомости / О.Г.Газенко.—М.: Медицина, 1990.—С. 123–136.

20. Григорьев А.И., Дорохова Б.Р., Семенов В.Ю. и др. Водно-солевой обмен и функция почек. Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе «Салют-6»–«Союз».—М.: Наука, 1986.—С. 328–334.

21. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Феноменология и механизмы изменений основных функций организма человека в микрогравитации // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 23.—С. 4–7.

22. Григорьев А.И., Носков В.Б., Атьков О.Ю. и др. Водно-электролитный гомеостаз и его гормональная регуляция в 237-дневном космическом полете // Космич. биол. и авиакосм. мед.—1991.—Т. 25, № 2.—С. 15–21.

23. Давыдова Н.А., Кветнянский Р., Ушаков А.С. Характеристика реакций симпатно-адреналовой системы у космонавтов во время продолжительных полетов на «Салют-7» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 4.—С. 14–20.

24. Егоров Ф.Д., Ицеховский О.Г. Исследование сердечно-сосудистой системы в длительных космических полетах // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1983.—Т. 17, № 5.—С. 4–6.

25. Егоров А.Д., Баевский Р.М., Ицеховский О.Г. Предварительные результаты исследований сердечно-сосудистой системы у членов второй экспедиции на орбитальной станции «Мир» // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 22, № 6.—С. 51–58.

26. Иванова С.М., Наточин Ю.В. Вазопрессин и механизмы его антидиуретического действия // Физиол. журн. СССР.—1987.—Т. 73, № 10.—С. 1403–1416.

27. Иванова С.М., Наточин Ю.В. Угнетение кальцием действия антидиуретического гормона и гиалуронидазы на осмотическую проницаемость мочевого пузыря лягушки // Докл. АН СССР.—1968.—Т. 178, № 3.—С. 489–491.

28. Казакова Р.Г., Катунцев В.П. Состояние центральной и общей гемодинамики у здорового человека в условиях моделированной невесомости // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1990.—Т. 24, № 1.—С. 15–17.

29. Какурин Л.И., Григорьев А.И., Козыревская Г.И. Некоторые результаты коррекции водно-солевого обмена и функции почек человека при постельном режиме // XXIV Межд. конгр. по астронавтике: Тез. докл.—ВИНИТИ, 1973.—С. 199–200.

30. Какурин Л.И. Влияние продолжительной мышечной гиподинамии на организм человека во время гипокинезии космического полета // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1968.—Т. 2, № 2.—С. 59–63.

31. Киселев Р.К., Дженжера Л.Ю. Изменение водных секторов организма человека в условиях длительной АНОГ //

Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. XI Всес. конф.—М.: Калуга, 1990.—С. 83–84.

32. Коваленко Е.А. Патфизиология продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1976.—Т. 10, № 1.—С. 3–15.

33. Коваленко Е.А., Касьян И.И. К проблеме патогенеза невесомости // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 3.—С. 9–18.

34. Козыревская Г.И. Влияние экспериментального ограничения мышечной деятельности и условий космического полета на водно-солевой обмен человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—М.: ИМБП, 1970.—19 с.

35. Козыревская Г.И., Григорьев А.И. Роль почек в поддержании водно-солевого обмена здорового человека // Физиол. человека.—1975.—Т. 1, № 5.—С. 891–895.

36. Кравчинский В.Д. Физиология водно-электролитного обмена.—Л.: Медгиз, 1963.—311 с.

37. Красных И.Г. Влияние микрогравитации на минеральный обмен костной ткани // Невесомость: биомедицинские исследования / В.В.Парин, О.Г.Газенко.—М.: Медицина, 1974.—С. 187–192.

38. Красных И.Г. Минеральный обмен и метаболизм костной ткани во время продолжительной гипокинезии // Проблемы косм. биол.—1969.—Т. 13.—С. 93–99.

39. Крупина Т.Н., Федоров Б.М., Беневоленская Т.В. и др. Изменения функций сердца во время продолжительной иммобилизации // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1971.—Т. 5, № 2.—С. 76–81.

40. Лобачик В.И., Жидков В.В., Абросимов С.В. Состояние жидкостных фаз тела в динамике 120-суточной антиортостатической гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1989.—Т. 23, № 5.—С. 57–61.

41. Мейерсон Ф.З., Кошейко В.И., Триханайева А.М. и др. Влияние гипокинезии на сократительную способность сердечной мышцы // Кардиология.—1979.—Т. 19, № 2.—С. 71–76.

42. Наточин Ю.В. Антидиуретический гормон и почки // Физиология почки.—Л.: Наука, 1972.—С. 206–220.

43. Наточин Ю.В. Ионорегулирующая функция почки.—Л.: Наука, 1976.—268 с.

44. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.—Л.: Медицина, 1982.—208 с.

45. Носков В.Б., Афонин Б.В., Лебедев В.И. и др. Водно-солевой обмен и его гормональная регуляция в условиях длительного космического полета // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VIII Всес. конф.—М.: Наука, 1986.—С. 354–355.

46. Носков В.Б. Механизмы волюморегуляции и коррекция гидратационного статуса у человека при действии факторов космического полета: Автореф.: дис. ... докт. мед. наук.—М.: ИМБП, 1999.—50 с.

47. Оганов В.С., Рахманов В.С., Моруков Б.В. и др. Использование неинвазивных методов исследования состояния костной ткани в условиях продолжительной гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1988.—Т. 22, № 1.—С. 30–33.

48. Пак З.П., Козыревская Г.И., Колоскова И.С. и др. Особенности водно-солевого обмена в условиях 120-суточной гипокинезии // Косм. биол.—1973.—Т. 6, № 4.—С. 56–59.

49. Панферова Н.Е. Функция кардиоваскулярной системы человека во время длительной гипокинезии: Автореф.: дис. ... докт. мед. наук.—М.: ИМБП, 1973.—20 с.

50. Парин В.В., Баевский Р.М., Волков Ю.Н. и др. Космическая кардиология.—Л.: Медицина, 1967.—206 с.

51. Попов И.Г. и Радченко Н.Д. Влияние питания на азотистый обмен во время гипокинезии // Косм. биол. мед.: III Всес. конф.—Ташкент, 1969.—С. 87–88.
52. Ратнер М.Я. Диагностика почечных функций. Много-томное руководство по внутренним болезням / Е.М.Тарев.—М.: Медгиз, 1963.—Т. 9.
53. Ратнер М.Я. Количественные характеристики экскреторной функции почки // Основы нефрологии.—Т. 1.—М., 1972.—С. 111–134.
54. Семенов В.Ю. Влияние факторов космического полета (моделированного антиортостатической гипокинезией и иммерсией) на гормональную регуляцию водно-солевого обмена человека // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1985.—Т. 19, № 1.—С. 6–8.
55. Семенов В.Ю. Гормональная регуляция экскреции электролитов у человека при изменении центрального объема крови // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VII Всес. конф.—М.: Калуга, 1982, ч. 1.—С. 59–60.
56. Серегин М.О., Попов И.Г., Горячева О.А. и др. Питание и обмен веществ во время продолжительной гипокинезии // Проблемы косм. биол.: Длительное ограничение двигательной активности и ее влияние на организм человека / А.М.Генин.—М.: Наука, 1969.—Т. 13.—С. 78–93.
57. Смирнова Т.М. Изменения водно-солевого обмена во время 370-суточной антиортостатической гипокинезии // Косм. биол. и авиакосм. мед.: IX Всес. конф.—М., Калуга: Наука, 1990.—С. 178–179.
58. Смирнова Т.М., Козыревская Г.И., Лобачик В.И. и др. Индивидуальная вариабельность показателей водно-электролитного обмена во время 120-суточной антиортостатической гипокинезии и ее зависимость от средств профилактики // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1986.—Т. 20, № 6.—С. 21–24.
59. Суханов Ю.В., Козыревская Г.И., Дорохова Б.Р. Состояние антидиуретической системы во время антиортостатической гипокинезии // XVI Совещ. и симп. постоянно действующей рабочей группы соцстран по косм. биологии и медицине.—Кечкемет, 1983.—С. 102–103.
60. Суханов Ю.В., Ларина И.М., Смирнова Т.М., Арзамасов Г.С. Суточная динамика гормональной регуляции водно-солевого обмена у человека при длительной гипокинезии // Физиол. человека.—1991.—Т. 17, № 2.—С. 93–98.
61. Тигранян Р.А. Метаболические аспекты проблемы стресса в космическом полете.—М.: Наука, 1985.—222 с.
62. Тигранян Р.А., Белякова М.И., Давыдова Н.А. Состояние процессов метаболизма в условиях ограничения двигательной активности // Косм. биол. и авиакосм. мед.: V Всес. конф.—М., Калуга: Наука, 1975.—Т. 2.—С. 187–190.
63. Тигранян Р.А., Калита Н.Ф., Павлова Э.А. и др. Гормональный статус космонавтов после полета на орбитальной станции «Салют-6» // Косм. биол. и авиакосм. мед.: Тез. докл. VI Всес. конф.—М., Калуга, 1979.—С. 28–29.
64. Федоров И.В., Черный А.В., Федоров А.И. Интенсивность белкового синтеза в тканях и деградации белка во время гипокинезии и повышенной мышечной активности // Физиол. журн. СССР.—1977.—Т. 63, № 8.—С. 1128–1133.
65. Шульженко Е.Б., Виль-Вильямс И.Ф. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения // Косм. биол. и авиакосм. мед.—1976.—Т. 10, № 2.—С. 82–84.
66. Шульженко Е.Б., Григорьев А.И., Носков В.Б. и др. Влияние продольных перегрузок на водно-солевой обмен и функцию почек в условиях иммерсии // Физиол. человека.—1980.—Т. 6, № 2.—С. 280–285.
67. Bayers J.H., Donaldson C.L., Hattner R.S. et al. The effects of long-term bed rest on mineral metabolism. Hypogravic and hypodynamic environments, French Lick, Indiana, July 16–18, 1989, NASA Ames Research Center, Moffett Field, CA, 1971.—P. 249–260.
68. Behn C., Gauer O.H., Kirsch K. et al. Effects of sustained intrathoracic vascular distention on body fluid distribution and renal excretion in man // Pflugers Arch.—1969.—Bd. 313, № 1.—S. 123–135.
69. Bennett C. Urine concentration and dilution in hypokalemic and hypercalcemic dogs // J. Clin. Invest.—1970.—Vol. 49, № 7.—P. 1447–1457.
70. Busby D.E. Urinary Calcium, Space Clinical Medicine: A Prospective on Medical Problems from the Hazards of Space Operations // Space Life Science.—1968.—Vol. 1, № 2/3.—P. 279–299.
71. Cann C.E. Studies of Bone-Mineral Loss and Recovery as a Result of Exposure to Flight and Weightlessness, // 12th Meeting of the US/USSR Joint Working Group on Space Biology and Medicine.—Washington DC, 1981.
72. Chomdej B., Bell P.D., Never L.G. Renal haemodynamic and autoregulatory responses to acute hypercalcemia // Amer. J. Physiol.—1977.—Vol. 232, № 6.—P. 490–496.
73. Convertino V.A., Benjamin B.A. et al. Role of cardiac volume receptors in the control of ADH release during acute simulated weightlessness in man // Physiologist.—1984.—Vol. 27, № 6.—P. S51–S52.
74. Cornish K.G., Gilmor T.P. Increased left atrial pressure does not alter function in the conscious primate // Amer. J. Physiol.—1982.—Vol. 243, № 1.—P. R119–R124.
75. Deitrick J.E., Whedon G.D., Shorr E. Effects of Immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men // Amer. J. Med.—1948.—Vol. 4, № 1.—P. 3–36.
76. Donaldson G.L., Hulley S.B., Vogel J.M. Effect of prolonged bed rest on bone mineral // Metabolism.—1970.—Vol. 19.—P. 1071–1084.
77. Epshtein F.N., Whittam R. The mode of inhibition by calcium of cell-membrane adenosine-triphosphatase activity // Biochem. J.—1966.—Vol. 99, № 1.—P. 232–238.
78. Fischer C.L., Johnson P.C. et al. Red blood cell mass volume changes in manned space flight // J. Amer. Med. Assoc.—1967.—Vol. 200, № 7.—P. 579–583.
79. Fuller J.H., Bemauer E.M., Adams W.C. Renal function, water and electrolyte exchange during bed rest with daily exercise // Aerospace Medicine.—1970.—Vol. 41, № 1.—P. 60–72.
80. Goetz K.L. Renal natriuretic peptide (urodilatin ?) and atriopeptin: evolving concepts // Amer. J. Physiol.—1991.—Vol. 261.—P. F921–F932.
81. Graveline D.E., Jackson M.M. Diuresis associated with prolonged water immersion // J. Appl. Physiol.—1962.—Vol. 17, № 4.—P. 508–524.
82. Greenleaf D.E., Matter M. et al. Effects of hypohydration on work performance and tolerance to +Gz acceleration in man // Aerospace Med.—1966.—Vol. 37, № 1.—P. 34–39.
83. Grigoriev A.I. Ion-regulatory function of the human kidney in prolonged space flight // Acta Astronautica.—1981.—Vol. 8, № 9–10.—P. 987–993.
84. Grigoriev A.I., Wergmann H.M., Larina I.M. et al. Water immersion: analysis of diurnal rhythms of water and electrolyte excretion // Cosm. Biol. Aviacosm. Med.—1995.—Vol. 6.—P. 21–26.
85. Hantman D.A., Vogel J.M., Donaldson C.L. et al. Attempts to prevent disuse osteoporosis by treatment with calcitonin, longitudinal compression, and supplementary calcium and phosphate // J. Clin. Endocr.—1973.—Vol. 36, № 5.—P. 845–858.
86. Howard J. E., Parson W., Bingham R.S. Studies on patients' convalescence from fractures: The urinary excretion of

calcium and phosphorus // Johns Hopkins Hospital Bulletin.—1945.—Vol. 77.—P. 291–313.

87. Hulley S.B., Lochwood D.R., Donaldson C.L., Vogel J.M. Attempts to prevent bone mineral loss during prolonged bed rest // 20th International Congress on Aviation and Space Medicine, Nice, 1972.—P. 14.

88. Hunt N.C. Immersion diuresis // Aerospace med.—1967.—Vol. 38, № 2.—P. 176–180.

89. Hyatt K.H., Kamenetsky L.O., Smith W. Extravascular dehydration as an etiologic factor in post-recumbency orthostatism // Aerospace Medicine.—1969.—Vol. 40, № 6.—P. 644–650.

90. Ivanova L.N., Grigoriev A.I., Melidi N.N., Solenov E.I. Changes in kidney response to ADH under hypogravity: models and possible mechanisms // Physiologist.—1989.—Suppl., Vol. 32, № 1.—P. S16–S18.

91. Kvetnansky R., Noskov V.B. et al. Activity of the sympathoadrenal system in cosmonauts during short and long-term space flight // VIII IAA man in space symp., Tashkent, 1989, (IAA-T-20).

92. Leach C.S., Hulley S.B. et al. The effects of prolonged bedrest on adrenal function // Space Life Sci.—1973.—Vol. 4, № 3/4.—P. 415–423.

93. Leach C.S., Johnson P.S. et al. Metabolic and endocrine studies: The second manned Skylab mission // Aviat. Space and Environ. Med.—1976.—Vol. 47, № 4.—P. 402–410.

94. Leach C.S., Rambaut P.S. Biochemical responses of the Skylab crewman // The Proceedings of the Skylab Life Sciences Symposium, August 27–29.—1974.—Vol. 11.—P. 1–28.

95. Leach-Hantoon C.S., Grigoriev A.I., Natchin Yu.V. Fluid and electrolyte regulation in space flight // Science and technology series.—1989.—Vol. 94.—P. 81–124.

96. Lutwak L. Mineral electrolyte and nitrogen balance studies of «Gemini-7» 14-days orbital space flight // J. Clin. Endocrinology and Metabolism.—1969.—Vol. 29, № 5.—P. 564–567.

97. Natchin Yu.V., Kozirevskaya G.L., Grigoriev A.I. Study of water-salt metabolism and renal function in cosmonauts // Acta Astronautica.—1975.—Vol. 2.—P. 175–188.

98. Niwa Y., Miamaia N., Inoué I. et al. Fluid-electrolyte metabolism and related hormone responses during postural changes in humans // Environm. Med.—1988.—Vol. 32.—P. 31–35.

99. Saltin B., Blomqvist G., Mitchell J.H. Response to exercise after bed rest and after training // Circulation.—1968.—Vol. 38.—P. 1–78.

100. Sukhanov Y.V., Larina I.M., Orlov O.I. et al. Adaptive reactions of the water and salt balance and of the kidney function in restrictions of the locomotor activity // Klinische Medizin.—1989.—Bd. 44, № 20.—S. 1773–1775.

101. Vaitl D., Mittelstaedt H., Baisch F. Shift in blood-volume alters the perception of posture // Int. J. Psychophysiol.—1997.—Vol. 27.—P. 99–105.

102. Vogt F.B., Johnson P.C. Plasma volume and intracellular fluid volume associated with 10-day bed recumbency // Aerospace Medicine.—1967.—Vol. 38, № 1.—P. 21–25.

103. Whedon G.D., Deitrick J.E., Shorr E. Modification of the effects of immobilization on metabolic and physiologic functions of normal men by the use of an oscillating bed // Amer. J. Med.—1949.—Vol. 6.—P. 684–711.

104. Whitson P.A., Arzamazov G.S., Pak C.Y.C. et al. Renal stone risk assessment during space flight. IV American-Russian Scientific Symposium of MIR-NASA program. Huntsville, Alabama, USA, 1998.

Поступила в редакцию 11.03.2001 г.