

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –  
ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

*На правах рукописи*

**Русанов Василий Борисович**

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
В КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ И НАЗЕМНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ**

3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Научный консультант:  
академик РАН, доктор медицинских наук  
Орлов Олег Игоревич

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Влияние космического полета на сердечно-сосудистую систему человека .....	15
1.1.1 Перераспределение жидкости в организме как основной фактор влияния невесомости на сердечно-сосудистую систему .....	15
1.1.2 Барорефлекторные механизмы .....	16
1.1.3 Артериальное давление и сердечный выброс .....	17
1.1.4 Ремоделирование сердца .....	17
1.1.5 Структура и кровенаполнение сосудов .....	18
1.1.6. Ортостатическая неустойчивость.....	19
1.2 Маркеры регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза в космическом полете .....	21
1.2.1 Вариабельность сердечного ритма .....	21
1.2.2 Протеом биологических жидкостей .....	27
1.3 Адаптационные реакции регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы в условиях космического полета .....	30
1.3.1 Значение вегетативной регуляция сердечно-сосудистой системы в поддержании гомеостаза в космическом полете.....	30
1.3.2 Риски нарушения сердечного ритма в космосе. Прогнозирование и вероятностный подход к оценке регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы.....	32
1.4 Моделирование эффектов космического полета на регуляторные механизмы сердечно-сосудистой системы в наземных экспериментах .....	34
1.4.1 Гравитация, невесомость, микрогравитация .....	34
1.4.2 Наземные модели и аналоги невесомости .....	35
1.4.3 «Сухая» иммерсия и антиортостатическая гипокинезия как наземные аналоги невесомости для сердечно-сосудистой системы.....	36
1.5 Выводы по главе 1 .....	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	46
2.1 Общие принципы организации исследования.....	46
2.2 Объем исследований .....	46
2.3 Экспериментальные условия .....	48
2.3.1 Исследования на Международной космической станции.....	48

2.3.1.1 Космический эксперимент «Космокард».....	48
2.3.1.2 Космический эксперимент «Пневмокард» .....	48
2.3.1.3 Космический эксперимент «Протеом мочи и крови».....	49
2.3.2 Наземные эксперименты с длительной изоляцией .....	49
2.3.2.1 Эксперимент длительностью 520 суток.....	50
2.3.2.2 Эксперимент длительностью 120 суток.....	50
2.3.3 Наземные эксперименты с «сухой» иммерсией.....	51
2.3.3.1 «Сухая» иммерсия с участием мужчин.....	51
2.3.3.2 «Сухая» иммерсия с участием женщин .....	52
2.4 Методы исследования.....	52
2.4.1 Анализ вариабельности сердечного ритма .....	52
2.4.2 Дисперсионное картирование электрокардиограммы.....	57
2.4.3 Оценка кровенаполнения и сосудистого тонуса .....	59
2.4.4 Анализ белкового состава мочи.....	60
2.4.5 Анализ белкового и биохимического состава образцов крови.....	60
2.4.6 Статистическая обработка результатов .....	62
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	64
3.1 Процессы адаптации к условиям невесомости в системе вегетативной регуляции.....	64
3.1.1 Функциональные резервы регуляторных механизмов на разных этапах космического полета .....	64
3.1.2 Особенности адаптационных реакций космонавтов в зависимости от модулирующих вегетативных влияний .....	78
3.1.3 Изменения протеома биологических жидкостей космонавтов, связанные с вегетативной регуляцией сердечного ритма .....	92
3.1.4 Последовательность включения в процессы реадaptации сердечно-сосудистой системы контуров ее регуляторных механизмов у космонавтов на первые и седьмые сутки после космического полета.....	104
3.2 Адаптационные процессы в миокарде и их связь с механизмами вегетативной регуляции в космическом полете .....	108
3.2.1 Особенности энерго-метаболических процессов в миокарде у космонавтов с различным преобладанием вегетативного регулирования .....	108
3.2.2 Адаптационные реакции регуляторных механизмов в повторных космических полетах ..	113
3.3 Функциональная реактивность сосудов в космическом полете и механизмы вегетативной регуляции, ассоциированные с ними .....	118

3.3.1 Зависимость функциональной реактивности сосудов от возраста и количества космических полетов .....	118
3.3.2 Потенциальные белковые маркеры, ассоциированные с функциональным состоянием сосудов .....	126
3.4 Регуляторные механизмы кровообращения в наземных экспериментах, моделирующих эффекты космического полета.....	135
3.4.1 Эксперимент с 520-суточной изоляцией.....	135
3.4.2 Эксперимент с мужской «сухой» иммерсией.....	142
3.4.3 Эксперимент с женской «сухой» иммерсией .....	147
3.4.4 Половые особенности регуляторных механизмов в условиях «сухой» иммерсии .....	152
3.5 Протеомно-функциональные корреляты в сердечно-сосудистой системе человека в наземных экспериментах, моделирующих эффекты космического полета .....	156
3.5.1 Связь компонента внеклеточного матрикса (коллагена COL6A1) с механизмами вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в моделируемых условиях длительной изоляции .....	156
3.5.2 Отражение физиологической регуляции сердечного ритма в протеоме мочи .....	163
3.5.3 Последовательность включения контуров регуляторных механизмов системы кровообращения в адаптационные процессы в условиях «сухой» иммерсии .....	167
3.5.4 Возрастные протеомные аспекты регуляции variability сердечного ритма .....	171
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	177
ВЫВОДЫ.....	186
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	188
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	191

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Начиная с первых пилотируемых полетов в космос особый интерес исследователей был связан с влиянием космического полета (КП) на сердечно-сосудистую систему (ССС) – основную физиологическую систему для поддержания жизни организма, поскольку кровообращение входит в структуру любой функциональной системы и является звеном интегративных функций, как высших, так и соматических. Например, когнитивных функций, ортостатической и вестибуловегетативной устойчивости, физической работоспособности, терморегуляции. В целях обеспечения этой главной функции эволюция снабдила СССР адаптационными механизмами срочного и долговременного характера. В настоящее время общепринятым положением является тот факт, что изменения именно в этой системе лимитируют общий процесс адаптации и определяют проблемы, связанные с пребыванием человека в условиях невесомости, а также процессы реадаптации после его возвращения на Землю.

Очевидно, что механизмы поддержания адекватного функционирования СССР в КП исключительно сложны и включают в себя разнообразные компенсаторно-приспособительные реакции, которые модифицируют активность кровообращения применительно к меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Именно этим обусловлено отсутствие на сегодняшний день четкого понимания того, каким образом система регуляции поддерживает функциональные резервы СССР.

Невесомость, являясь главным этиологическим фактором физиологических изменений, вызывает адаптационные изменения регуляторных механизмов, задачей которых является поддержание динамического равновесия организма в КП. С позиции общей теории адаптации [79] активность регуляторных механизмов СССР направлена на создание динамического равновесия организма с измененными условиями среды за счет активации уже сложившихся функциональных связей или создания новых, что приводит к установлению нового уровня функционирования с поддержанием гомеостаза [45].

При осуществлении КП физиологическая адаптация, вызванная изменением гравитации, имеет различную «биосоциальную плату» [1], обусловленную активностью вегетативной нервной системы (ВНС) [103].

В условиях КП резко меняется функционирование СССР, связанное с рабочими нагрузками за счет изменения запросов к ней со стороны других физиологических систем [288], поэтому возможное ухудшение ее состояния может быть обнаружено по изменениям механизмов вегетативной регуляции [26].

Белки не только непосредственно участвуют во всех адаптационных реакциях организма, но и являются их непосредственным объектом [79]. Однако взаимосвязь нервного и метаболического звеньев регуляции сердечно-сосудистого гомеостаза, отражающая стратегии компенсаторно-приспособительных реакций в КП, исследована недостаточно.

Вместе с тем количественные изменения содержания белков и их молекулярные взаимодействия определяют адаптационные возможности организма в условиях невесомости [106, 108]. На сегодняшний день можно говорить о том, что физиологическая адаптация к КП – это «синдром» с неизвестной молекулярной этиологией. В связи с чем абсолютно актуальным является определение целевых белков, ответственных за процессы адаптации к комбинаторному воздействию КП на организм космонавта.

Поскольку взаимодействие условий окружающей среды физической природы, особенно гравитации, является сложноорганизованным по отношению к воздействию на физиологию человека, использование интегративных подходов, реализуемых в ОМИК-технологиях, в сочетании с биоинформатическим анализом данных имеет особенно важное значение.

Очевидно, интегративный подход, объединяющий данные о функциональном состоянии ССС с протеомными данными, может быть использован для ОМИК-фенотипических связей в этой физиологической системе с целью выявления характеристик ее регуляторных механизмов [626].

Разработка и применение подходов системной биологии для исследования процессов ССС является активно развивающейся областью исследований [265, 460, 563]. Понимание молекулярных механизмов регуляции физиологических процессов при действии эффектов невесомости позволит выявить ключевые молекулярные факторы, лежащие в основе проблем со здоровьем в КП, усовершенствовать применение диагностических маркеров, что могло бы привести к попытке количественной оценки рисков и подходов к гигиене труда космонавтов и развитию мер профилактики.

Все вышесказанное определяет актуальность исследования адаптационных возможностей регуляторных механизмов ССС для будущих КП большей продолжительности, в том числе планируемых полетов за пределы низкой околоземной орбиты (НОО). В настоящее время это возможно выполнить в наземных экспериментах и путем экстраполяции имеющихся данных о функциональном состоянии ССС космонавтов во время КП на НОО. Для понимания воздействия факторов дальнего космоса на механизмы регуляции кровообращения человека необходимо заложить основу для более поздних сравнений с результатами исследований у космонавтов во время длительных КП. Решение этих вопросов позволит предложить меры профилактики возможных рисков в ССС.

### Степень разработанности темы исследования

Начиная с ранних исследований функций ССС в КП было отмечено острое и хроническое воздействие невесомости на регуляторные механизмы кровообращения, сердце и сосуды, определяющее качество приспособительных реакций [45, 49, 103]. Эти эффекты связаны со снижением объемов циркулирующей крови, падением диастолического артериального давления, уменьшением размеров левого желудочка и ортостатической непереносимостью после полета [42, 152].

Физиологические процессы человека адаптированы для условий земной гравитации [33], поскольку организм и его гомеостатические механизмы развивались, чтобы функционировать под постоянным вертикально направленным ускорением массы тела  $9,81 \text{ м/с}^2$ , что соответствует  $1g$ . Сердце и сосуды наиболее оптимально функционируют в гравитационном поле Земли, и, таким образом, от силы тяжести зависят нормальные физиологические процессы кровообращения [198, 347].

Эволюционно, при переходе к прямохождению, у организма сформировалась первичная и вторичная гравичувствительность [358]. Прямой первичной гравичувствительностью обладает внеклеточный матрикс (ВКМ), который способен напрямую в цитоскелет передавать напряжение своих волокон [466, 582]. Механизмы для приспособления ССС к изменению положения тела в гравитационном поле связаны как с первичной, так и вторичной гравичувствительностью [634] и это характеризует ее уникальность в плане реакций на невесомость.

Эндотелий, выстилающий кровеносные сосуды, способен воспринимать силовые линии гравитационного поля и подвержен сдвиговому напряжению при действии гемодинамических сил. Он чувствителен к изменению кровотока, а под действием внутрисосудистого давления циклически деформируется и изменяет собственную морфологию и функции за счет модификации экспрессии генов [151]. Кроме того, еще одним направлением прямой механотрансдукции может быть опосредованное тромбоспондином-1 взаимодействие матричных структур и гладкомышечных клеток сосудистой стенки [256].

Адаптационные паттерны регуляторных процессов ССС к условиям невесомости абсолютно уникальны, как уникальна для организма человека и сама среда с отсутствием гравитации. Исследования эффектов КП продолжительностью до шести месяцев на околоземной орбите Международной космической станции (МКС) продемонстрировали пластичность регуляторных механизмов ССС и способность к адаптации [24, 26, 167, 172, 356, 494, 495]. В то же время данные о влиянии более длительных КП не так однозначны [166, 264, 306], а планируемые полеты за пределы низкой околоземной орбиты (НОО) еще более актуализируют проблему. Длительное совместное воздействие факторов КП (невесомости, радиации и

гипомагнитных условий), которое усилится в дальнем космосе, способно оказывать негативное влияние на систему кровообращения и механизмы ее регуляции [31, 138, 139, 275, 458, 510, 573].

Немаловажным аспектом рассматриваемой проблемы является сложность организации и проведения исследований в невесомости, а также ограниченность экспериментальных возможностей в реальном КП и их высокая стоимость. Эти вопросы позволяют решить наземные эксперименты, необходимость проведения которых возникла еще до начала космической эры.

Исследования эффектов невесомости в биологических науках оправданы не только необходимостью понимания физиологических и психологических реакций на КП, но и ожиданием новых знаний, которые могут быть использованы в отраслях земной науки [341, 335].

Протеомный анализ, проводимый в образцах различных жидкостей организма, относится к систематической крупномасштабной идентификации и количественному определению белков. Сравнительный анализ различных экспосом окружающей среды может идентифицировать изменения в дифференциальной экспрессии белков и способен выявлять новые физиологические пути адаптации [74].

### **Цель исследования**

Экспериментально-теоретическое обоснование роли интегрирующих эффектов многоуровневой и многопараметрической системы регуляции кровообращения при адаптации к условиям КП.

### **Задачи исследования**

1. Анализ регуляторных процессов в системе кровообращения при полетах на НОО и оценка влияния КП на и механизмы вегетативной регуляции ССС на разных его этапах.
2. Исследование адаптационных реакций системы регуляции кровообращения и выявление паттернов, отражающих состояние регуляции ССС в зависимости от модулирующих вегетативных влияний в условиях невесомости и при моделировании ее эффектов.
3. Сравнение изменений в вегетативных регуляторных механизмах при повторных КП.
4. Выявление протеомных аспектов и метаболических индикаторов, относящихся к системе кровообращения и механизмам вегетативной регуляции во время полетов длительностью до одного года на МКС и в наземных экспериментах.

### **Научная новизна**

Научная новизна диссертационной работы определяется впервые проведенным комплексным исследованием нервного и метаболического регуляторных механизмов ССС в длительных КП и в наземных экспериментах.



На основе уникальных экспериментальных данных, полученных в КП, впервые:

1) Продемонстрирована сопряженность между электрофизиологическими характеристиками миокарда и вегетативной регуляцией кровообращения в разные периоды длительного КП и показано, что она определяется, как характером адаптационного процесса, так и особенностями вегетативной регуляции организма космонавтов.

2) Охарактеризован вклад энергетических характеристик сердца в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза в условиях КП и в периоде реадаптации.

3) Установлена повторяемость адаптационных паттернов, обусловленных механизмами вегетативной регуляции и энерго-метаболическими процессами в миокарде в повторных КП.

4) Выявлена зависимость функциональной реактивности сосудов от возраста и числа совершенных космонавтами полетов.

На основе анализа взаимодействия нервного и метаболического контуров регуляции системы кровообращения до и после КП впервые:

1) Охарактеризовано изменение белковых сигнальных молекул протеома в зависимости от исходных параметров, характеризующих регуляторные механизмы системы кровообращения.

2) Продемонстрировано время включения в поддержание реадаптационных процессов после окончания КП компонентов регуляторных контуров ССС у космонавтов с разными типами вегетативных влияний.

3) Предложены потенциальные белковые маркеры, ассоциированные с функциональным состоянием кровеносных сосудов.

На основе полученных материалов о состоянии контуров вегетативной регуляции кровообращения в наземных экспериментах впервые:

1) Установлены особенности регуляторных механизмов, обуславливающих процессы адаптации в условиях длительной изоляции.

2) Дифференцированно проанализированы изменения в системе вегетативной регуляции у мужчин в условиях СИ.

3) Проведено исследование и проанализированы адаптационные изменения регуляторных механизмов ССС у женщин при воспроизведении эффектов микрогравитации в условиях СИ.

4) Сопоставлены половые особенности регуляторных механизмов системы кровообращения в условиях СИ.

5) Выявлены протеомно-функциональные корреляты в ССС в моделируемых условиях длительной изоляции и СИ.

б) Определена последовательность включения контуров регуляторных механизмов системы кровообращения в адаптационные процессы в условиях СИ.

7) Сопоставлены протеомные аспекты регуляции ритма сердца у мужчин возраста первого и второго зрелого периодов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

#### *Теоретическая значимость*

В работе сформулирована и подтверждена гипотеза о том, что комбинированное действие факторов КП создает условия для системных перестроек регуляции кровообращения. Сложные взаимодействия между нервным и метаболическим регуляторными контурами определяются множеством разнонаправленно действующих факторов в системе, поддерживающей функционирование организма на оптимальном уровне. Это объединяет различные контуры в неделимую систему.

Процесс адаптации ССС в период реадaptации после КП, отраженный в механизмах ВСР, определяется типом преобладающих вегетативных влияний и связан с последовательным включением различных компонентов регуляторного механизма (нервного, гуморально-биохимического, белкового). Паттерн с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний определяется активностью нервного контура регуляции, а паттерн с преобладанием симпатических модулирующих влияний активируется включением в процесс адаптации, в первую очередь, гуморально-биохимического компонента регуляции.

Метаболический контур регуляции, отраженный в том числе в протеоме биологических жидкостей организма, являясь эволюционно древним и генетически детерминированным, более устойчив, чем нервный контур, но требует большего времени для реализации своего влияния в экстремальных условиях. Сигнальные молекулы протеома характеризуют состояние механизмов регуляции, а направленность изменений параметров системы кровообращения отражает стратегию ее адаптационных механизмов в КП и при его моделировании. Кроме того, регуляторные механизмы, лежащие в основе поддержания стабильности кровообращения в КП и его соответствия предъявляемым требованиям, характеризуются повторяемостью паттернов, сформированных при первом нахождении космонавта в невесомости в КП длительностью около 6-ти месяцев.

#### *Практическая значимость*

Практическая значимость работы связана с комплексной оценкой процессов, лежащих в основе вегетативной регуляции ССС. Предложенный в работе методологический подход, основанный на совместном анализе регуляторных контуров кровообращения, раскрывающий новые возможности для выявления закономерностей в межсистемных взаимодействиях и

процессах, реактивность которых отражает адаптивные возможности организма, является отправной точкой для формирования комплекса профилактических мероприятий, направленных на поддержание активного функционирования ССС в КП и на этапе послеполетной реабилитации космонавтов.

Результаты диссертационной работы являются основой для развития и совершенствования системы медицинского контроля космонавтов, а методика оценки функционального состояния регуляторных механизмов и использованный в исследовании прогностический подход может быть использован во время подготовки к КП, в самом КП и на этапе послеполетной реабилитации. Наряду с этим идентификация структурно-функциональных, регуляторных и метаболических маркеров позволит выделить подверженных сердечно-сосудистым рискам космонавтов, в настоящее время не относящихся к «группе риска». Это актуально не только для космической медицины, но является социально-значимой проблемой общественного здравоохранения, поскольку число лиц, способных перейти из группы с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний в группу с высоким при изменении экзогенных факторов, достаточно велико.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Условия КП, являясь экстремальными для организма, определяют изменения уровня функционирования ССС, что характеризуется этапами в изменении активности вегетативной регуляции этой физиологической системы.
2. Процесс адаптации ССС к условиям невесомости, отраженный в механизмах регуляции, определяется типом преобладающих вегетативных влияний и связан с последовательным включением нервного и метаболического контуров регуляции.
3. В повторных КП реализация стратегии адаптации определяется адаптационным паттерном, сложившимся ранее.
4. Метаболические индикаторы системы вегетативной регуляции являются предикторами адаптивных возможностей организма в КП и при моделировании его эффектов.

#### **Степень достоверности и апробация результатов**

Диссертационная работа выполнена в рамках базовых тем федерального государственного бюджетного учреждения науки «Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук» (ГНЦ РФ-ИМБП РАН):

«Роль интеграции механизмов деятельности основных систем организма и их регуляции в сохранении гомеостаза у человека и животных в экстремальных условиях и условиях

микрогравитации. Научно-методическое обоснование применения газовых сред с измененными физико-химическими свойствами и методик тренировочных воздействий для оптимизации процесса адаптации в экстремальных условиях и использования в клинической практике, а также телемедицинских средств» (64.1).

«Роль магнитного поля Земли в функционировании физиологических систем и реализации когнитивных функций» (FMFR-2024–0042).

В рамках космических экспериментов, включенных в долгосрочную программу научных исследований на МКС и проведенных с участием российских членов экипажей:

«Изучение влияния факторов космического полета на электрофизиологические характеристики миокарда и на их связь с процессами вегетативной регуляции кровообращения при длительном действии невесомости» («Космокард»).

«Изучение влияния факторов космического полета на вегетативную регуляцию кровообращения, дыхания и сократительную функцию сердца в длительном космическом полете» («Пневмокард»).

«Исследование протеома крови и мочи российских членов экипажей РС МКС до и после орбитальных полетов» («Протеом мочи и крови»).

Достоверность полученных в диссертационной работе результатов и сформулированных выводов подтверждается проведением исследований при помощи современных подходов к анализу функционального состояния ССС, включая протеомные подходы на основе масс-спектрометрического анализа, а также адекватной статистической обработке массива полученных данных с использованием методов многомерного шкалирования.

Результаты диссертационной работы были представлены автором на российских и международных конференциях:

Международном симпозиуме по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (Марс-500) (Москва, Россия, 2012 г.).

IV Международном симпозиуме по неинвазивной кардиологии (Белград, Сербия, 2013 г.).

6-м Международном конгрессе «Медицина в космосе и в экстремальных условиях» (Берлин, Германия, 2014 г.).

VI Всероссийском симпозиуме с международным участием «Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения и функциональной подготовленности спортсменов» (Ижевск, Россия, 2016 г.).

38-м Международном симпозиуме по гравитационной физиологии (Звенигород, Россия, 2017 г.).

XIII Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос» (Звездный городок, Россия 2019 г.).

17-м (Сочи, Россия, 2016 г.) и 18-м (Нижний-Новгород, Россия, 2017 г.) конгрессах Российского общества холтеровского мониторинга и неинвазивной электрофизиологии.

63-м (Неаполь, Италия, 2012 г.); 64-м (Пекин, Китай, 2013 г.); 65-м (Торонто, Канада, 2014 г.); 66-м (Иерусалим, Израиль, 2015 г.); 68-м (Аделаида, Австралия, 2017 г.) Астронавтических конгрессах.

XXI (Шэньчжэнь, Китай, 2017 г.); XXIII (Москва, Россия, 2021) международных научных конференциях «Человек в космосе».

Международных симпозиумах «О мирном использовании космических технологий» (Чжухай, Китай, 2019 г.; Пекин, Китай, 2021; Пекин, Китай, 2022 г.).

XL (Москва, Россия, 2016 г.); XLI (Москва, Россия, 2017 г.); XLII (Москва, Россия, 2018 г.); XLIII (Москва, Россия, 2019 г.); XLV (Москва, Россия, 2019) Академических чтениях по космонавтике.

I (Москва, Россия, 2015 г.) и III (Москва, Россия, 2023 г.) международных конференциях «Наука на МКС».

XVI (Москва, Россия, 2016 г.) и XVIII (Москва, Россия, 2023 г.) международных конференциях по космической биологии и медицине.

XXIV съезде Российского физиологического общества им. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия, 2023 г.).

Материалы диссертации были апробированы на заседании секции Ученого совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН 06 февраля 2024 года.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Основные положения диссертации вошли в программу физиологического обследования космонавтов до и после пребывания на МКС, а также оценки состояния ССС добровольцев, участников наземных экспериментов, в которых моделируются эффекты воздействия невесомости на организм человека и факторы КП.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад заключается в создании научной концепции, планировании и проведении экспериментов, сборе данных и анализе полученных результатов, постановке цели и задач исследования, написании текста диссертационной работы, формировании выводов диссертации, формулировании положений диссертационной работы, выносимых на защиту, подготовке по материалам диссертации публикаций в форме статей и тезисов, выступлениях на российских и международных конференциях.

### **Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 20 статей в отечественных и зарубежных научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, Российского индекса научного цитирования, библиографических и реферативных баз данных рецензируемой научной литературы Scopus и Web of Science. В изданиях, согласно метрике научной значимости журналов (SCIMago Journal Rank), входящих в список журналов Web of Science первого квартиля (Q1) опубликовано 5 статей, входящих в список журналов второго квартиля (Q2) – 4 статьи.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 244 страницах машинописного текста. Содержит 91 рисунок и 21 таблицу. Изложение материала в рукописи построено по традиционному для большинства работ на соискание ученой степени принципу и включает введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение, заключение, выводы и список литературы, включающий 652 источника, из которых 143 отечественных и 509 зарубежных.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Влияние космического полета на сердечно-сосудистую систему человека

#### 1.1.1 Перераспределение жидкости в организме как основной фактор влияния невесомости на сердечно-сосудистую систему

Острые и хронические изменения в невесомости происходят во всех физиологических системах. В результате в организме космонавтов устанавливаются структурно-функциональные взаимоотношения, приводящие к перестройке в деятельности всех физиологических систем [35, 62, 84, 85, 99]. При этом адаптационные процессы в каждой из них имеют разную направленность и временной диапазон (рисунок 1).

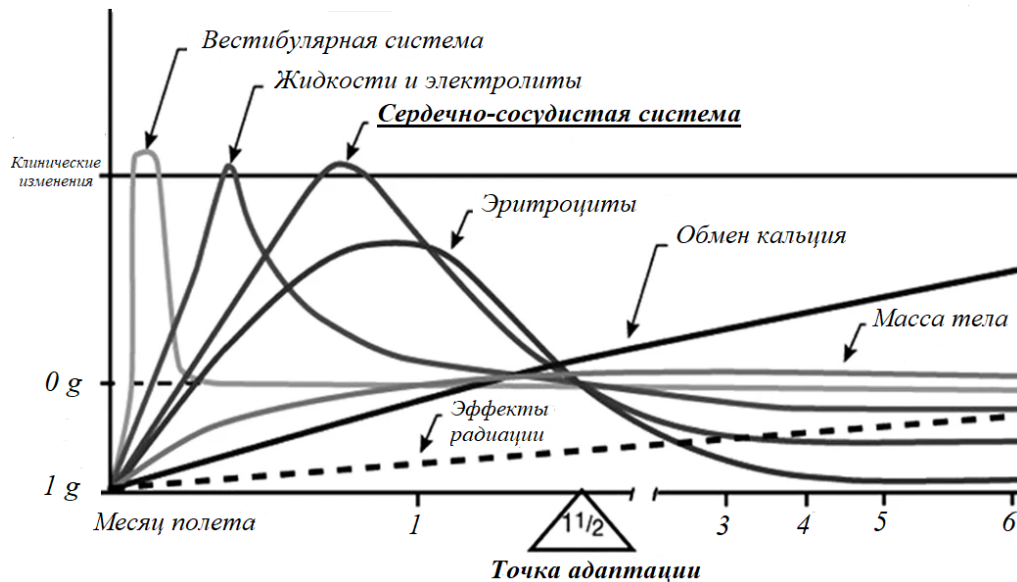


Рисунок 1 – Изменения физиологических систем организма при адаптации к невесомости [475]

Как видно из рисунка, ССС адаптируется к КП в течение первого месяца и через полтора месяца достигает точки адаптации совместно с другими рассматриваемыми системами. Кроме того, показана ее способность к обратимой адаптации и возвращение к уровню, близкому к предполетному, в течение 6 месяцев после возвращения на Землю [305].

Гравитация определяет распределение жидкости в теле человека в зависимости от его положения относительно гравитационного поля. Более того, гравитация воздействует на тело человека сжимающими силами, тем самым модулируя внутригрудное и внутримозговое давление, а также периферическое сосудистое сопротивление [515].

В результате индуцированных невесомостью потерь гидростатического градиента от головы к стопе, перемещения крови от нижних конечностей и живота к грудной клетке и голове, а также за счет снижения внутригрудного давления фактически происходит перераспределение крови от центрального к периферическому сосудистому руслу [35, 36, 44, 93, 94, 162, 334, 356, 449, 514, 586].

Уже на начальных этапах КП смещение жидкости в краниальном направлении приводит к гиперемии шейных вен и скоплению жидкости в области лица [392]. Около 2 литров жидкости перемещается в верхнюю часть тела. При этом смещение внутрисосудистого объема прекращается в течение нескольких часов после приземления [596].

Несмотря на гиперемию шейных вен, центральное венозное давление в невесомости снижается, что приводит к увеличению трансмурального давления [206, 481]. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, обусловлены расширением грудной клетки и уменьшением внешней компрессии, которая в условиях земной гравитации создается висцеральными органами и гладкомышечными структурами вен [162, 207, 279, 481].

### **1.1.2 Барорефлекторные механизмы**

Объемное перемещение жидкости в результате устранения градиента артериального давления (АД) в КП требует адаптации со стороны ССС и сопровождается выраженной регуляторной реакцией организма. Барорецепторный рефлекс, опосредованный чувствительными к растяжению механорецепторами в предсердиях, дуге аорты и каротидных синусах, обеспечивает отрицательную петлю обратной связи для активной регуляции АД. Это активирует вегетативные пути, что приводит к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и, как следствие, к снижению пульсового АД (ПАД). Этот механизм работает параллельно с перемещением жидкости вверх по направлению к туловищу и голове [273, 292, 354, 435].

Возможно, стимуляция барорецепторов вследствие ремоделирования сердца и повышения цереброваскулярного давления за счет перераспределенной жидкости может повлиять на нервную и эндокринную регуляторные петли. Это может привести к ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличению высвобождения предсердного натрийуретического пептида [290, 291]. Также происходит снижение объема плазмы крови на 10%–15% [424], которое, как предполагают, не является результатом увеличения диуреза, а, скорее всего, связано со снижением внутритканевого давления и повышением давления в сосудах верхней части тела, что в совокупности способствует транскапиллярному движению жидкости в интерстиций верхней части тела [618].



Вышеописанные реакции стабилизируются в течение первых двух недель пребывания в космосе и сохраняются в дальнейшем как в коротких, так и в длительных полетах [306, 424]. При этом у женщин наблюдается более резкое снижение эффективности барорефлексов после КП [197].

### **1.1.3 Артериальное давление и сердечный выброс**

При стандартной земной силе тяжести, в вертикальном положении, гравитационное притяжение перераспределяет кровь от верхней части тела к нижней, при этом АД снижается над сердцем и повышается ниже сердца (200 мм рт.ст. в ногах, 100 мм рт.ст. на уровне сердца и 70 мм рт.ст. в голове) [265, 465, 600, 619].

В условиях, свободных от гравитационного градиента Земли, в организме наблюдается равномерное АД, что уменьшает физиологическую потребность организма в механизмах его регуляции и, следовательно, снижает нагрузку на сердце [334, 356]. Динамический переход между условиями гравитации вызывает повышение центрального АД в первые десять секунд пребывания в невесомости с последующим быстрым восстановлением [487].

Длительный КП хотя и приводит к снижению САД и ПАД, в том числе зафиксированное при 24-часовом мониторинге [480], но провоцирует увеличение сердечного выброса на 10% [306]. В исследованиях Norsk с соавт. (2006) показано, что сердечный выброс, определяемый с помощью повторного дыхания инертным газом, в космосе увеличивается на 29% [479]. Однако это противоречит более ранним наблюдениям [307, 340]. Эти расхождения могут быть частично объяснены различиями в положении тела во время эталонных измерений на Земле. Кроме того, при интерпретации результатов измерения ударного объема необходимо учитывать, что в реальном КП они были выполнены не кардиологами [550].

Циркадные ритмы также могут влиять на ритмичность АД во время КП. В исследовании, проведенном у космонавтов на борту станции «Мир», сообщалось о повышении САД во время сна при неизменном ПАД в течение 24 часов [561].

### **1.1.4 Ремоделирование сердца**

Как показывают исследования, ремоделирование сердца происходит независимо от длительности КП [467]. В невесомости, за счет увеличения сферичности, меняется его форма [577]. При этом, согласно некоторым данным, в длительных миссиях наблюдалась атрофия миокарда с уменьшением массы левого желудочка в среднем на  $12\% \pm 6,9\%$  в течение первых 10 дней пребывания в космосе [513]. У астронавтов программы «Apollo» после возвращения на

Землю было отмечено снижение кардиоторакального соотношения на рентгенограммах грудной клетки [349]. Временное уменьшение массы левого желудочка в течение трех дней после возвращения на Землю, произошло после кратковременных полетов космического корабля «Space Shuttle» [574]. Это связывают со смещением миокардиальной жидкости, что опосредует изменения массы левого желудочка после кратковременного пребывания в невесомости, что в долгосрочной перспективе может вызвать истинную атрофию миокарда [577]. Вышеприведенные результаты являются доказательствами гипотезы об изменении структуры сердца в ответ на снижение нагрузки. Тем не менее все еще мало данных относительно ремоделирования миокарда во время КП и его влияния на работу сердца в реальных условиях невесомости.

Невыясненным также остается вопрос – приводят ли структурные изменения в сердце, зафиксированные в полете, к функциональным изменениям после его окончания. В одном из исследований описаны результаты эхокардиографических измерений у космонавтов до и после кратковременного КП. Согласно этим данным, во время послеполетных исследований наблюдалось небольшое, статистически незначимое уменьшение диаметра задней стенки сердца. Между тем сразу после приземления наблюдалось значительное снижение ударного объема на 28%, которое восстановилось до значений перед полетом через 2 недели [209]. Учитывая небольшой размер выборки, эти результаты показывают, что снижение функции сердца может не иметь прямой связи с изменениями в структуре сердца после КП.

В вычислительных моделях, моделирующих воздействие невесомости, распределение общей нагрузки на сердце оставалось неизменным, в то время как положение минимального и максимального значений этой нагрузки изменялось в условиях невесомости. Исключение из модели данных о желудочковом давлении меняло некоторые области миокарда из областей, испытывающих напряжение, в области, испытывающие компрессию [359]. Вероятно, стресс от нагрузки, наряду с изменениями отношения давления к объему, может способствовать структурному ремоделированию сердца [282].

### **1.1.5 Структура и кровенаполнение сосудов**

Вопрос о том, указывают ли изменения в структуре и функции кровеносных сосудов во время КП на физиологическую и легко обратимую адаптацию к космической среде или на раннюю стадию сосудистого заболевания, до сих пор не решен. Ряд исследователей полагает, что КП имитирует процессы старения сосудов [306, 355, 356]. Тем не менее оцениваемые риски сосудистых нарушений остаются разнообразными в своих проявлениях и, очевидно, в механизмах их возникновения [350].

В некоторых исследованиях показано, что, в отличие от венозной системы, диаметр сонных артерий и бедренных артерий в КП длительностью от 4 до 6 месяцев не менялся. Однако толщина интима-медиа и жесткость сонных артерий увеличивалась в диапазоне 10%–12% [156, 355]. Во время годового пребывания астронавта на МКС толщина интима-медиа сонных артерий увеличилась более значительно, примерно на 20% [302]. В вышеприведенных исследованиях показано, что быстрое увеличение толщины комплекса интима-медиа наблюдается в начале КП, позже процесс выходит на плато. Однако Li и соавт. (2020) не наблюдали изменения эндотелия и жесткости сонных артерий, проведя исследования на 15-й, 60-й и 160-й день длительного полета, при этом отметили увеличение их диаметра на 5% во время диастолы [425]. Авторы предположили, что, возможно, увеличение диаметра каротидной артерии маскировало утолщение интимы.

Кроме того, в 6-месячном полете фиксировалось увеличение скорости кровотока, что свидетельствует о более жесткой структуре центральных и периферических артерий [356]. Оценка тонуса кондуктивных артерий конечностей в 6-месячном полете с использованием реографии продемонстрировало повышение тонуса артерий предплечья, но не голени [128]. Известно, что нарушение регуляции сосудистого тонуса является ведущим фактором кардиоваскулярного риска применительно как к развитию ортостатической гипотонии, так и противоположным гипертоническим реакциям [628, 647].

В невесомости происходит перераспределение крови в венозной системе головного мозга [157]. Было показано, что в результате смещений жидкости в головном мозге средняя площадь внутренней яремной вены увеличивается, а скорость венозного кровотока уменьшается. Застойные явления или обратный кровоток во внутренней яремной вене наблюдаются у 55% членов экипажа на 50-й день полета [448].

Венозный застой, изменение функции эндотелия и реологии крови в невесомости являются факторами риска тромбоза шейных вен [432]. На МКС задокументирован случай появления тромба внутренней яремной вены, который был случайно диагностирован приблизительно через 2 месяца после начала полета [163]. Этот случай венозной тромбоземболии во время КП подчеркивает все еще существующие пробелы в понимании влияния невесомости на физиологию кровообращения и гемостаз [448].

### **1.1.6 Ортостатическая неустойчивость**

Послеполетная ортостатическая непереносимость – неспособность поддерживать АД в вертикальном положении – является сложным симптомокомплексом, который наблюдается после возвращения из космоса на Землю [47, 64, 162, 237]. Согласно данным Mesk и соавт. (2001)

25% астронавтов испытали это состояние после краткосрочных и 83% после длительных космических миссий [457]. У российских космонавтов, вернувшихся из многомесячных полетов на МКС, в первые дни после приземления наблюдалось умеренное увеличение ЧСС в вертикальном положении, а АД в вертикальном положении сохранялось хорошо [586].

Ортостатическая непереносимость ассоциирована с обмороками, головокружением, тошнотой. Ортостатические сердечно-сосудистые проявления варьируются от транзиторной тахикардии до ортостатической гипотензии [518].

Этиология ортостатической непереносимости сложна и многофакторна [511]. Механизмы, определяющие ортостатическую неустойчивость, связаны с дисфункцией сосудистой системы, определяемой как детренированность, которая нарушает устойчивость к гравитационным нагрузкам, в связи с чем сильные внешние раздражители после возвращения на Землю вызывают проблемы с ортостазом [207, 426].

Детренированность – это закономерное проявление реакции ССС на разгрузку в невесомости [63]. Однако трудно отличить первичные изменения в структуре и функциях ССС от вторичных влияний вегетативной регуляции на ортостатическую толерантность [351]. Анализ доступной литературы осложняется тем, что одни аспекты сердечно-сосудистой детренированности в космосе рассматриваются больше, чем другие. Например, космонавты регулярно проводят тренировки на выносливость и силу для поддержания работоспособности [402].

Предполагается несколько механизмов послеполетной ортостатической непереносимости.

Ремоделирование сердца, например, вместе со снижением объема циркулирующей крови может способствовать ортостатическим симптомам [296, 426].

Длительные КП могут ослаблять вестибулярные влияния на симпатическую нервную систему и тем самым негативно влиять на ортостатическую устойчивость [330, 464, 638]. Модификация связи между эфферентной вегетативной активностью и дыханием [274] также приводит к ортостатическому симптомокомплексу.

Возможно, изменение церебральной ауторегуляции, которая поддерживает кровоток в широком диапазоне значений артериального давления, может быть связано с ортостатической неустойчивостью после КП [364, 365].

Было показано, что одним физиологическим механизмом, способствующим ортостатической непереносимости после КП, является дисфункция симпатической ветви вегетативной нервной системы (ВНС) [292, 316], затрагивающая ренин-ангиотензин-альдостероновые механизмы [368]. Эти контуры контроля активируются при изменении позы и переходе в вертикальное положение. Поскольку центральный объем крови накапливается в

нижних конечностях, аортально-каротидные барорецепторы стимулируются низким АД, а сердечно-легочные барорецепторы стимулируются низким объемом крови. Барорефлекторный ответ через аорто-каротидный путь стимулирует симпатическую нервную систему, в результате чего происходит выброс норадреналина, который вызывает системную вазоконстрикцию и увеличивает сократительную способность сердца, тем самым поддерживая АД. Барорефлекторный ответ через сердечно-легочный путь заключается в стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая вызывает реабсорбцию натрия и воды [368].

Важным фактором в этиологии ортостатической неустойчивости является неспособность сосудистой системы в достаточной степени повысить периферическое сопротивление после КП. Исследования показали, что сосуды периферического сопротивления нижней части тела имеют большую площадь поперечного сечения, повышенную емкость [401] и меньшую способность сужаться после воздействия микрогравитации [263]. Кроме того, в артериях мышц, не связанных с осанкой, нижняя констрикторная функция связана с притупленной реакцией на вазоконстрикторные стимулы [184, 262] и снижением миогенного тонуса [530].

При сравнении ортостатической устойчивости в краткосрочных и длительных КП было показано, что длительные КП затрагивают более глубокие уровни сосудистой регуляции, вызывая ее изменения и, как следствие, ортостатическая устойчивость восстанавливается медленнее [132, 611].

## **1.2 Маркеры регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза в космическом полете**

### **1.2.1 Вариабельность сердечного ритма**

Определение направленности адаптационных процессов, происходящих в организме человека при экстремальных воздействиях, необходимо, с одной стороны, осуществлять с применением точных инструментов физиологических измерений. С другой стороны, возможно использование широкого набора аналитических инструментов для оценки биологических параметров, которые называются биомаркерами [231, 303, 304, 310, 431]. Термин «биомаркер» является объективной, измеряемой и индикативной характеристикой как физиологических, так и патологических процессов в организме [348].

Медико-биологические эксперименты во время КП позволили понять реакцию ССС на воздействие невесомости и определить некоторые биомаркеры регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза.

Одним из таких маркеров является структура и вариабельность сердечного ритма (BCP), которая отражает уровень текущего функционального состояния организма космонавта и качество адаптационного процесса в КП [120, 504].

В российской космической биологии и медицине основные концептуальные идеи этого направления были сформулированы Р.М. Баевским (1928–2020 гг.) [10, 45].

Основной его концепцией является двухконтурная модель регуляции сердечного ритма (рисунок 2), в которой механизмы регуляции ритма сердца описываются как процесс взаимодействия двух регуляторных контуров – автономного и центрального [13, 14].

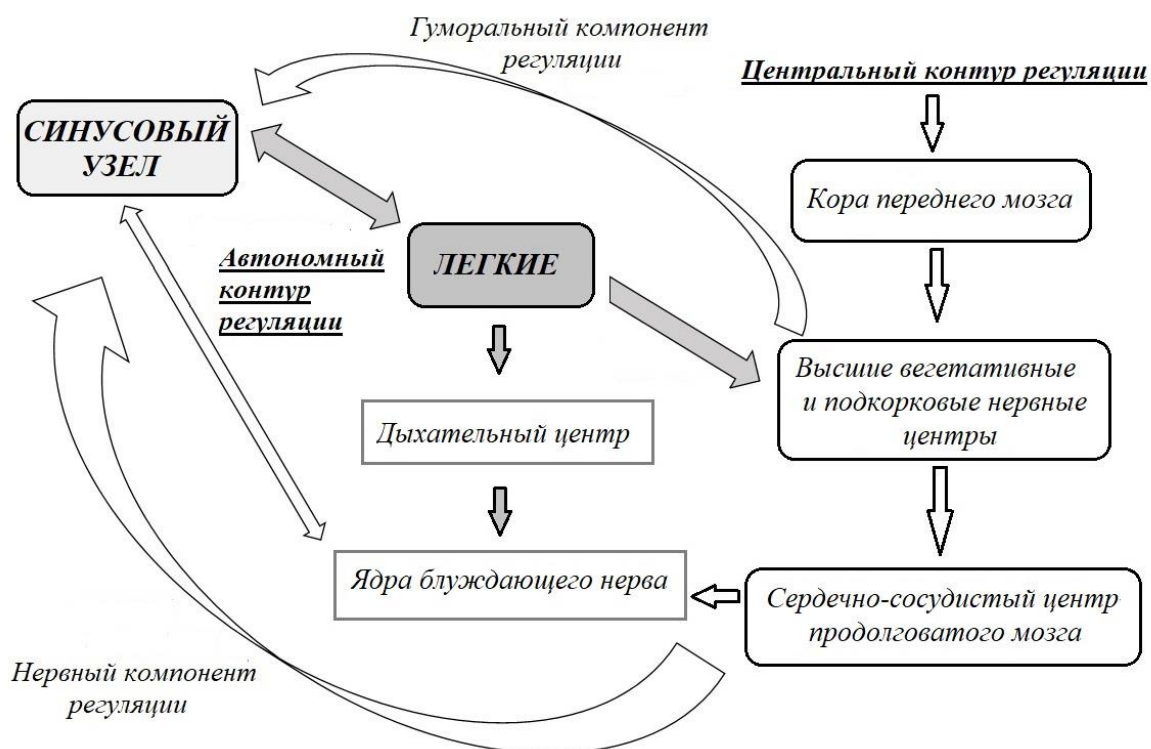


Рисунок 2 – Двухконтурная модель регуляции сердечного ритма по Р.М. Баевскому [13]

Автономный контур представлен ядрами блуждающего нерва, его парасимпатическими и симпатическими волокнами и синоатриальным (СА) узлом, который и находится под непосредственным контролем этих структур. Поскольку СА узел в большей степени находится под парасимпатическим контролем [378], этот регуляторный контур отражает именно парасимпатическую активность, а показателем его тонического состояния и активности является дыхательная синусовая аритмия.

Центральный контур регуляции ритма сердца представлен сердечно-сосудистым центром продолговатого мозга, надсегментарными структурами, в которых расположены вегетативные центры, и образованиями новой коры. Это в большей степени контур симпатических влияний, и показателем его активности является недыхательная аритмия.

Прямые и обратные связи являются основой взаимоотношения автономного и центрального контуров. При этом при осуществлении обратной связи важная роль принадлежит афферентным и интерорецептивным сигналам хемо- и барорецепторов ССС.

Механизм взаимоотношения регуляторных контуров поддерживается симпатическими и нейрогуморальными влияниями. Автономный контур является контуром, модулирующим сердечный ритм в состоянии покоя. Центральный контур при стрессовых воздействиях и повышении уровня активности организма [13, 14].

С позиции двухконтурной модели динамика ВСР, являясь конечным звеном активирующих и тормозных воздействий ВНС, представляет собой интегративную характеристику приспособительных процессов. Эта динамика в совокупности с высокой ВСР отражает стабильный уровень системного гомеостаза и гомеостаза на уровне организма в целом [314].

Это связано с тем, что нервный, физико-химический (гуморальный) и белковый компоненты регуляторного механизма, модулируя активность СА узла и ритм сердца, обеспечивают быструю реакцию на предъявляемые в каждый момент времени требования к изменению в кровоснабжении [14, 21, 82, 131, 134, 276].

При этом обе ветви ВНС (парасимпатическая и симпатическая) влияют на вариабельность кардиоинтервалов; считается, что парасимпатическая ветвь оказывает более быстрое и преобладающее влияние на ВСР в покое [189].

Подтверждение гипотезы о том, что ВСР отражает не только работу сердца и вегетативные аспекты регуляции кровообращения, но и пластичные адаптивные процессы, мы находим в концепции анализа функциональных состояний, опосредованных автономной нервной системой и используемых для оценки адаптационных процессов в КП [169]. И этот факт обусловлен тем, что в КП происходит постоянное изменение взаимоотношений внутри механизма регуляции [27, 170]. Мультифакторное воздействие КП требует вовлечения в регуляторные процессы центральных уровней контроля физиологических функций [167, 168].

Дальнейшее развитие методологии анализа ВСР в ее современных концепциях привело к возможности рассматривать ВСР в качестве многокомпонентного маркера взаимодействия между структурами сердца и мозгом при участии ВНС. Такой подход связан с существующими на сегодняшний день исследованиями о динамическом модулирующем влиянии ветвей ВНС на ритм сердца [478], но и с влияниями префронтальных областей коры за счет ее нисходящих влияний на структуры лимбической системы, ретикулярной формации и ядер стволовой части мозга, участвующих в кардио-респираторном контроле [545, 593, 622], что, в конечном итоге, и является отражением наличного уровня функционального состояния (ФС), поддерживаемого центральной нервной системой (ЦНС) [352].

Это позволяет рассматривать ВСР в качестве эфферентного звена не только вегетативных процессов ССС, но и более сложных механизмов интеграции, обеспечивающих взаимодействие внутреннего системного гомеостаза с окружающей средой и являющихся основой когнитивных процессов, саморегуляции и сложноорганизованных актов поведения [522, 595].

Все это подтверждается исследованиями мозга *in vivo*, в которых отчетливо выявляются структурно-функциональные взаимоотношения между проводящей системой сердца, ВНС, сегментарными, надсегментарными отделами мозга и префронтальной корой [224, 371, 406, 450, 628, 640].

Нейровизуализация, выполненная с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии [247, 469], а также позитронно-эмиссионной томографии [147, 309, 417], в некоторых случаях непосредственно в томографе [223, 451], демонстрирует значительную корреляцию ВСР с когнитивными функциями и поведенческими процессами при предъявлении эмоционально или когнитивно значимого стимульного материала, что обуславливается исходными параметрами ритма сердца [473, 474].

Эти исследования дополняют и подтверждают эмпирические предположения о том, что объединенные в единую систему периферические вегетативные и центральные мозговые процессы, влияя на ВСР, в значительной степени отражают качественные аспекты адаптационного процесса и являются индикатором здоровья космонавта [27, 171].

Экстремальные и нетипичные условия, а невесомость относится именно к ним, видоизменяют механизмы регуляции физиологических процессов. Согласно современным представлениям системной физиологии, основой любых процессов внутри живого организма является сетевой принцип организации, который обуславливает взаимодействие между различными пространственно и морфологически разобщенными структурами организма [362].

Рассмотрение ФС в этом аспекте позволяет по-новому взглянуть на взаимоотношения между сердцем, как центральным органом системы кровообращения, на котором замыкаются все вегетативные и центральные влияния, и непосредственно ЦНС [607]. В частности, динамические сети объясняют механизмы симпато-парасимпатического контроля на основе изменяющейся во времени когерентности в отделах мозга [516].

Сетью, модулирующей вегетативные функции и функциональную активность ВНС [566], является центральная вегетативная сеть (в английском варианте «central autonomic network» – CAN), включающая в себя посредством петель прямой и обратной связи структуры мозга, расположенные по центральной нервной оси, на всем ее протяжении, от ядер ствола до структур переднего мозга [185, 186, 188, 253, 561], влияющие на функциональную активность ССС за счет сложного сетевого взаимодействия (рисунок 3).



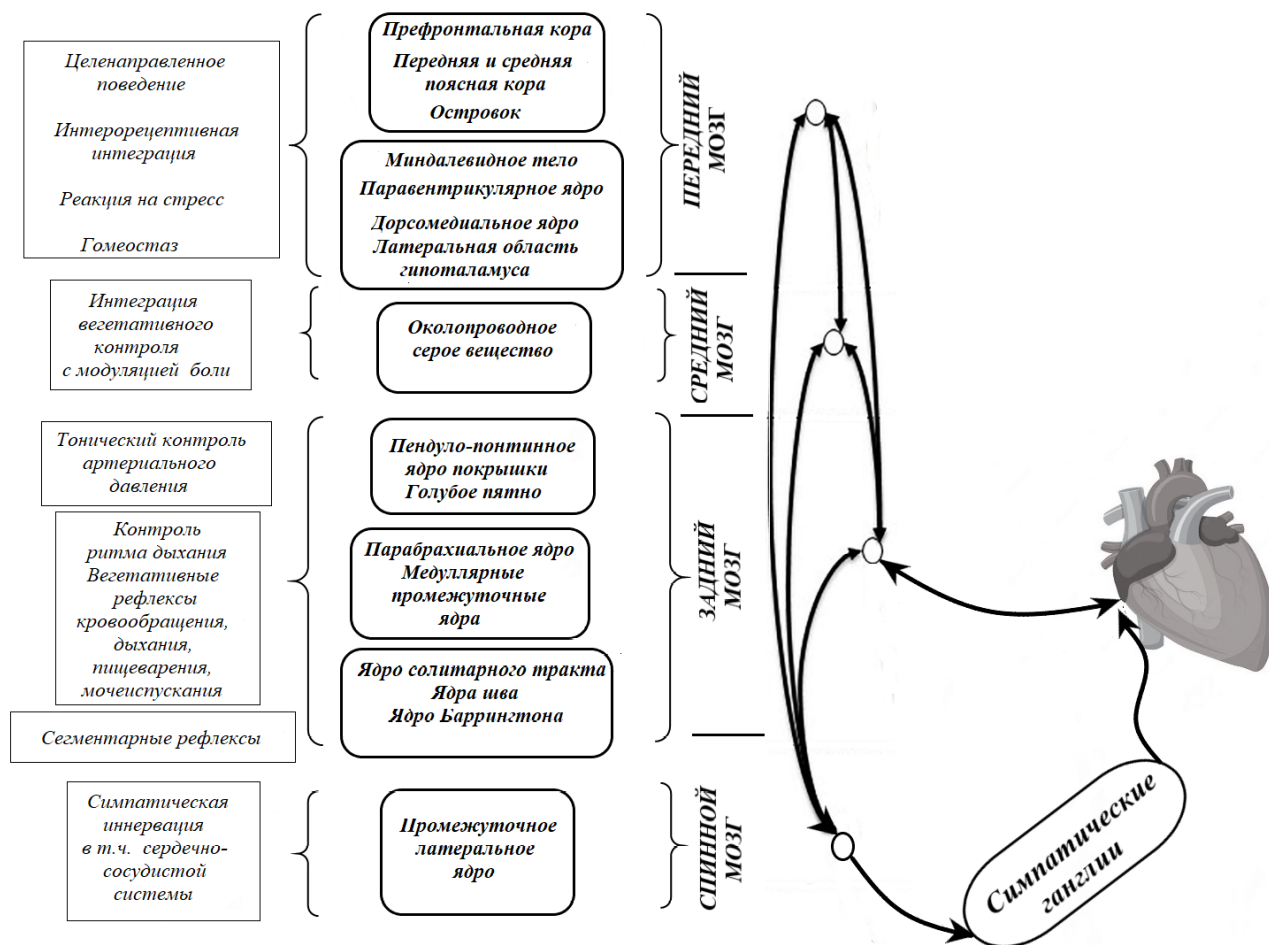


Рисунок 3 – Структурно-функциональная организация CAN [535, 562]

Посредством ядер блуждающего и двойного нервов CAN осуществляет парасимпатические вегетативные модуляции и контроль. Посредством промежуточного латерального ядра, расположенного в VII пластине по Рекседу с восьмого шейного по второй поясничный (C8–L2) сегменты спинного мозга, – симпатические.

BCP является легко фиксируемым эфферентным сигналом активности взаимодействующих структур CAN [498, 546, 592], которые, согласно еще одной современной концепции вегетативного регулирования – модели «нейровисцеральной интеграции» [589, 591], отражают уровень равновесия между внутренней и внешней средой организма.

Контроль BCP имеет четкую пространственную и функциональную иерархию, в которой префронтальные отделы «новой» лобной коры осуществляют эфферентное тормозное влияние, блокируя активность лимбической системы и структур ствола мозга, которые генерируют симпатические активирующие нисходящие импульсы к структурам сердца [146, 590, 613]. Наряду с этим непрерывное поступление в кору больших полушарий афферентных

висцеральных сигналов вызывает спонтанную мозговую активность, активируя внутрисетевые процессы [164, 390].

Функциональная иерархия проявляется в разделении вида информации, обрабатываемой различными иерархическими уровнями. Ядра, расположенные в стволовой части мозга и подкорковых структурах, осуществляют обработку висцеральных сигналов [568]. На уровне структур коры больших полушарий происходит интеграция экстеро- и интерорецепторных входных сигналов и процессов памяти на основе метаболических запросов и долгосрочных целей [178, 260, 568].

Снижение префронтальной активности снимает тормозное влияние, оказываемое корой на структуры и рефлексы, связанные с симпатической активностью. Как результат, сдерживающие тормозные парасимпатические эффекты на СА узел уменьшаются, что проявляется в повышении ЧСС [146, 613].

Функциональные тормозные эффекты структур переднего мозга имеют выраженную пространственную асимметрию. Левосторонние структуры переднего мозга модулируют парасимпатические влияния, правосторонние модулируют симпатические [246, 328].

Ритм сердца в нормальных физиологических условиях характеризуется низкоразмерной хаотичной динамикой [177, 178]. Уменьшение его хаотических проявлений [360, 521, 522] и упрощение динамических характеристик [53, 121, 220, 615] является признаком напряжения систем регуляции.

Анализ вышеприведенных литературных источников подтверждает тезис о том, что ВСР является не просто одним из показателей, характеризующих работу сердца, но и сложным, комплексным, интегральным показателем, отражающим состояние регуляторных систем, включая разные уровни этого регулирования, в том числе высшие центры контроля вегетативных процессов.

Кроме того, ВСР можно рассматривать в качестве маркера системы регулирования адаптационных процессов, которая динамически локализована в структурах ЦНС и имеет сетевой принцип организации, что позволяет ей пластично перестраивать адаптационные паттерны в зависимости от поступающей афферентной информации, быстро, с экономией энергетических ресурсов отвечать на вызовы меняющейся внешней среды и устанавливать оптимальный энергетически информационный уровень равновесия с ней [594].

Изменчивость ВСР на основе детерминированного хаоса, который и не позволяет системе фиксироваться в рамках определенного паттерна, определяет качество приспособительных реакций [183, 312] и в КП позволяет оценивать способность организма космонавта поддерживать оптимальный уровень собственного ФС в нетипичных экстремальных условиях.

### 1.2.2 Протеом биологических жидкостей

За последние несколько лет был достигнут прогресс в получении информации о молекулярных основах физиологических процессов и их модификации в КП [241].

Добавление окончания «ОМИКИ» к молекулярному термину подразумевает всестороннюю или глобальную оценку набора молекул в биологических образцах. В этом случае протеомика используется для количественной оценки содержания, модификации и взаимодействия белков [336].

Исследования с использованием молекулярного профилирования показывают, что невесомость видоизменяет белковые пути в клетках и тканях, влияющие на экспрессию м-РНК и митохондриальный метаболизм в сердце [231, 631], опосредует сердечную атрофию [410], а также процессы, связанные с дифференцировкой эндотелия, апоптозом или восстановлением структур миокарда [215, 297, 500].

Одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений молекулярных технологий в космических исследованиях является сердечно-сосудистая протеомика. Понимание изменчивости молекулярных сетей у космонавтов позволяет понять степень риска еще до КП и персонализировать разрабатываемые индивидуально меры профилактики не только на системном, но и молекулярном уровне [474, 533, 549]. Кроме того, анализ протеома биологических жидкостей космонавта используется для характеристики гомеостатических процессов и изменяющейся молекулярной динамики функциональных состояний в КП [74].

Протеомный профиль чувствителен к изменению факторов среды, которые влияют на процессы синтеза белка, его посттрансляционные модификации, а также белок-белковые взаимодействия. Кроме того, протеомный профиль характеризуется значительной индивидуальной и групповой изменчивостью, связанной с генетически обусловленной нормой реакции [72, 113].

В длительном КП механизмы адаптации к экстремальным условиям и поддержание гомеостаза запускаются изменением молекулярного состава различных физиологических систем организма [421]. В исследованиях панели из 125 белков плазмы крови проанализировано изменение белковой композиции и молекулярных механизмов физиологических процессов после 6-месячных КП [420]. Согласно этим данным протеомное профилирование выявило три группы белков: 1) белки со стабильной концентрацией после полета; 2) белки, концентрация которых восстанавливалась медленно; и 3) белки, концентрация которых быстро восстанавливалась до предполетных уровней. Почти все реагирующие белки были связаны с путями, которые регулируют активность протеаз, естественный иммунитет, метаболизм липидов, коагуляционные каскады или метаболизм ВКМ [73].

Физиологические процессы дегрануляции тромбоцитов, свертывания крови, гемостаза, каскада активации белков и острая воспалительная реакция также видоизменяются в невесомости, отражаясь в протеомном профиле крови, о чем свидетельствуют изменения экспрессии альфа-1В-гликопротеина, альфа-2-макроглобулина, альфа-1-антитрипсина, альфа-1-антихимотрипсина, плазмопротеазного ингибитора С1, антитромбина-III, гаптоглобина, фактора комплемента В, серотрансферрина, уровень которых изменился после приземления [205].

Уменьшение объема циркулирующей плазмы во время КП с последующей активацией задержки жидкости на его завершающем этапе способствует изменению концентрации белков плазмы в первые сутки после приземления. Это связано, в первую очередь, с увеличением концентрации системы комплемента и белков острой фазы, что отрицательно влияет на функции эндотелия и ССС космонавтов. Отмечено значительное повышение концентрации кальций-связывающего белка S100A9, влияющего на функциональное состояние сосудистого эндотелия и процессы ангиогенеза в целом [56].

При исследовании особенностей ответа протеома крови на влияние перегрузок, возникающих при приземлении, как завершающий этап КП, были выделены 9 белков (альфа-1-антихимотрипсин, альфа-1-трипсин), один из белков – регуляторов процессов поддержания реологических свойств крови (антитромбин-3), белки, регулирующие проницаемость сосудов (ангиотензиноген, С-реактивный белок, гаптглобин, кадгерин, фибулин-3, коллагеназа 4 типа с молекулярной массой 72 кДа), которые могут быть маркерами повреждения сосудов [112, 508].

Изменения в ССС в длительном КП, связанные с функциональной реактивностью сосудов, отражают увеличение соотношения в плазме крови уровней аполипротеина В к аполипопротеину А1 – протеинов липидного обмена [306].

Адаптивные реакции сердечно-сосудистой, почечной и нейроэндокринной систем в условиях невесомости отражают протеомный профиль не только крови и плазмы, но и протеом мочи космонавтов. В исследовании Pastushkova и соавт. (2019) показана динамика аполипопротеина А1 в моче космонавтов [507].

Более раннее протеомное профилирование мочи с использованием качественного анализа белков, выполненное после КП, выявило наличие как высоковариабельных, так и постоянно присутствующих почечных белков. Это отражало нарушение паттерна внутриклеточной рециркуляции и реабсорбции воды, что характерно для функционирования почек после приземления, и указывало на важную роль выявленных белков в регуляции гомеостаза человека в условиях КП [506].

Исследование в годовом полете американского астронавта на МКС также показало повышенный уровень аквапорина-2 и уменьшенный объем мочи во время полета по сравнению

с предполетным периодом. При этом концентрация натрия в сыворотке и осмоляльность коррелировали с его уровнем в моче [306].

Биоинформатический анализ протеомного профиля мочи позволил определить процессы, связанные с эндотелиальной дисфункцией. Эти процессы имели прямое отношение к белкам, функционально связанным с эндотелием [110].

В настоящее время на молекулярном уровне осуществлена попытка описать молекулярные биологические механизмы раннего периода реадaptации (рисунок 4).

На первые сутки после возвращения космонавтов в условия земной гравитации анализ модифицированных биологических процессов свидетельствует о том, что в первую очередь видоизменяются процессы, обусловленные водно-электролитным балансом, перекисным окислением липидов, антиоксидантной защитой, системой гемостаза, функциональной активностью выделительной, мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной системами и обменными процессами в организме [74].



Рисунок 4 – Модифицированные биологические процессы на 1-е сутки после КП [74]

В силу относительно короткого времени использования протеомных подходов в космической медицине и биологии многие молекулярные механизмы адаптации организма человека в длительных космических полетах остаются неизученными. Однако ремоделирование протеома в условиях невесомости может приблизить понимание молекулярных механизмов

адаптивных реакций организма в КП, что откроет возможности для их многофакторной индивидуальной характеристики в условиях невесомости [421].

### **1.3 Адаптационные реакции регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы в условиях космического полета**

#### **1.3.1 Значение вегетативной регуляция сердечно-сосудистой системы в поддержании гомеостаза в космическом полете**

Невесомость воздействует на регуляторные механизмы разных уровней [248, 285, 537, 538, 609]. При этом успешность адаптации зависит от регуляторных механизмов кровообращения и их координации, поскольку крайне важно, чтобы эта регулирующая система оставалась полностью функциональной [162, 327, 611]. В связи с этим концепция «сердечно-сосудистая система – индикатор адаптационных реакций организма и мера здоровья космонавта» является базисом исследований вегетативной регуляции в КП [45].

Адаптационные процессы, обусловленные механизмами вегетативной регуляции, в КП обнаруживают довольно сложную динамику, характер которой зависит от ФС организма космонавта. Однако сопоставление результатов дополетных, полетных и послеполетных исследований не обнаруживает четкой корреляционной взаимосвязи. При этом необходимо отметить, что реакции космонавтов в КП имеют сходство с крайними типами вегетативной регуляции [170]. Вместе с этим вероятные индивидуально-типологические реакции космонавтов определяют типологию управления функциональными резервами регуляторных механизмов, последовательно складывающуюся из мобилизации, активации, саморегуляции, что соответствует этапам КП [24].

Обобщающие данные пилотируемых полетов на советских орбитальных станциях демонстрируют усиление парасимпатических модуляций на начальных этапах КП, а на более поздних – усиление симпатической активности [16, 19, 20, 23].

В самом длительном КП на орбитальной станции «Мир» к 9-му месяцу полета активировались подкорковые сердечно-сосудистые центры и центральные уровни вегетативной регуляции, что отражалось в ультраниантных ритмах в ночное время суток [15, 166].

При исследовании влияния геомагнитных бурь на организм космонавтов во время КП на кораблях «Союз», орбитальных станциях «Мир» и МКС было показано, что ответы механизмов вегетативной регуляции различались в зависимости от состояния адаптации. После 1 месяца пребывания в космосе геомагнитные бури увеличивали симпатические модулирующие влияния,

тогда как после 6 месяцев КП эти влияния уменьшались, а парасимпатические увеличивались [200, 201].

В более поздних исследованиях на МКС было показано, что вегетативное управление ССС и поддержание гомеостаза в покое остается относительно стабильным в условиях длительной адаптации к невесомости. В состоянии покоя ВСР увеличивалась с увеличением длительности КП. Этот факт исследователи объясняли усилением парасимпатического или снижением симпатического контроля [167].

Собственно, именно с вводом в эксплуатацию МКС российскими учеными был начат новый этап изучения адаптационных реакций системы кровообращения. Основное внимание в исследованиях уделялось роли типов вегетативной регуляции, с индивидуализацией оценки регуляторных механизмов и их функциональных резервов. В целом было показано, что ФС космонавтов в ходе КП находится в донозологической зоне [26, 168].

Однако существуют и противоположные данные, свидетельствующие о том, что полугодовые КП приводят к оптимизации регуляторных механизмов, что отражается в улучшении ВСР [494]. Наблюдался антиэффект старения, проявлявшийся в усилении циркадного ритма ЧСС, усилении парасимпатических модуляций ночью, что улучшало качество сна в невесомости [495].

Возможно, отличия в полученных данных связаны с различными методическими подходами к анализу вегетативной регуляции и сроками проведенных на МКС исследований. Есть несколько важных факторов, усложняющих сравнение данных ВСР в полете. Во-первых, это непоследовательное использование предполетного контроля с использованием положений лежа, сидя или стоя, что делает интерпретацию этих результатов, а также сравнения между исследованиями чрезвычайно сложными. Во-вторых, изменение частоты дыхания во время КП. Динамика дыхания оказывает внутреннее влияние на амплитуду и частоту пиков спектральной мощности ВСР [238]. В длительных полетах незначительное увеличение вагосимпатического баланса, наблюдаемое при спонтанном дыхании, отсутствует при использовании протокола стимулированного дыхания [167, 354]. В кратковременных полетах подобных изменений продемонстрировать не удалось [459].

Тем не менее активность симпатического нерва, косвенно измеряемая по уровню норадреналина в плазме, увеличивается во время космического полета по сравнению с уровнем предполетного контроля [228, 278], а активность блуждающего нерва, оцениваемая с помощью спектрального анализа ВСР, после длительного КП снижается [239, 443].

Важно отметить, что активацию соответствующей ветви ВНС во время полета следует интерпретировать относительно ее активности перед полетом. ВНС отвечает за поддержание физиологического гомеостаза, несмотря на ряд возмущающих внутренних и внешних факторов.

У здорового человека в контролируемых условиях активность ВНС, в значительной степени, зависит от положения относительно силы тяжести. Сердечно-сосудистый стресс силы тяжести вызывает снижение сердечной преднагрузки и сердечного выброса с результирующей симпатической активацией, направляющей увеличение ЧСС и периферического сосудистого сопротивления для поддержания физиологического АД. Постуральные изменения по отношению к силе тяжести (например, лежа на спине, сидя или стоя) вызывают постепенное увеличение ортостатического стресса, что приводит к пропорциональному увеличению симпатической активности. Чтобы правильно понять изменения в активности вегетативного контроля во время КП, относительную симпатическую активность необходимо интерпретировать в контексте ее постурального контроля перед полетом [441].

Вегетативная регуляция ССС на МКС изучалась также в ночное время [123, 288, 633]. В нескольких исследованиях сообщалось, что по сравнению со значениями перед полетом не было изменений в ЧСС во время сна как в начале, так и в конце в полете [288, 633]. Эти данные совпадают с результатами более ранних исследований [361, 560]. Предполагается, что эта стабильность ЧСС отражает устойчивость тонической вегетативной модуляции во время сна [633].

Однако в исследованиях на российском сегменте МКС было показано, что невесомость статистически достоверно снижала парасимпатические модулирующие влияния, повышая активность подкоркового симпатического сосудистого центра и уменьшая вклад в регуляторный метаболический контур. В большей степени эти процессы были выражены у космонавтов с нормо-симпатотоническим и симпатотоническим типами регуляции [133].

Значительная часть исследований вегетативной регуляции кровообращения в КП выполнена российскими учеными под научным руководством Р.М. Баевского. В целом, исследования этой научной группы демонстрируют сохранность основных гомеостатируемых параметров ССС. При этом на фоне активации адаптационных механизмов существенно изменяются показатели, характеризующие состояние различных компонентов регуляторных систем [80].

### **1.3.2 Риски нарушения сердечного ритма в космосе. Прогнозирование и вероятностный подход к оценке регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы**

Ранние исследования свидетельствуют о том, что в невесомости и послеполетном периоде электрофизиологические процессы в сердце связаны, в первую очередь, с модификацией конечной части желудочкового комплекса электрокардиограммы (ЭКГ) и проявляются значительными колебаниями как величины, формы и направления Т-зубцов, так и количеством



отведений, в которых обнаруживались эти изменения [128]. Эти изменения рассматриваются как маркеры состояния миокарда на уровне метаболизма [24], что может быть обусловлено системой регуляции кровообращения вследствие изменения водно-электролитного обмена, эмоционального напряжения или физических нагрузок [130].

Во время КП нормальная последовательность электрических импульсов, координирующих механизмы реполяризации и деполяризации, может быть изменена, что в некоторых случаях вызывало аритмии [382].

Распространенные в невесомости аритмии включают фибрилляцию предсердий или желудочков (дезорганизованная региональная деполяризация), брадикардию (частота сердечных сокращений ниже нормальной), тахикардию (частота сердечных сокращений выше нормальной), преждевременные сокращения и другие проблемы с проводимостью [605]. Несомненно, что аритмии снижают эффективность работы сердца, увеличивая риск неблагоприятных для космонавтов сердечно-сосудистых событий [614].

Первое сообщение о желудочковых аритмиях связано с американской космической программой «Apollo» (1961–1972). Преждевременные сокращения предсердий и желудочков были зарегистрированы у астронавта миссии «Apollo-15». У второго астронавта в этой же миссии были также обнаружены аритмии, хотя и менее серьезные [375, 541].

Во время программы «Skylab» (1973–1979) все 9 американских членов экипажа продемонстрировали нарушение ритма в той или иной форме. Один член экипажа испытал 5-кратную желудочковую тахикардию во время ОДНТ, у другого эпизод мультифокальной желудочковой тахикардии развился во время отдыха после выхода в открытый космос [208].

У 9 из 14 членов миссий «Space Shuttle» (1983–1985), не имевших ранее аритмогенных проявлений на ЭКГ, после выхода в открытый космос возникли аритмии [173].

Во время российской программы «Мир» (1986–2001) были зарегистрированы эпизоды преждевременных сокращений желудочков [313] и эпизод тахикардии неясной этиологии из 14 последовательных желудочковых комплексов с максимальным числом 215 ударов в минуту [294]. Всего на станции «Мир» сообщалось о 23 случаях нарушения проводимости и 75 аритмиях [318].

О нарушении ритма сердца на МКС существует мало информации, однако Khine и соавт. (2018) сообщают, что распространенность мерцательной аритмии у активных астронавтов составляет  $\approx 5\%$ , как и в общей популяции, но в более молодом возрасте [389]. В своем исследовании с помощью магнитно-резонансной томографии сердца и холтеровского мониторинга высокого разрешения они оценили электрофизиологические процессы в миокарде, а также структуры и функции предсердий до полета, в течение 6 месяцев на МКС и после возвращения на Землю в день приземления у 13 американских астронавтов. Полученные

ими данные демонстрируют, что 6-ти месяцев КП достаточно, чтобы вызвать транзиторные изменения в структуре левого предсердия, а также изменения в некоторых аспектах электрофизиологии предсердий, в частности поздних потенциалов предсердий, которые могут увеличить риск возникновения мерцательной аритмии.

Триггерами нарушения ритма сердца в КП могут быть факторы, обусловленные ремоделированием сердца, связанным с изменением массы и диаметра его камер, а также физическим и эмоциональным напряжением. Кроме того, несомненно, что нарушение баланса электролитов и гипокалиемия влияют на инверсию сердечного ритма. Гиперкапния, связанная с повышенным уровнем  $\text{CO}_2$ , тоже может влиять на механизмы сердечной проводимости [153].

Значительная роль в поддержании сердечного ритма принадлежит механизмам вегетативной регуляции, в связи с чем для оценки ФС космонавтов и уровня их адаптационного риска в космической медицине был разработан вероятностный подход [22, 136] и математическая модель [169], для которых использовались данные анализа ВСР. Согласно этой методологии, функциональное состояние организма отражается в двух фундаментальных интегративных параметрах – степени напряжения регуляторных систем (СН) и функциональном резерве (ФР) механизмов регуляции [23]. При этом, используя такой подход, возможно оценить риск развития патологических состояний [25, 27].

Анализ механизмов вегетативной регуляции с использованием такого подхода свидетельствует, что ФР в ходе КП достаточно стабильны, хотя и зависят от индивидуальных особенностей [136].

## **1.4 Моделирование эффектов космического полета на регуляторные механизмы сердечно-сосудистой системы в наземных экспериментах**

### **1.4.1 Гравитация, невесомость, микрогравитация**

Эволюция всех организмов на Земле проходила под действием гравитации. Эта сила в значительной степени определяет процессы морфологии, регуляции и поддержания нормальной жизнедеятельности от молекулярного уровня до всего организма. Отсутствие гравитации является фактором, вызывающим структурные и функциональные изменения в организме [33].

В земных условиях сила гравитации никогда не равна нулю. При выходе на орбиту свободного падения вокруг планеты, на которой находится Международная космическая станция (МКС), достигается баланс между центростремительной силой гравитации и центробежной силой движущегося объекта. Этот баланс определяется как невесомость [394].

Невесомость, как основной фактор КП, дает информацию об основных биологических процессах, включая неспецифические реакции (общий адаптационный синдром) и специфические изменения в различных системах организма [265].

Если в невесомости все силы ускорения, действующие на человека, складываются в ноль, то состояние очень низкой гравитации и приближения к невесомости называется микрогравитацией [346].

#### **1.4.2 Наземные модели и аналоги невесомости**

Модель невесомости используется в качестве прототипа или для ее имитации, в то время как аналоги невесомости только воспроизводят ее воздействие на физиологические системы. Аналоги невесомости в основном используются в качестве компенсации гравитации на Земле для проведения экспериментов в течение длительного времени [299]. Аналоговые или смоделированные среды (платформы) — это физические или виртуальные пространства, спроектированные так, чтобы они напоминали реальные среды в целях обучения или проведения исследований [525].

Цель конкретного модельного или аналогового эксперимента является ключом к выбору правильной платформы для его реализации. Существует четыре основные классификации таких платформ: орбитальные комплексы, неорбитальные установки, наземные тренажеры и наземные аналоги. Орбитальные установки включают космические лаборатории и автономные платформы. Неорбитальные объекты включают в себя падающие башни, параболические полеты и зондирующие ракеты. Имитаторами невесомости в наземных условиях являются клиностаты, машины произвольного позиционирования, сосуды с вращающимися стенками, устройства на магнитной подушке и центрифуги. Наземными аналогами являются длительный постельный режим с наклоном и без, изоляция, иммерсия [283].

Методология применения платформы для научных экспериментов зависит от типа исследования, его продолжительности, а также от желаемого уровня гравитации. Для большинства тестов в физике и микробиологии требуются только короткие временные масштабы, в то время как для макробиологических тестов потребуются большие временные масштабы. Кроме того, физические эксперименты нуждаются в более реальной невесомости, в то время как биологические эксперименты во многих случаях могут проводиться в симулированных или аналоговых условиях [299].

Несмотря на тот факт, что физически влияние гравитации на Земле нельзя исключить, наземные аналоговые эксперименты используются в обучении профессиональных космонавтов и астронавтов для КП, оценки механизмов воздействия невесомости на организм и

адаптационных процессов к ней, разработки мер противодействия ее эффектам, тестирования оборудования, процедур и технологий перед их использованием в реальном космосе [233, 343, 374, 446, 490, 599, 617, 624]. При этом точность результатов в аналоговых или модельных экспериментах зависит от биологических параметров и условий окружающей среды [299].

Точность аналога определяется тем, насколько он близок в одном или нескольких аспектах к реальным условиям космоса. Поскольку каждый из них имеет свои преимущества, точность моделируемого воздействия на конкретные органы или физиологические процессы варьируется от одного к другому. Аналогами с высочайшей точностью по-прежнему остаются тренировочные среды, используемые космонавтами, астронавтами в период подготовки к космическим полетам: центрифуга и параболические полеты [225].

Тем не менее эксперименты, организуемые на специальных исследовательских стендах, в которых экстремальные, изолированные или ограниченные условия имеют решающее значение для количественной оценки физиологических процессов в КП, являются ценными исследовательскими инструментами. Необходимо выбрать подходящий аналог для моделирования микрогравитации, исходя из конкретных целей, которые пытается достичь эксперимент. Тем не менее нельзя полностью воспроизвести КП с помощью наземного моделирования, особенно если принять во внимание законы физики и принципы социологии [525].

#### **1.4.3 «Сухая» иммерсия и антиортостатическая гипокинезия как наземные аналоги невесомости для сердечно-сосудистой системы**

Экспериментальное моделирование эффектов невесомости на ССС необходимо для решения множества прикладных вопросов, в том числе и для разработки профилактических мер, поскольку ее экстремальное воздействие препятствует нормальному возвращению организма космонавтов к условиям земной гравитации, вызывая «детренированность» основных физиологических систем. В космической медицине эффективными наземными аналогами, воспроизводящими такие эффекты невесомости на ССС, являются «сухая» иммерсия (СИ) и антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) [61, 250, 470, 501, 597, 620]. Будучи сходными по своему воздействию на организм человека, эти аналоги, однако, различаются по своей специфике и воздействующим факторам [149]. Поскольку каждый аналог имеет свои преимущества, точность моделируемого воздействия на конкретные органы или физиологические процессы варьируется от одного аналога к другому.

Метод погружения в воду восходит к началу 1970-х годов XX века, когда российские ученые К.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс обнаружили, что это эффективный наземный аналог невесомости [140, 141].

Метод погружения имеет две категории: влажную и сухую. Метод влажного погружения, как следует из названия, это непосредственный контакт кожи с водой, который не может превышать 6–12 часов из-за таких последствий, как мацерация кожи. Для «сухого» погружения используется тонкая эластичная водонепроницаемая ткань, размер которой значительно превышает размер ванны. Эта ткань создает барьер между кожей и водой и позволяет проводить исследования повышенной продолжительности. Испытуемый помещается в водонепроницаемое покрытие и погружается ниже шеи в термонеutralную воду. Вода поддерживается при стандартной температуре 32–34,5 °С. Этот метод устраняет риски, связанные с экстенсивным и длительным пребыванием в воде. Самая продолжительная СИ составляла 56 дней [470, 597].

Поскольку погружение в СИ ограничено телом ниже шеи, оно не является идеальным аналогом, воспроизводящим все эффекты невесомости. Перемещение жидкости в краниальном направлении происходит в меньшей степени, чем при АНОГ [619]. Кроме того, проведение СИ требует, чтобы испытуемые покидали иммерсионную ванну в гигиенических целях и это влияет на исследование [258].

В отличие от СИ, АНОГ – наземный аналог с положением головой вниз направлен на то, чтобы вызвать сдвиг жидкости в направлении головы, аналогичный восходящему сдвигу жидкости в невесомости за счет редукции гидростатического давления и выравнивания АД по всему телу. В отличие от невесомости, АНОГ не приводит к потере веса тканей, но увеличивает смещение жидкости в направлении от ног к голове и изменяет вектор гравитации по всему телу с передней части на заднюю [39, 81, 512].

Используемые углы АНОГ варьируются, но международный стандарт моделирования эффектов микрогравитации в этом аналоге составляет  $-6^\circ$  [55, 567]. Испытуемых помещают в положение лежа на спине на кровати, наклоненной на  $6^\circ$  вниз, чтобы опустить голову и приподнять ноги. Для строгой АНОГ важно, чтобы испытуемые не меняли эту позу, даже для приема пищи и гигиенических процедур, и не использовали подушку для подпирания головы.

В первую очередь, АНОГ позволяет наблюдать за сердечно-сосудистыми эффектами, вызванными перераспределением жидкостей [92, 335, 423, 620]. Однако за счет перераспределения опорной нагрузки по задней части тела АНОГ не полностью устраняет гравитационный эффект и, таким образом, не полностью имитирует эффекты невесомости. Вместе с тем в АНОГ ССС больше не должна работать против силы гравитации [620], а смещение жидкости в направлении головы и адаптация ССС сходны с теми, что наблюдаются в невесомости [149, 335, 540].

Как было отмечено выше, в то время как АНОГ перераспределяет нагрузку с нижних конечностей на более широкие области тела, как следствие, опорная афферентация не утрачивается полностью, СИ позволяет воспроизводить эффекты «безопорности» за счет перераспределения афферентных потоков, отсутствия афферентной импульсации от стоп за счет свободного «вывешивания» объекта в водной среде. Кроме того, уменьшается гидростатическое давление крови. Это обуславливают изменение функционирования ССС. Возможно поэтому эффекты микрогравитации возникают в СИ в более короткие сроки, чем в АНОГ. СИ представляет результаты, аналогичные 21-дневному исследованию АНОГ всего за 3-и [597]. Например, потеря объема плазмы, сравнимая с потерей в КП, наблюдается после 2 дней сухого погружения, а в АНОГ только на 13 день [149, 245, 598].

Исчезновение гравитационного давления в тканях и системе кровообращения в обоих аналоговых экспериментах приводит к выраженным эффектам во всех отделах ССС, оказывая при этом значительное влияние на механизмы вегетативной регуляции [50, 212, 517].

В СИ, в первую очередь, наблюдаются изменения электрических процессов в миокарде, к которым затем подключается энерго-метаболический компонент, и эти процессы достигают максимальной выраженности на 5-е сутки воздействия [51]. Как правило, это происходит на фоне усиления симпатических модулирующих влияний [50, 228, 366, 584]. Таким образом, в ответ ССС на иммерсионное воздействие могут потенциально быть вовлечены структуры, регулирующие метаболические процессы и вегетативные центры разных уровней ЦНС [70].

Было показано, что состояние ССС в ходе СИ не выходит за пределы физиологической нормы, хотя и медленно отклоняется к донозологическим. При этом механизмы адаптации отличались широкой вариативностью, особенно в ночное время суток, и характеризовались повышением симпатического тонуса и снижением парасимпатической активности, что, возможно, связано с активацией адаптационных механизмов, направленных на поддержание сердечно-сосудистого гомеостаза [50, 529].

Состояние сна в СИ, оцененное на основе вегетативного индекса Кердо, подтверждает снижение модулирующих влияний блуждающего нерва на сердечно-сосудистую деятельность [48].

В АНОГ также выявлено ослабление автономного контура вегетативной регуляции и преобладание симпатических модулирующих влияний на ССС. В исследованиях, проведенных в 120-суточной АНОГ, были продемонстрированы циклические адаптационные изменения к антиортостатическому воздействию. Если на начальных этапах наиболее выраженным процессом являлось снижение барорефлекторной функции, связанное с увеличившейся нагрузкой, САД и ЧСС при этом снижались, то к середине эксперимента усиливались парасимпатические модулирующие влияния, что характеризовало устойчивость адаптационной

реакции. Однако на заключительных этапах АНОГ барорефлекторная функция опять снижалась, что проявлялось в значительном напряжении регуляторных механизмов [136].

Снижение барорефлекса описано при сравнении исследования вегетативной регуляции в СИ и АНОГ. Чувствительность барорефлекса снижалась как в покое, так и во время ортостатического теста после обоих воздействий, что является одним из признаков вегетативной недостаточности [149]. Было показано, что как во время КП, так и при длительной иммобилизации в постельном режиме разгрузка ССС неблагоприятно влияла на барорефлекс, а не на механическую связь между АД и ЧСС [197].

В целом, изменения вегетативной регуляции как СИ, так и АНОГ обусловлены системными изменениями гемодинамики в обоих аналогах и, несомненно, воспроизводят наблюдаемые в КП изменения. В первую очередь, это связано с уменьшением объема периферической крови из-за центрального перераспределения жидкости, вазодилатацией из-за нейрогуморальных эффектов центрального перераспределения жидкости и хронической элиминации местных вено-артериолярных и миогенных рефлексов [480].

Длительные аналоговые воздействия (АНОГ и СИ) дублируют изменения в сердце, характерные для невесомости, связанные с уменьшением объемов камер сердца и массы миокарда [117, 269, 403, 470, 623] и, следовательно, его с растяжимостью и работоспособностью [337, 517]. Однако, как было показано в более ранних исследованиях, перераспределение крови в краниальном направлении с помощью гетерометрической саморегуляции сердца и рефлекса Бейнбриджа с полых вен приводит к увеличению сердечного выброса и кровенаполнения полостей сердца, и оно работает в условиях гемодинамической нагрузки объемом и давлением [54, 137, 142].

Для начальных этапов гипокинезии характерно снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и реактивная системная вазодилатация [101]. Первое может быть следствием увеличения внутрисосудистого объема из-за круглого, а не эллиптического поперечного сечения сосудов при устранении гравитационного эффекта, а также устранения гравитационного трения между текущей кровью и стенками сосудов [302]. Второе может возникать как результат преобладания парасимпатических влияний [38, 83]. Однако позднее симпатическое ингибирование и вазодилатация уменьшаются и симпатическая активность, как было показано выше, так же, как и сосудистое сопротивление, увеличиваются по сравнению с исходным уровнем [117].

В результате хронической разгрузки в гипокинезии происходит ремоделирование на уровне артериальной системы ног. Предполагается, что это связано с атрофией гладкой мускулатуры сосудов в результате хронической разгрузки [499, 517].

Относительно растяжимости вен нижних конечностей в наземных исследованиях приводятся следующие данные. Некоторые исследователи сообщают, что к 6 суткам АНОГ диаметры бедренных вен, больших подкожных вен и подколенных вен уменьшились [117]. Yao и соавт. (2021) в своем исследовании показали, что 4-дневная АНОГ привела к увеличению растяжимости подколенных вен [637].

Одним из отделов, ССС имеющих сложные ауторегуляторные механизмы, является сосудистая система мозга. Большинство зарегистрированных неврологических симптомов, возникающих после как воздействия невесомости, так и ее аналогов, могут быть вызваны изменениями механизмов церебральной гемодинамики, поддерживающих адекватное кровоснабжение структур центральной нервной системы [271, 388]. При этом влияние космического полета и наземных экспериментов на функцию мозгового кровообращения может иметь отсроченный характер [196].

При исследовании воздействия СИ отмечены умеренные и обратимые изменения мозговой гемодинамики. Значительное увеличение пульсового кровенаполнения головного мозга происходило на 3-и сутки исследования, а на 5-е сутки происходил отток крови из головного мозга, в первую очередь, в сосудистую систему печени [143]. В 18-дневной АНОГ наблюдали признаки улучшения церебральной ауторегуляции [372]. Было обнаружено, что возмещение внутрисосудистого объема после эксперимента нивелирует усиление динамической ауторегуляции, которая отражает реакцию мозгового кровотока на изменение центрального перфузионного давления [119, 502] до уровней, предшествующих воздействию. Это означает, что вызванное АНОГ изменение цереброваскулярной функции является результатом системных, а не местных механизмов кровообращения [372].

В 3-дневной СИ [386] и 21-суточной АНОГ [388] показано усиление динамической ауторегуляции. Кроме того, 3-суточное иммерсионное воздействие влияло как на переднюю, так и на заднюю мозговую сосудистую сеть, но не вызывало гетерогенного ответа, церебрального кровотока в каждой артерии (внутренней сонной, наружной сонной, общей сонной и позвоночной) мозговой сосудистой сети [488].

В более раннем исследовании было задокументировано нарушение ауторегуляционных механизмов, отражающих снижение церебрального кровотока во время применения отрицательного давления в нижней части тела (ОДНТ) после 2 недель АНОГ [644]. В 21-дневном АНОГ с ОДНТ тела или без него исследовали потенциальные изменения мозгового кровотока. Было обнаружено увеличение сопротивления сосудов головного мозга и снижение мозгового кровотока у испытуемых, к которым ОДНТ не применялось [579]. Такое же снижение они продемонстрировали в более поздних исследованиях: в 4-дневном [580] и 21-дневном АНОГ



[581]. В первом исследовании применялась реоэнцефалография, во втором и третьем – транскраниальная доплерография.

Аналогичные результаты были получены и в 21-дневном АНОГ [636], после 4-дневной АНОГ [635] и после кратковременного воздействия (~4,5 ч) рандомизированных углов АНОГ 6°, 12° и 18° [447]. Во всех вышеупомянутых исследованиях описано снижение систолической скорости кровотока в обеих боковых средних мозговых артериях и средней скорости кровотока в правой средней мозговой артерии [447, 635, 636].

Как и в невесомости, одним из возможных механизмов изменения мозговой ауторегуляции, возможно, является изменение чувствительности церебральных сосудистых гладких мышц к трансмуральному давлению [364]. Однако изменение объема плазмы как в КП, так и в наземных аналогах также может играть ключевую роль в этом процессе [187, 363, 471, 485, 486].

Кроме того, несоответствия полученных в исследованиях данных об улучшении или дисрегуляции механизмов мозгового кровообращения могут объясняться исходной ортостатической устойчивостью испытуемых [511]. Ортостатически толерантные субъекты имеют сохраненную или даже усиленную церебральную ауторегуляцию, у субъектов с ортостатической непереносимостью она будет нарушена [195].

В аналоговых экспериментах снижение ортостатической устойчивости развивается очень быстро [211]. Причем в СИ неустойчивость выражена больше, чем в АНОГ, вероятно, из-за более выраженной депривации вестибулярного входа, постэкспозиционной гиповолемии и снижения вазоконстрикторного резерва [139, 241].

В предыдущем разделе были описаны механизмы снижения ортостатической устойчивости в невесомости. В настоящее время эти механизмы рассматриваются как многофакторный процесс [8]. Результаты исследований в наземных аналоговых и клинических исследованиях демонстрируют схожие механизмы, обуславливающие развитие ортостатической неустойчивости.

Grenon и соавт. (2004) наблюдали, что испытуемые с ортостатической неустойчивостью в пассивной ортопробе до АНОГ по сравнению с испытуемыми с ортостатической устойчивостью имели более высокую растяжимость вен голени, более высокую экскрецию калия, более высокую парасимпатическую реакцию в положении лежа, более низкую симпатическую реакцию в положении стоя и подавленную ренин-ангиотензин-альдостероновую активность. Согласно их гипотезе, у людей с большей податливостью вен ног (в результате ежедневных постуральных воздействий на сердечно-сосудистый гомеостаз) задействуются различные компенсаторные механизмы, включая активацию ангиотензин-альдостероновую оси и симпатических модулирующих влияний. В результате эти люди лучше переносят ортостатическую нагрузку, чем

люди с более низкой исходной венозной податливостью, которые не задействуют аналогичным образом эти компенсаторные механизмы [323]. Однако во время АНОГ люди с большей податливостью вен ног больше не подвергаются ежедневным ортостатическим нагрузкам и, следовательно, больше не задействуют эти компенсаторные механизмы. Кроме того, вступают в силу другие изменения, которые, как известно, происходят в условиях микрогравитации и имитации микрогравитации, такие как изменения гормональной, почечной и вегетативной функции [162]. Поэтому растяжимость вен нижних конечностей, симпатическая и парасимпатическая реактивность после АНОГ не различались между испытуемыми с непереносимостью пассивной ортостатической пробы и испытуемыми, устойчивыми к ней [323].

Эта гипотеза подтверждается клиническими исследованиями. У пациентов с низкой ортостатической устойчивостью измеренная до ортопробы экскреция калия не повышалась после ее проведения. При этом низкий уровень экскреции калия коррелировал с гиповодемией и низким уровнем альдостерона [367, 368, 539]. У здоровых людей с хорошей переносимостью пассивной ортостатической пробы экскреция калия после ее проведения увеличивалась больше, чем у испытуемых с ортостатической неустойчивостью [564]. ВНС может дополнительно способствовать подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, наблюдаемому при ортостатической неустойчивости. Поскольку симпатический отдел контролирует активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, то у пациентов с вегетативной недостаточностью, как правило, исключительно низкий уровень ренина даже на фоне низкого АД в положении стоя [190].

### **1.5 Выводы по главе 1**

Гравитация, возможно, единственный компонент земной экологической среды, который оставался постоянным на протяжении всего процесса биологической эволюции человека. Чтобы поддерживать достаточный приток крови к мозгу и противостоять силе земного притяжения ССС человека разработала сложные механизмы. В условиях невесомости большинство из них вынужденно перестраиваться. Именно поэтому невесомость является для человеческого организма уникальным стрессором, к которому к тому же не существует генетически предопределенных адаптационных механизмов.

Заметные эффекты, оказываемые космическим полетом на физиологию ССС, включают, помимо прочего, гемодинамические изменения, связанные с транзиторным перемещением жидкости из внутрисосудистых отделов во внутриклеточные пространства, снижение общего объема циркулирующей крови, потерю массы миокарда, снижение сосудистого сопротивления, ортостатическую непереносимость после полета. Венозный возврат и ударный объем

увеличиваются, влияя на вегетативный баланс [583]. Все это, по крайней мере частично, связано с изменениями регуляторных механизмов ССС и вегетативного баланса, обеспечиваемого ВНС.

Для обеспечения работоспособности и безопасности экипажей необходимо больше информации об индивидуальных профилях риска, персонифицированных мерах противодействия с учетом личных особенностей каждого космонавта, соответствующих методах мониторинга в процессе и после пребывания в невесомости. С этой позиции нейрокардиальная функция, отраженная в ВСР и генерируемая взаимодействиями между сердцем и мозгом и динамическими нелинейными процессами ВНС [551], позволяет описать взаимозависимые регуляторные системы, работающие в разных временных масштабах, чтобы помочь организму адаптироваться к видоизмененным в невесомости условиям среды.

Невесомость приводит к изменениям сигнальных белковых путей, которые могут выполнять функцию маркеров функционального состояния ССС [74]. В связи с этим интеграция регуляторных механизмов по вертикали и изменения белковых сетей по горизонтали может способствовать лучшему пониманию адаптационных механизмов к экстремальным условиям и разработке системы профилактических мер, направленных на нивелирование неблагоприятных влияний КП на ССС.

Хотя общая структура, направленность и динамика адаптационных изменений механизмов регуляции кровообращения изучалась начиная с первого полета Ю.А. Гагарина, до настоящего времени эти исследования все еще ограничены небольшими размерами выборки, длительностью и нахождением орбитальных станций на НОО. Около 600 человек побывали в космосе [242], 12 из них находились на НОО более 300 суток, а самый длительный КП, осуществленный российским космонавтом В.В. Поляков на российской станции «Мир», составил 437 суток 17 часов 58 минут 17 секунд. Кроме того, эти исследования проводились на различных платформах (МКС, станции «Мир», «Space Shuttle») с различными диетами, физическими упражнениями и другими мерами профилактики.

Помимо этого, ограниченное число исследователей, имеющих возможность проводить эксперименты и наблюдения в невесомости и, следовательно, ограниченное количество методических подходов и собранных данных, ограниченный доступ к уже имеющимся первичным материалам препятствуют пониманию происходящих в системе регуляции процессов. Кроме того, как правило, в исследованиях отсутствует интеграция и анализ взаимодействий между различными физиологическими системами организма, а это необходимо для разработки мер профилактики против потенциальных рисков дезадаптации сердечно-сосудистого гомеостаза, что может иметь значение для планирования долгосрочных и удаленных от Земли полетов.

На протяжении десятилетий в российской космической медицине изучались регуляторные механизмы кровообращения и была продемонстрирована эффективность ВСР для индикации ФС космонавтов, что предопределило разработку соответствующей математической модели [136]. Эта модель основана на ступенчатом дискриминационном анализе, который используется для определения уровня напряжения, оказываемого на системы организма, и оценки объема ФР, доступных для обеспечения адаптации устойчивости гомеостаза в невесомости. В этой модели возникновение патологических состояний связывают с дезадаптацией систем организма и нарушением состояния гомеостаза. Несомненно, что современный уровень представлений о ВСР как маркере адаптационных реакций на уровне не только ССС, но и целостного организма, находящихся под контролем высших интегративных центров, основанные на теории «вертикальной интеграции» [589], дополняют концепцию донозологической диагностики [13] и реализованы в исследованиях функционального состояния ССС в КП.

Однако, как было сказано выше, небольшая выборка космонавтов, меняющиеся условия сбора данных предопределили непоследовательность в имеющихся в доступной литературе результатах. До настоящего времени не было представлено систематизированных данных относительно вегетативной регуляции ССС в невесомости в КП от 6 месяцев и дольше. Такая попытка была предпринята с началом функционирования МКС. Была запланирована серия экспериментов, которые выполнялись на российском сегменте. В эту серию вошли 5 экспериментов: «Пульс» (2002–2007), «Пневмокард» (2007–2012), «Сонокард» (2007–2012), «Космокард» (с 2014 – 2019) и «Кардиовектор» (с 2014 – по настоящее время). Эти эксперименты имели общую концепцию и планировались как последовательные этапы изучения регуляторных механизмов и их взаимосвязи со всеми структурными компонентами ССС. В настоящее время результаты этих экспериментов представлены лишь частично [80], большая часть полученных данных так и не была систематизирована и представлена.

Из-за значительных ограничений в использовании МКС для научных исследований эффекты влияния факторов КП на ССС изучаются в наземных аналогах невесомости, в которых создается микрогравитация и моделируются эффекты КП на организм и его системы [299]. Несмотря на тот факт, что аналоговые эксперименты не могут в полной мере воспроизвести эффекты реальной невесомости по многим причинам [620], в том числе и потому, что они вводят искусственные градиенты горизонтального (АНОГ) и гидростатического давления (СИ), несомненно, что исследования в космосе невозможны без наземных аналогов, в которых исследователи имеют возможность моделировать и использовать экспериментальные подходы, недоступные в реальном КП, которые могут ускорить понимание механизмов биологической адаптации, а подготовка и проведение наземных экспериментов должно учитывать те изменения,

которые уже были выявлены в реальной невесомости. Объединение этих двух подходов позволяет более точно понять реактивность регуляторных механизмов ССС.

Таким образом, за более чем 60-летний период изучения физиологии ССС человека в космосе исследовательские группы приближаются к пониманию механизмов физиологических адаптаций со стороны регуляторных механизмов ССС в невесомости. Однако все еще много спорной, противоречивой или просто неизвестной информации, особенно в длительных КП. Стремление к полному пониманию механизмов регуляции ССС позволит исследовать их структурно-функциональные и молекулярные механизмы, без решения которых невозможно дальнейшее освоение космического пространства.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Общие принципы организации исследования

Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ-ИМБП РАН, действующей в рамках физиологической секции Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам специализированного учреждения Организации Объединенных Наций по вопросам образования, науки и культуры (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization – UNESCO).

Космонавты и участники наземных экспериментов представили добровольное письменное информированное согласие, подписанное ими после ознакомления с целью и процедурами предстоящего исследования, а также разъяснения его потенциальных рисков.

В исследованиях в рамках космических экспериментов, включенных в долгосрочную программу научных исследований на МКС, принимали участие российские члены экипажей.

Все космонавты прошли полное клиническое обследование, согласно международным критериям, подтвердившее состояние их здоровья. Большинство из них имели опыт участия в полугодовых КП.

Научная программа каждого из наземных экспериментов, в рамках которых проводились исследования, утверждалась на заседании Ученого совета ГНЦ РФ-ИМБП РАН или его секций.

Добровольцы – участники наземных экспериментов проходили строгий медицинский и психологический отбор на базе Клинической больницы №1 Управления делами Президента РФ, клинического отдела и отдела психофизиологии, нейрофизиологии и психофизиологии деятельности оператора ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

### 2.2 Объем исследований

Всего в экспериментальных исследованиях приняло участие 66 человек (таблица 1). При проведении исследований на МКС проанализированы экспериментальные данные 29 космонавтов. В наземных экспериментах проанализированы экспериментальные данные 38 добровольцев. Из общего числа участников – 51 практически здоровые мужчины и 16 практически здоровые женщины.

Согласно возрастной периодизации [78], все космонавты относились к зрелому возрасту второго периода, большинство добровольцев, принимавших участие в наземных экспериментах – к зрелому возрасту первого периода.

Таблица 1 – Перечень проведенных исследований

Эксперимент	Методические подходы	Количество участников исследования	Возраст
«Космокард» «Пневмокард» «Протеом мочи и крови»  29 космонавтов мужчин в 27 КП	Исследование вегетативной регуляции	20 космонавтов	47,7±3,8
	Исследование вегетативной регуляции и биоэлектрических процессов в миокарде	16 космонавтов	45,9±2,4
	Повторные космические полеты	5 космонавтов	44,2±3,2
	Исследования вегетативной регуляции, протеома мочи и биохимических параметров крови	12 космонавтов	46,5±5,1
	Исследование функционального состояния сосудов и протеома крови	12 космонавтов	44,6±5,1
5-суточная СИ	Исследование вегетативной регуляции, биоэлектрических процессов в миокарде, протеома мочи и биохимических параметров крови	13 мужчин	28,0±4,0
	Исследование вегетативной регуляции и биоэлектрических процессов в миокарде	13 женщин	29,0±1,0
520-суточная изоляция	Исследование вегетативной регуляции	6 мужчин	34,9±5,3
120-суточная изоляция	Исследование вегетативной регуляции и протеома мочи	3 мужчины 3 женщины	35,4±3,2

## 2.3 Экспериментальные условия

### 2.3.1 Исследования на Международной космической станции

#### 2.3.1.1 Космический эксперимент «Космокард»

В ходе эксперимента в течение 24-х часов в 2-х отведениях регистрировалась ЭКГ. Диапазон сигнала ЭКГ – не менее  $\pm 20$  мВ, разрешение сигнала – не менее 0,001 мВ, частота дискретизации – 1000 Гц на каждый канал.

Суточное мониторирование ЭКГ в биполярном отведении проводилось до полета 2 раза, во время полета – не менее 5–6 раз, после полета – дважды.

При проведении эксперимента на борту МКС использовалась следующая аппаратура (рисунок 5):

- аппаратно-программный комплекс «Космокард»,
- бортовой медицинский компьютер.

До КП было выполнено 37 исследований, на МКС – 112 исследований и после КП – 40 исследований. Всего проанализировано 189 двадцатичетырехчасовых записи ЭКГ.

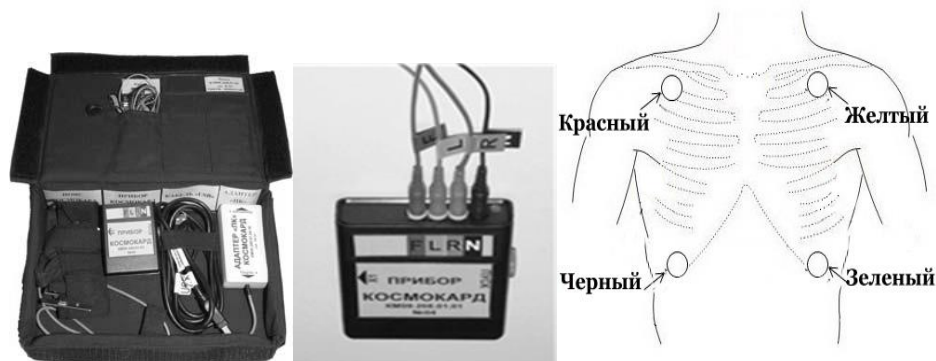


Рисунок 5 – Комплект «Космокард» и расположение электродов на теле космонавта

#### 2.3.1.2 Космический эксперимент «Пневмокард»

Оценка кровенаполнения и сосудистого тонуса у космонавтов проводилась до полета (за 45–30 суток до старта), на 1-е и 7-е сутки после посадки. Использовался бортовой аппаратно-программный комплекс «Пневмокард» (рисунок 6). Для оценки тонуса сосудов регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ), импедансную кардиограмму (ИКГ), фотоплетизмограмму (ФПГ).

Регистрация ЭКГ и ИКГ осуществлялась с помощью восьми электродов одноразового использования, размещенных по классическому методу Шрамека (четыре электрода



располагались на шее (по два справа и слева) и четыре электрода – на грудной клетке). Регистрация ФПГ осуществлялась с помощью датчика, размещенного на среднем пальце левой руки. Перед началом измерений космонавты отдыхали не менее 30 мин. Физиологические сигналы регистрировали в положении сидя.

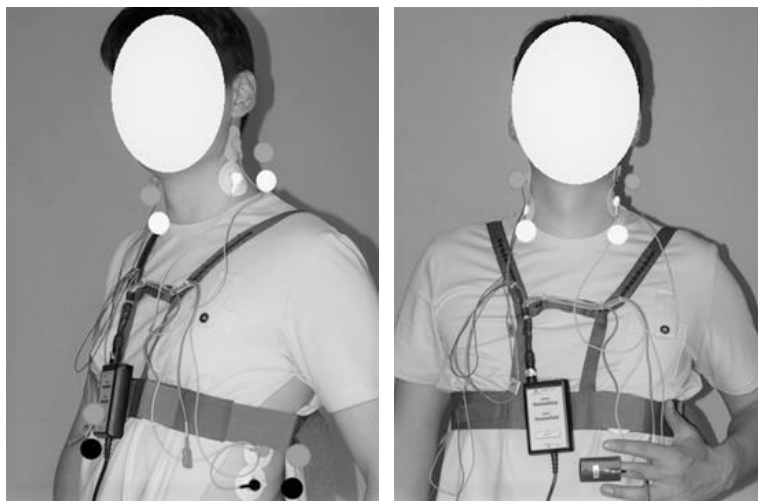


Рисунок 6 – Прибор «Пневмокард» и размещение датчиков на теле космонавта

### 2.3.1.3 Космический эксперимент «Протеом мочи и крови»

В эксперименте для исследования биологических образцов использовалась вторая утренняя фракция мочи, собранная в 3-х различных периодах: до полета (за 45–30 суток до старта), на 1-е и 7-е сутки после посадки. В эти же дни были отобраны образцы венозной крови катетером «Бабочка» и шприцами SARSTEDT-Monovette.

Отбор крови осуществлялся квалифицированным медицинским персоналом и был совмещен с аналогичной процедурой клинико-физиологического обследования (КФО) космонавтов.

Объем крови, отбираемый за одну процедуру у каждого обследуемого, составлял 6 мл, всего по эксперименту отбиралось не более 24 мл венозной крови.

Объем мочи, отбираемый за одну процедуру у каждого обследуемого, – 15–20 мл.

### 2.3.2 Наземные эксперименты с длительной изоляцией

Эксперименты с длительной изоляцией были реализованы в наземном экспериментальном комплексе (НЭК), расположенном в ГНЦ РФ – ИБМП РАН. Он представляет собой герметичную среду обитания объемом 550 м<sup>3</sup>, состоящую из четырех взаимосвязанных модулей объемами 50

м<sup>3</sup>, 100 м<sup>3</sup>, 150 м<sup>3</sup> и 250 м<sup>3</sup>, оснащенных автономными системами жизнеобеспечения (вентиляции и кондиционирования, водоснабжения, канализации, электроснабжения, телекоммуникаций, видеонаблюдения, пожаротушения, поддержания газового состава, температуры и влажности). Это позволяло изолировать экипаж от окружающей среды на время проведения эксперимента. НЭЖ был также оснащен средствами оказания первой помощи и оборудованием медицинского контроля [281].

### **2.3.2.1 Эксперимент длительностью 520 суток**

В эксперименте с 520-суточной изоляцией, который организован в ГНЦ РФ – ИМБП РАН и прошел под эгидой «Роскосмоса» и Российской академии наук, с участием Европейского космического агентства и проводился с 3 июня 2010 года по 4 ноября 2011 года (программа Марс-500), принимали участие 6 добровольцев, мужчин в возрасте  $34,9 \pm 5,3$  года.

Сценарий эксперимента был максимально приближен к реальному пилотируемому полету на Марс с возвращением на Землю.

Исследования регуляторных механизмов системы кровообращения проводились до начала изоляции и ежемесячно в утренние часы в НЭЖе – макете межпланетного корабля в состоянии покоя с использованием комплекса «Экосан-2007» (ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград).

### **2.3.2.2 Эксперимент длительностью 120 суток**

Эксперимент был организован ГНЦ РФ – ИМБП РАН под эгидой Госкорпорации «Роскосмос» совместно с Программой исследований человека Национального управления по аэронавтике и исследованию космического пространства (NASA). Сценарий 120-суточной изоляции имитировал КП к Луне.

Четырехмесячная (120-суточная) изоляция проводилась с 19 марта по 17 июля 2019 года. В нем приняли участие 6 добровольцев в возрасте  $35,4 \pm 3,2$  года (трое мужчин и трое женщин).

Биологические образцы мочи в виде второй утренней фракции были собраны за семь дней до начала изоляции, а затем через сутки после ее окончания.

Записи ЭКГ, отобранные для дальнейшего анализа, совпадали с датами сбора мочи.

В качестве кардиорегистратора для самостоятельной записи ЭКГ членами изоляционного экипажа был использован электронный монитор сердечного ритма МН-01 (производитель: BORSAM Biomedical Instruments Co. Ltd (КНР)).

### 2.3.3 Наземные эксперименты с «сухой» иммерсией

Выбор СИ был обусловлен тем, что она является одной из наиболее часто используемых в российской космической медицине аналоговой моделью имитации физиологических эффектов воздействия невесомости на организм человека и, как обсуждалось в предыдущей главе, достаточно быстро и точно воспроизводящей изменения физиологических функций, выявляемые на начальных этапах КП [547].

Погружение добровольцев в иммерсионную ванну проводилось по стандартной методике с нахождением в положении лежа на уровне верхней трети плеча, не соприкасаясь с водой, поскольку ванна была покрыта свободно закрепленной к бортам водонепроницаемой тканью. При проведении СИ, в которой были выполнены исследования, не использовались профилактические мероприятия, которые были бы направлены на купирование адаптационных изменений в системах организма.

#### 2.3.3.1 «Сухая» иммерсия с участием мужчин

В исследованиях принимали участие 13 мужчин в возрасте  $28,0 \pm 4,0$  года. СИ была организована на стенде «сухая иммерсия» в ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

ЭКГ регистрировалась с прибором «Карди-2» (ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград).

Забор венозной крови осуществлялся по стандартной методике.

Исследования выполнялись за 2-е суток до начала иммерсионного погружения, на 1-е, 3-е, 5-е сутки иммерсионного воздействия и на 1-е сутки после его окончания.

Образцы мочи были собраны одновременно с регистрацией ЭКГ и забором крови за 2-е суток до СИ. В ходе СИ – на 2-е, 4-е сутки. После СИ – на 1-е сутки завершения эксперимента (рисунок 7).

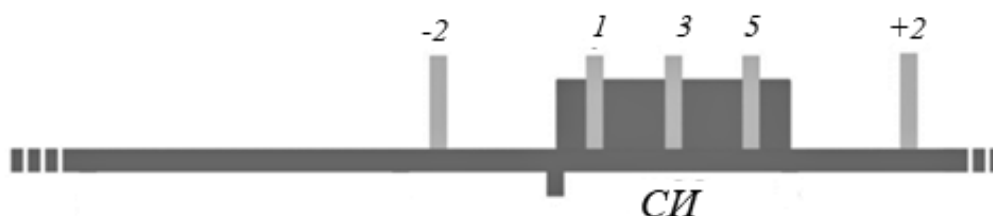


Рисунок 7 – Дизайн исследования в 5-суточной СИ с участием мужчин

### 2.3.3.2 «Сухая» иммерсия с участием женщин

Эксперимент СИ с участием женщин, в рамках которого проведено исследование, был организован на базе уникальной научной установки «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения» в ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Исследование адаптационных реакций ССС и ее регуляторных механизмов выполнено у 13 женщин в возрасте  $29,0 \pm 1,0$  год. Использовали анализ ЭКГ, которую записывали за 2 дня до начала эксперимента, на 1-й, 3-й и 5-й дни иммерсионного воздействия и на 2-й день после его завершения. Так же, как и в СИ с участием мужчин, для регистрации ЭКГ использовали прибор «Карди-2» (ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград).

Начало исследований у женщин было синхронизировано с фолликулярной фазой менструального цикла для уменьшения гормональных эффектов эстрогенов. Иммерсионное погружение приходилось на 10-й – 12-й день менструального цикла (рисунок 8).

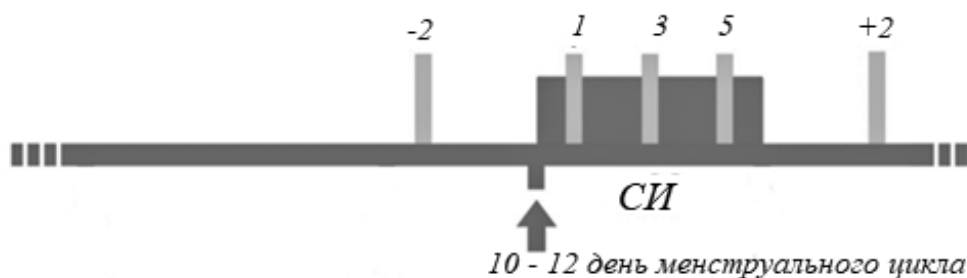


Рисунок 8 – Дизайн исследования в 5-суточной СИ с участием женщин

## 2.4 Методы исследования

### 2.4.1 Анализ вариабельности сердечного ритма

Методология анализа ВСР, благодаря ее чувствительности к разнообразным воздействиям внешней среды или изменению внутренней среды организма, является маркером физиологических процессов, лежащих в основе адаптационных процессов [277].

Технология анализа ВСР базируется на распознавании интервалов RR на ЭКГ, измерении расстояния между ними и построении динамического ряда в виде интервалограммы (рисунок 9).

Дальнейшая обработка, расчет и анализ показателей были выполнены с использованием как «Российских рекомендаций анализа вариабельности сердечного ритма», так и

«Рекомендаций Европейского кардиологического и Северо-Американского электрофизиологического общества» [21, 478].

Для технического анализа интервалограммы было использовано программное обеспечение «Иским-6» (разработчик ООО «Институт внедрения новых медицинских технологий "Рамена"», г. Рязань).

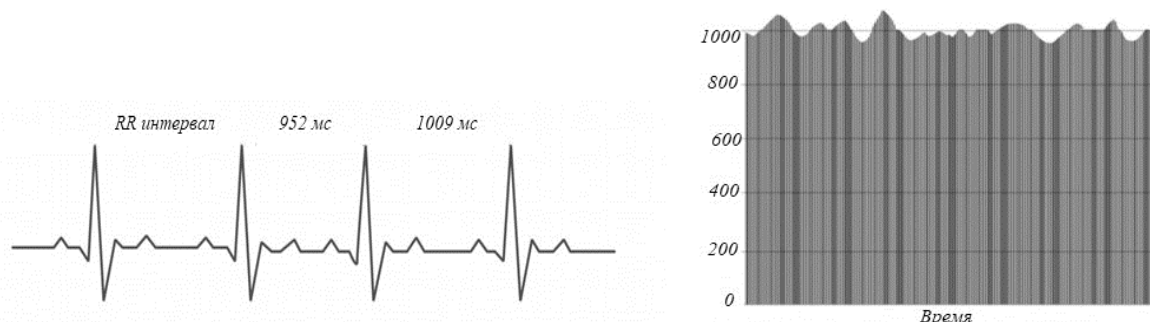


Рисунок 9 – Интервалы RR на ЭКГ и кардиоинтервалограмма

Анализировались длительные 24-часовые и кратковременные 5-минутные записи ЭКГ. Несмотря на то, что длительные и кратковременные измерения ВСР имеют одинаковую методологию и идентичные показатели, рассчитываемые с использованием одинаковых математических формул, эти два вида записей не могут заменить друг друга, поскольку их физиологический смысл может различаться [408].

Более длительные периоды записи отражают процессы с более медленными колебаниями (например, циркадные ритмы) и реакцию ССС на более широкий диапазон раздражителей окружающей среды и рабочих нагрузок, тогда как краткосрочные записи позволяют оценить ФС регуляторных систем в текущий момент времени на конкретное воздействие [551].

Для оценки ВСР использовались классические аналитические подходы: временной или статистический анализ (time domain) и спектральный или частотный анализ (frequency domain).

Временной анализ количественно определяет величину дисперсии междударного интервала, который представляет собой период времени между последовательными ударами сердца с использованием статистических показателей.

Использование только временного анализа не позволяет адекватно оценить вегетативную динамику, ритмическую и колебательную активность, генерируемые системами физиологического контроля.

Показатели временного анализа, которые анализировались в диссертационном исследовании:

SDNN (мс) – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения.

RMSSD (мс) – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, показатель парасимпатических влияний на ритм сердца.

CV (%) – коэффициент вариации последовательности кардиоинтервалов, нормированный показатель суммарного эффекта регуляции.

pNN50 (%) – число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс в % к общему числу кардиоинтервалов, отражает относительную степень преобладания парасимпатических модулирующих вегетативных влияний в ССС над симпатическими.

Разновидностью временного анализа является вариационная пульсометрия [14], которая также основана на использовании статистического анализа. В этом случае оценивается форма и параметры распределения RR интервалов во временном промежутке. По результатам оценки строится вариационная кривая (гистограмма, кривая распределения) и определяются ее основные характеристики:

MxDMn (мс) – разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов, отражает максимальную амплитуду регуляторных влияний.

Mo (мс) – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала, характеризует наиболее вероятный уровень функционирования ССС.

AMo (%) – амплитуда моды, соответствует максимальному значению функции распределения длительности кардиоинтервалов, является условным показателем активности симпатического звена регуляции.

SI (y.e.) – стресс индекс, индекс напряжения регуляторных систем, характеризует степень преобладания активности центральных механизмов регуляции над автономными.

ПАРС (y.e.) – показатель активности регуляторных систем, является интегральным критерием успешности адаптации.

Спектральный анализ позволяет оценить распределение абсолютной или относительной мощности в четырех диапазонах частот измеряемых в  $ms^2$  или в %.

Основные преимущества спектрального анализа перед временным заключаются в том, что он дает информацию как о частоте, так и об амплитуде конкретных ритмов, существующих в форме волны ВСР, предоставляя средства для количественной оценки различных колебаний в течение любого заданного периода записи.

HF (high frequency) – высокочастотный диапазон 0,15–0,40 Гц состоит из ритмов с периодом колебаний от 2–6 секунд и зависит от дыхания ~9 до 24 в минуту. Отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, реализуется через блуждающий нерв [68]. Соответствует изменениям ЧСС, связанным с дыхательным циклом – респираторная синусовая аритмия (РСА).

Механизм RSA связан с тем, что ЧСС ускоряется во время вдоха и замедляется во время выдоха. Во время вдоха сердечно-сосудистый центр подавляет влияние блуждающего нерва, что приводит к ускорению сердечного ритма. И, наоборот, во время выдоха его влияние восстанавливается, что приводит к замедлению ЧСС за счет высвобождения ацетилхолина [277].

LF (low frequency) – низкочастотный диапазон 0,04–0,15 Гц состоит из ритмов с периодом колебаний от 7 до 25 секунд и зависит от дыхания от ~3 до 9 в минуту. В пределах 5-минутной записи имеется 12–45 полных периодов колебаний [408].

В коротких записях в состоянии сидя, в покое отражает барорефлекторную активность. В длительных записях соответствует симпатической активности, в первую очередь, из-за физической активности и реакций эмоционального стресса, которые могут создавать колебания сердечного ритма в низкочастотном диапазоне [551].

LF/HF – отношение мощности низкочастотных и высокочастотных волн спектра позволяет оценить соотношение активности симпатических и парасимпатических модулирующих влияний в контролируемых условиях.

Гипотеза вегетативного баланса предполагает, что симпатическая и парасимпатическая ветви ВНС конкурентно регулируют активацию СА узла. При этом повышенная симпатическая активность сочетается со снижением парасимпатических модулирующих влияний. Вместе с тем, если ортостатическое воздействие вызывает реципрокные изменения в активации ветвей ВНС, то психологические стрессоры могут приводить к независимым изменениям в их активности. Таким образом, в настоящее время общепринято, что обе ветви ВНС могут быть активны одновременно [552].

Поскольку на мощность в диапазоне LF могут влиять как симпатические, так и барорефлекторные механизмы, а мощность HF определяется вагусной активностью, возможно, что низкое соотношение LF/HF в большей степени отражает парасимпатические модулирующие влияния по сравнению с симпатическими. Высокое соотношение LF/HF определяется преобладанием симпатических модуляций на СА узел по отношению к парасимпатическим [588].

Соотношение LF/HF часто смещается из-за снижения мощности LF. Поэтому этот показатель следует интерпретировать с осторожностью и принимать во внимание средние значения HF и LF, так как взаимосвязь между отделами ВНС, отраженная в генерации мощности LF и HF, представляется сложной, нелинейной и зависящей от конкретных условий измерения [191].

VLF (very low frequency) – сверхнизкочастотный диапазон 0,04–0,0033 Гц состоит из ритмов с периодом колебаний от 25 секунд до 5 минут [408]. Является самым дискуссионным диапазоном спектра относительно его этиологии и физиологических механизмов [396]. С

высокой вероятностью этот диапазон отражает метаболические и нейрогуморальные компоненты регуляции и реализуется через изменение в крови гормонов [68].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мощность VLF генерируется самим сердцем, а амплитуда и частота этих колебаний модулируются эфферентными симпатическими влияниями, физической активностью, терморегуляторными, ренин-ангиотензиновыми и эндотелиальными влияниями на сердце [551].

ULF (ultra-low frequency) – ультранизкочастотный диапазон <0,003 Гц состоит из ритмов с периодом колебаний от 5 минут до 24 часов. Измеряется с помощью 24-часовых записей [396].

Анализ в этом частотном диапазоне используется редко, в связи с неясностью физиологических механизмов необходимости выполнения длительных записей [478]. В диссертационной работе этот показатель также был исключен из анализа.

TP – полная мощность спектра представляет собой сумму энергии в диапазонах LF, HF, VLF для кратковременных записей и в диапазонах LF, HF, VLF и ULF для 24-часовых записей [551].

Для оценки ВСР как хаотического процесса используется автокорреляционная функция, которая характеризует качественный аспект спектра ВСР. Представляет собой динамику коэффициентов корреляции, отображенных графически и получаемых при последовательном смещении анализируемого динамического ряда на одно число по отношению к собственному [82]. Ее основной количественный индекс СС1 (у. е.) является значением первого коэффициента автокорреляционной функции и характеризует доминирование одного из контуров регуляции центрального или автономного [21].

Оценка ФР регуляторных механизмов на разных этапах КП осуществлялась с использованием математической модели А.Г. Черниковой и Р.М. Баевского (2011). Она представляет собой двухмерное пространство из четырех квадрантов, которые формируются соотношением функциональных резервов регуляторных механизмов (ФР), обеспечивающих вегетативный контроль и степень их напряжения (СН). Интегративным параметрам ФР и СН соответствует одно из двух уравнений дискриминантной функции:

$$L1 = -0,112 * ЧСС - 1,006 * SI - 0,047 * pNN50 - 0,086 * HF \text{ (отражает ФР);}$$

$$L2 = 0,140 * ЧСС - 0,165 * SI - 1,293 * pNN50 + 0,623 * HF \text{ (отражает СН).}$$

В каждый момент времени на основании вычисленных значений ФС относится к одному из четырех: физиологическая норма, донозологическое состояние, преморбидное состояние, патологическое состояние [22, 25, 136, 169]. Соответственно, переход из зоны одного состояния в другое представляет собой траекторию на фазовой плоскости, и, таким образом, вычисление вероятности отнесения к соответствующему ФС может быть использовано не только как качественный, но и как количественный критерий.



Критерии физиологической нормы, донозологических и преморбидных состояний в КП были разработаны на основе градации активности регуляторных систем организма, отраженных в ритме сердца. Если состояние физиологической нормы характеризуется высоким уровнем адаптивных возможностей ССС и организма в целом, поскольку вегетативная регуляция и энергетическое обеспечение ФС находятся на оптимальном для действующих условий среды уровне, то донозологические и преморбидные состояния имеют следующие отличия.

Донозологическое состояние определяется средним уровнем функционального напряжения. При этом вегетативная регуляция уже переходит в состояние напряжения, а энергетическое обеспечение ФС все еще обеспечивает достаточный адаптационный потенциал.

При переходе в преморбидное состояние вегетативная регуляция находится в состоянии перенапряжения, энергетическое обеспечение ФС недостаточно и, как следствие, уровень адаптационных возможностей организма низкий [12, 13, 28].

Именно переходные состояния представляют наибольший интерес в плане анализа в экстремальных условиях, к которым относится весь комплекс факторов КП. В невесомости итог мобилизации регуляторных механизмов может быть недостаточным, не достигая приспособительного результата [22].

Для оценки риска «срыва» адаптационных механизмов, отраженных в системе регуляции ритма сердца, мы использовали подход, основанный на определении уровня риска, со шкалой состоящей из 10 категорий [25]. Безопасную зону функциональных состояний характеризуют категории риска от 1 до 3. Категории риска 4 и 5 характеризуют переходные состояния, связанные с неблагоприятными влияниями внешних условий. Риски категорий 6, 7 и 8 обусловлены срывом адаптационных процессов, связанных с регуляторными механизмами.

#### **2.4.2 Дисперсионное картирование электрокардиограммы**

Электрофизиологические изменения в ткани миокарда в КП и наземных экспериментах исследовалось с использованием дисперсионного картирования электрокардиограммы (ДК ЭКГ). Метод позволяет получить устойчивый сигнал, отражающий микроколебания комплекса QRS, зубца Т и зубца R в состоянии покоя.

Запись микроколебаний должна осуществляться прибором с большой чувствительностью, позволяющим регистрировать сигнал на уровне мкВ. Технология ДК ЭКГ может обеспечить неинвазивную оценку патологии миокарда путем анализа низкоамплитудных колебаний обычных сигналов ЭКГ [385].

ДК ЭКГ принципиально отличается от стандартного контурного анализа ЭКГ, поскольку подразумевает выделение из записи ЭКГ 30-секундных участков и проведение для каждого

участка автоматического анализа микроальтернаций. В процессе обработки сигнала в течение 30-секундного временного отрезка происходит одновременная синхронизация последовательных PQRST-комплексов, выявляя микроколебания внутри них. Динамика средних микроколебаний в комплексе PQRST называется дисперсионными характеристиками.

Дисперсионные характеристики характеризуют микроальтернации следующим образом. Связанные с процессами деполяризации: G1 – в правом предсердии, G2 – в левом предсердии, G3 – в правом желудочке (окончание), G4 – в левом желудочке (окончание). Связанные с процессами реполяризации G5 – в правом желудочке, G6 – в левом желудочке. Отражающие симметрию деполяризации (G7). Отражающие внутрижелудочковые блокады (G8). Отражающие электрическую симметрию отведений (G9). Соответствие между группами G1–G9 и интервалами комплекса QRST представлено на рисунке 10. В этих группах анализируются дисперсионные характеристики, отражающие электрофизиологические нарушения деполяризации и реполяризации миокарда, степень их выраженности и локализацию [52, 249, 385].

Дисперсионные индексы имеют привязку к участкам сердца, формируя карту отклонений от нормы. Интегральным показателем дисперсии микроальтернаций во всех группах (G1–G9) является «Индекс микроальтернаций миокарда». Он измеряется в процентах (%). Диапазон его значений может находиться в пределах от 0 до 100%. Значения, не превышающие 15%, считаются «нормой». Соответственно, при увеличении его значений отклонения от нормы становятся больше [52, 66, 127].

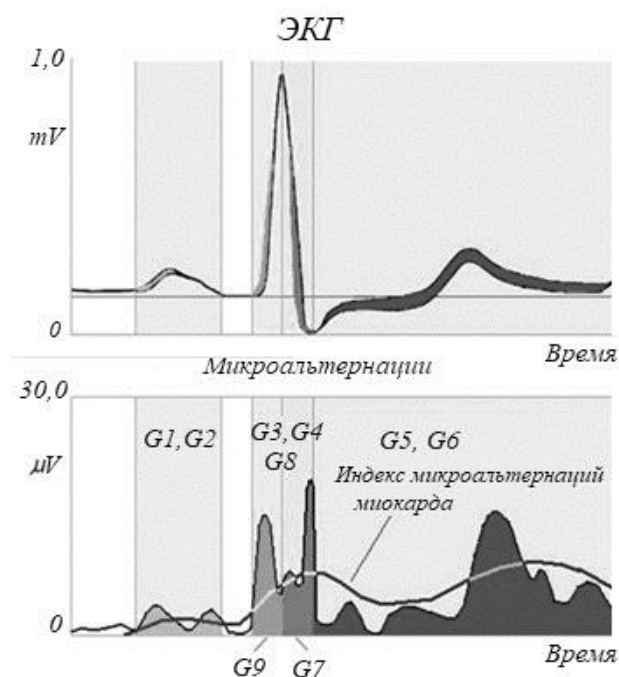


Рисунок 10 – Соответствие между дисперсионными характеристиками комплекса QRST на ЭКГ [249]

Все электрофизиологические методики, за исключением суточного мониторинга ЭКГ у космонавтов, проводились в положении сидя, а для экспериментов с СИ – в положении лежа после 15-минутного отдыха в комфортных условиях. Длительность ЭКГ-записи была не менее 5 минут. Все использованные кардиорегистраторы имели частоту дискретизации 1000 Гц.

Полный сигнал был тщательно отредактирован с использованием визуальной проверки и ручной коррекции отдельных интервалов RR и классификации QRS-комплексов. Аномальные комплексы, не вызванные деполяризацией СА, исключались из записи.

### 2.4.3 Оценка кровенаполнения и сосудистого тонуса

Оценка тонуса сосудов осуществлялась на основе анализа ЭКГ, ИКГ, ФПГ.

Реографические методики дают возможность неинвазивного исследования гемодинамики космонавтов и в отличие от других методов исследования доступны для самостоятельного выполнения членами экипажей МКС, поскольку не требуют высокой квалификации, как например, эхокардиография [199].

Для анализа параметров, характеризующих кровенаполнение сосудистой системы, использовались следующие показатели (рисунок 11):

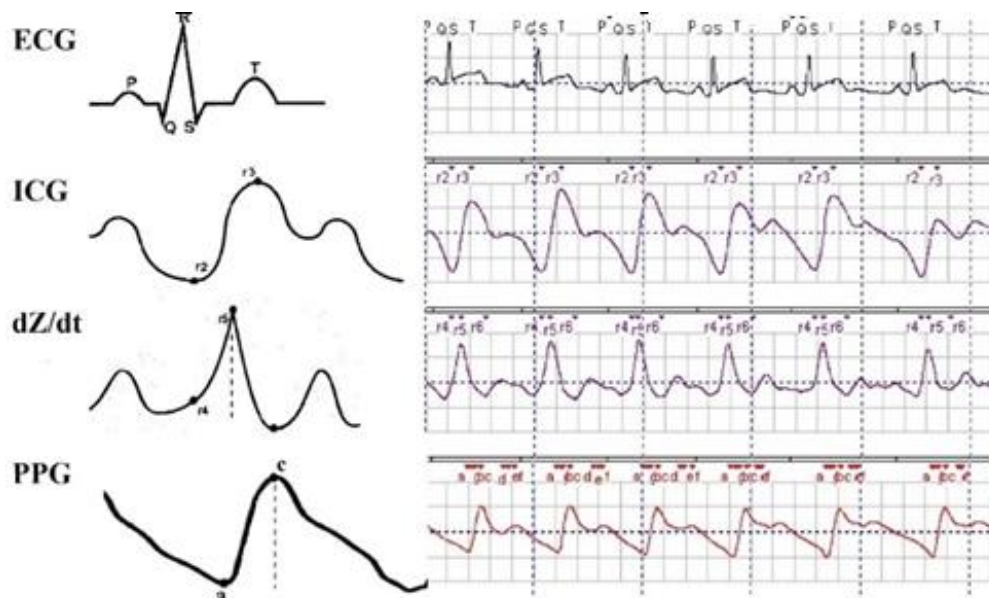


Рисунок 11 – Пример физиологических сигналов и расположение основных опорных точек на волнах ЭКГ, ИКГ и ФПГ

R-r2 – время от R-зубца на ЭКГ до начала подъема волны на реограмме (или ее первой производной) – время изоволюметрического сокращения.

R-a – время от R-зубца на ЭКГ до начала подъема волны на фотоплетизмограмме – скорость распространения пульсовой волны (СРПВ).

r2-r3 – максимальная амплитуда реограммы. Показатель интенсивности кровотока в соответствующей сосудистой области.

A[r5] – амплитуда первой производной реограммы. Отражает быстрое кровенаполнение крупных кровеносных сосудов в области грудной клетки и может быть использована для характеристики центрального компонента гемодинамики и показателя ударного объема.

A[a-c] – амплитуда ФПГ. Отражает кровенаполнение мелких кровеносных сосудов кисти и, соответственно, характеризует периферический компонент гемодинамики.

#### **2.4.4 Анализ белкового состава мочи**

Стандартный протокол подготовки мочи был использован для масс-спектрометрического анализа. Пробоподготовка мочи для масс-спектрометрического анализа включала в себя этапы: восстановления, алкилирования, осаждения белка и протеолиз с использованием трипсина [477].

Методология панорамной протеомики была применена для последующего анализа полипептидной смеси. Используя жидкостную хроматографию на приборе Agilent 1100 (Agilent Technologies Inc., Санта-Клара, США), смесь разделялась в трех повторах. Затем образцы анализировались на гибридном масс-спектрометре LTQ-FT Ultra (Thermo, Бремен, Германия), работающем на ионном циклотронном резонансе, совмещенном с линейной квадрупольной ионной ловушкой.

Для хроматографии применяли колонку с обращенной фазой ReproSil-Pur C18 (Dr. Maisch GmbH, Аммербух-Энтринген, Германия).

Затем в 2-стадийном режиме смесь пептидов анализировали при помощи программы Xcalibur (Thermo Electron, Бремен, Германия). После этого белки были идентифицированы программой MaxQuant по базе данных SwissProt.

В дальнейшем только белки, которые идентифицировались минимум по 2 пептидным фрагментам, причем один из них должен был быть уникальным для данного белка, были подвергнуты анализу. Полуколичественный анализ проводили по технологии label free.

#### **2.4.5 Анализ белкового и биохимического состава образцов крови**

Венозную кровь отбирали в коммерческие пробирки Vacuette, содержащие K-EDTA, отделяли плазму и замораживали при  $-80^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Ингибиторы протеаз или антимикробные агенты не добавляли.

Для анализа с помощью хромато-масс-спектрометрии с мониторингом множественных реакций (ЖХ/МРМ-МС) использовалась целевая панель, составленная из белков, осуществляющих свои функции во внеклеточной жидкости.

Для количественного определения белков крови в качестве внутренних стандартов использовали  $^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ -меченые пептидные аналоги, отобранные и синтезированные в Genome BC Proteomics Centre (Университет Виктории, Канада).

Чистота пептидов, меченных стабильными изотопами, составляла в среднем 94,2%. Анализ ЖХ/МРМ-МС проводили на хроматографе UPLC 1290 Infinity (Agilent Technologies), совмещенном с масс-спектрометром Agilent 6490 через источник JetStream™ от Agilent в режиме электроспрейной ионизации положительными ионами.

Данные мониторинга множественных реакций были визуализированы и исследованы с помощью программного обеспечения MassHunter для количественного анализа (версия B.07.00, Agilent).

Данные о биохимическом составе крови космонавтов, выполненные в рамках КФО до и после КП, были предоставлены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А. Гагарина».

Биохимическое исследование крови включало набор следующих биохимических показателей: глюкоза натощак, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой плотности, триглицериды, коэффициент атерогенности, триглицериды, высокочувствительный С-реактивный белок, билирубин общий, билирубин прямой, билирубин не прямой, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, фракции креатинфосфокиназы, гамма-глутамилтранспептидаза, лактатдегидрогеназа, креатинин, мочевина, мочевая кислота, общий белок, альбумины, глобулины и его фракции, электролиты плазмы (калий, натрий, хлор); магний, кальций, фосфор, неорганический фосфор, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, трансферрин, ферритин

В мужской СИ определяли набор из следующих биохимических показателей: концентрации альдостерона, ренина плазмы, мозгового натрийуретического пептида, натрия, хлора, калия, осмотически активных веществ, мочевины, креатинина, общего белка; общего кальция, углекислого газа в крови, С-реактивного белка, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности в крови, липопротеинов низкой плотности в крови, триглицеридов в крови, лептина в крови, уровень инсулина, соотношение натрий/калий, соотношение эпинефрин/норэпинефрин, соотношение норэпинефрин/дофамин.

### 2.4.6 Статистическая обработка результатов

Результаты исследований были обработаны с использованием пакета прикладных программ «Statistica v.13.0» для Microsoft Windows на основе актуальных подходов, отражающих современные аспекты выбора методов описательной статистики [69, 98].

Одним из аспектов при формировании технологии анализа данных явилось то, что при достаточно большом числе показателей, количество принимавших в исследованиях космонавтов и участников наземных экспериментов было ограничено организацией, а также особенностями подготовки и выполнения экспериментов как на МКС, так и в наземных условиях, что связано с их уникальностью и высокими материальными затратами.

В связи с этим при статистическом анализе данных, с целью оценки типа распределения показателей, их близости к нормальному распределению, использовалось многомерное шкалирование [129, 404].

Статистический критерий Shapiro и Wilk, где количественная мера ошибки первого рода – уровень значимости  $p$  – при условии, что нулевая гипотеза должна быть больше 0,05 ( $p > 0,05$ ), применялся для разведочного анализа [554].

Внутренняя структура статистических связей определялась с помощью кластерного анализа [68].

В качестве меры близости участников исследований было выбрано евклидово расстояние и применялся метод Ward – кластеризация с построением дерева слияния.

Линейный дискриминантный анализ [60] применялся для отбора наиболее информативных показателей.

Использованный в работе математический алгоритм анализа данных был сформирован с использованием подходов, снижающих их размерность [5]. Набор значений первоначально зарегистрированных показателей, на основе построения функциональных зависимостей, преобразовывался в меньший набор производных, которые сохраняли большую часть информации исходного набора. Такой методологический подход позволил проанализировать механизмы регуляции в целом и сравнить наборы показателей, имеющих разную структуру и размерность, в единой системе координат, что не может быть выявлено при анализе частных переменных [376].

Для оценки степени «сходства – различия» изучаемых процессов использовался фрактальный анализ. При проведении расчетов фрактальной размерности, отражающей инвариантность исследуемых переменных [96], использовался метод Higuchi [345].

Многомерная однородность данных анализировалась с применением метода главных компонент. Его математический аппарат представляет собой ортогональное линейное

преобразование, которое отображает данные из исходного пространства признаков в новое пространство меньшей размерности [482].

Кроме того, метод главных компонент и аналитические подходы теории сложных систем с построением функции чувствительности [92] применялись для анализа и визуализации закономерностей, отражающие устойчивость системы на разных этапах КП или в условиях экспериментальных воздействий.

Для подтверждения достоверности сформулированных в диссертационной работе выводов был проведен анализ мощности примененных статистических критериев – вероятности получения достоверных различий и, следовательно, достоверных результатов исследования при выборке  $n=66$  (рисунок 12) [95, 97].

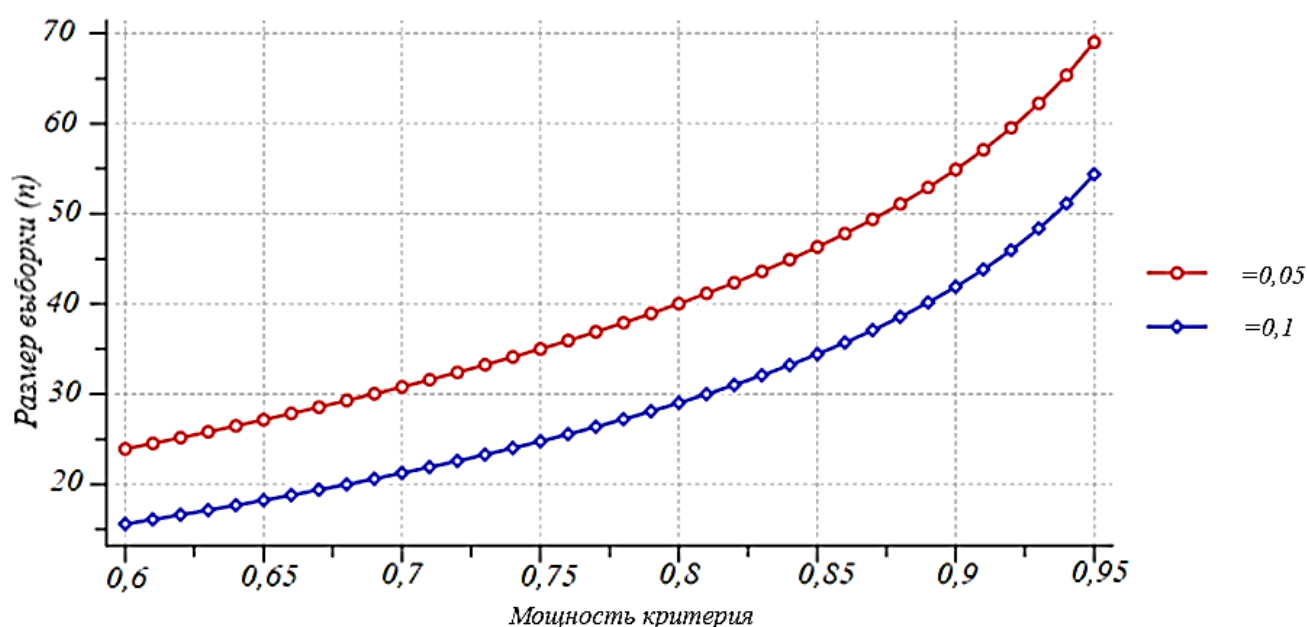


Рисунок 12 – Графическое представление мощности статистических критериев для выборки  $n=66$

Как видно из рисунка, мощность использованных нами статистических критериев составила более 0,8 при уровне значимости 0,05. Это подтвердило, что размер выборки был достаточным для подтверждения статистической гипотезы, поскольку вероятность ошибки второго рода составила менее 0,2, что подтверждает достоверность результатов проведенного анализа.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Процессы адаптации к условиям невесомости в системе вегетативной регуляции

#### 3.1.1 Функциональные резервы регуляторных механизмов на разных этапах космического полета

Приспособительные реакции организма человека к условиям КП определяются действием сложно организованных контролирующих механизмов, среди которых вегетативная регуляция обеспечивает адекватные уровни вещества и энергии в органах и тканях. Как было отмечено, уже в начале космической эры ССС во многом определяет структуру адаптации к комбинации разнообразных факторов КП [103].

В этой связи суточное мониторирование ЭКГ (холтеровское мониторирование) является одним из методов, который используется для медицинского контроля за клиническими проявлениями со стороны ССС в ходе КП. Наряду с этим был предложен физиологический подход к анализу суточных данных ЭКГ на основе ВСР, имеющий прогностическое значение [17]. В российской космической кардиологии использование метода анализа ВСР обусловлено тем обстоятельством, что он позволяет не только качественно, но и количественно описать функциональное состояние вегетативной регуляции и ее эфферентное влияние не только на модуляцию сердечного ритма, но и адаптационные процессы в КП [80, 169].

Мы использовали холтеровское мониторирование ЭКГ для оценки физиологических процессов, направленных на поддержание внутрисистемного и межсистемного взаимодействия в ССС у 20 космонавтов (возраст –  $47,7 \pm 3,8$  года), в 19 экспедициях на МКС. Для этого в последовательных 5-минутных участках ЭКГ-записи (длительностью от 18 до 24 часов) вычислялись отдельные показатели ВСР, которые формировали динамические ряды абсолютных значений каждого показателя. При анализе данных определялись почасовые, среднесуточные, среднедневные и средненочные значения используемых параметров. Из анализа исключались участки с артефактами, а также участки, где ЧСС была выше 93 уд/мин и ТР больше  $25000 \text{ мс}^2$ . Циркадианная ритмика исследуемых процессов оценивалась по амплитуде суточных колебаний анализируемых показателей в цикле «сон – активное бодрствование». Время засыпания и пробуждения оценивалось по трендам показателей ВСР.

Суточная динамика ФС космонавтов в КП представлена на рисунке 13, где для пространственного отображения применен метод фазовой плоскости. Почасовые значения показателей СН и ФР характеризовали изменения, которые определялись нами отдельно в ночное и в дневное время суток.



Период сна выделялся визуально по данным динамики ЧСС. Начало сна идентифицировалось с уменьшением амплитуды и вариабельности сердечного ритма. Окончание сна – с его учащением.

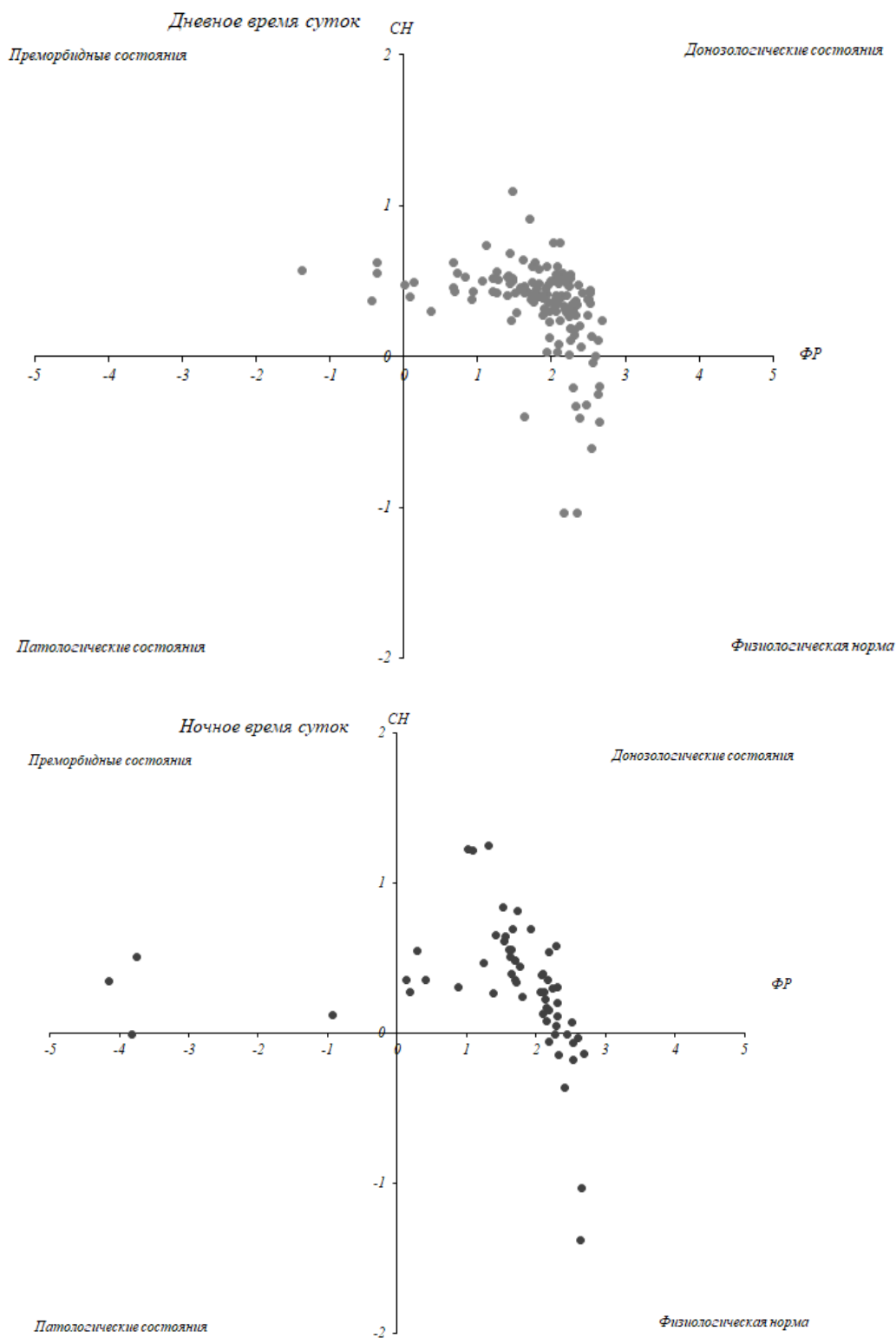


Рисунок 13 – Фазовые плоскости день–ночь функционального состояния космонавтов во время пребывания на борту МКС

На рисунке представлены данные без разделения на дополетные, полетные и послеполетные исследования. Это позволило визуализировать дисперсию «облака» ФС и его нахождение в одной из фазовых плоскостей (квадрантов).

Как видно из рисунка, бóльшая часть «облака» функциональных состояний находилась в зоне донозологии во время подготовки к полету, на всех этапах КП и после полета. Переход в зону преморбидных состояний в дневное и ночное время суток был связан с 1-ми сутками после возвращения на Землю.

Преобладание переходных, донозологических, состояний до полета, по нашему мнению, связано с возрастными особенностями космонавтов, принимавших участие в исследовании. Это нашло свое отражение в ВСР и обусловлено изменением активности СА узла вследствие возраст-зависимых изменений соотношения вегетативных влияний за счет уменьшения парасимпатической модуляции [114, 135, 259, 399, 604, 642].

Механизмы возрастных перестроек форм регуляции определяются характерным рассогласованием взаимодействия сердечно-сосудистого и дыхательного центров [325, 639], что, в итоге и приводит к общему снижению ВСР. Отмечают, что эти перестройки являются однонаправленными и практически не зависят от диапазона системного АД и индекса массы тела [89, 257, 284].

В циркадианных записях это проявляется в значительном уменьшении мощности высоко- и низкочастотных колебаний и фрактальных компонентов кардиоинтервалограммы в разное время суток [298, 651].

При изучении суточной динамики физиологических функций большой интерес представляет оценка их особенностей в дневные и ночные часы. На рисунках 14–22 представлена почасовая динамика перемещения показателей СН – ФР космонавтов на фазовой плоскости днем и ночью по отдельности, в каждый месяц КП (на графиках ночные и дневные данные выделены цветом).

Такая дифференцированная оценка изменения активности регуляторных систем, дала возможность оценить степень их напряжения, и в итоге выделить стадии адаптационного процесса, связанные с определенными этапами КП.

Во время дополетных обследований космонавтов «облако» функциональных состояний перемещалось между оптимальным физиологическим и донозологическим состояниями с выраженной амплитудой, что свидетельствовало о среднем уровне напряжения регуляторных систем. Широкая дисперсия в данном случае иллюстрирует сбалансированность ФР и СН в течение суток.

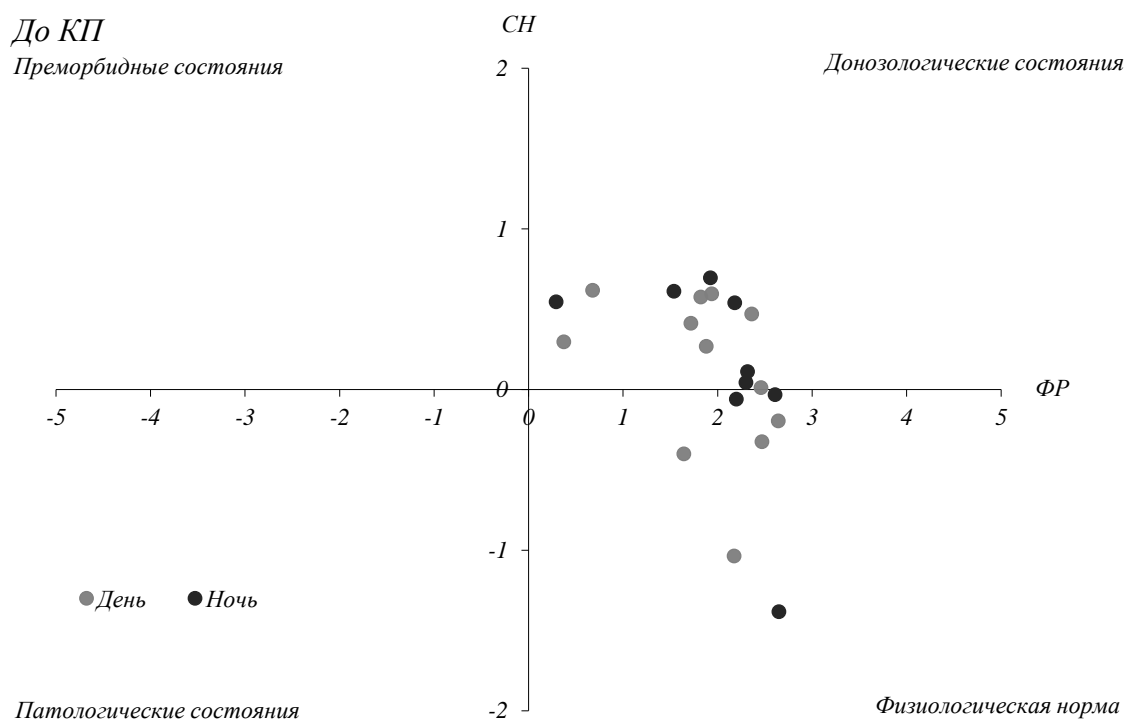


Рисунок 14 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР до КП

Одними из фундаментальных свойств организма являются процессы адаптации, находящиеся в прямой зависимости от способности организма поддерживать равновесие между внутренней и внешней средой [2, 4].

Напряжение регуляторных систем связано, в значительной степени, с мобилизацией организма и поиском оптимальных приспособительных реакций, которые обеспечили бы необходимый конечный эффект устойчивости при наименьших метаболических затратах [6].

Условия КП, являясь экстремальными как для организма в целом, так и для ССС, по нашим данным, предопределили изменения активности ее функционирования, и этот процесс характеризовался этапностью в организации процессов в системе вегетативной регуляции со сменой соотношения между ФР и СН в разные месяцы КП. Несомненно, это свидетельствовало о глубокой перестройке адаптационных механизмов, затрагивающей все уровни регуляции физиологических функций для поиска оптимального приспособительного результата в нетипичных условиях.

В первый месяц КП усиление активности регуляторных систем было связано, по нашему мнению, с «острой» фазой адаптационного процесса. На этом этапе КП, как в часы дневного бодрствования, так и в ночные часы система вегетативной регуляции находилась в состоянии неустойчивости и установлении оптимальных механизмов реагирования на экстремальные воздействия, что вызывало внутрисистемное рассогласование. Это иллюстрировалось

смещением совокупности почасовых точек, характеризующих функциональное состояние к границе между донозологическим и преморбидным состояниями.

Окончание 2-го и начало 3-го месяца КП было связано с нахождением системой вегетативной регуляции некоторого устойчивого состояния. В этот период адаптационные реакции наиболее оптимально, возможно из-за сформировавшихся динамических стереотипов, реагировали на совокупность факторов КП.

Деятельность космонавтов в экипаже, режим труда и отдыха, физические тренировки, стимулировали переход к относительно устойчивому уровню адаптационных реакций. При этом во время третьего месяца КП восстановительные резервы организма накапливались, о чем свидетельствует разброс точек на фазовой плоскости с траекторией в ночное время суток в направлении квадранта физиологической нормы.

Во время 4-го месяца КП соотношение ФР и СН вновь характеризовалось напряжением механизмов вегетативной регуляции и снижением энергетического обеспечения ФС. Восстановительные процессы ночью были недостаточны, о чем свидетельствовал минимальный почасовой разброс точек на фазовой плоскости днем и в ночное время суток.

Возможно, это было связано с продолжающейся перестройкой других физиологических систем организма, требующей мобилизации дополнительных функциональных ресурсов. Поэтому система регуляции ССС, все еще находилась в поиске целесообразной реакции на комплекс факторов КП и оптимальной стратегии адаптации для ликвидации системной неустойчивости.

Полный переход к новому типу адаптационных реакций произошел на 5-м месяце КП. В это время вегетативная регуляция была более гибкой и менее подверженной возмущающим влияниям факторов КП. «Облако» рассеивания смещалось к зоне физиологической нормы, характеризуя снижение напряжения в системе вегетативной регуляции.

К этому моменту можно говорить об устойчивом приспособлении регуляторных механизмов ССС к условиям невесомости. Тем не менее дальнейшие временные процессы вновь характеризовались нарушением найденного равновесия системы.

На 6-м месяце КП система вегетативной регуляции снова перешла в состояние неустойчивости. При этом происходило еще большее смещение состояния организма космонавтов к преморбидному.

Можно предположить, что новые запросы к функциям ССС, таким как подготовка к возвращению на Землю, тренировки, направленные на реадаптацию к условиям гравитации, вызывали отмеченную реакцию регуляторных систем.

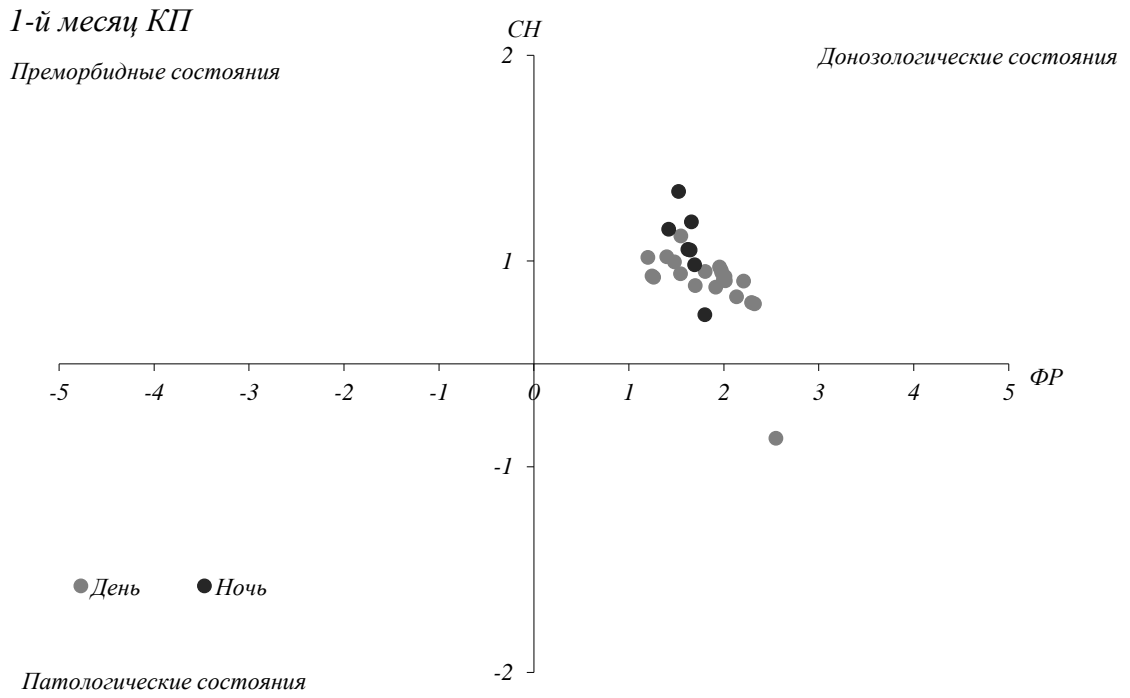


Рисунок 15 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 1-го месяца КП

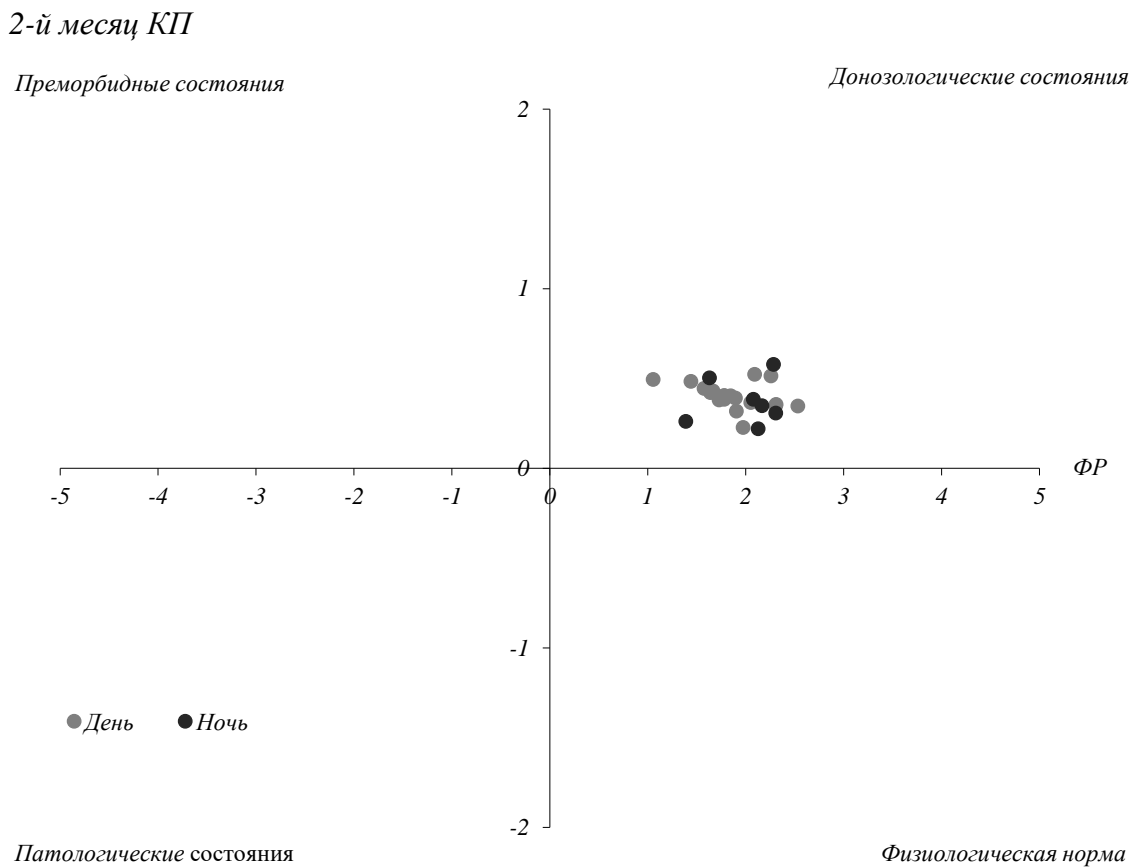


Рисунок 16 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 2-го месяца КП

## 3-й месяц КП

Преморбидные состояния

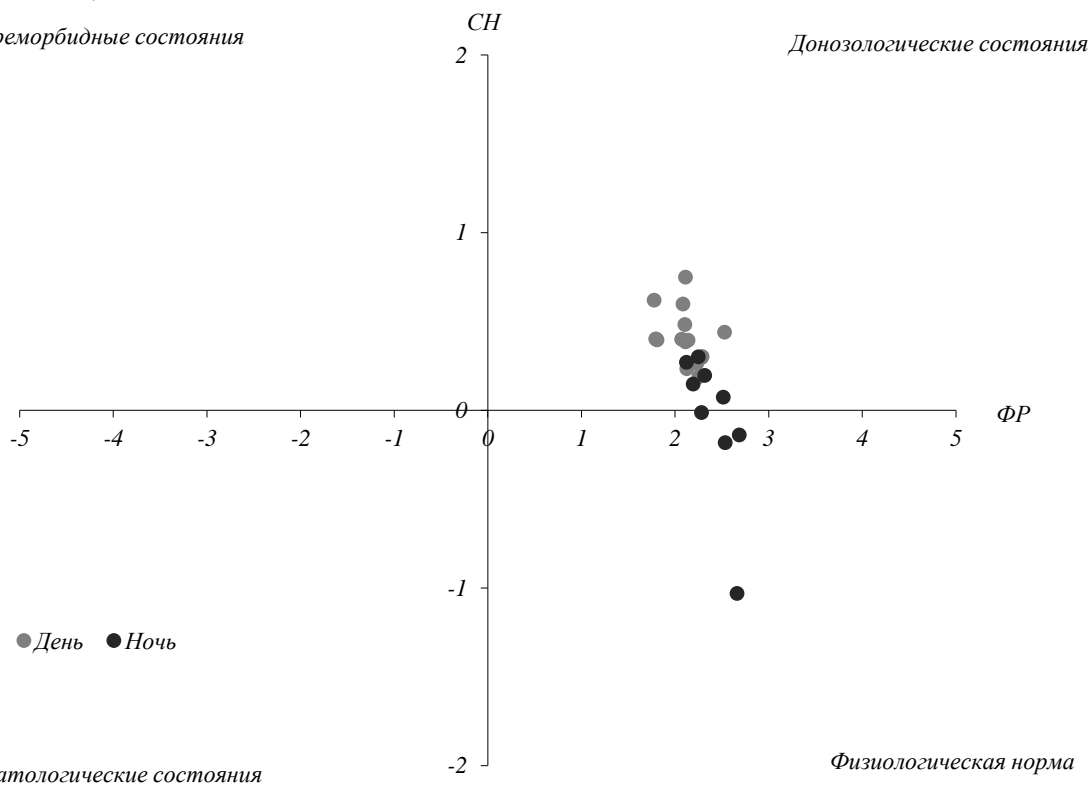


Рисунок 17 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 3-го месяца КП

## 4-й месяц КП

Преморбидные состояния

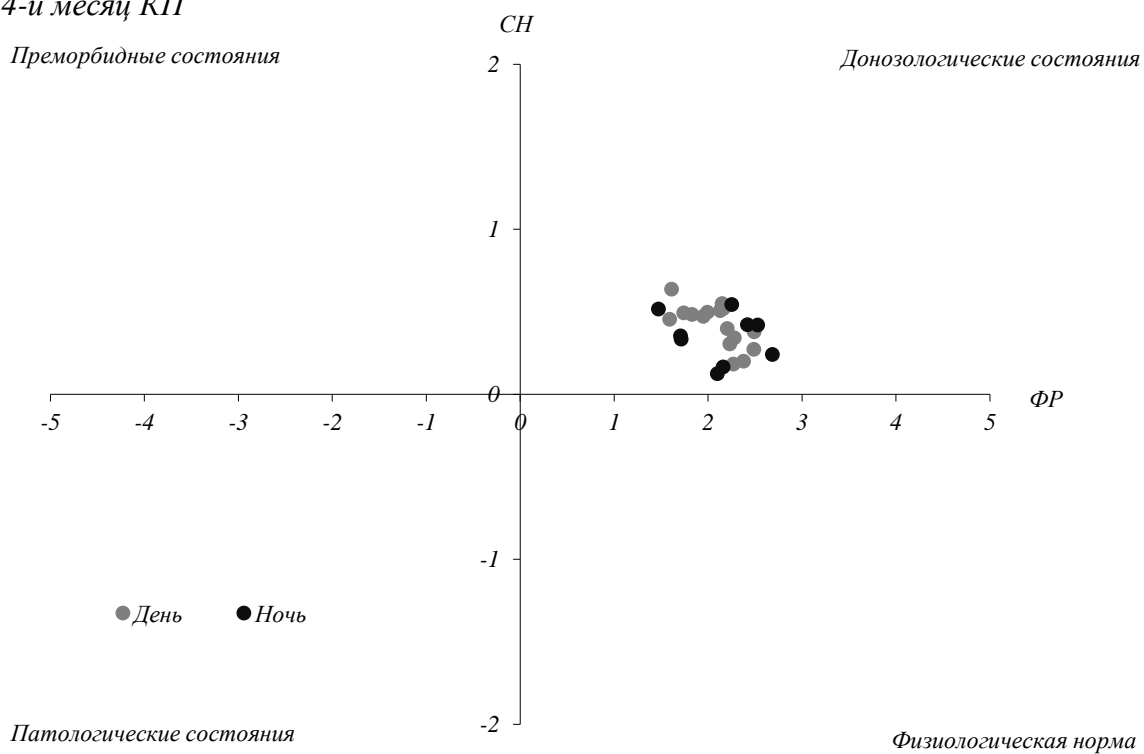


Рисунок 18 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 4-го месяца КП

## 5-й месяц КП

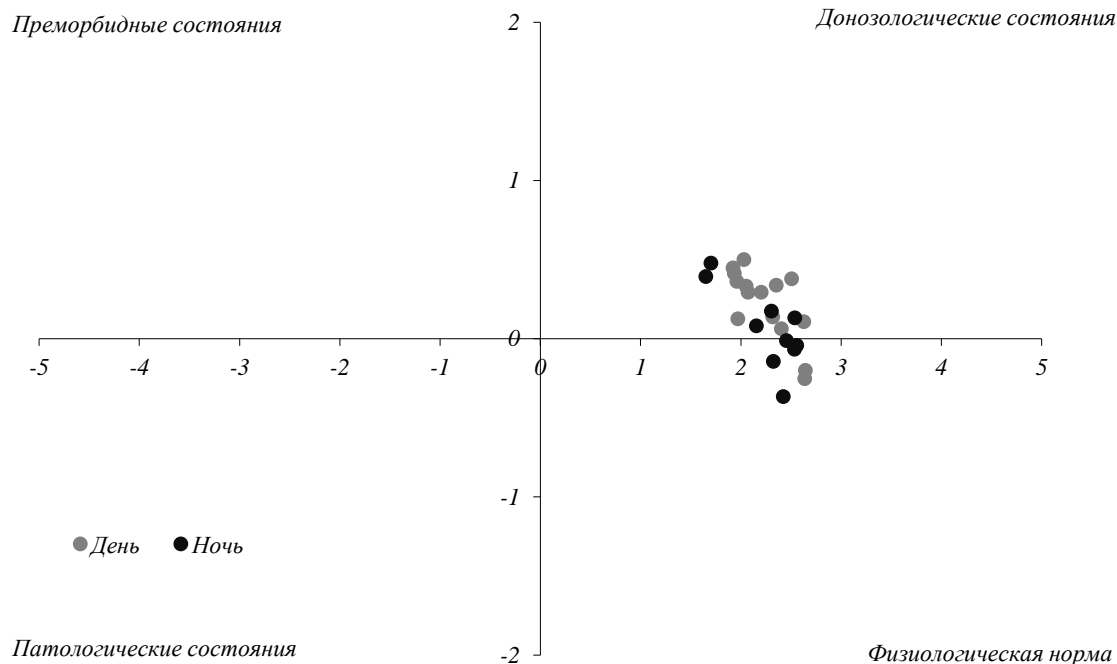


Рисунок 19 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 5-го месяца КП

## 6-й месяц КП

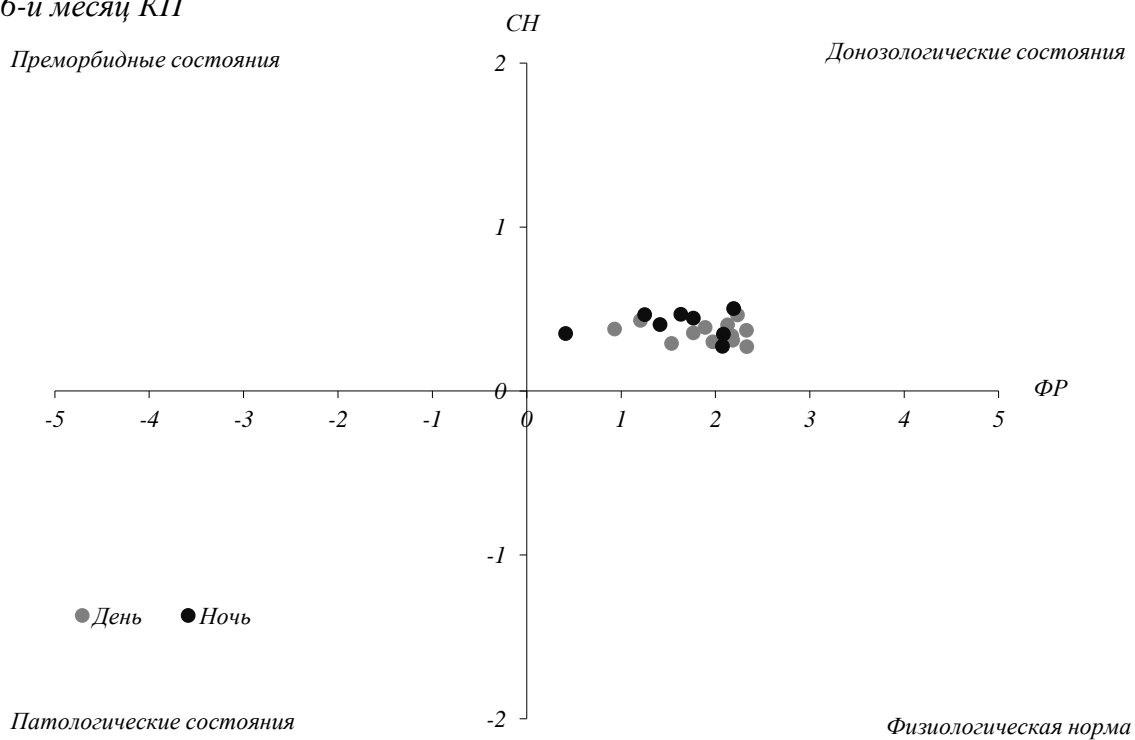


Рисунок 20 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР во время 6-го месяца КП

После КП 1

Преморбидные состояния

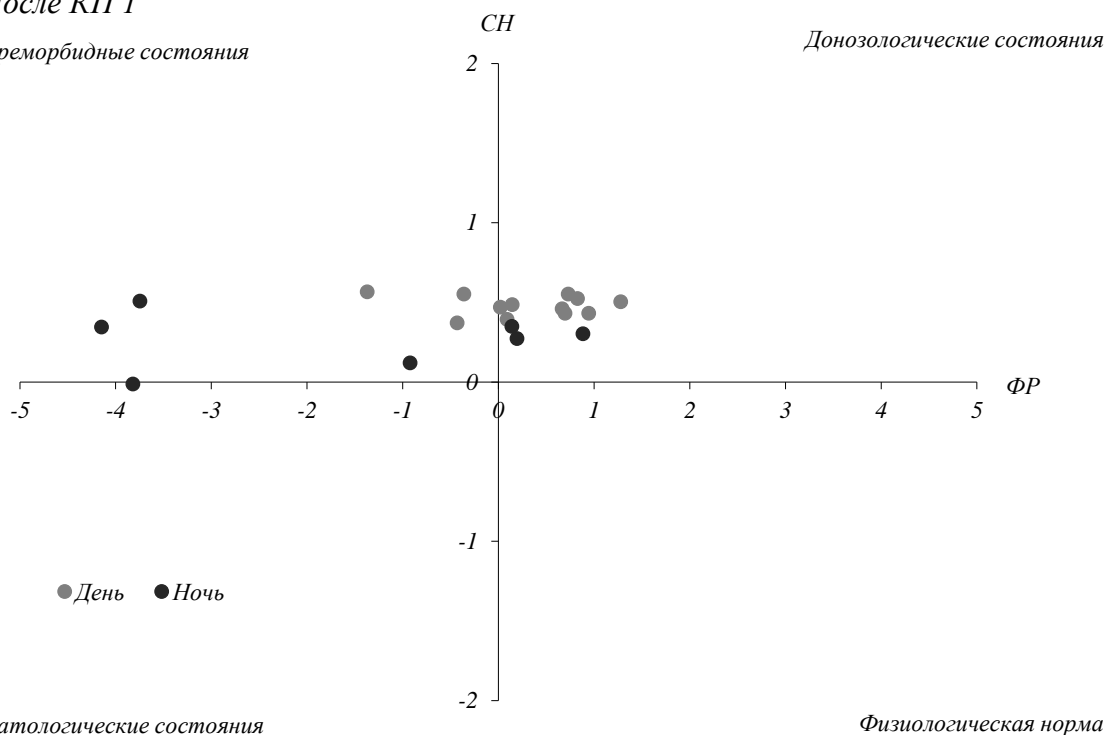


Рисунок 21 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР на первые сутки после КП

После КП 2

Преморбидные состояния

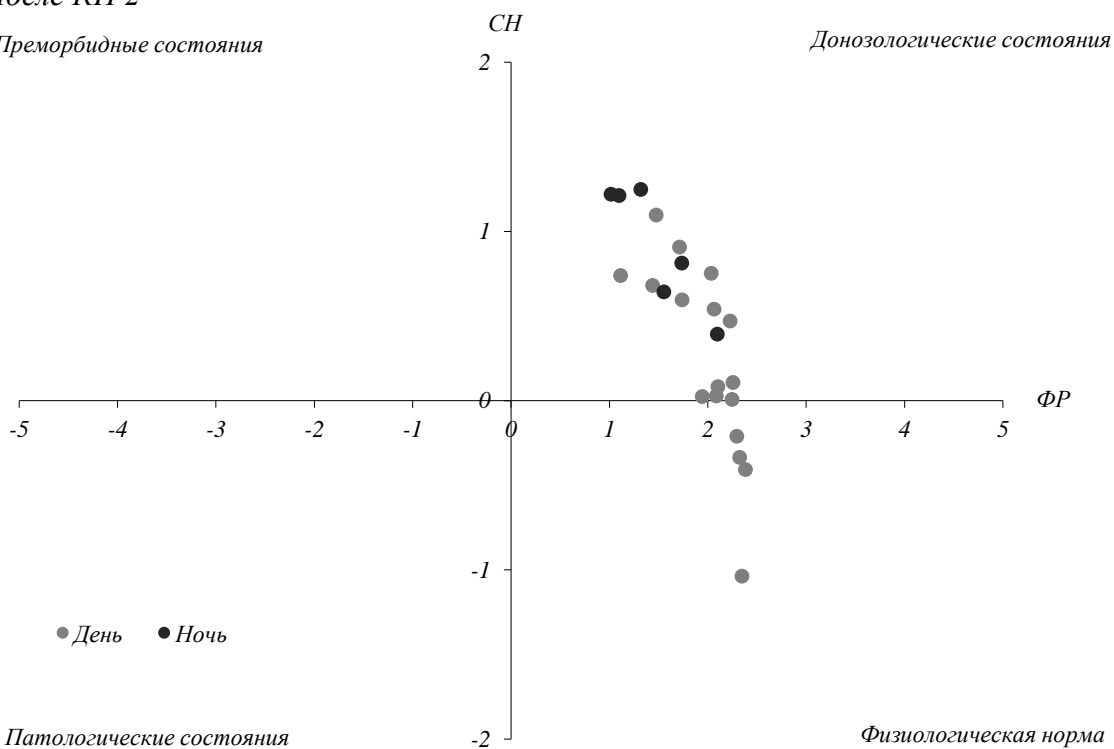


Рисунок 22 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН – ФР на седьмые сутки после КП



На 1-е сутки после возвращения на Землю функциональные системы вынужденно реадаптировались к земным условиям, что приводило к соответствующим изменениям в структуре фазовых плоскостей. Вегетативная регуляция находилась в состоянии перенапряжения, недостаточности энергетического обеспечения и низкого уровня адаптационных возможностей, что определяло состояние организма как преморбидное. Такое состояние наблюдалось не только днем, но и ночью, во время сна, что свидетельствовало о недостатке восстановительных ресурсов.

К 7-м суткам после полета ФС все еще не стабилизировалось, особенно в ночное время, хотя днем наблюдалась тенденция снижения напряженности в системе регуляции.

Вышесказанное подтверждается непосредственным анализом интегральных характеристик СН и ФР (рисунок 23).

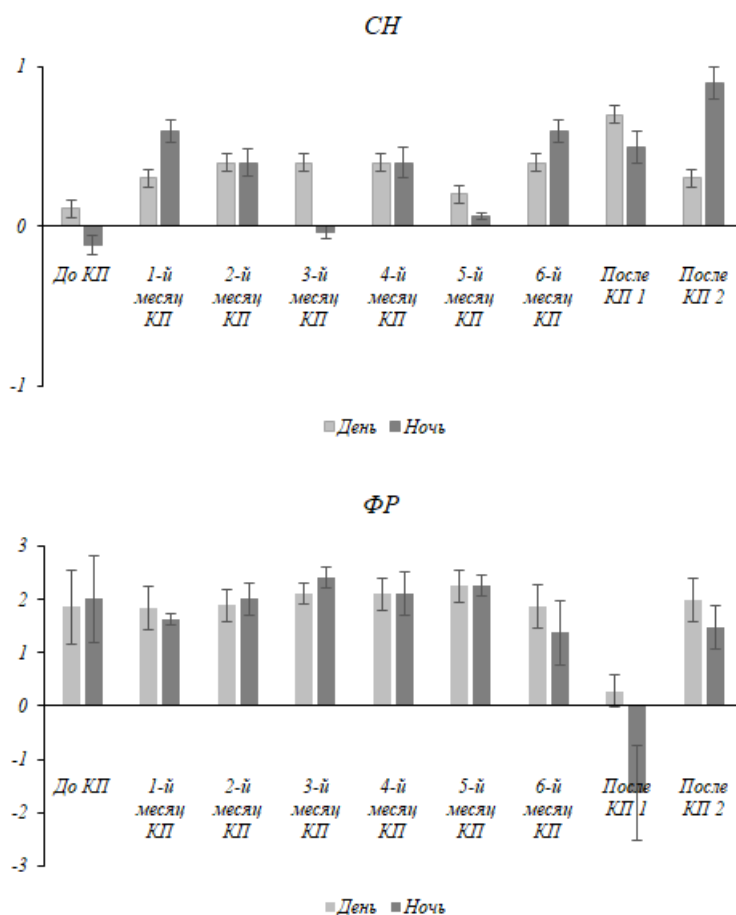


Рисунок 23 – Динамика СН и ФР в ночные и дневные периоды суток на разных этапах КП

Важно отметить, что в отличие от фона на 1-м и 6-м месяцах полета показатель ФР в ночное время был ниже, чем в дневное время, что одновременно сопровождалось увеличением

СН в обоих случаях. Вместе с тем 3-й и 5-й месяцы КП характеризовались достаточно высоким уровнем ФР и значительным снижением СН, особенно в ночное время суток, что отражало процесс оптимизации восстановительных резервов организма (низкие значения СН в дневное и ночное время) на этих этапах КП. После приземления на 1-е сутки ФР были значительно снижены, и это сопровождалось ростом СН. На 7-е сутки реадaptации ФР все еще были снижены, а СН увеличена, особенно ночью.

Данные, представленные на рисунке 23, свидетельствуют, что на этапах начала и завершения КП (1-й и 6-й месяцы) в бóльшей степени расходовались резервы системы вегетативной регуляции, в результате чего их уровень снижается. Это проявлялось ухудшением восстановительных процессов в ночное время и, соответственно, нарушением суточной ритмики исследуемых процессов. После окончания полета, в «острый» период адаптации это снижение было выражено еще больше. Суточный ритм процессов вегетативной регуляции также был нарушен.

В нашем исследовании риск функционального дисбаланса в системе регуляции кровообращения (рисунок 24) был незначительным в ходе всего полета и увеличивался в 1-й, 6-й месяц КП, на 1-е и 7-е сутки после приземления, что может рассматриваться как «критическое напряжение» функциональных резервов механизмов регуляции кровообращения во время «острой» адаптации к условиям КП, при подготовке к возвращению на Землю и при возвращении на этапе реадaptации. При этом во время самого КП категории риска не выходили из зоны безопасных состояний и только после приземления эти категории указывали на напряжение адаптационных процессов.

Таким образом, именно возвращение из КП в условия земной гравитации является наиболее критическим этапом, представляющим угрозу для адаптационных процессов и, в конечном счете, для здоровья человека.

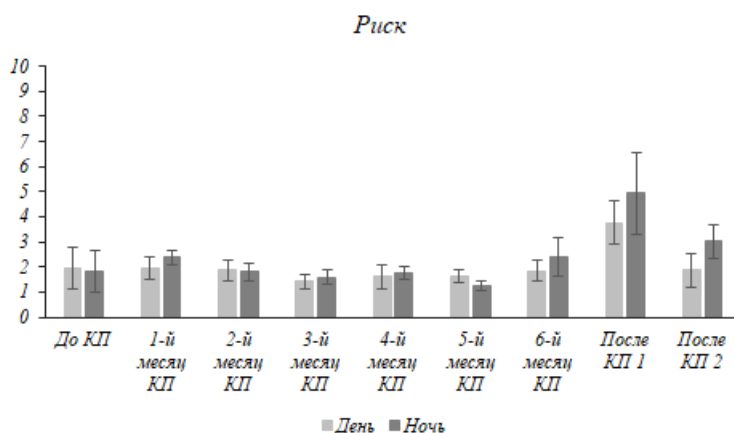


Рисунок 24 – Вероятность развития риска дезадаптации во время пребывания на борту МКС

Индикатором изменений регуляторных механизмов, обуславливающих работу сердца, в первую очередь, является ЧСС, как физиологический показатель большинства стресс-лимитирующих систем организма, в том числе системы регуляции кровообращения (ее центральных и вегетативных компонентов) и как результат взаимодействия сложных составляющих адаптационного механизма.

ЧСС определяется внутренними механизмами регуляции сердечных сокращений и совместным парасимпатическим и симпатическим влиянием на СА узел. В нормальном физиологическом состоянии обе ветви ВНС тонически активны, при этом симпатическая активность связана с учащением сердечного ритма и ЧСС, а парасимпатическая активность связана с замедлением ритма сердца и ЧСС [378, 427]. Тормозной эфферентный контроль, осуществляемый ядрами блуждающего нерва, на СА узел способствует оптимизации затрат энергии в покое за счет преобладания парасимпатических влияний над симпатическими [603].

Анализ ЧСС до, во время и после КП демонстрировал изменения в системе регуляции кровообращения. Среднесуточные значения ЧСС во время полета были такими же, как до КП ( $69,9 \pm 3,9$  уд/мин в полете,  $69,9 \pm 7,6$  уд/мин до полета). Однако разброс значений этого показателя в полете значительно уменьшился, что свидетельствовало о том, что унифицированные условия жизнедеятельности на МКС нивелировали индивидуальные особенности ЧСС.

Достоверное уменьшение ЧСС произошло на 3-й месяц после прибытия на МКС и на 5-м месяце КП (рисунок 25). Возвращение на Землю и «острый» период реадаптации сопровождались тахикардией ( $79,5 \pm 5,2$  уд/мин и  $76,3 \pm 8,1$  уд/мин, соответственно 1-е и 7-е сутки после приземления).

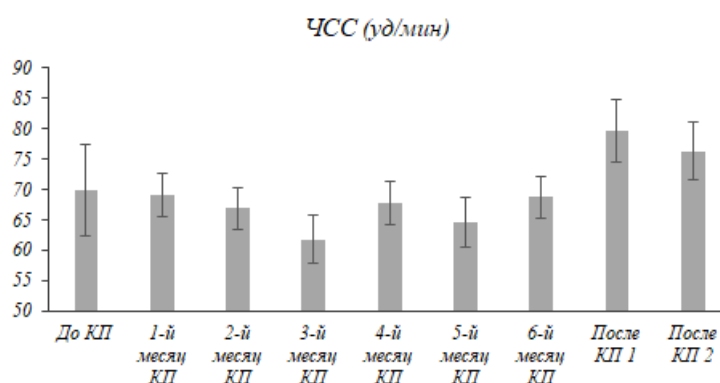


Рисунок 25 – Динамика ЧСС в КП

Анализ почасовой тенденции изменений ЧСС в дневное и ночное время суток позволил более четко идентифицировать динамику этого показателя в КП. В первый месяц на МКС значения ЧСС резко уменьшились как в дневное, так и ночное время (во время сна), причем их

значения находились приблизительно в одном диапазоне. На наш взгляд, это свидетельствует о напряжении стресс-лимитирующих систем в «острой» фазе адаптации к условиям невесомости.

Если рассматривать отдельно среднедневные и средненочные значения ЧСС (рисунок 26), то становится очевидным, что некоторое снижение среднесуточной ЧСС во время полета происходит в основном за счет ее достоверного снижения во время активного бодрствования, а средненочные в 1-й и 4-й и 6-й месяцы полета были выше предполетного уровня, а во время 3-го и 5-го ниже.

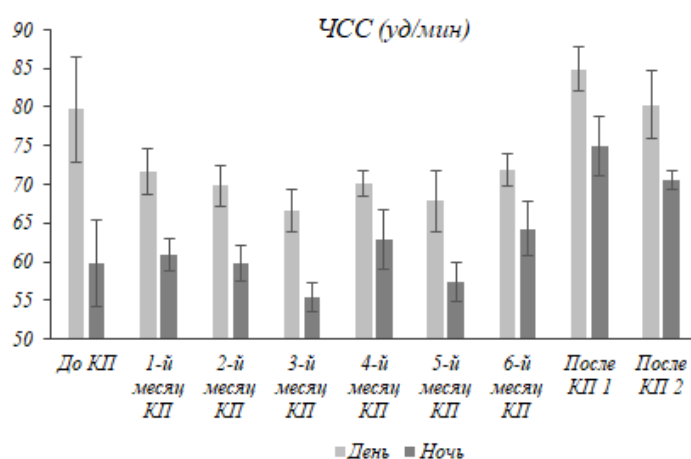


Рисунок 26 – Средненочные и среднедневные значения ЧСС (уд/мин) на разных этапах КП

Кроме того, на общие тенденции изменений баланса вегетативной регуляции указывали изменения среднеполетных значений ЧСС, суммарной variability сердечного ритма (SDNN) и стресс-индекса (SI). Если общая суммарная ЧСС во время полета находилась на предполетном уровне, то общая variability сердечного ритма (SDNN) снижалась (рисунок 27).

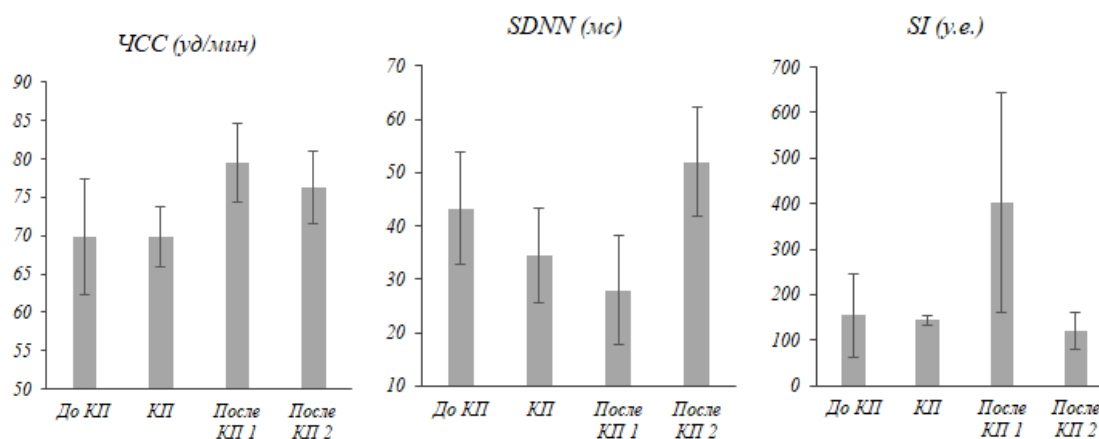


Рисунок 27 – Среднеполетные ЧСС, SDNN и SI до полета, в полете и после КП

Как видно из рисунка, значения SI, отражающего напряжение регуляторных систем, не отличались от дополетных, но разброс его значений значительно уменьшился в группе космонавтов, что свидетельствовало об активизации систем вегетативной регуляции в КП.

В первые сутки после полета SDNN значительно снизилась, а степень напряжения, отраженная в SI, значительно и достоверно возросла.

Следует отметить важность оценки суточной динамики регуляторных процессов, поскольку это открывает возможность выявления изменений временной организации управления вегетативных механизмов в условиях длительной невесомости. Детальный анализ циркадных индексов (ЦИ) может позволить выявить начальные скрытые изменения на информационно-временном уровне. ЦИ – это показатель, рассчитываемый как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС и относящийся к области методов временного анализа ВСР [76, 77].

Диапазон его «нормы» от 1,24 до 1,44 – в среднем  $1,32 \pm 0,08$ . На всех этапах КП его средние значения в этой группе космонавтов составляли  $1,15 \pm 0,03$ . Это несколько ниже «нормативных» значений, что может свидетельствовать о временном снижении вагосимпатической регуляции (вегетативная «денервация» сердца) и может быть ассоциировано с риском ишемизации миокарда. Кроме того, сглаживание профиля ЦИ отражает истощение адаптивных резервов ритма сердца и клинически ассоциируется с высоким риском аритмогенных состояний [77]. Минимальные значения ЦИ зафиксированы нами во время шестого сеанса суточного мониторинга ЭКГ, что соответствовало окончанию шестого месяца пребывания на МКС и этапу завершения КП.

Таким образом, суммируя все ранее изложенное, можно отметить, что анализ результатов, полученных в ходе 6-месячных КП, позволяет говорить о том, что адаптационные перестройки регуляторных механизмов кровообращения были направлены на поддержание устойчивого вегетативного баланса. Следует учесть, что на борту МКС отсутствует естественная циркадианная периодичность, задаваемая световым пейсмейкером. Совокупное влияние невесомости и искусственной светопериодики отражается на многих физиологических показателях, в норме организованных в циркадианные ритмы.

В КП нарушение биологических констант организма может быть причиной ухудшения его адаптационных возможностей. Соотнесение СН и ФР позволило прояснить механизмы этапа «острой» адаптации регуляции кровообращения на начальных этапах КП и после возвращения на Землю.

Взаимоотношения динамики показателей, ФР и СН, демонстрировали «перенастройку» ФС кровообращения на новый уровень жизнедеятельности, характеризуя при этом внутренние процессы регуляции, направленные на оптимизацию этих процессов.

Анализ ФР и СН в КП на разных его временных отрезках позволил сделать однозначный вывод об отсутствии выраженного срыва адаптационных механизмов. Однако разные этапы космического полета характеризовались различным уровнем напряжения регуляторных систем.

Это позволило выделить критические периоды КП. К ним мы можем отнести 1-й и 6-й месяцы КП, 1-е и 7-е сутки после посадки. На наш взгляд, такое заключение связано с активной активацией регуляторных механизмов ССС на стадии «острой» адаптации к невесомости, активными мероприятиями по подготовке космонавтов к возвращению и реадаптацией их организма к земным условиям. В ходе КП 3-й и 5-й месяцы характеризовались наиболее сбалансированным соотношением ФР и СН, что свидетельствовало о снижении уровня напряженности регуляторных систем при достижении устойчивого состояния адаптации.

### **3.1.2 Особенности адаптационных реакций космонавтов в зависимости от модулирующих вегетативных влияний**

Адаптационные процессы системы кровообращения в невесомости, обусловленные, в первую очередь, транслокацией жидкостей, приводят к изменению механизмов регуляции. При этом регуляторные процессы направлены на поддержание стабильности функционирования ССС, а общая вариативность отдельных компонентов системы регуляции отражает активность адаптационных механизмов и их стратегию. Во многом эта стратегия определяется вегетативным балансом и преобладающими модулирующими влияниями (парасимпатическими или симпатическими).

В связи с этим мы проанализировали суточные записи ЭКГ и, используя анализ ВСР в длительных 24-часовых отрезках, определили исходный вегетативный баланс 16 космонавтов (возраст –  $45,9 \pm 2,4$  года), которые в дальнейшем совершили полеты на МКС в течение 6 месяцев в 15 экспедициях. Для классификации выборки был применен метод Ward. В результате были выделены две группы  $n=9$  и  $n=7$  соответственно (рисунок 28).

Для характеристики групп необходимо было выяснить доминирующий тип вегетативного влияния в каждой из них. В результате анализа показателей, характеризующих вегетативный статус космонавтов, определено преобладающее модулирующее влияние соответствующего отдела ВНС в каждой группе (таблица 2):

Группа 1 – космонавты с преобладанием симпатических модулирующих влияний ( $n=9$ ).

Группа 2 – космонавты с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний ( $n=7$ ).

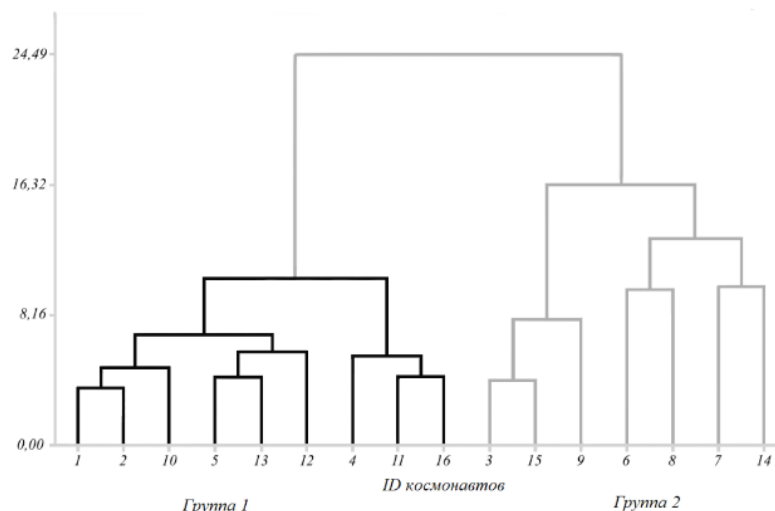


Рисунок 28 – Группировка космонавтов по преобладанию модулирующих вегетативных влияний до КП

Таблица 2 – Показатели ВСР в группах космонавтов в зависимости от преобладания типа вегетативной регуляции до КП ( $M \pm \delta$ )

Показатели	Космонавты с преобладанием симпатических модулирующих влияний	Космонавты с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний
ЧСС, уд/мин	71,0±5,3*	65,1±5,6*
MxDMn, мс	289,6±27,1*	377,4±46,9*
SDNN, мс	59,5±5,2*	81,3±12,6*
CV, %	7,5±1,2*	10,4±3,1*
AMo, мс	42,8±4,1*	35,9±5,8*
Mo, мс	869,8±66,6*	929,1±110,1*
SDE, мс	3,5±0,5*	5,2±1,2*
RMSSD, мс	28,2±5,3*	41,5±7,2*
pNN50, мс	8,2±4,3*	17,9±6,2*
TP, мс <sup>2</sup>	32089,1±26188,9*	60133,7±51000,8*
HF, мс <sup>2</sup>	292,5±157,4*	550,2±256,7*
LF, мс <sup>2</sup>	1537,6±560,9*	2378,2±771,1*
LF/HF у.е.	6,9±2,3	5,9±2,4

Примечание: \* достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) между группами.

На рисунках 29–32 показана динамика показателей, имевших наибольшую величину вклада в классификационные функции, которые отражали различия в вегетативном тоне групп космонавтов, различающихся преобладанием модулирующего влияния соответствующего отдела ВНС:

- ЧСС отражает суммарный эффект регуляторных воздействий;
- SDNN и pNN50 – парасимпатические вегетативные модулирующие влияния;

– LF – барорефлекторную активность и в некоторой степени симпатические вегетативные модулирующие влияния.

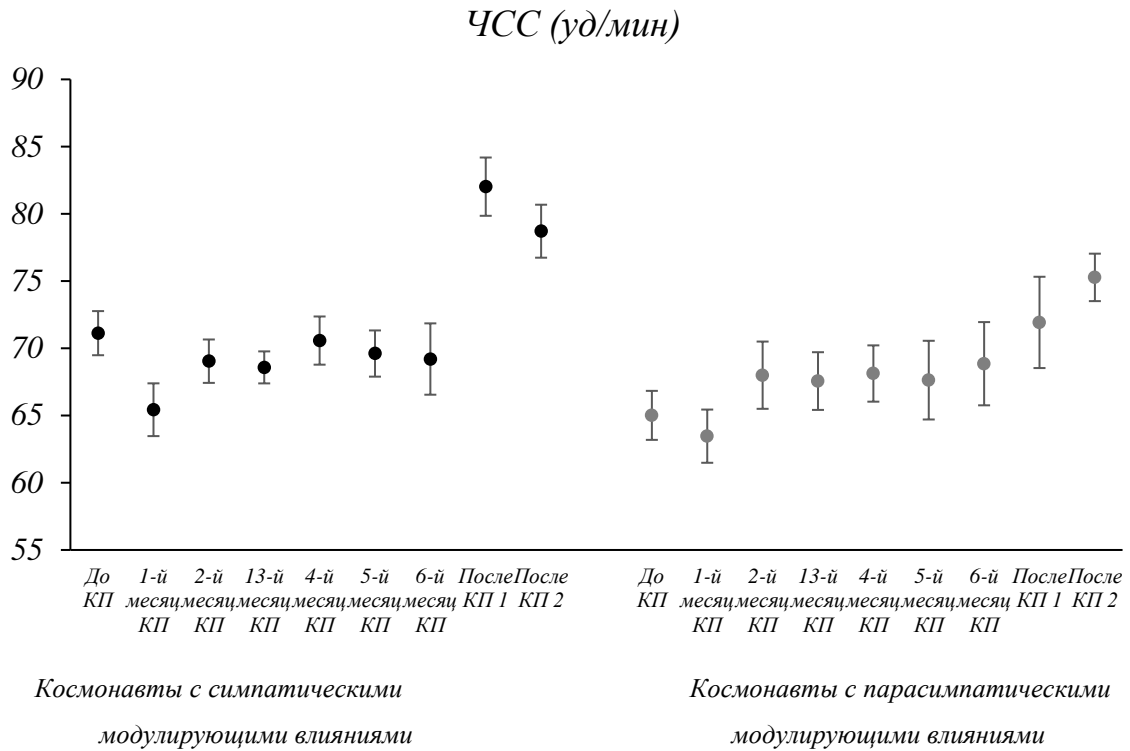


Рисунок 29 – Динамика ЧСС в группах космонавтов в зависимости от преобладания вегетативных модулирующих влияний до полета, в КП и в «острый» период реадaptации

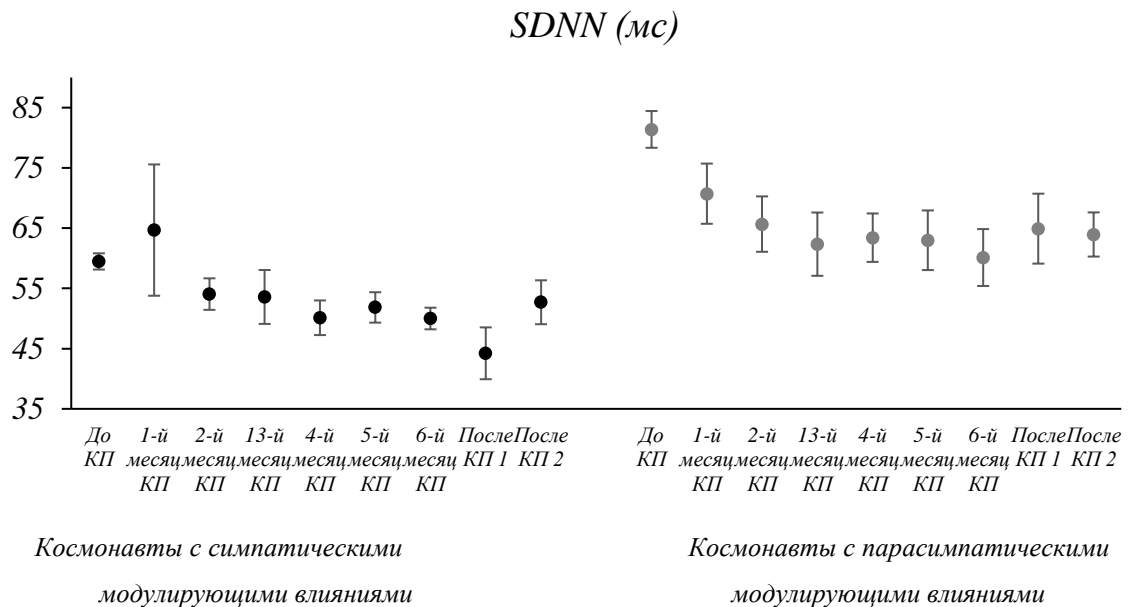


Рисунок 30 – Динамика SDNN в группах космонавтов в зависимости от преобладания вегетативных модулирующих влияний до полета, в КП и в «острый» период реадaptации



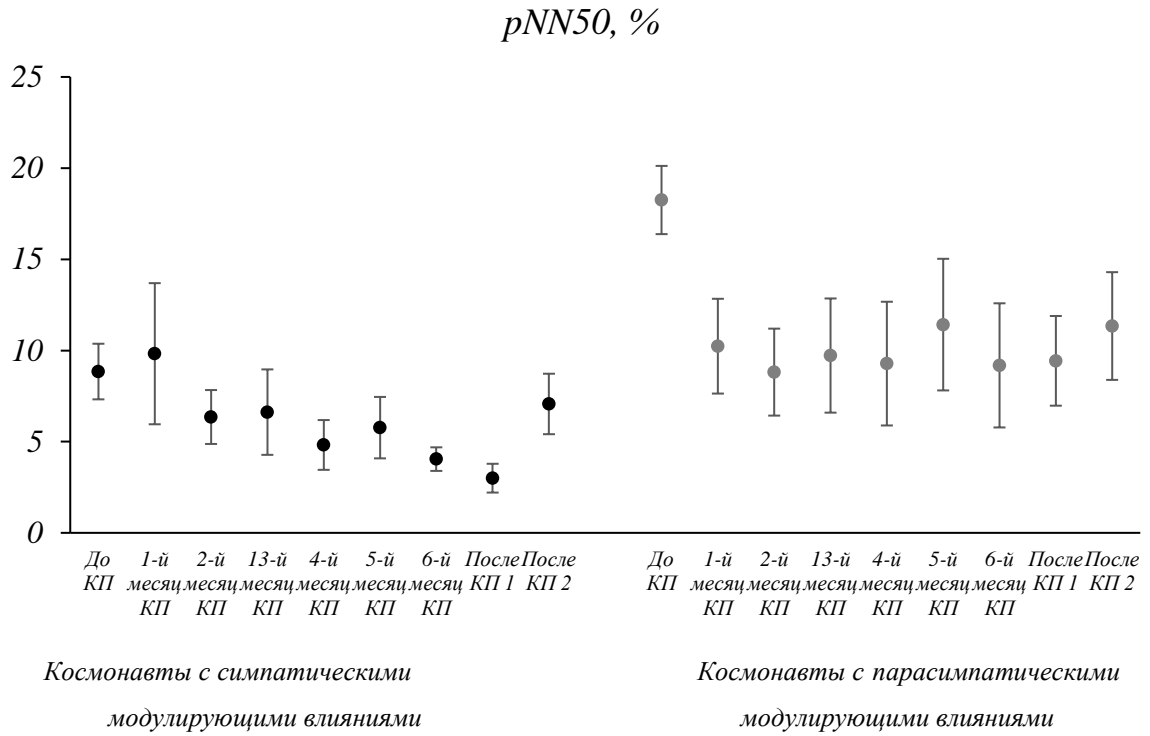


Рисунок 31 – Динамика  $pNN50$  в группах космонавтов в зависимости от преобладания вегетативных модулирующих влияний до полета, в КП и в «острый» период реадaptации

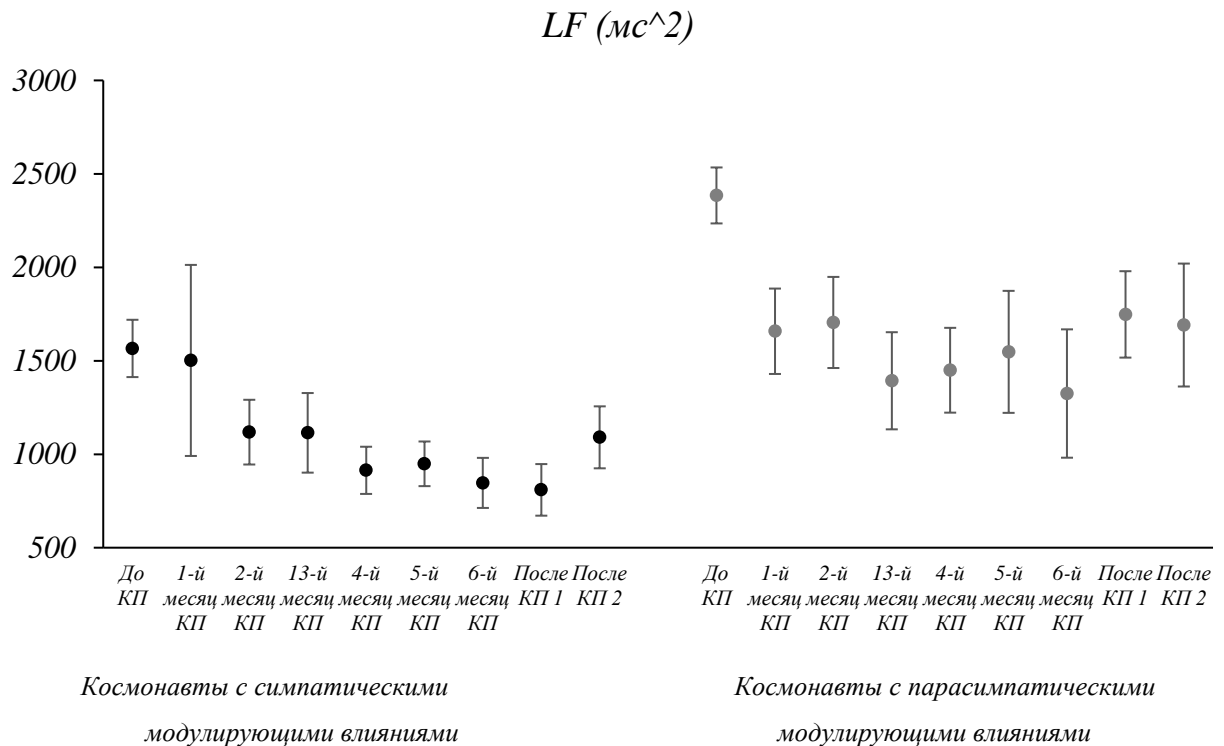


Рисунок 32 – Динамика  $LF$  в группах космонавтов в зависимости от преобладания вегетативных модулирующих влияний до полета, в КП и в «острый» период реадaptации

Функциональная устойчивость системы кровообращения проявляется в ее способности противостоять внешним воздействиям, поддерживать физиологические переменные и циркуляторно-метаболический гомеостаз в пределах допустимых границ. В основе этой способности лежат модулирующие вегетативные влияния. Они направлены на поддержание стабильности кровотока в естественных, а также видоизмененных условиях, которыми являются в том числе невесомость и гипергравитационные перегрузки, которые испытывают космонавты на этапе возвращения на Землю.

Представляется, что стратегия адаптации организма во многом обусловлена пластичностью регуляторных механизмов ССС, а ситуация, связанная с перераспределением жидкости и, соответственно, с компенсаторными гемодинамическими сдвигами, в невесомости инициирует функциональные изменения вегетативной регуляции [14].

В свою очередь, именно ВСР отражает активность координирующей системы и суммарный эффект регуляции и является интегральной характеристикой для оценки наличного ФС и регуляторных механизмов кровообращения [551].

Основой интегративного анализа и изучения в динамике КП изменения активности вегетативной регуляции явились современные представления и положения общей теории сложных систем [92]. Вегетативная регуляция, несомненно, относится к таким системам, поскольку процессы в ней имеют нелинейный характер, находящийся в состоянии детерминированного хаоса [183, 312]. Поэтому, динамические отношения между гибкими элементами системы, к которым относятся и регуляторные механизмы, являются базисом приспособительные реакцией организма [289].

Технология анализа данных с нахождением производных совокупности полученных исходных переменных, которыми являлись отдельные физиологические показатели характеризующие ВСР, была использована для анализа изменения чувствительности вегетативной регуляции к совокупности внешних возмущающих воздействий на разных этапах КП.

Это позволило исключить аспект субъективности, связанной с отбором параметров для анализа. Как следствие, анализировалась функциональность ВСР как единой системы, отражающей интегративные процессы вегетативной регуляции. Это позволило максимизировать количество содержащейся в совокупности отдельных показателей уникальной информации. Для анализа ВСР это имеет особое значение, так как для корректной интерпретации процессов в системе регуляции сердечного ритма с помощью этого метода недостаточно анализа отдельных показателей, необходим комплексный анализ полученных данных [478].

Проведенный анализ обнаружил в данных скрытые закономерности, которые невозможно было выявить при анализе отдельных переменных. Такое представление многомерного набора показателей помогло визуализировать и понять взаимосвязи в совокупности данных.

Способность функциональных структур организма быстро реагировать на экзогенные возмущающие воздействия определяется уровнем их инертности или устойчивости. Изучение адаптационных реакций, основанных на системном ответе целостного организма, необходимо для понимания каким образом организм формирует программы противодействия внешним влияниям.

Адаптация — это динамичный процесс, связанный с многомерным изменением параметров системного гомеостаза, в ходе которого, при доминировании одних модулирующих влияний, происходит уменьшение активности других. Это, в конечном итоге, и обеспечивает формирование паттернов регуляторных механизмов, которые при значительных изменениях условий внешней среды определяют устойчивость физиологических процессов и жизнедеятельности.

Динамика изменения активности регуляторных механизмов в КП, отраженных в параметрах ВСР у космонавтов с разными регуляторными влияниями представлена на рисунке 33.

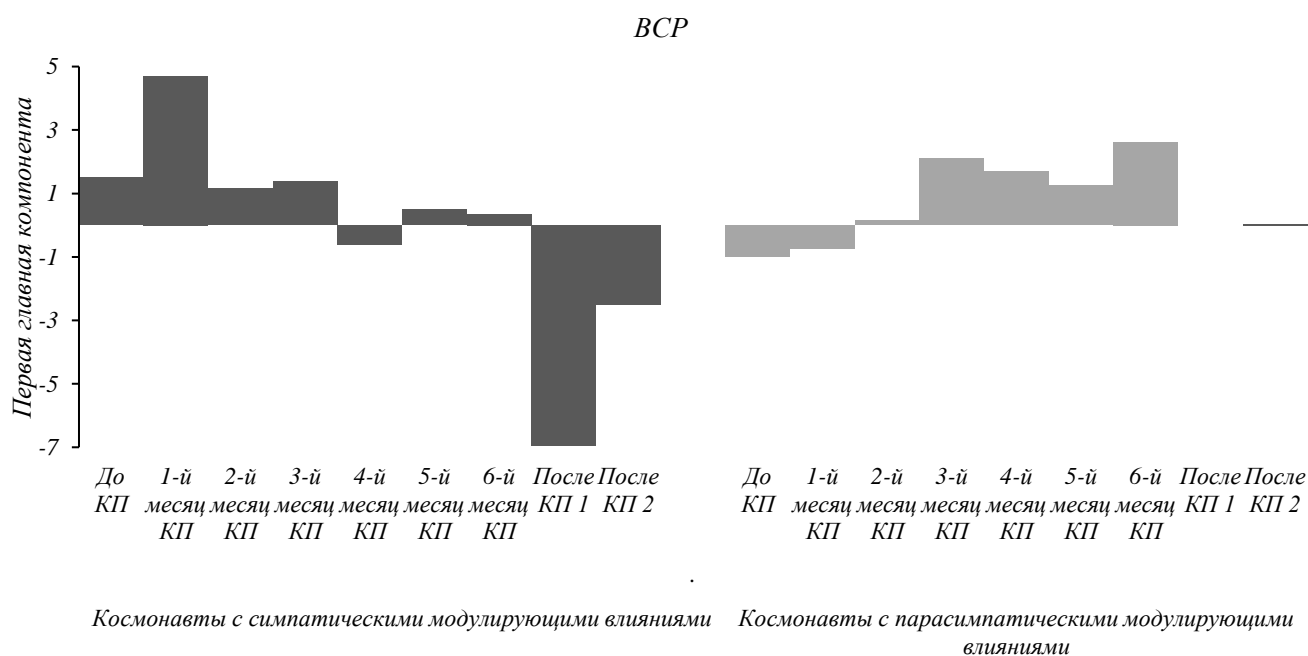


Рисунок – 33 Динамика интегративных изменений ВСР, отражающая чувствительность системы вегетативной регуляции в КП у космонавтов с разными регуляторными влияниями

Как видно из рисунка, в КП перестройка системы вегетативной регуляции проходит путем выработки целесообразной реакции на факторы КП и поиска устойчивого состояния. При этом переход от неустойчивого к устойчивому состоянию имеет этапный характер, по-видимому, соответствующий этапам приспособления целостного организма и зависит от доминирующих вегетативных влияний: 1-й месяц, 4-й месяц КП и первые сутки приземления – выраженная реакция у космонавтов с симпатическими доминирующими влияниями, 3-й и 6-й месяц – выраженная реакция у космонавтов с парасимпатическими модулирующими влияниями.

С позиции теории функциональных систем именно полезный приспособительный результат и скорость его достижения определяют качество адаптационных реакций [6]. Полезным результатом для организма является высокий уровень ФР, определяющий его оптимальное энергетическое состояние [14], на уровне нейрогормональной регуляции экономичность является следствием повышения реактивности адаптируемых систем к медиаторам и гормонам [79].

Именно к такому состоянию стремятся регуляторные механизмы на всех этапах КП. При этом отличительной чертой успешной адаптации является гибкость системы регуляции в меняющихся физиологических и экологических условиях [591].

Таким образом, точки относительной стабильности представляют собой локальные минимумы энергии в меняющихся условиях среды. Поскольку система работает «вдали от равновесия», она пытается минимизировать энергетические потребности организма. Следовательно, оптимальное функционирование системы достигается за счет лабильности и изменчивости составляющих ее процессов, что позволяет гибко регулировать локальные затраты энергии [590].

Механизмы вегетативной регуляции космонавтов с доминирующими симпатическими влияниями (группа 1) более вариативны. Как видим, эта реакция значительно выражена в 1-й месяц КП и на 1-е сутки после приземления. Начиная со второго месяца полета у космонавтов обеих групп система регуляции пыталась прийти в стабильное состояние и найти точку стабилизации. При этом такие попытки имели схожую тенденцию, хотя зачастую в разные месяцы полета – разную направленность, что можно объяснить разными нейромедиаторно-гормональными процессами, определяющими пластичность приспособительных реакций.

Вместе с тем в ходе КП наблюдалась унификация реакций регуляторных систем, что, на наш взгляд, обусловлено стандартизированными условиями среды на МКС, которые одинаково действуют на ССС космонавтов с исходно разными доминирующими вегетативными влияниями.

Корректировки в системе регуляции осуществлялись с участием надсегментарных структур мозга посредством компонентов CAN. И это не подтверждает ранние предположения

об автоматизации ритма сердца на уровне автономного контура регуляции, без участия структур ЦНС на ранних этапах КП [20].

Участие высших мозговых центров определяли значительную вариативность и неустойчивость системы регуляции в первые месяцы КП. В этот период регуляторные механизмы пытались установить состояние сбалансированности используя различные адаптационные стратегии. Поскольку СА узел находится под тормозным парасимпатическим контролем, у космонавтов с парасимпатическими модулирующими влияниями, вариативность и нестабильность регуляторных механизмов проявлялась в меньшей степени, чем у космонавтов с преобладанием симпатических влияний.

Активность блуждающего нерва значительно коррелирует с ВСР, а вагомиметические препараты оказывают на нее сильное влияние [407]. Вагусно-опосредованная ВСР связана с более коротким стрессовым ответом гормональных, сердечных и иммунных (воспалительных) маркеров [621], демонстрируя модулирующее влияние этого нерва в экстремальных условиях [489]. Это демонстрирует роль блуждающего нерва в синхронизации активности мозга и периферических систем, что является ключевым моментом для нейромодуляции.

Во время проведения исследования только в одной из экспедиций на МКС одновременно находились два космонавта с разными типами регулирования. Эта экспедиция была единственной за все время проведения исследования, когда в полет одновременно были отправлены два космонавта с одинаковым временем пребывания на МКС, что позволило нам сравнить их реакции на действие факторов одинакового по срокам и организации КП.

Прежде всего, нужно отметить, что у космонавтов разные модулирующие вегетативные влияния – у космонавта-1 (К-1) нормо-симпатотонический тип, у космонавта-2 (К-2) – нормо-ваготонический. Именно этим определялась специфика их индивидуальной реактивности.

Поскольку анализировались суточные записи, на рисунках ниже представлены данные с почасовым ( $\pm\delta$ ) разбросом данных, что визуально позволяет понять вариативность анализируемых показателей в течение суток.

На рисунке 34 представлена среднесуточная динамика ЧСС у двух членов экипажа.

У К-1 отмечалась снижение ЧСС (на 5–7 уд/мин.) на 1-м месяце полета. В остальные 5 месяцев ЧСС сохранялась на предполетном уровне.

В первые сутки после полета ЧСС учащалась до 77 уд/мин, а на 7-е сутки снижалась до предполетного уровня. У К-2 наблюдалась иная динамика.

Снижение ЧСС с 63 до 55 уд/мин зафиксировано начиная с первого месяца полета. На 6-м месяце КП среднесуточное значение ЧСС увеличилось до 70 уд/мин. После полета, в 1-е сутки, ЧСС сохранялась на предполетном уровне (60 уд/мин), но на 8-е послеполетные сутки увеличилась до 70 уд/мин.

Таким образом, анализ ЧСС показывает существенную разницу в реакциях членов одного экипажа на условия длительного КП.

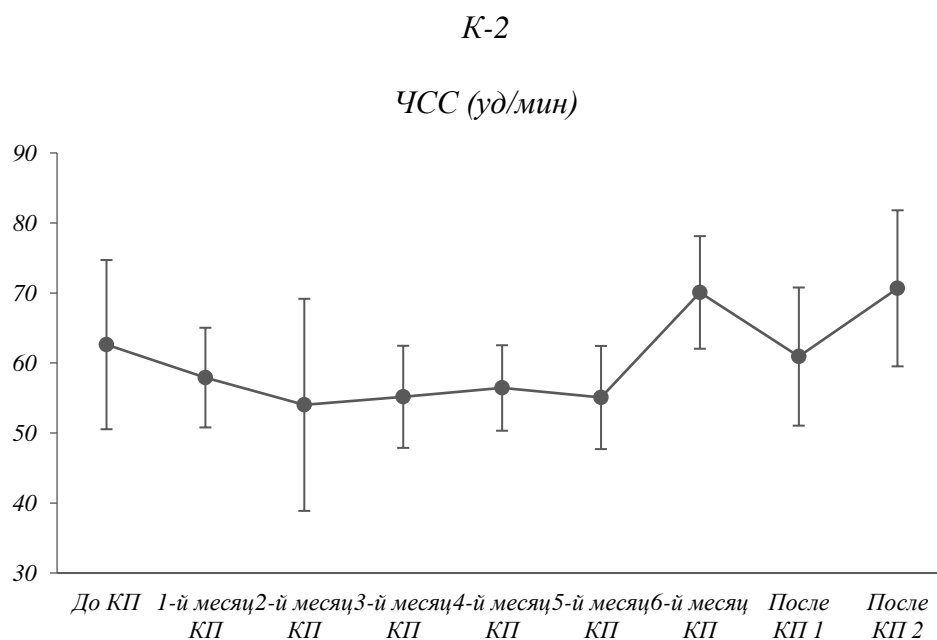
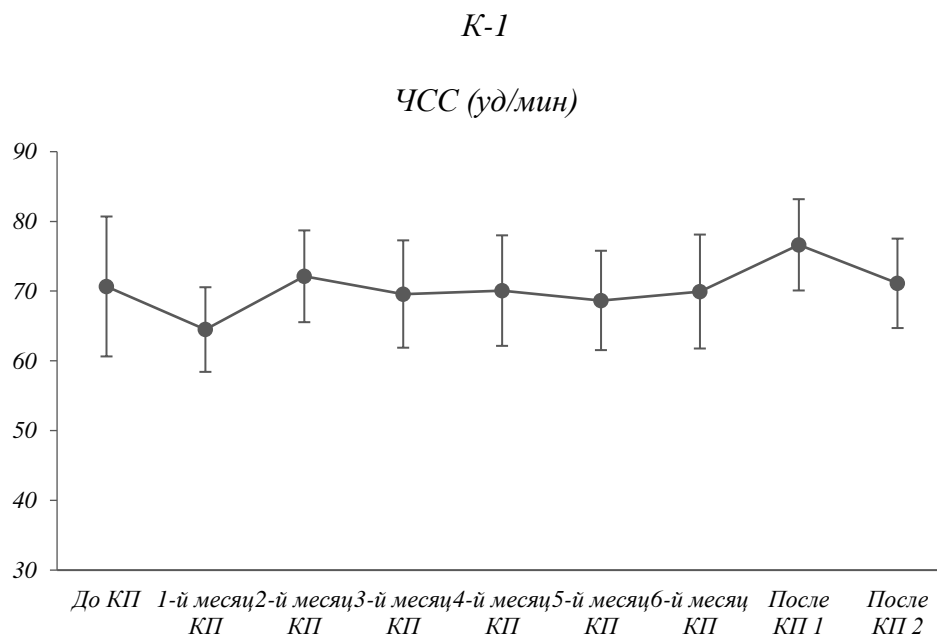


Рисунок 34 – Динамика ЧСС у К-1 и К-2 на разных этапах КП

Представленные на рисунках 35 и 36 данные о динамике стресс-индекса (SI) и pNN50 у К-1 и К-2 демонстрируют разный тип реагирования на условия КП. У К-2 выявлена отчетливая стрессорно-симпатотоническая реакция на 6-м месяце полета (значения показателя pNN50 резко снижались). У К-1 проявилась выраженная симпатотоническая реакция на 1-е сутки после возвращения на Землю (величина SI превышала 200 у.е. со значительным почасовым разбросом значений этого показателя).

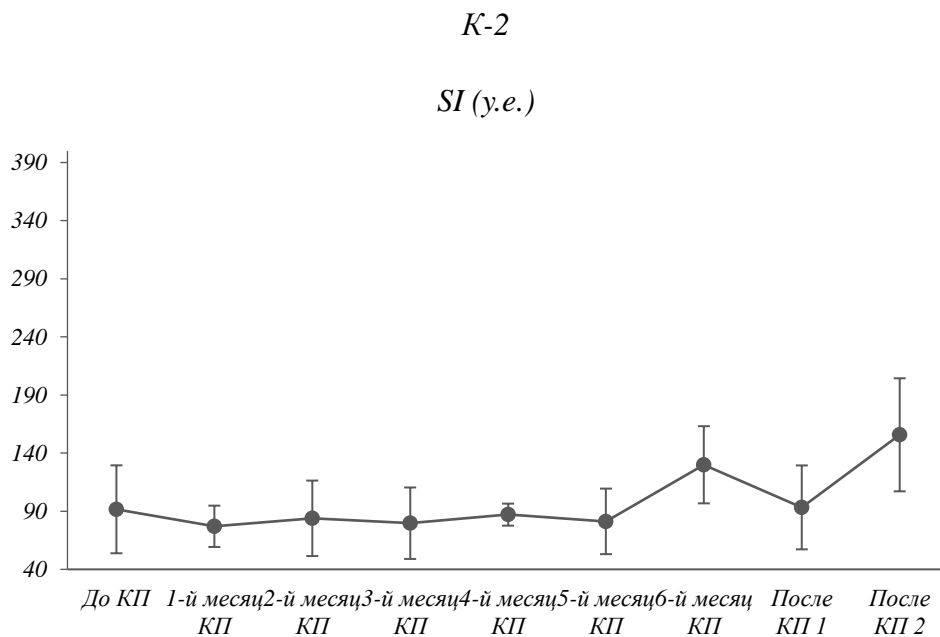
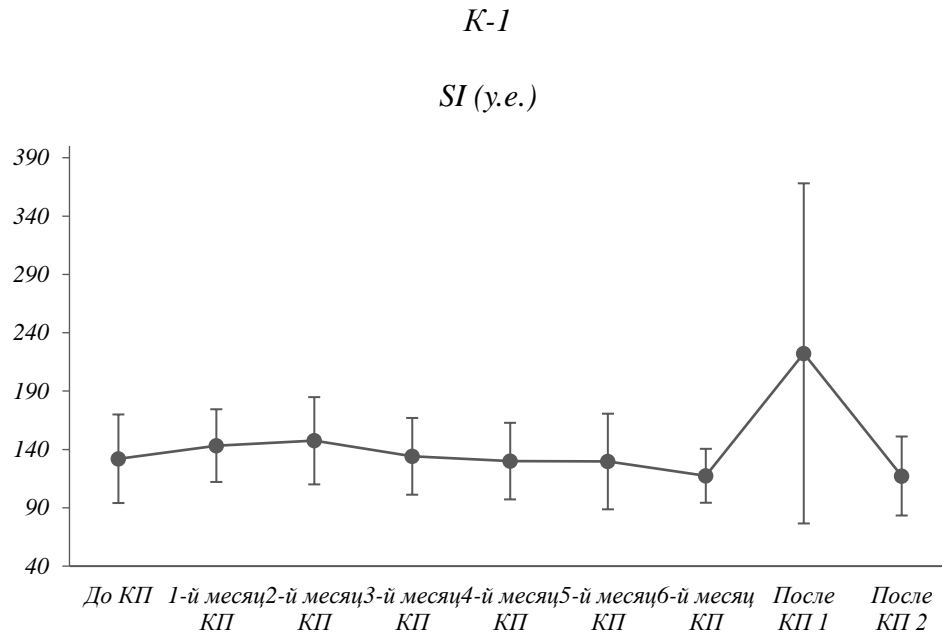
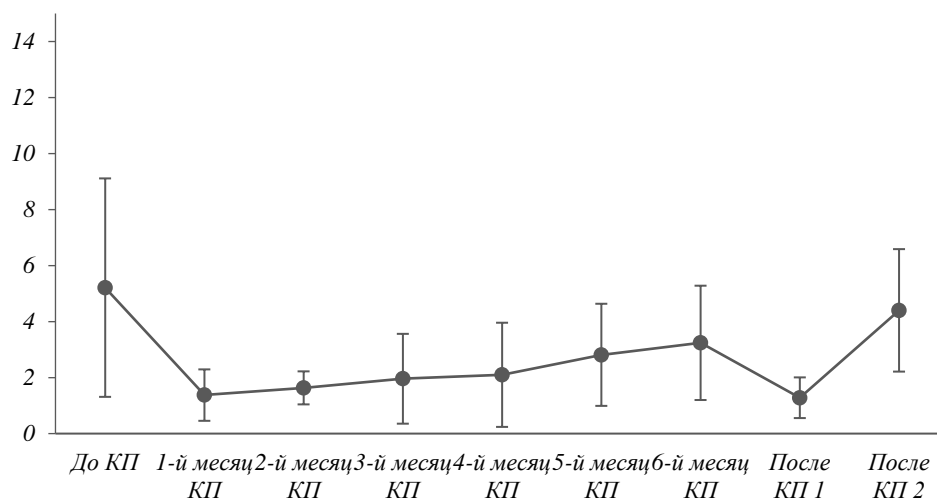
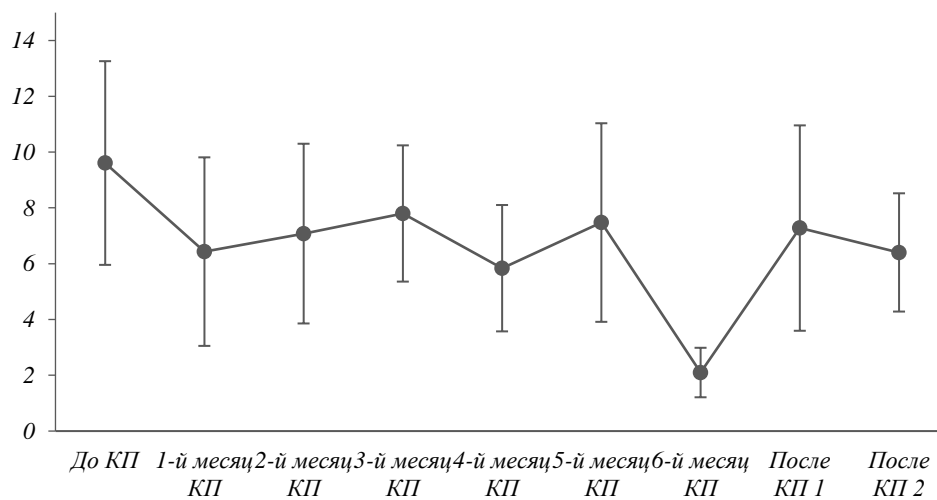


Рисунок 35 – Динамика SI у К-1 и К-2 на разных этапах КП

К-1

 $pNN50$  (%)

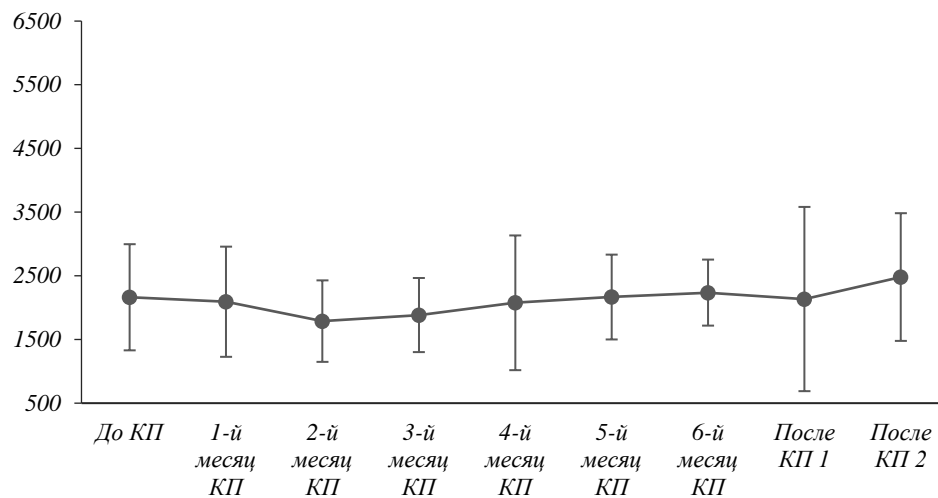
К-2

 $pNN50$  (%)Рисунок 36 –  $pNN50$  у К-1 и К-2 на разных этапах КП

Рассматривая реакцию регуляторных механизмов у К-2 на 6-м месяце полета, следует отметить резкое снижение суммарной мощности спектральных составляющих ВСР (TR), что подтверждает напряжение регуляторных механизмов на заключительном этапе КП (рисунок 37).



К-1

ТР (мс<sup>2</sup>)

К-2

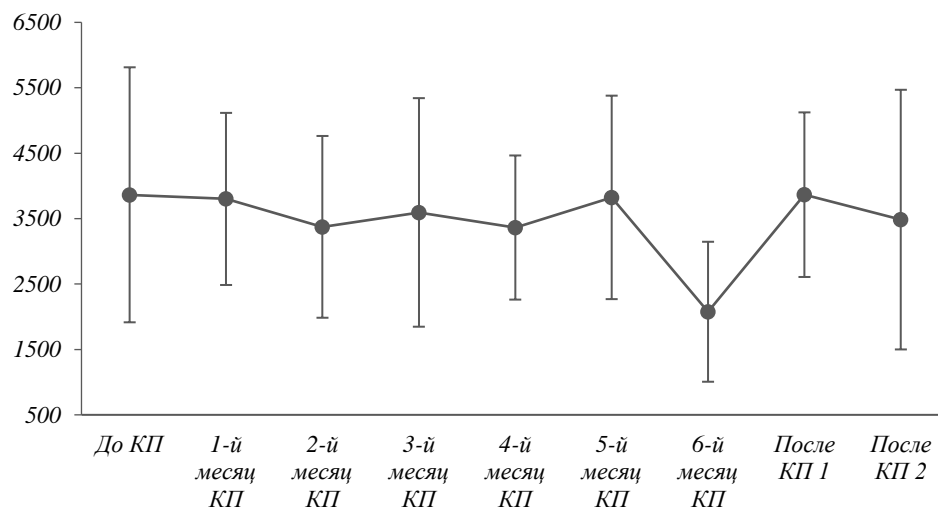
ТР (мс<sup>2</sup>)

Рисунок 37 – Динамика ТР у К-1 и К-2 на разных этапах КП

На рисунках 38 и 39 представлена динамика ФР и СН в дневные и ночные часы в ходе КП. По показателю ФР подтверждается их снижение у К-2 на 6-м месяце полета и усиление напряженности регуляции (СН), особенно в ночной период суток.

Этот феномен, связанный с ночной реакцией на стресс, хорошо выявляется при анализе циркадных индексов. На 6-м месяце полета у К-2 отношение день/ночь (циркадный индекс) снижалось до 0,55–0,72 по показателям рNN50 и СН. Циркадный индекс показателя СН, как это

видно из представленных данных, резко снижался в ночное время в предполетном периоде, на 1-м, 2-м и 5-м месяцах полета.

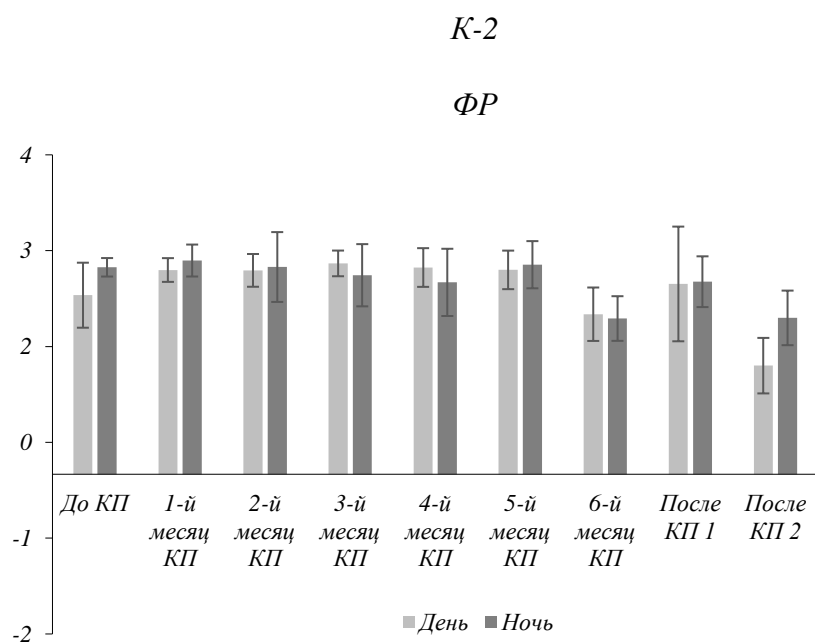
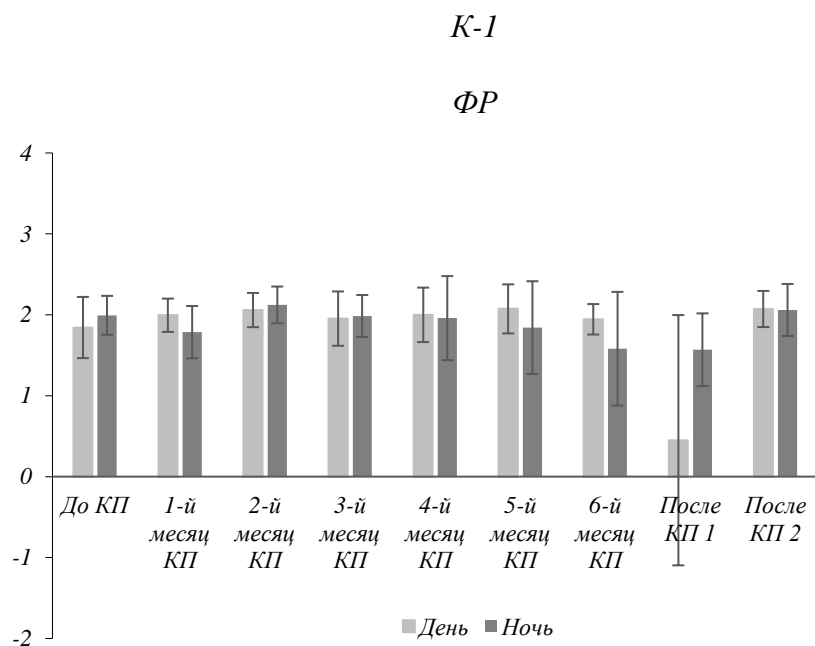
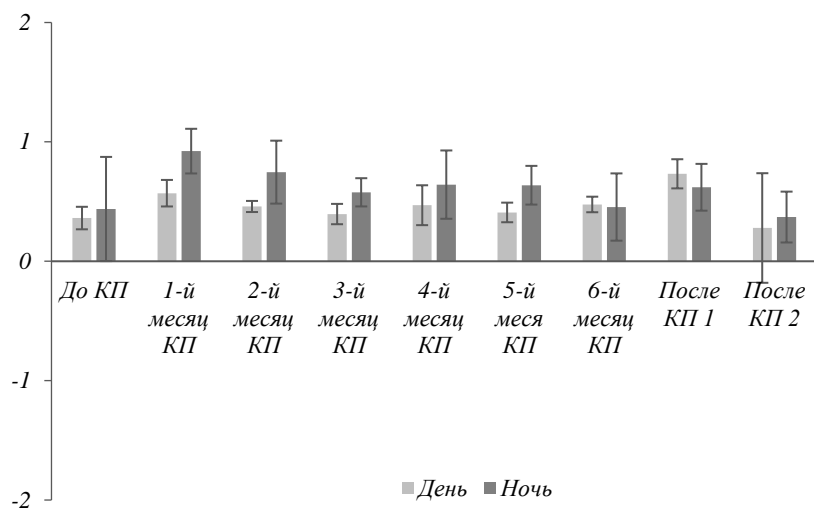


Рисунок 38 – Динамика ФР в КП

K-1

СН



K-2

СН

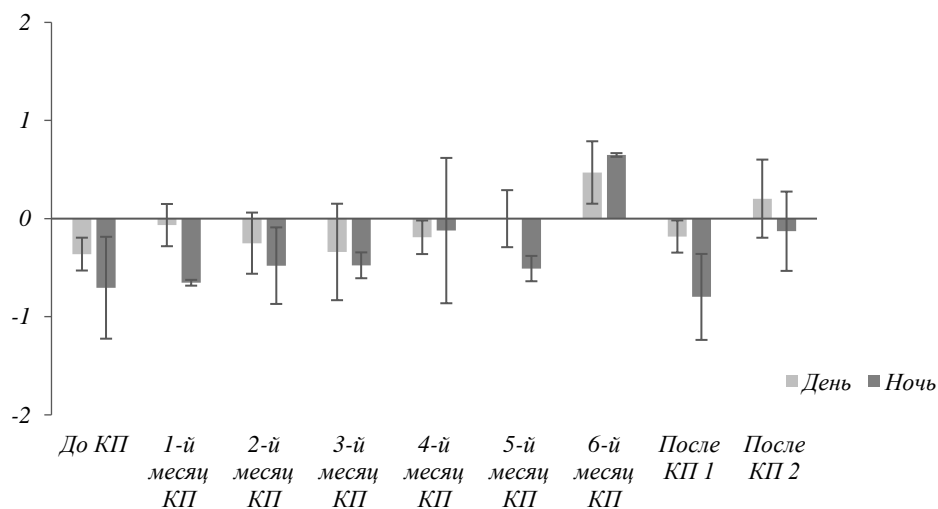


Рисунок 39 – Динамика СН в КП

Таким образом, анализ параметров ВСР на разных этапах КП демонстрирует зависимость адаптационных реакций космонавтов от преобладающих модулирующих вегетативных влияний, формирующих направления стратегии адаптации, которые обеспечивают активность регуляторных механизмов, определяющих адаптационный ответ. При этом понимание целостности такого ответа возможно только при анализе интегративных характеристик, отражающих всю полноту ее динамических и многомерных характеристик.

### **3.1.3 Изменения протеома биологических жидкостей космонавтов, связанные с вегетативной регуляцией сердечного ритма**

Как было показано в предыдущем разделе, невесомость индуцирует в организме космонавтов поиск нового адекватного уровня функционирования вегетативной регуляции. В этих процессах особенно велика роль механизмов, формирующих соответствующие положительные и отрицательные обратные связи, образующие системы регуляции, которые позволяют установить адекватные взаимоотношения организма и условий невесомости [35, 84, 99, 236].

Переход на новый уровень взаимоотношений приводит к изменению сигнальных белков. Большую роль в этом процессе играют внутри- и внеклеточные регуляторы эндотелиальной функции, адгезии клеток и состояния межклеточного матрикса, активации липогенеза, выявляемые в протеоме крови и мочи [342].

В КП также изменяется интенсивность и характер энергосубстратов – участников энергетического обмена [116]. Соответственно, отмечено относительное изменение некоторых биохимических показателей, характеризующих состояние углеводного, липидного, пуринового и других видов обмена веществ [43, 46], что, как предполагают, связано с более интенсивным выбросом в кровь адреналина и, соответственно, усилением симпатических влияний [67].

В этом разделе описываются результаты впервые проведенного анализа изменения белковых сигнальных молекул биологических жидкостей организма до и после КП в зависимости от исходных параметров, характеризующих регуляторные механизмы системы кровообращения.

Объектом исследования служили 5-минутные участки записи (ЭКГ) в покое, образцы мочи и венозная кровь, взятая по стандартной методике у 12 космонавтов (возраст –  $46,5 \pm 3,4$  года).

Поскольку, по нашему мнению, тип вегетативной регуляции, обусловленный доминирующим влиянием одной из ветвей ВНС, является совокупностью онтогенетически закрепленных механизмов управления ССС, оценка вегетативного статуса космонавтов была проведена однократно, за 30–45 суток до полета на МКС.

Даты предполетной регистрации ЭКГ у космонавтов совпадали с датами сбора образцов мочи и венозной крови. Дальнейший анализ был построен исходя из этого.

Протеомный анализ мочи и биохимических показателей крови проводился на основе исследования биоматериалов, полученных, как уже было сказано, в фоновом периоде (30–45 дней до КП) и после окончания КП (1-е и 7-е сутки).

При биохимическом анализе определялся набор биохимических показателей, входящих в клинико-физиологическое экспертное заключение.

Отправной точкой для интерпретации данных стали значения ЧСС, зафиксированные до КП в фоновый период исследований. В зависимости от этого космонавты были разделены на две группы: значения ЧСС в первой группе составили  $60,12 \pm 2,21$ , во второй –  $75,02 \pm 3,31$ .

Полученные в фоновых исследованиях результаты позволили говорить о различии модулирующих вегетативных влияний у космонавтов в выделенных группах. Это наглядно иллюстрирует таблица 3.

Таблица 3 – Показатели ВСР в фоновых исследованиях

Показатели	ЧСС	pNN50	SI	LF/HF	IC	TP
Группа 1	$75,02 \pm 3,3$	$1,01 \pm 0,84$	$227,66 \pm 46,1$	$4,00 \pm 1,2$	$6,28 \pm 1,9$	$699,03 \pm 169,3$
Группа 2	$60,12 \pm 2,2$	$13,73 \pm 4,3$	$60,89 \pm 12,5$	$2,47 \pm 0,6$	$4,23 \pm 1,1$	$2609,76 \pm 573,1$

В первой группе (n=6) во время фоновых исследований преобладали симпатические, а во второй (n=6) парасимпатические вегетативные модулирующие влияния.

В образцах мочи в совокупности определили 200 протеинов. На 1-е сутки после окончания КП, по сравнению с измерениями до полета, достоверные различия имели 34 белка ( $p < 0,01$ ).

При проведенном сравнении списка белков 28 из них имели отличия между 1-ми и 7-ми сутками после КП.

При сравнении дополетных концентраций этих белков и концентраций на 7-е сутки после посадки только 17 белков достоверно отличались.

Из общего белкового набора 8 белков достоверно отличались в группах космонавтов ( $p < 0,05$ ) на каждом этапе исследования (рисунки 40–47).

Белки Т-кадгерин (*CDH13*), муцин-1 (*MUC1*), альфа-1 субъединица коллагена VI типа (*COL6A1*) достоверно ( $p < 0,05$ ) различались между группами до КП.

Во всех точках исследования межгрупповые различия были достоверны между гемисентином-1 (*HMCN1*), SH3 домен-связывающий белком (*SH3BGRL3*), семеногелином-2 (*SEMG2*), после КП между транстиретином (*TTR*) и ингибитором сериновых протеаз (*IPSP*).

После окончания КП на 1-е сутки после приземления в выделенных группах достоверно отличались: *HMCN1*, *SH3BGRL3*, *SEMG2*, *COL6A1*.

Важно, что на 7 сутки периода реадaptации сохранялось достоверное различие между группами по двум белкам *TTR* и *IPSP*, что свидетельствовало об активности биологических процессов адаптации с участием этих сигнальных белков в течение семи дней периода реадaptации.

Т-кадгерин или кадгерин-13 (*CDH13*) относится к надсемейству кадгеринов (*CDH*), группе генов, кодирующих кальций зависимые молекулы адгезии, с широким спектром биологического действия как внутритканевых регуляторов сигнальных путей.

Экспериментальные исследования показали, что изменение экспрессии Т-кадгерина в сосудистых клетках связано с рестенозом и атеросклерозом [301, 405], то есть его вовлечением в атерогенез, ангиогенез, и изменением жесткости и эластичности сосудистой стенки [492]. *CDH13* ингибирует апоптоз клеток эндотелия при окислительном стрессе [461]. Тормозит процессы ангиогенеза мелких сосудов и капилляров, блокируя миграцию эндотелиальных клеток, подавляет начальные этапы ангиогенеза, но не влияет на процессы созревания сосудов [544]. Его экспрессия повышается при развитии эндотелиальной дисфункции [505]. Активирует внутриклеточную сигнализацию с участием  $[Ca^{2+}]$  [543]. Через рецепторы эндотелия гладких мышц сосудов *CDH13* участвует в развитии гипертонии [175, 612].



Рисунок 40 – Различия концентрации Т-кадгерина до КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Муцин-1 (*MUC1*) – относится к классу мембраносвязанных гликопротеинов. Он модулирует клеточную адгезию и защитные антиинфекционные процессы. Регулируется цитокинами во время воспалительных процессов при повреждении или ремоделировании тканей [331, 524]. Индуцирует проангиогенные факторы (фактор роста эндотелия сосудов-А и фактор роста тромбоцитов) при гипоксии [395].

Полученные нами данные об этом сигнальном белке, применительно к влиянию совокупности факторов КП, совпадают с описанной ранее динамикой этого белка в исследовании влияния АНОГ на эндотелий [384].



Рисунок 41 – Различия концентрации муцина-1 до КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Альфа-1 субъединица коллагена VI типа (*COL6A1*) является структурно-функциональной составляющей ВКМ, который, вследствие своей структурной организации как элемент стромы, выполняет не только опорную функцию для клеток соединительной ткани, но и принимает участие в метаболических процессах, депонирует активные факторы роста [411], выполняет протекторную функцию для гомеостатических процессов в ЦНС и нейродегенеративных патологиях [222].

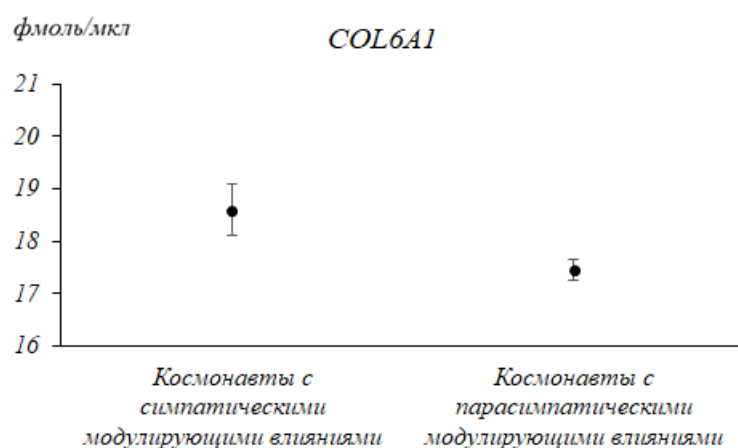


Рисунок 42 – Групповые различия альфа-1 субъединицы коллагена VI типа (*COL6A1*) до КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Относительно сложноорганизованного, с собственной системой регуляции и воспроизведения, ВКМ сердечной мышцы обладает высокой реактивностью при изменениях

нагрузок на миокард благодаря особенностям своей организации. Структурная деформация ВКМ миокарда является следствием ангиогенеза (физиологического или патологического) и регенеративных процессов. *COL6A1* является одним из потенциальных биомаркеров при дилатационной кардиомиопатии [650]. Возможно его участие в этиологии сердечной недостаточности [181, 380].

Гемисентин-1 или фибулин-6 (*HMCN1*), наряду с другими белками ВКМ, поддерживает архитектуру адгезивных и гибких соединений эпителиальных клеток, участвует в ремоделировании миокарда, оказывает влияние на миграцию фибробластов сердца [216]. Описано участие *HMCN1* в контроле экспрессии трансформирующего фактора роста бета (*TGF-β*), который, в свою очередь, является одним из факторов этиологии гипертрофической и ишемической кардиомиопатии [227]. Динамика этого белка, обусловленная возрастом, связана с кардиосклерозом, фиброзом и другой структурной перестройкой сердечной мышцы, а также макулярной дегенерацией [415].

Возможно, разница в концентрации *HMCN1* как структурно-функционального элемента ВКМ в группах космонавтов, различающихся типом вегетативных влияний, связана с различным преобладанием компонентов регуляторного механизма, активирующихся при многокомпонентном действии факторов КП, а также старта и посадки на спускаемом аппарате.



Рисунок 43 – Групповые различия гемисентина-1 на 1 сутки после КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

SH3 домен-связывающий белок (*SH3BGRL3*) – это РНК-связывающий белок. Относительно нашего исследования важно отметить, что этот белок активируется при гипертрофии кардиомиоцитов, то есть является маркером срыва процессов нормальной адаптации и перехода в стадию компенсаторной рабочей гипертрофии [338] и является регулятором артериосклероза [531].





Рисунок 44 – Групповые различия SH3 домен-связывающего белка на 1 сутки после КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Семеногелин-2 (*SEMG2*) участвует в транспорте ионов цинка, антибактериальной защите, активации гиалуронидазы и регуляции движения сперматозоидов. Обнаружение семеногелина-2 в протеоме мочи мужчин может быть следствием наличия следов семенной жидкости в образцах (вариант нормы). Сверхэкспрессия семеногелинов приводит к повышению мембранного митохондриального потенциала и повышению энергетического статуса клеток. Описана потенциальная биологическая роль семеногелинов в регуляции онко-ассоциированного метаболизма и окислительного стресса [57]. Снижение интенсивности экспрессии семеногелина-2 в моче пациентов с хронической сердечной недостаточностью при наличии поражения почек свидетельствовало об уменьшении формирования структурного геля матрикса нефроцитов [29].



Рисунок 45 – Групповые различия семеногелина-2 на 1 сутки после КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Транстиретин (*TTR*) является сывороточным белком с тетрамерной структурой, продуцируется преимущественно в печени, сетчатке и сосудистой мозговой оболочкой. В экстремальных условиях способен формировать амилоидные фибриллы, возможно, является фактором этиологии системного амилоидоза и сердечной недостаточности. В то время как диагноз обычно требует биопсии ткани и демонстрации амилоида гистологическими методами, сердечный амилоидоз также может быть идентифицирован неинвазивно с помощью эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии [542].

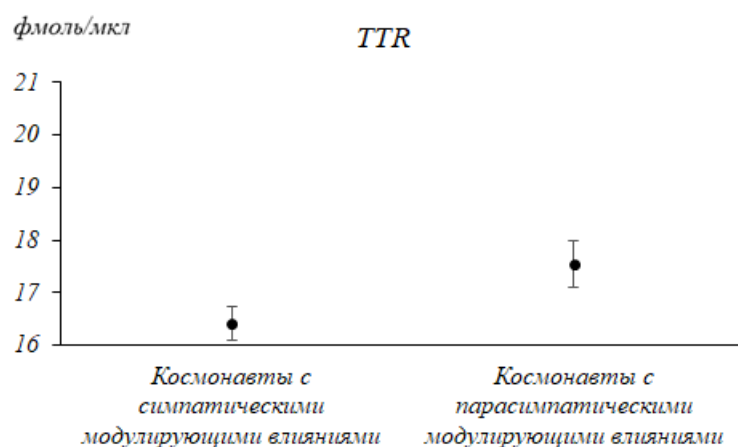


Рисунок 46 – Групповые различия транстиретина на 7 сутки после КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

Ингибитор плазменной сериновой протеазы (*IPSP*) экспрессируется на эндотелиальных клетках артерий сердца и легких, а также капилляров легких и кожи.



Рисунок 47 – Групповые различия ингибитора плазменных сериновых протеаз на 7 сутки после КП у космонавтов с различными модулирующими вегетативными влияниями

*IPSP* увеличивался начиная с первых суток после приземления. Поскольку этот белок является регулятором внутрисосудистой и внесосудистой протеолитической активности, возможно, что синтез *IPSP* активируется после КП для дезактивации протеолиза, обусловленного совокупностью факторов КП и посадки.

Таким образом, все вышеописанные сигнальные белки, достоверно отличающиеся в выделенных по преобладающим вегетативным влияниям группам, регулируют сопряженные биологические процессы, связанные с функциональным состоянием ССС. Достоверные отличия в полуколичественном анализе сигнальных белков объясняются единой целью: независимо от генетически детерминированного типа ответа на воздействие экстремальных факторов обеспечить оптимальную адаптацию к нестандартным воздействиям и условиям.

На следующем этапе аналитического обобщения полученных результатов данные были проанализированы с позиции углубления знаний о путях достижения адаптации к сходным факторам длительного КП у космонавтов с исходно различным уровнем вегетативного статуса (рисунок 48).

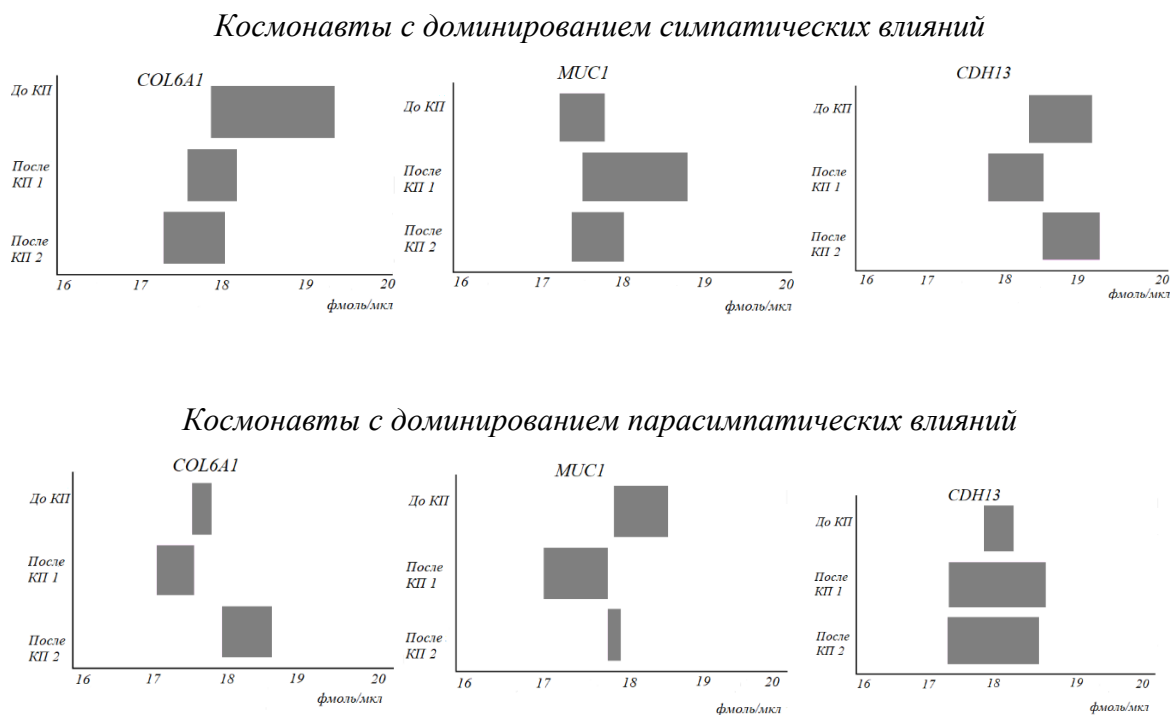


Рисунок 48 – Вариабельность частоты выявления в моче белков у космонавтов с различными вегетативными влияниями

Снижение вариабельности частоты выявления *COL6A1* после полета отмечено в группе космонавтов с парасимпатическими модулирующими вегетативными влияниями (до КП вариабельность частоты его выявления в этой группе была минимальна по сравнению с группой с преобладанием симпатических модуляций), а в группе космонавтов с симпатической

вегетативной модуляцией эта вариабельность возрастает. На 7 сутки после КП в обеих группах частота выявления коллагена в моче сходна.

Для *MUC1* высокая вариабельность отмечена на 1 сутки после КП в группе космонавтов с доминированием парасимпатических влияний. Интересно, что в группе с симпатическими влияниями вариабельность *MUC1* на 7 сутки после КП резко снижается.

Вариабельность частоты выявления *CDH13* до КП высокая в группе с симпатическими влияниями и низкая в группе с парасимпатическими. После КП вариабельность частоты его выявления у космонавтов с преобладающими парасимпатическими влияниями возрастает, сохраняясь к 7 суткам реадaptации, а у космонавтов с доминированием симпатических – в это время приближается к фоновым значениям.

В доступной нам литературе нет данных о прямой связи этих белков с нервным или метаболическим вегетативными регуляторными контурами. Однако, анализируя «цену адаптации», мы сделали попытку понять возможный вклад этих белков в регуляторные системы организма и оценить их связь с определенными сопряженными биохимическими процессами.

Попытка оценить путь реализации изменений протеома привела к выявлению однонаправленных, с частотой присутствия белков в моче, изменений вариабельности ряда биохимических показателей до КП, на 1 и 7 сутки после КП. Во многом это может быть связано с особенностями течения адаптационного процесса при разном исходном доминировании симпатических (рисунок 49) или парасимпатических (рисунок 50) влияний на ССС в условиях КП.

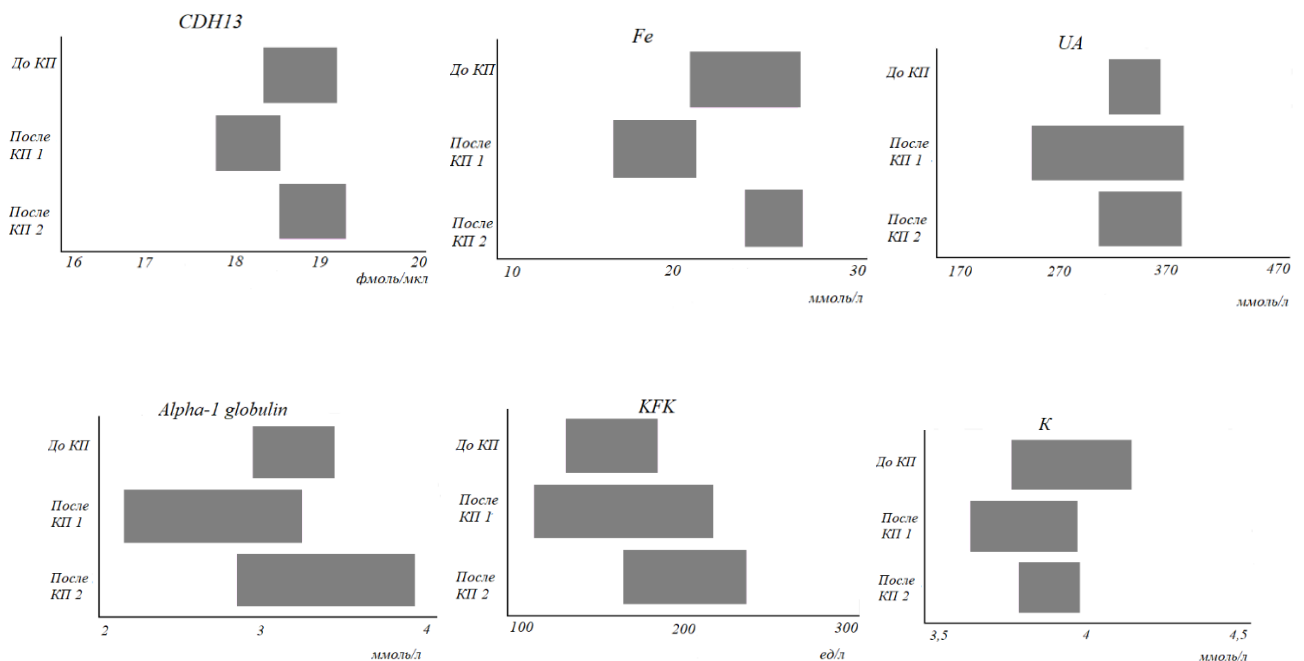


Рисунок 49 – Изменения вариабельности Т-кадгерина и биохимических показателей в группе космонавтов с преобладанием симпатических влияний

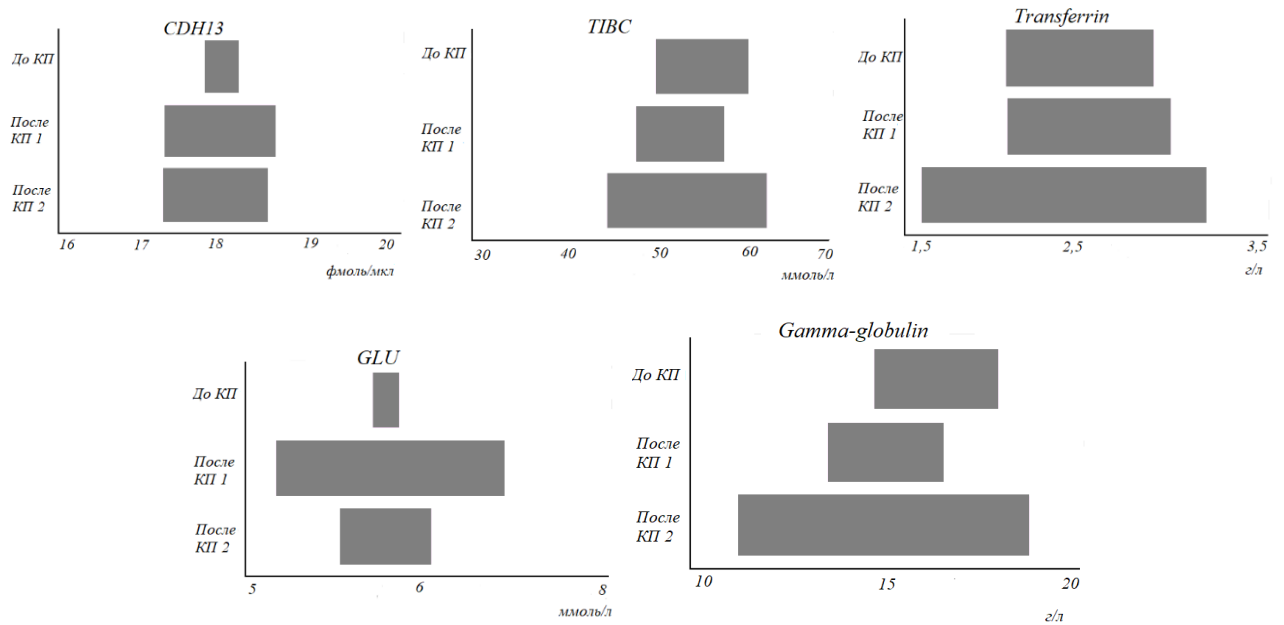


Рисунок 50 – Изменения вариабельности Т-кадгерина и биохимических показателей в группе космонавтов с преобладанием парасимпатических влияний

В группе космонавтов с доминированием симпатической активности отмечены однонаправленные изменения *CDH13*, сывороточного железа (Fe) мочевой кислоты (UA), альфа-1 глобулина, креатинкиназы (КФК), калия (см. рис. 49).

В группе космонавтов с доминированием парасимпатических влияний однонаправленно изменяется *CDH13* и уровень общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ТІВС), трансферина, глюкозы (GLU), гамма-глобулина (см. рис. 50).

Отмечено, что присутствие *CDH13* в биообразцах сходна с таковой у показателей обмена железа. В то же время у лиц с разным вегетативным статусом отличаются уровни метаболизма железа: «сывороточное железо» – у космонавтов с преобладанием симпатических модулирующих влияний и «депо и транспортеры железа»: *TTR* и общая железосвязывающая способность сыворотки крови у космонавтов с парасимпатическими. Возможно, в КП это свидетельствует об эритроцитопеническом синдроме с преобладанием в его развитии различных модифицирующих звеньев [544].

Нами не выявлены однонаправленные изменения липидограммы, хотя вклад *CDH13* в атерогенез очевиден. Вероятно, это связано с отсутствием различий влияния этого белка на атерогенез у лиц с различным вегетативным статусом.

Известно, что в невесомости обмен веществ модифицируется. Дезактивируются малатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы в крови, как следствие, интенсивность энергетического обмена снижается [116]. Полученные данные об изменении кадгерина и креатинкиназы у космонавтов с симпатическими влияниями согласуются с этими результатами.

Таким образом, вариабельность частоты выявления *CDH13* может косвенно отражать интенсивность энергетического обмена и состояние катаболических процессов в мышечной ткани.

Также изменения *CDH13* и глюкозы может свидетельствовать о вероятном включении путей ее анаэробной утилизации, отличающееся у лиц с доминированием симпатической и парасимпатической регуляции. После КП на 1-е сутки концентрация инсулина в крови возростала на фоне повышения концентрации С-белка, что, возможно, являлось симптомом относительной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, поскольку известно, что в КП концентрация холестерина, триглицеридов, мочевины, мочевой кислоты, лактата в крови увеличивается [43, 46].

В период реадaptации к земным условиям 1 г после КП закономерно увеличивается двигательная активность, вследствие чего энерготраты организма повышаются, что стимулирует активацию ферментов энергетического метаболизма [92, 94].

Ионы кальция, поступающие из внеклеточной среды и из внутриклеточных депо, играют роль в активации эндотелиальной NO-синтазы и, соответственно, вазодилатации, а также других важных процессах, регулирующих состояние эндотелиальной клетки. Калий – вероятный посредник в рецепции эндотелиальными клетками сложных гидродинамических адренергических влияний. Отмечают, что экспрессируемый эндотелиальными клетками на высоком уровне калиевый канал Kir 2.1 является компонентом раннего ответа на симпатические влияния, что опосредует возрастающий ток ионов калия [88].

Однонаправленные изменения вышеуказанных показателей, входящих в этот перечень, и *CDH13* свидетельствуют о том, что этот белок может рассматриваться в качестве биомаркера и состояния энергетического обмена, связанного с метаболизмом железа, пуриновым обменом, состоянием мышечной ткани, барьерной функцией, транспортной и сократительной функцией клеток.

Однонаправленные изменения вариабельности частоты выявления *CDH13*, альфа 1 глобулина и креатинкиназы могут быть результатом реализации сигнального пути влияния факторов КП на желудочно-кишечный тракт посредством симпатической нервной системы [9]. Это может проявляться увеличением в биологических образцах мочи и крови концентрации амилазы и липазы, как результат так называемого «феномена уклонения в кровь» из панкреатических клеток [124].

Изменение концентрации *MUC1* и сходные вариативные изменения щелочной фосфатазы, неорганического фосфата, ионизированного кальция могут быть связаны с процессами восстановления костной ткани за счет повышения активности остеобластов после окончания КП.

Сопряженность *MUC1* с уровнем аспаратаминотрансферазы отражает стабильность мембран гепатоцитов как наиболее чувствительных к воздействию гравитационных факторов КП, таких как венозный застой.

Изменения концентрации мочевины – следствие состояния детоксицирующих систем печени, неразрывно связанных со стабильностью и состоянием гепатоцитов.

Частота выявления *COL6A1* может быть косвенным биомаркером суммарного состояния процессов ремоделирования в ССС при сравнении до, во время и после КП.

Таким образом, в результате проведенного сопоставления полученных протеомных и биохимических данных были установлены следующие взаимосвязи между протеомом мочи и биохимическими показателями крови.

Набор биохимических параметров, однонаправленно изменившихся после КП с белками в группе космонавтов с преобладающими симпатическими влияниями:

- *COL6A1*: калий, железо, альфа-1 глобулина.
- *MUC1*: амилаза, креатининфосфат, аспаратаминотрансфераза, мочевины, неорганический фосфат, глюкоза, щелочная фосфатаза, ионизированный кальций.
- *CDH13*: мочевины, кислота, железо, альфа-1 глобулин, креатининфосфат, калий.

Эти особенности «адаптационной цены» предполагают на клиническом уровне возможное возникновение нарушений сердечного ритма, предпосылок экстрасистолии (калий, железо), изменений функции желудочно-кишечного тракта по типу гиперсекреторного гастрита и панкреатита с нарушением функции внешней секреции, углеводного обмена (инсулинорезистентности).

В группе космонавтов с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний после КП однонаправленно с белками изменялись:

- *COL6A1*: прямой билирубин, калий, общий кальций.
- *MUC1*: прямой билирубин, калий.
- *CDH13*: общая железосвязывающая способность сыворотки крови, трансферрин, глюкоза гамма- глобулинтрансфераза.

В этой группе это определяет возможные риски развития патологических состояний сердечно-сосудистой системы, вероятно развитие нарушений проводимости (блокады) сердца, судорог икроножных мышц, обусловленных изменением концентраций ионов калия, кальция; проявления оксидативного стресса, тканевой и циркуляторной гипоксии (изменение показателей общей железосвязывающей способности сыворотки крови и трансферрина), гипотонии.

Проведенный комплексный анализ физиологических изменений в организме космонавтов после завершения продолжительных КП показал, что сигнальные белки осуществляют гомеостатическую роль у лиц с разным исходным типом регуляции сердечно-сосудистой

системы, поэтому их концентрации достоверно различаются между группами с доминирующими парасимпатическими и симпатическими влияниями.

Основные белки, регулирующие адаптацию ССС к сходным факторам КП, реализуют свою функцию в различных сетях белок-белковых взаимодействий, у лиц с доминированием симпатических и парасимпатических регуляторных влияний. Очевидно, что различия в концентрации этих белков между группами и взаимосвязь с некоторыми биохимическими показателями отражают пути достижения одной и той же цели – адаптации к комплексу факторов КП и реадаптации к условиям гравитации на Земле.

### **3.1.4 Последовательность включения в процессы реадаптации сердечно-сосудистой системы контуров ее регуляторных механизмов у космонавтов на первые и седьмые сутки после космического полета**

Биологическое пространство организма формируется за счет распределенных во времени физиологических процессов, основой которых являются иерархически упорядоченные и функционально взаимодействующие структуры, объединенные общими функциями [315]. При экзогенных воздействиях происходит изменение как геометрии пространства, так и временных взаимоотношений внутри пространственно-временного континуума. В связи с этими положениями механизмы различных адаптационных реакций и компенсаторных процессов должны рассматриваться, с одной стороны, с позиций анализа отдельных структурных элементов пространственно-временной (структурно-функциональной) организации биологического процесса, а с другой стороны, как системный процесс, определяемый взаимодействием этих элементов. При этом конечный результат может не всегда представлять собой сумму реакций отдельных структур.

Согласно нашему предположению, именно за счет сложного многопараметрического и постоянно меняющегося взаимодействия внутри регуляторных механизмов системы кровообращения обеспечивается гибкость, позволяющая быстро справляться с условиями КП и поддерживать энергетически устойчивое состояние организма. Вместе с тем реакция контуров регуляции, создающих единый регуляторный механизм, является неоднородной и проявляется в гетерохронной активации нервного и метаболического регуляторных контуров.

Определенно, понимание механизмов «феномена гетерохронии» имеет значение для общей теории адаптации. В связи с этим нами были проанализированы сроки активации компонентов регуляторного механизма кровообращения, которые в биологических «открытых» системах являются нелинейными и находящимися в состоянии неустойчивого равновесия с позиций анализа системных процессов [266, 400, 521].



Для анализа регуляторных взаимодействий в «острый» период реадaptации к земным условиям после КП мы использовали метод главных компонент. Главные компоненты, являясь аппроксимацией совокупности первичных показателей, интегрально характеризуют адаптационные реакции системы в определенных условиях, поэтому позволяют определить чувствительность физиологической системы (в данном случае системы регуляции кровообращения) к экзогенным воздействиям на основе многомерных взаимоотношений, а не корреляционных взаимосвязях отдельных показателей [96].

Поскольку механизм регуляции физиологических функций неделим и представляет собой единый процесс, то выделение контуров внутри него является весьма условным. В связи с этим в традиционно выделяемых нервном (отраженном, в нашем случае, в показателях ВСР) и метаболическом контурах регуляции, последний мы разделили на физико-химический (отраженный в биохимических параметрах крови) и белковый (отраженный в белковой композиции мочи) компоненты, что позволило более дифференцированно понять механизмы адаптации у космонавтов соответственно с парасимпатической или симпатической модуляцией сердечного ритма.

При оценке активности нервного контура регуляции кровообращения (рисунок 51) до и после КП было отмечено, что поддержание адаптационного процесса в группе космонавтов с преобладанием парасимпатических влияний происходило за счет активности этого регуляторного контура.

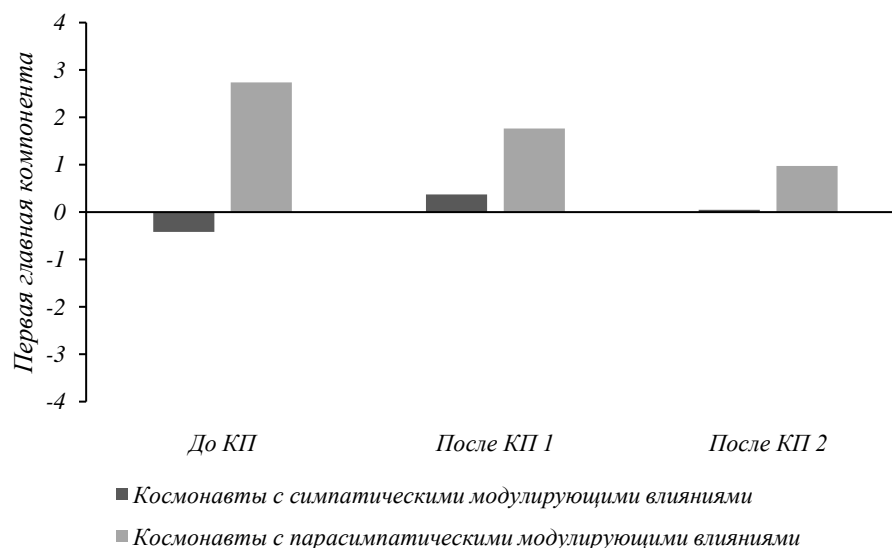


Рисунок 51 – Нервный контур регуляции и изменение его активности в «острый» реадaptационный период у космонавтов с различными типами вегетативных влияний

В группе космонавтов с преобладанием симпатических влияний эти процессы происходили за счет физико-химического компонента метаболического контура регуляции (рисунок 52), который требовал активации биохимических реакций с затратой энергии и активацией стресс-систем, обеспечивающих метаболические процессы адаптации.

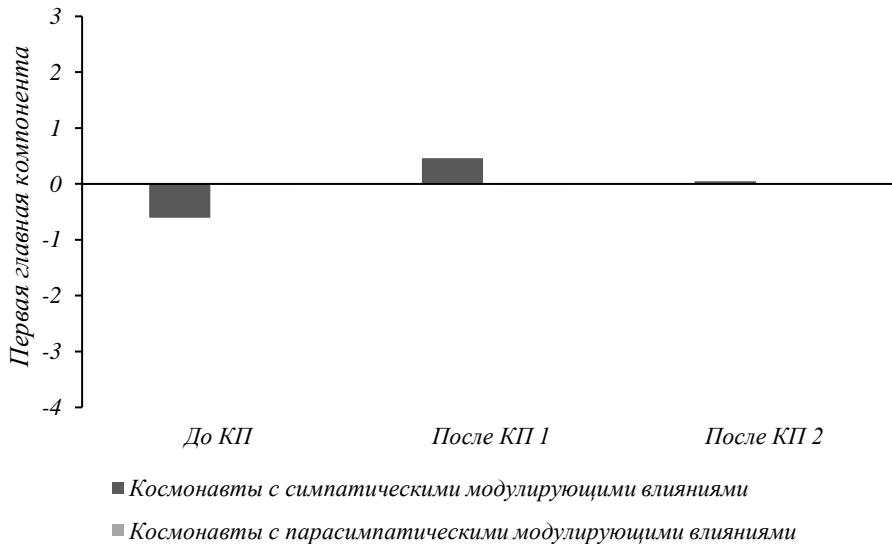


Рисунок 52 – Физико-химический компонент метаболического контура регуляции и изменение его активности в «острый» реадaptационный период у космонавтов с различными типами вегетативных влияний

В нормальных условиях ВСР регулируется ВНС за счет парасимпатических или симпатических модулирующих влияний на СА узел. При этом парасимпатический тонус в СА узле доминирует над симпатическим [378] и ритм сердца формируется сигналами, поступающими к нему по блуждающим нервам (вагусно-сердечная синхронизация) [115].

Кроме того, скорость эфферентных парасимпатических влияний на СА узел выше [483]. Хотя обе ветви ВНС влияют на ВСР, считается, что в состоянии покоя парасимпатическая оказывает преобладающее и более быстрое влияние на ВСР [189], что определяется разницей в количестве нейротрансмиттеров, с участием которых осуществляются влияния каждой из ветвей ВНС.

Базовым процессом компонентов механизма регуляции в ССС является хаотический режим колебаний в структуре сердечного ритма. Являясь примером «динамического хаоса» в физиологических системах, он является пластичной характеристикой адаптационных процессов к внешним воздействиям, способной к быстрой настройке для обеспечения функциональных потребностей организма [565].

Наконец, белковый компонент метаболического регуляторного контура, отраженный в совокупности протеинов, включался в регуляторные механизмы только в «критические» периоды (рисунок 53), к которым можно отнести первые сутки после посадки.

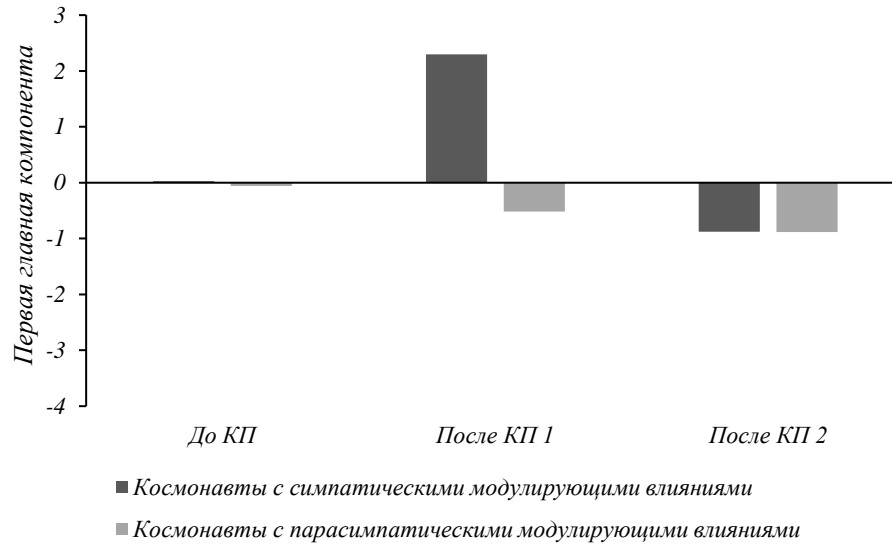


Рисунок 53 – Белковый компонент метаболического контура регуляции и изменение его активности в «острый» реадаптационный период у космонавтов с различными типами вегетативных влияний

Это вполне согласуется с положениями общей теории адаптации о том, что изменения на уровне белков затрагивает базовые, эволюционно более древние, чем нервная регуляция, физиологические процессы и характеризует значительные изменения в организме, вызванные внешними воздействиями [79].

Таким образом, процесс реадаптации после КП, определялся типом преобладающих вегетативных влияний и был связан с последовательным включением различных компонентов регуляторного механизма (нервного, физико-химического, белкового). Адаптационный паттерн с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний определялся активностью нервного контура регуляции, который поддерживал оптимальный уровень чувствительности к стрессорным влияниям и стабильность гомеостатических реакций. Паттерн с преобладанием симпатических модулирующих влияний активировался включением в адаптационный процесс гуморально-биохимического компонента регуляции. Это обеспечивало «острое» реагирование на изменения внешних условий с большей вариативностью, значительной затратой энергии и напряжением регуляторных механизмов. Однако вероятность достижения «благоприятного» адаптационного результата при этом могла быть выше.

Подводя итог проведенному анализу, можно утверждать, что в этом разделе нами впервые продемонстрирован «феномен гетерохронии» регуляторных компонентов ССС, отражающих адаптационные процессы в условиях реадaptации после КП.

Гетерохронность отклика регуляторных компонентов определялась исходным типом регуляции. При этом время и выраженность реакций механизмов вегетативной регуляции (нервный контур) и метаболического контура адаптационных процессов, условно разделенных нами на физико-химический и белковый компоненты, определяли стратегию адаптационных механизмов, обусловленных потенциальными возможностями системы вегетативной регуляции. Все это имеет важное фундаментальное значение для понимания особенностей организации регуляторных процессов в ССС и адаптационных механизмов в экстремальных условиях.

### **3.2 Адаптационные процессы в миокарде и их связь с механизмами вегетативной регуляции в космическом полете**

#### **3.2.1 Особенности энерго-метаболических процессов в миокарде у космонавтов с различным преобладанием вегетативного регулирования**

В КП происходят специфические межсистемные изменения в механизмах работы сердца и вегетативной регуляции кровообращения. Гемодинамические сдвиги, связанные с влиянием невесомости (потеря веса крови, перераспределение жидкости в верхнюю часть тела, смещение электролитного баланса), совместно с изменениями вегетативной регуляции во время КП могут неблагоприятно влиять на электрофизиологические свойства миокарда [497] и провоцировать нарушения сердечного ритма, такие как аритмии [324]. В ходе как американских, так и российских экспедиций отмечались аритмии с удлинением интервала QT, наблюдаемым при длительном, но не кратковременном КП [153, 255].

Известно также, что в невесомости часто возникают нарушения сна, что может быть одной из причин нарушения циркадианной ритмики [632]. Также в ходе длительных полетов отмечено выраженное снижение общей ВСР в ночное [633].

Одной из задач в этом плане является оценка функциональных характеристик ССС после длительного КП и поиск биомаркеров сердечной деятельности в полете и на этапе послеполетной реабилитации.

Поскольку вопросы, касающиеся изменений в миокарде в КП, оставались открытыми и требовали изучения, мы проанализировали регуляторные механизмы кровообращения и биоэлектрические миокардиальные процессы в 6-месячном КП.

В ходе исследования впервые на МКС:

- использовалась методика регистрации ЭКГ с анализом низкоамплитудных колебаний электрической активности сердца;
- проведены исследования и оценка суточной динамики электрофизиологических характеристик миокарда методом ДК ЭКГ;
- оценена возможность совместного исследования ВСР и дисперсионного картирования ЭКГ как индикаторов адаптационных реакций космонавтов.

На основе 24-часовой ЭКГ нами был проведен анализ ВСР и ДК-ЭКГ у 16 российских членов экипажей (возраст –  $45,9 \pm 2,4$  года) во время 15 длительных экспедиций.

Для понимания общей стратегии взаимоотношений регуляторных механизмов ССС и биоэлектрических процессов в сердечной мышце в невесомости мы провели предварительный анализ основных показателей ВСР, характеризующих вагосимпатический баланс.

Как было показано в предыдущей главе, в течение КП парасимпатическая активность ослабевала. Это проявлялось в достоверном снижении во время КП среднесуточных значений  $pNN50$  ( $5,29 \pm 0,15\%$  в полете,  $9,04 \pm 0,7\%$  до полета), отражающего влияния блуждающего нерва на ритм сердца (рисунок 54).

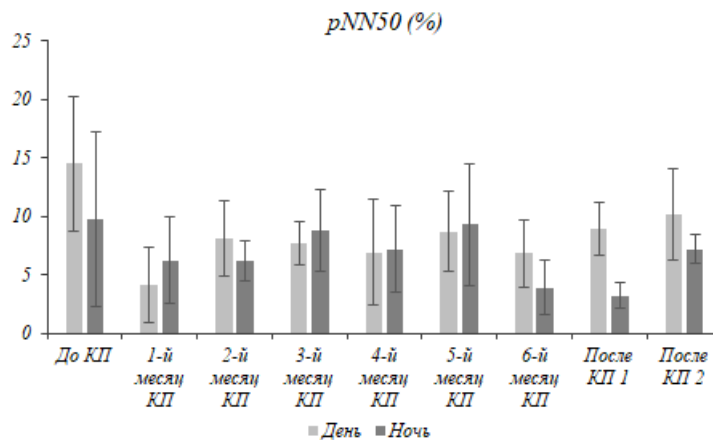


Рисунок 54 – Средноночные и среднедневные значения  $pNN50$  в КП

Как видно из рисунка, более выраженное снижение тонуса парасимпатического отдела ВНС наблюдалось во время ночного сна (двукратное снижение значений показателя  $pNN50$ ). Уменьшение парасимпатических модулирующих вегетативных влияний начиналось уже с первого месяца полета, но особенно во второй половине полета начиная с четвертого месяца пребывания в невесомости, когда такие же сдвиги становились более существенными и в дневное время.

Вегетативная модуляция может неблагоприятно влиять на электрофизиологические процессы в сердце [295]. В частности, изменения вагосимпатического баланса со снижением парасимпатических модулирующих влияний на СА узел могут способствовать увеличению пространственно-временной неоднородности реполяризации желудочков, таким образом потенциально обеспечивая электрофизиологический субстрат для аритмий [213].

На рисунке 55 представлена динамика показателя  $pNN50$  и, соответственно, парасимпатической активности в течение суток до полета и его усредненные значения в полете.

Можно заметить, что средние значения этого показателя были снижены в невесомости и имели меньшую суточную вариативность в цикле «сон – бодрствование» и отличия в группе космонавтов в целом.

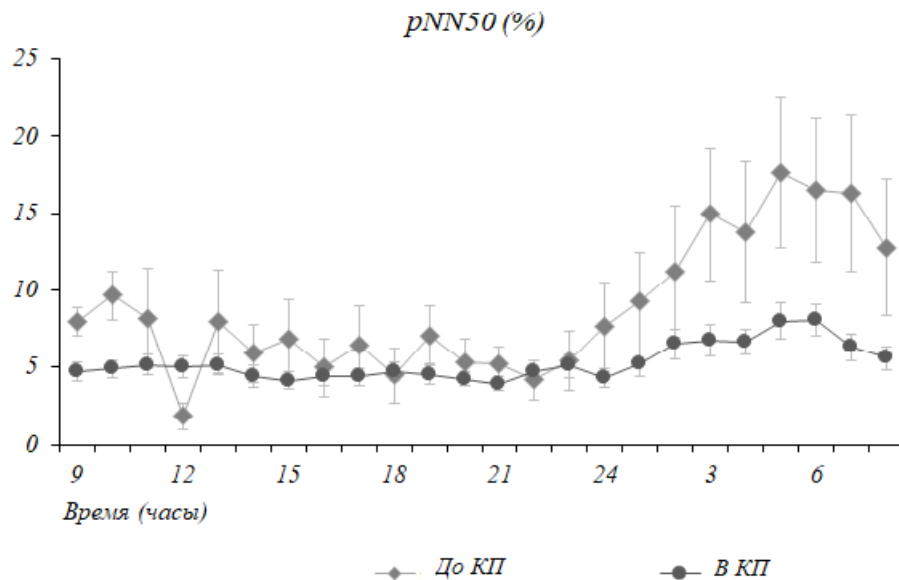


Рисунок 55 – Суточная динамика  $pNN50$  до КП и усредненные значения за весь КП

Мы предположили, что первые признаки, изменения энергетических и метаболических процессов, электрофизиологического ремоделирования миокарда отражают активацию регуляторных систем на клеточном уровне.

Анализ случайных низкоамплитудных колебаний ЭКГ-сигнала – ДК ЭКГ – более дифференцированно позволил понять эти изменения, нежели традиционная ЭКГ.

Низкоамплитудные дисперсионные изменения, в соответствии с общими законами динамики нелинейных систем, являются эффективными предвестниками сердечно-сосудистых событий, поэтому мониторинг дисперсионных характеристик ЭКГ позволяет получить более объективную информацию о состоянии миокарда.

По результатам ДК ЭКГ наибольшие изменения во время КП (рисунок 56) были выявлены по показателю «Индекс электрической нестабильности» (ИЭН), который снижался во время полета ( $1,08 \pm 0,003$  в полете,  $1,13 \pm 0,01$  до полета).

ИЭН характеризует вероятность желудочковых аритмий. Отражает доминирующую группу электрофизиологических причин микроальтернаций и нестабильности электрофизиологических процессов проведения возбуждения в сердечной мышце [52].

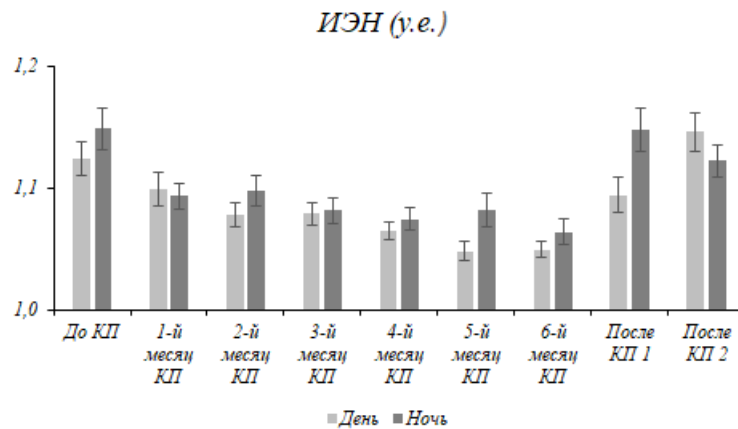


Рисунок 56 – Средненочные и среднедневные значения ИЭН в КП

Расчет ИЭН основан на соотношении TW-альтернаций и нормированной относительно ЧСС вариации RR-интервала.

Среднесуточные значения показателя TW-альтернаций во время полета практически не менялись ( $10,4 \pm 0,14$  в полете,  $10,6 \pm 0,3$  до полета), в то время как параметр вариации RR снижался ( $4,61 \pm 0,04$  в полете,  $4,82 \pm 0,1$  после полета).

Во время активного бодрствования параметр вариации RR достоверно уменьшался только на пятом месяце полета, а во время сна – уже с первого месяца (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика интегральных показателей ДК ЭКГ в КП ( $M \pm \sigma$ )

Показатель		До КП	1-й месяц КП	2-й месяц КП	3-й месяц КП	4-й месяц КП	5-й месяц КП	6-й месяц КП	После КП 1	После КП 2
TW-альтернации	День	10,9 $\pm 0,4$	10,1 $\pm 0,3$	11,1 $\pm 0,4$	10,5 $\pm 0,4$	11,1 $\pm 0,4$	9,9 $\pm 0,4$	10,4 $\pm 0,7$	12,9 $\pm 0,4$	10,2 $\pm 0,4$
	Ночь	10,1 $\pm 0,5$	9,7 $\pm 0,5$	10,6 $\pm 0,7$	9,1 $\pm 0,7$	11,3 $\pm 0,7$	9,8 $\pm 0,6$	8,3 $\pm 0,7$	12,3 $\pm 0,5$	9,9 $\pm 0,$
Вариация RR	День	5,0 $\pm 0,1$	5,0 $\pm 0,1$	5,0 $\pm 0,1$	5,0 $\pm 0,1$	5,0 $\pm 0,1$	4,6 $\pm 0,1$	4,6 $\pm 0,1$	4,0 $\pm 0,1$	5,5 $\pm 0,1$
	Ночь	4,5 $\pm 0,2$	4,0 $\pm 0,2$	4,0 $\pm 0,2$	4,0 $\pm 0,2$	4,0 $\pm 0,1$	3,7 $\pm 0,1$	3,6 $\pm 0,1$	3,5 $\pm 0,2$	4,4 $\pm 0,1$

Интегральный индекс микроальтернаций миокарда ИММ – индекс структурной деградации клеток миокарда, рассчитываемый как суммарный показатель электрофизиологических отклонений от нормы в %. ИММ – показатель запаса свободной энергии миокарда в целом в %. Его динамика, представленная на рисунке 57, демонстрирует электрическую нестабильность процессов в первый месяц нахождения на МКС. В дальнейшем биоэлектрические процессы в сердечной мышце экономизировались.

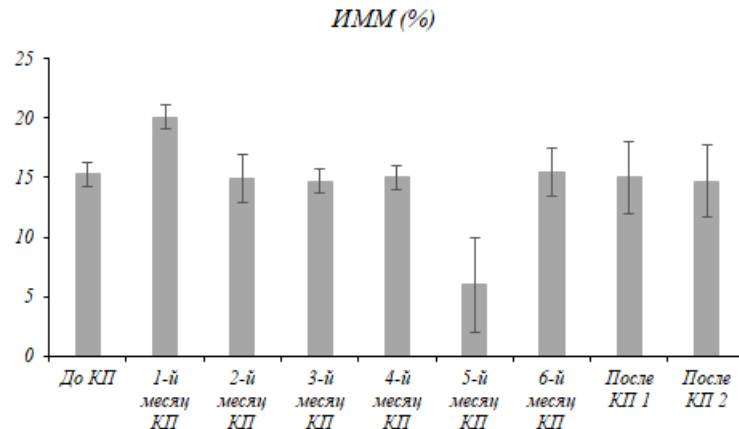


Рисунок 57 – Динамика ИММ в КП

Совместный анализ ВСР и электрических микроальтернаций ЭКГ-сигнала в рамках 24-часового исследования позволил получить новые научные данные о взаимосвязи регуляторных сдвигов с электрофизиологическими характеристиками миокарда на разных этапах КП (рисунок 58).

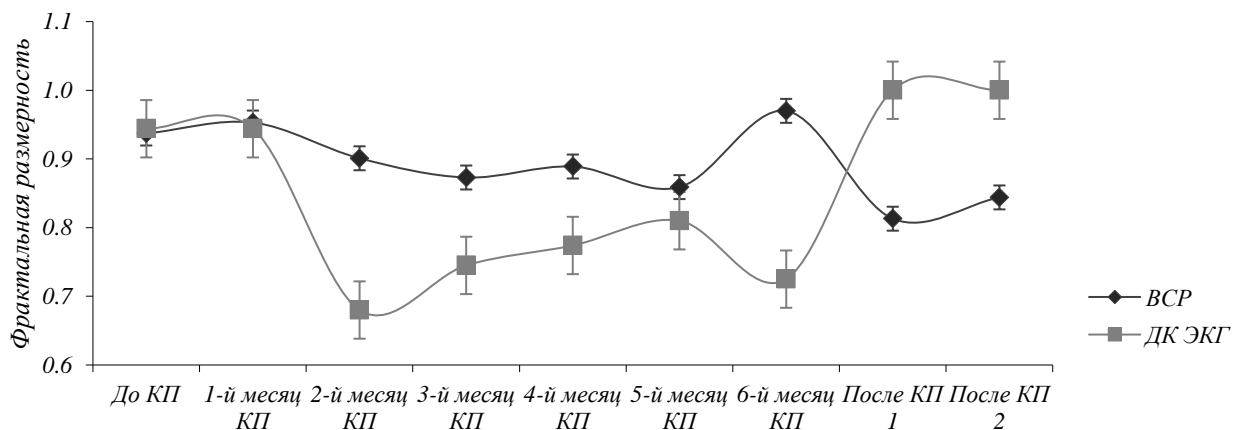


Рисунок 58 – Фрактальная характеристика регуляторных механизмов и энерго-метаболических процессов в миокарде на разных этапах КП



Использовалась фрактальная размерность, поскольку нелинейные методы часто используются для изучения физиологических процессов, в том числе ВСР, отражая многофакторные и инвариантные взаимоотношения внутри системы [268, 412, 434, 534].

Так же, как использованный ранее метод главных компонент, фрактальная размерность позволила сопоставить степень синхронизации и сроки включения в адаптационный процесс к КП регуляторных механизмов кровообращения энерго-метаболических процессов в миокарде [482].

Проведенный анализ взаимодействия энергетических ресурсов, необходимых для поддержания биоэлектрических процессов в миокарде и адаптационно-гомеостатических механизмов в системе вегетативной регуляции, позволяет говорить о том, что стратегия формирования приспособительных паттернов в КП направлена на сохранение энерго-метаболических резервов деятельности сердца за счет пластичности вегетативного баланса ССС, даже если этот процесс проходит через стадию рассогласования механизмов регуляции кровообращения и поддержания стабильности биоэлектрических процессов в сердечной мышце.

При этом 5-й месяц КП характеризуется максимальной сбалансированностью этих процессов, которые отмечены и в дополетных исследованиях, а начало 2-го месяца и 6-й месяц КП, так же, как и период реадаптации, характеризуется максимальным рассогласованием этих процессов. Однако тенденции такого рассогласования разнонаправлены.

На начальном и завершающем этапах КП энерго-метаболические затраты на поддержание биоэлектрической стабильности миокарда имеют большую «цену», хотя и не выходят за рамки физиологических, тогда как в реадаптационном периоде к условиям гравитации вегетативные регуляторные механизмы испытывают большее напряжение.

Все вышесказанное является фундаментальным для понимания соотношения биоэлектрических процессов в сердечной мышце, организации регуляторных процессов в ССС и адаптационных механизмов в экстремальных условиях.

### **3.2.2 Адаптационные реакции регуляторных механизмов в повторных космических полетах**

Экзогенное влияние невесомости оказывает направляющее влияние на организм космонавтов, метаболическое обеспечение функций которого осуществляется системой кровообращения. Замкнутость этой физиологической системы обуславливает происходящие в ней специфические морфофункциональные изменения при осуществлении любого вида деятельности в КП, который является доминирующим. Вместе с этим перестройка

гемодинамических параметров, в виду той же замкнутости, носит системный характер, происходит на всех ее уровнях и опосредована пластичностью регуляторных механизмов [20].

Таким образом, приспособительные изменения в КП будут адекватны только в том случае, если произойдет «настройка» кровообращения на удовлетворение метаболических потребностей организма в новых условиях среды. Благодаря пластичности механизмов регуляции структурно-функциональные изменения внутри системы гемодинамики остаются физиологическими. Патологическими они становятся только в том случае, если нагрузки на организм превышают индивидуальные возможности не только сердечно-сосудистой, но и других систем.

В этом смысле первый КП, совершенный космонавтом, во многом является критическим для становления сложных взаимосвязей морфологических параметров, функциональных реакций и регуляторных контуров гемодинамики. Это связано с тем, что комплекс внешних факторов, влияющих на ССС, создает условия для физиологических перестроек на разных уровнях как самой системы, так и регулирующих ее структур.

Вышесказанное и определяет актуальность поставленной проблемы, поскольку при подготовке к повторным КП необходимо учитывать определенный индивидуальный уровень, в первую очередь, кровообращения и ее регуляторных механизмов, лимитирующей все другие вегетативные функции, поскольку показатели этой системы являются жизненно важными физиологическими характеристиками, которые могут выступать в роли индикатора состояния целостного организма.

Для оценки повторяемости адаптационных паттернов в системе кровообращения было проведено сравнение реакций регуляторных механизмов и биоэлектрических процессов в сердечной мышце у 4 космонавтов (возраст –  $44,3 \pm 3,2$  года) в двух шестимесячных КП.

Используемый при этом статистический подход с использованием метода главных компонент способствовал более дифференцированному пониманию многообразных процессов, происходящих в одной из лимитирующих систем организма, – сердечно-сосудистой, во время первого КП и определивших состояние механизмов регуляции в повторном КП.

В качестве рабочей гипотезы было выдвинуто предположение, что в первом КП комплексное воздействие факторов КП приводит к комплексным перестройкам в системе кровообращения на всех ее уровнях. Эти системные изменения обуславливают функциональные возможности гемодинамики в плане сохранения адекватного уровня метаболизма в последующих КП.

Кроме того, специфические изменения, отражающие формирование функциональной системы кровообращения в КП, обеспечивают наиболее адекватный уровень удовлетворения метаболических запросов организма в жестко лимитированных экзогенных условиях.

На рисунке 59 представлено сравнение изменения активности механизмов вегетативной регуляции на каждом этапе первого и последующего КП.

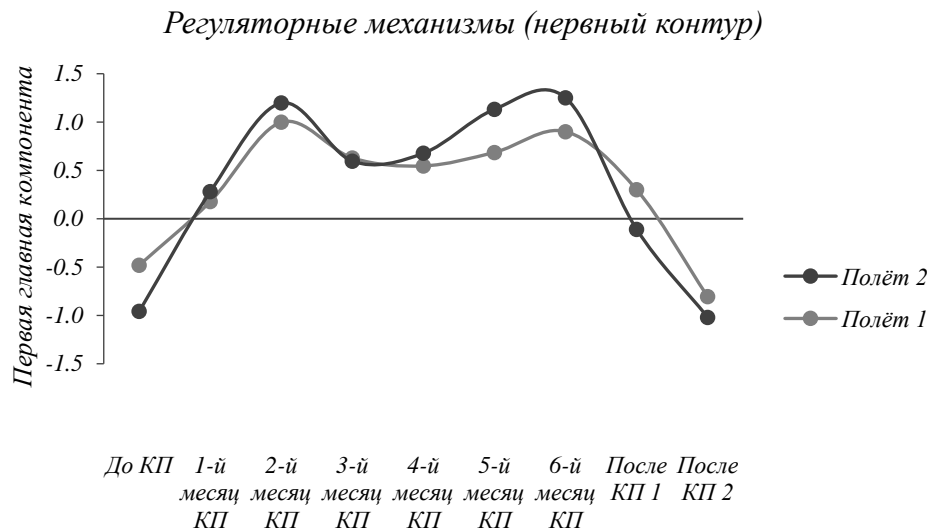


Рисунок 59 – Интегральные изменения вегетативных регуляторных механизмов в первом и втором КП

Как видно из рисунка, паттерны адаптационных реакций, отраженные в совокупности показателей, характеризующих ВСР, в первом и втором шестимесячных КП, которые космонавты совершили на МКС, практически идентичны. Реакции системы вегетативной регуляции с 1 по 4 месяцы КП совпадают.

Исключение составляют завершающие этапы КП (5 и 6 месяцы пребывания на МКС). Однако это можно объяснить некоторым различием программы подготовки к возвращению на Землю, которая могла иметь некоторые отличия в двух сравниваемых КП.

Все вышесказанное можно отнести и к биоэлектрическим процессам, опосредованным активностью проводящей системы сердца процессам в сердечной мышце (рисунок 60).

Паттерны суммарных биоэлектрических процессов кардиомиоцитов, отраженные в показателях ДК-ЭКГ, также имели четкую повторяемость во втором КП.

Таким образом, прослеживается четкая тенденция, проявляющаяся в использовании организмом той адаптационной стратегии, которая была сформирована при первом полете в космос. В дальнейшем она закрепляется и становится доминирующей в последующих КП.

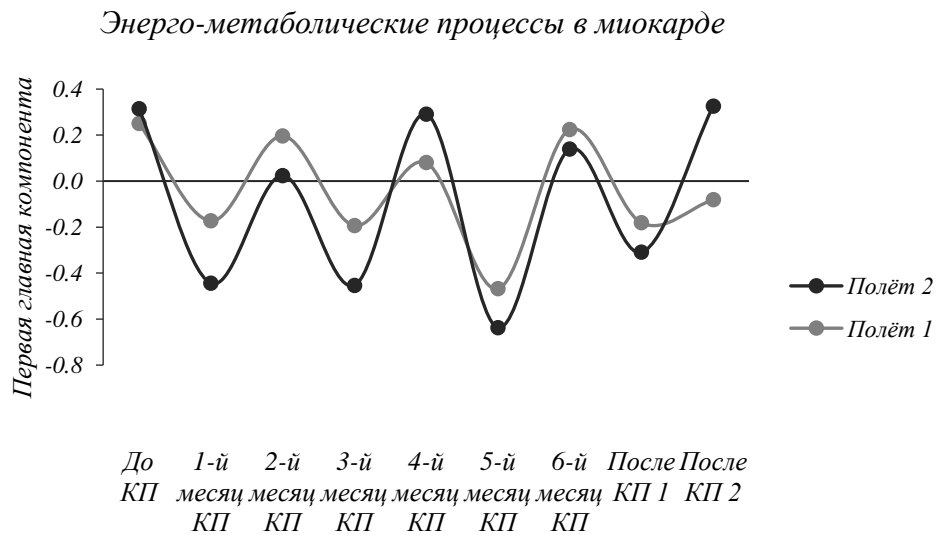


Рисунок 60 – Интегральные изменения энерго-метаболических процессов в миокарде  
в первом и втором КП

Устойчивость функциональной системы кровообращения, определяемая регуляторными механизмами, проявляется не только в повторном, но и последующих КП. Проведенный нами анализ механизмов вегетативной регуляции в четырех КП, выполненных космонавтом, предоставил уникальную возможность изучить повторяемость паттернов адапционного процесса, обусловленных регуляторными механизмами кровообращения (таблица 5).

Для космонавта во всех четырех полетах была характерна исходно низкая активность симпатического звена регуляции и ваготонический тип вегетативной регуляции с низкими значениями SI, большой мощностью спектра ВСР с выраженным преобладанием низкочастотных колебаний.

Любой адапционный процесс связан с перестройкой вегетативной регуляции на уровне как центральных, так и периферических звеньев и определяется характером взаимодействия функциональных систем организма, направленных на поддержание устойчивости в процессе адаптации организма человека к постоянно меняющейся внешней и внутренней среде [32], именно поэтому оценка регуляторных вегетативных механизмов кровообращения может служить физиологическим маркером механизмов индивидуальной изменчивости и реагирования на средовые экологические факторы, в том числе комплекс факторов КП [3].

Проведенное нами сравнение адапционных реакций космонавтов в нескольких КП показывает, что в каждом последующем полете реализуется паттерн приспособительных реакций к комплексному воздействию факторов КП, сформированный в первом из них. Это во многом обеспечивается за счет адекватного уровня функционирования ССС в невесомости.

Таблица 5 – Показатели ВСР космонавта в КП

Показатели ВСР	1-й месяц КП	2-й месяц КП	3-й месяц КП	4-й месяц КП	5-й месяц КП	6-й месяц КП
1-й КП (199 суток)						
SDNN (мс)	48,7	83,7	61,3	69,7	68,1	-
pNN50 (%)	10,3	36,3	38,1	28,5	36,7	-
SI (y. e.)	68,1	29,4	41,1	27,4	31,9	-
TP (мс <sup>2</sup> )	1988,9	6499,5	3470,4	3946,1	4162,6	-
HF (мс <sup>2</sup> )	345,1	1203,	1146,9	1166,8	1105,1	-
LF (мс <sup>2</sup> )	1218,8	2876,9	1604,3	1614,8	1858,1	-
2-й КП (193 суток)						
SDNN (мс)	56,1	60,6	61,7	63,8	60,4	71,2
pNN50 (%)	15,5	29,3	29,9	20,5	18,6	20,3
SI (y. e.)	67,2	55,8	36,7	29,9	40,6	39,7
TP (мс <sup>2</sup> )	1768,7	3066,1	2977,5	3499,5	2290,7	3439,6
HF (мс <sup>2</sup> )	359,6	540,9	817,4	1007,6	485,0	583,8
LF (мс <sup>2</sup> )	1210,2	1703,1	1501,1	2000,9	1212,7	1828,9
3-й КП (142 суток)						
SDNN (мс)	53,2	82,7	50,5	76,5	54,4	-
pNN50 (%)	10,4	13,3	8,3	9,1	8,3	-
SI (y. e.)	56,8	30,9	69,3	35,3	61,0	-
TP (мс <sup>2</sup> )	3508,1	3474,9	2461,9	1927,7	1660,9	-
HF (мс <sup>2</sup> )	483,6	348,6	358,6	184,5	183,7	-
LF (мс <sup>2</sup> )	1070,8	1744,2	1494,5	1069,2	621,9	-
4-й КП (203 суток)						
SDNN (мс)	62,9	73,7	68,2	105,2	65,8	129,2
pNN50 (%)	17,7	29,7	23,0	32,5	22,0	40,6
SI (y. e.)	44,1	41,9	30,1	21,1	45,2	12,4
TP (мс <sup>2</sup> )	3407,6	4056,4	2796,1	3441,4	3039,1	5610,4
HF (мс <sup>2</sup> )	471,6	706,8	479,0	536,1	380,8	800,7
LF (мс <sup>2</sup> )	1437,8	2588,1	1081,3	1012,4	919,0	1660,7

На рисунке 61 представлена интегративная сравнительная оценка механизмов вегетативной регуляции у космонавта в четырех КП на основе комплексного анализа показателей ВСР.

Связь ССС с другими физиологическими системами и функциями организма позволяет рассматривать ее реакции не как локальные, а как определяющий компонент общих ответов организма на любое воздействие [11, 104], поскольку сложная система нейрорефлекторных и нейрогуморальных регуляторных механизмов ССС позволяет осуществлять своевременное кровоснабжение соответствующих структур, в том числе и структур ЦНС. Именно поэтому успешный адаптационный паттерн, реализованный в первом КП, используется при повторных КП, являясь наиболее продуктивным в плане установления динамического равновесия организма космонавта с окружающей средой.

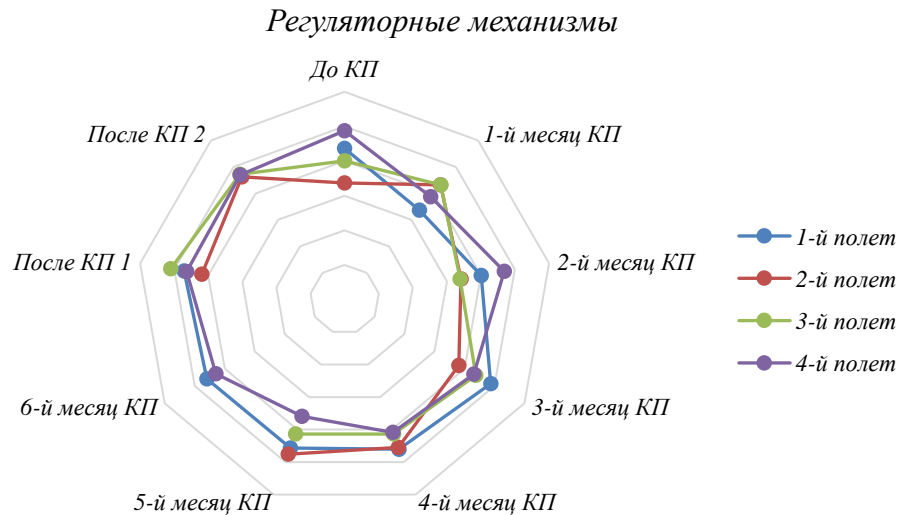


Рисунок 61 – Интегративная характеристика механизмов вегетативной регуляции у космонавта в четырех КП

Изменения в ССС на разных этапах КП, а также временная организация ее информационных, энергетических и управляющих механизмов, их координация и синхронизация позволяет использовать параметры этой системы для прогноза возможных изменений не только системы кровообращения, но и целостного организма на разных этапах КП и при разработке методов и средств возможной профилактики неблагоприятных условий космоса не только на НОО, но и при планируемых полетах за ее пределы.

### 3.3 Функциональная реактивность сосудов в космическом полете и механизмы вегетативной регуляции, ассоциированные с ними

#### 3.3.1 Зависимость функциональной реактивности сосудов от возраста и количества космических полетов

Механизмы, детерминирующие функциональное состояние сосудов, в том числе их ремоделирование в КП, представляют интерес с точки зрения определения рисков возникновения сосудистой дисфункции. Немаловажной стороной этой проблемы являются половые и возрастные факторы, определяющие вариабельность различных параметров современной когорты космонавтов [182, 519]. Изменения, происходящие на структурном уровне организации сосудистой системы, том числе сосудистая дисфункция, вызванная воздействием невесомости, влияние эффектов КП в наземных экспериментах и способность мер профилактики по их

предотвращению изучались группами ученых во всем [472]. Ряд авторов полагает, что КП имитирует процессы старения сосудов [306, 355, 356]. Тем не менее оцениваемые риски сосудистых нарушений остаются разнообразными в своих проявлениях и, очевидно, в механизмах их возникновения [350, 425]. Известно, что нарушение регуляции сосудистого тонуса является ведущим фактором кардиоваскулярного риска применительно как к развитию ортостатической гипотонии, так и противоположным гипертоническим реакциям [628, 646].

Нами проанализирована функциональная реактивность сосудов до КП и сразу после него в первые сутки после посадки (таблица 6) у 13 космонавтов (возраст –  $44,6 \pm 5,1$  года).

Таблица 6 – Индивидуальные параметры, характеризующие кровенаполнение сосудистой системы космонавтов

	Группа	r2 – r3	A [r5]	R – r2	R – a	A [a – c]
До КП	A	0,189	0,609	0,101	0,202	27625,44
После КП (+1)		0,188	0,942	0,029	0,186	127994,1
До КП	B	0,208	1,216	0,065	0,218	82444,54
После КП (+1)		0,173	1,654	0,032	0,182	18568,94
До КП	A	0,143	0,333	0,08	0,21	49619,04
После КП (+1)		0,187	0,769	0,038	0,189	2051,445
До КП	B	0,217	1,391	0,053	0,21	67099,95
После КП (+1)		0,177	0,795	0,05	0,197	5896,177
До КП	B	0,207	1,065	0,069	0,231	35136,11
После КП (+1)		0,206	0,572	0,051	0,186	31838,61
До КП	B	0,264	0,616	0,026	0,201	84821,15
После КП (+1)		0,217	1,139	0,026	0,184	56761,35
До КП	B	0,217	0,67	0,04	0,22	104753,2
После КП (+1)		0,206	1,083	0,004	0,164	51480,45
До КП	B	0,231	1,176	0,019	0,184	74830,71
После КП (+1)		0,235	0,936	0,038	0,18	41298,38
До КП	B	0,193	1,228	0,081	0,202	29097,76
После КП (+1)		0,195	0,852	0,049	0,184	61420,31
До КП	A	0,155	0,957	0,143	0,258	26022,88
После КП (+1)		0,21	0,736	0,048	0,265	37429,6
До КП	B	0,184	0,915	0,071	0,174	83448,83
После КП (+1)		0,239	0,834	0,02	0,161	44356,02
До КП	B	0,185	0,878	0,075	0,231	78814,68
После КП (+1)		0,218	1,278	0,043	0,181	24754,27
До КП	A	0,225	0,647	0,079	0,213	4503,821
После КП (+1)		0,225	0,609	0,027	0,195	35160,75

В результате анализа показателей, характеризующих функциональную реактивность артерий и отражающих результат взаимодействия нагнетаемого объема крови в артериальное

русло и сопротивления соответствующего отдела сосудистой системы, космонавты были разделены на две группы.

Группа А – группа космонавтов с меньшими значениями амплитуды кровенаполнения (как на уровне центрального, так и периферического отделов), что указывает на некоторое снижение эластичности и функциональной реактивности сосудов.

Группа В – группа космонавтов с большими значениями амплитуды кровенаполнения (как на уровне центрального, так и периферического отделов), что указывает на более оптимальную эластичность и функциональную реактивность сосудов.

В каждой группе присутствовали космонавты разного возраста, совершившие различное число полетов (таблица 7).

Таблица 7 – Возраст и число КП, выполненных космонавтами

Космонавт	Возраст	Количество совершенных КП
Группа А		
A1	43	1
A2	44	2
A3	51	3
A4	53	4
Группа В		
B1	38	2
B2	40	1
B3	40	1
B4	41	1
B5	41	1
B6	43	1
B7	46	1
B8	46	1
B9	54	5

В классификационные функции, отражающие функциональную реактивность сосудов, вошли два наиболее информативных показателя:

- максимальная амплитуда первой производной реограммы ( $A[r5]$ );
- амплитуда фотоплетизмограммы ( $A[a-c]$ ).

Оба показателя являются амплитудными характеристиками, отражающими функциональную реактивность сосудов, поскольку они определяются объемом кровенаполнения соответствующих артериальных структур, а также их функциональным состоянием.

В фоновых исследованиях выделенные группы достоверно различались по этим показателям (рисунок 62).



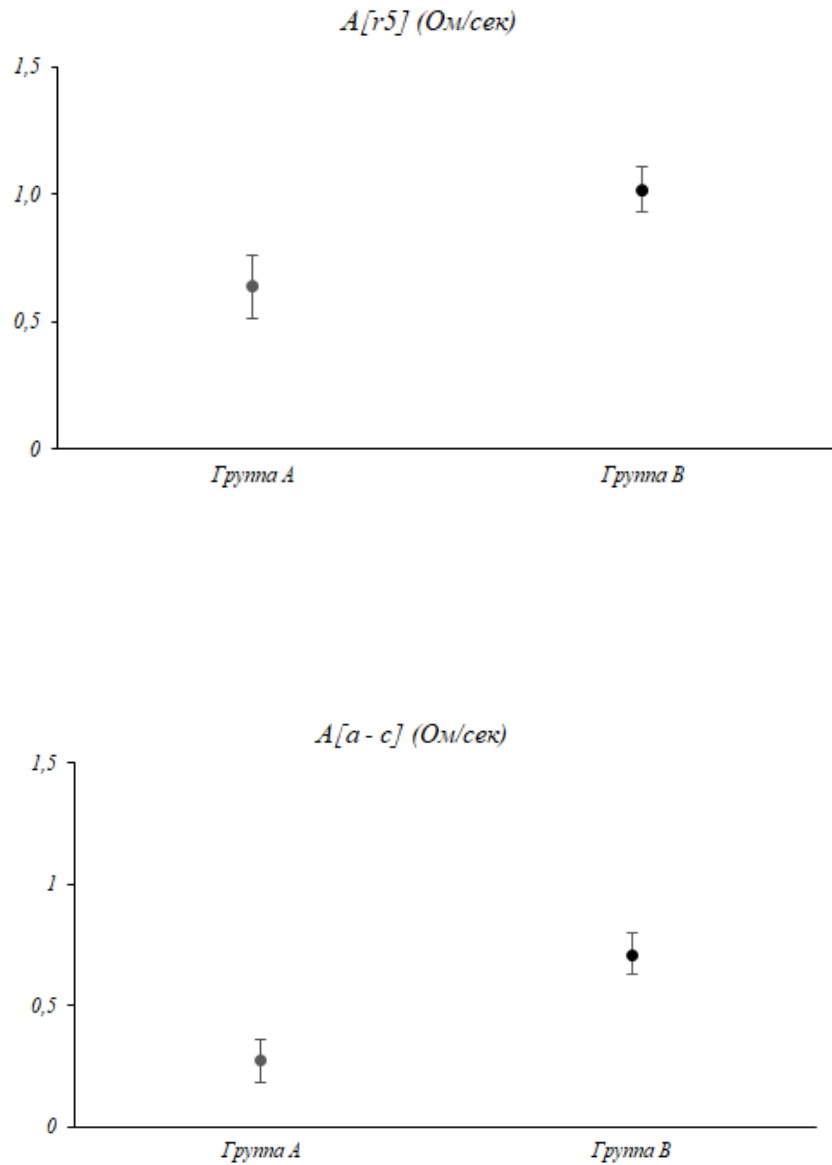


Рисунок 62 – Амплитуда кровенаполнения сосудов центрального ( $A[r5]$ ) и периферического ( $A[a-c]$ ) отделов артериальной системы в группах космонавтов, отличающихся особенностями функциональной реактивности сосудов

Как показало сравнение средних показателей, деление на группы в наименьшей степени было связано с количеством выполненных КП и с возрастом, а в большей – с функциональным состоянием сосудов (рисунки 63 и 64).

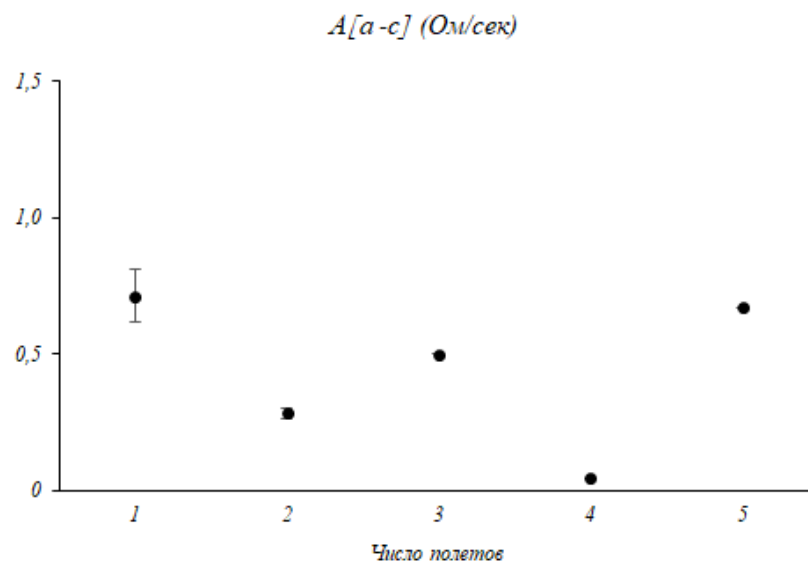
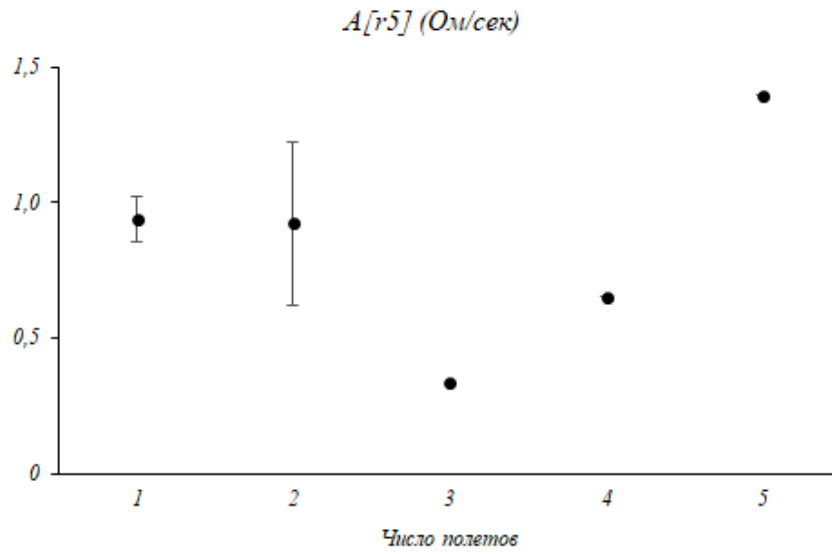


Рисунок 63 – Амплитуда кровенаполнения сосудов центрального ( $A[r5]$ ) и периферического ( $A[a-c]$ ) отделов артериальной системы у космонавтов, в зависимости от числа совершенных космических полетов

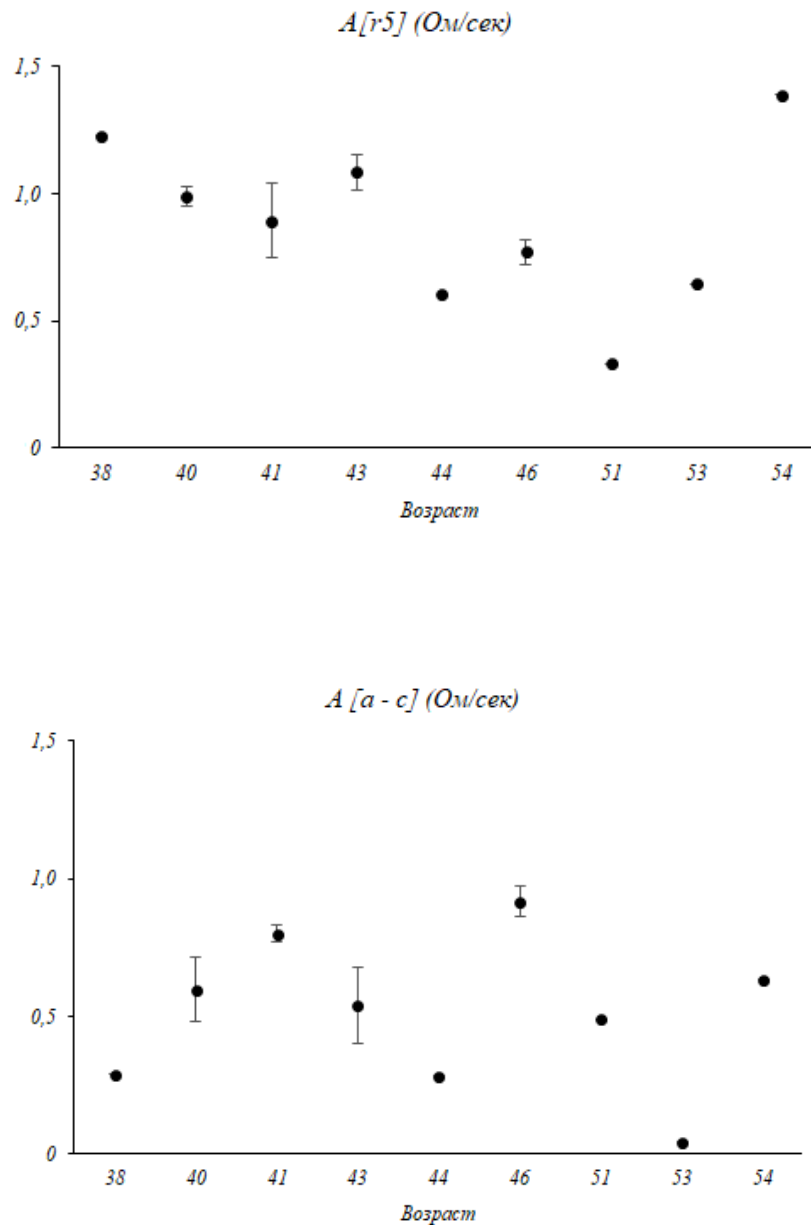


Рисунок 64 – Амплитуда кровенаполнения сосудов центрального ( $A[r5]$ ) и периферического ( $A[a-c]$ ) отделов артериальной системы у космонавтов разного возраста

Окончание КП и этапы реадаптации представляют особый интерес. В настоящее время это становится наиболее актуальным в связи с планируемыми межпланетными миссиями, в ходе которых возможна высадка на другие планеты с отличной от земной величиной силы притяжения (гравитации) и после периода длительного воздействия невесомости.

В связи с этим были проанализированы изменения, происходящие в функциональном состоянии сосудов, и связанные с объемом и скоростью кровенаполнения, с изменениями уровня белков плазмы крови, которые могут быть ассоциированы с этими процессами до КП и которые,

по нашему мнению, могут рассматриваться как кандидаты на роль потенциальных маркеров, отражающих тоническое состояние артериальных сосудов.

Полученные данные (рисунок 65) демонстрируют тенденцию увеличения функциональной реактивности сосудов после КП в группе космонавтов со сниженной эластичностью сосудов (группа А) и снижения реактивности в группе с более оптимальными характеристиками эластичности сосудов (группа В), которые были определены нами до него (при фоновых исследованиях). При этом в группе А на уровне периферического отдела артериальной системы индивидуальные различия данных параметров были выражены в большей степени.

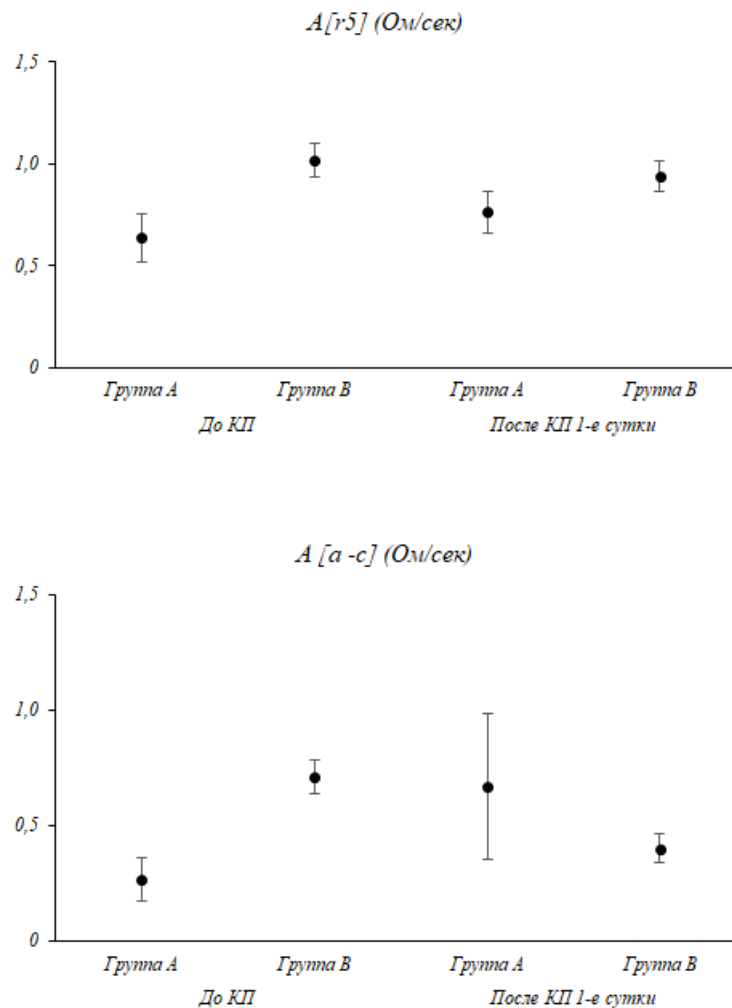


Рисунок 65 – Динамика изменения амплитуды кровенаполнения сосудов центрального ( $A[r5]$ ) и периферического ( $A[a-c]$ ) отделов артериальной системы в группах космонавтов, отличающихся особенностями сосудистого тонуса в острый период адаптации на первые сутки после возвращения на Землю в группах космонавтов А и В

Функциональная устойчивость системы кровообращения проявляется в ее способности противостоять внешним воздействиям и поддерживать циркуляторно-метаболический гомеостаз. В основе этой способности лежит реактивность артериальных сосудов.

Реактивность – это потенциальное свойство сосудистой системы, направленное на поддержание стабильности кровотока в естественных, а также видоизмененных условиях, которыми являются в том числе невесомость и гипергравитационные перегрузки у космонавтов на этапе возвращения на Землю.

На первые сутки после завершения КП гемодинамические показатели, характеризующие функциональное состояние сосудов, унифицируются, что, по нашему мнению, связано в первую очередь с перегрузками, которые испытывают космонавты в спускаемом аппарате. Кроме того, значительный вклад в собственно выявление изменений, свойственных КП, имеет стандартизированные условия среды, в которой космонавты находились на МКС, и ее воздействий на экипаж.

Следовательно, условия КП приводят к усилению тонических модуляций в сосудах в группе космонавтов, имевших до полета более низкие амплитудные характеристики, отражающие кровенаполнение сосудов, и снижению амплитудных характеристик в группе космонавтов, имевших до полета более высокие амплитудные характеристики. При этом на уровне периферического компонента наблюдается более выраженный индивидуальный разброс в группе со сниженной эластичностью сосудов в анализируемых сосудистых регионах.

Выравнивание после полета амплитудных характеристик, отражающих кровенаполнение сосудов в группах, достоверно различающихся по этому показателю перед полетом, свидетельствует о том, что более значимыми для регуляции факторами являлись те, которые воздействовали на завершающем этапе полета и в раннем периоде реадаптации по сравнению с «пре-кондиционированием» сосудистой системы условиями КП.

Несмотря на то, что невесомость не представляет собой хронического стресса для ССС [169], одной из основных проблем тех, кто подвергся даже относительно короткому ее воздействию, является проблема послеполетной ортостатической гипотензии, одной из причин которой является сдвиг вегетативного баланса в регуляции ССС [167]. Это сопровождается увеличением ЧСС и сосудистого сопротивления [519].

Вместе с тем парадоксальность ситуации заключается в том, что в КП на фоне увеличения симпатических модулирующих влияний резистивные сосуды (сосуды сопротивления) расширены [442].

Очевидно, влияние невесомости на структуру и регуляцию функционального состояния сосудов – многофакторный в своем генезе процесс, который не является до конца изученным [148]. Однако в полетах за пределы низкой околоземной орбиты необходимо предвидеть

возможные риски и определить потенциальные биомаркеры этих рисков для медицинской безопасности как собственно КП, так и возвращения человека после космической миссии.

В проведенном исследовании изучаемая когорта российских космонавтов, совершивших полугодовые КП, по характеристикам центрального и периферического компонента гемодинамики, достоверно разделилась на группы независимо от числа предшествующих полетов и возраста.

После КП выявлена тенденция к повышению амплитудных характеристик кровенаполнения сосудов в группе космонавтов со сниженной эластичностью и функциональной реактивностью сосудов и снижению амплитудных характеристик кровенаполнения сосудов в группе космонавтов с модулирующими возодияторными влияниями. При этом в первой группе на уровне периферического отдела артериальной системы индивидуальные различия были выражены в большей степени.

Мы надеемся, что проведенный анализ физиологических изменений сосудистого тонуса космонавтов после завершения продолжительных КП положит начало разработке новых методов прогноза состояния и профилактики гравитационных сосудистых изменений не только до и после КП, но и во время него.

### **3.3.2 Потенциальные белковые маркеры, ассоциированные с функциональным состоянием сосудов**

Изменения тонуса сосудов в КП является серьезной проблемой, поскольку нарушение его регуляции – один из ведущих факторов кардиоваскулярных рисков [646]. Во время длительного пребывания на НОО наблюдались структурные и функциональные изменения артерий. За счет увеличения толщины интимы [306, 528] отмечено снижение растяжимости сонных и бедренных артерий [156, 355].

Аналогичное увеличение толщины интима-медиа сонных артерий отмечено у обследованных в наземном эксперименте с длительной изоляцией [154, 652]. Однако в эксперименте с АНОГ аналогичные результаты регистрировались не постоянно [499, 608].

Увеличение жесткости центральных и периферических артерий после длительного пребывания в космосе приводит к уменьшению скорости распространения пульсовой волны [167, 356], что является установленным маркером сердечно-сосудистого риска [628].

После завершения продолжительных КП у космонавтов и астронавтов наблюдается ортостатическая неустойчивость [377]. Теории, лежащие в основе механизма ортостатической непереносимости, указывают на значительный вклад сосудистого компонента в ее генез. Во многом ортостатическая непереносимость определяется ремоделированием кровеносных

сосудов в верхней части тела по сравнению с его нижней частью [569], в том числе из-за эффектов вазодилатации скелетных мышц ног [601, 627].

Широко признано, что неспособность повысить периферическое сосудистое сопротивление в сосудистой сети нижней части тела после космического полета частично объясняет ортостатическую гипотензию, которая регистрируется у многих астронавтов [300].

Снижение растяжения сосудов нижней части тела, вызванное сдвигом жидкости в направлении головы (со снижением миогенного тонуса), ремоделирование сердца (с высвобождением сердечных сосудорасширяющих натрийуретических пептидов) и повышение центральной температуры тела являются предполагаемыми факторами этого эффекта [481].

Несмотря на то, что структурно-функциональные изменения сосудов изучались в КП разной длительности [128, 157, 645], нерешенными остаются вопросы, связанные с метаболическими факторами, определяющими эти процессы, что ожидаемо при изменении гомеостаза и экспрессии молекулярных биомаркеров [286].

Кроме того, не до конца изученным остается вклад в генез (на уровне протеома) изменений гравитационной составляющей, коррелирующих с величиной и скоростью кровотока [204, 506].

По нашему мнению, понимание молекулярных механизмов, контролирующих сосудистый тонус, важно для прогноза и, возможно, индивидуальной коррекции нарушений регуляции ССС в длительных КП.

Одной из возможностей для этого может являться идентификация белков, вовлеченных в физиологическую регуляцию сосудистого тонуса. В рамках настоящего исследования была предпринята попытка идентифицировать белки протеома крови, которые могут претендовать на роль биомаркеров процессов, связанных величиной и скоростью кровенаполнения артериальных сосудов, в условиях земной гравитации (по данным изучения в предполетных образцах) и в острый период реадaptации, на первые сутки после окончания длительных КП.

ССС должна постоянно корректировать диаметр своих сосудов в ответ на изменение метаболических потребностей организма. В результате происходит эффективное распределение сердечного выброса между тканями с различной потребностью в токе и регуляция распределения объема крови и наполнения сердца. Регуляция сосудистых функций координирует физиологические реакции на стрессорные экстремальные воздействия, к которым относятся факторы КП.

Очевидно, перспективной является оценка протеомных аспектов регуляции кровенаполнения и скорости кровотока до выполнения КП и в ранний послеполетный период для формирования групповых и индивидуальных диагностических критериев ожидаемого риска.

Одним из направлений в этом контексте может быть идентификация белков, вовлеченных в физиологическую регуляцию сосудистого тонуса.

В связи с этим была проанализирована протеомная композиция образцов плазмы крови, выполненная для определения сигнальных молекул, связанных с функциональной реактивностью сосудов.

Сбор проб для протеомного анализа и оценка кровенаполнения и сосудистого тонуса по времени совпадали как до КП, так и после него.

Поскольку исходное состояние артериальной системы космонавтов, рассмотренное в предыдущем разделе, определялось функциональными особенностями соответствующих сосудистых регионов, анализ протеомной композиции плазмы крови был направлен на поиск потенциальных маркеров, ассоциированных с функциональным состоянием сосудов.

В результате идентификации были получены параметры концентраций 125 белков. Непосредственно с параметрами кровенаполнения, скоростью кровотока и, соответственно, с тонусом сосудов, различавшимися между двумя группами космонавтов, которые были описаны в предыдущем разделе, были связаны 5 белков:

- вазорин (*VASN*),
- гаптоглобин (*Hp*),
- С4 компонент комплемента (*C4*),
- витамин D-связывающий белок (*VDBP*),
- параоксоназа 3 (*PON3*).

Выявление и физиологическое объяснение взаимосвязи между функциональной реактивностью сосудов и возможными изменениями в составе и содержании белковых маркеров участников процесса регуляции являлось основной задачей этого раздела исследования.

Как видно из рисунка, представленного ниже, не только концентрации, но и направленность различий *VASN*, *Hp*, *C4*, *VDBP*, *PON3* перед КП достоверно различались между группами космонавтов и совпадали с анализируемыми показателями кровенаполнения сосудов как центрального, так и периферического отделов артериальной системы. Так, в группе А концентрация этих белков была ниже, а в группе В – выше.

На всех представленных рисунках: группа А – космонавты с меньшими значениями амплитуды кровенаполнения (как на уровне центрального, так и периферического отделов). Группа В – космонавты с большими значениями амплитуды кровенаполнения (как на уровне центрального, так и периферического отделов).



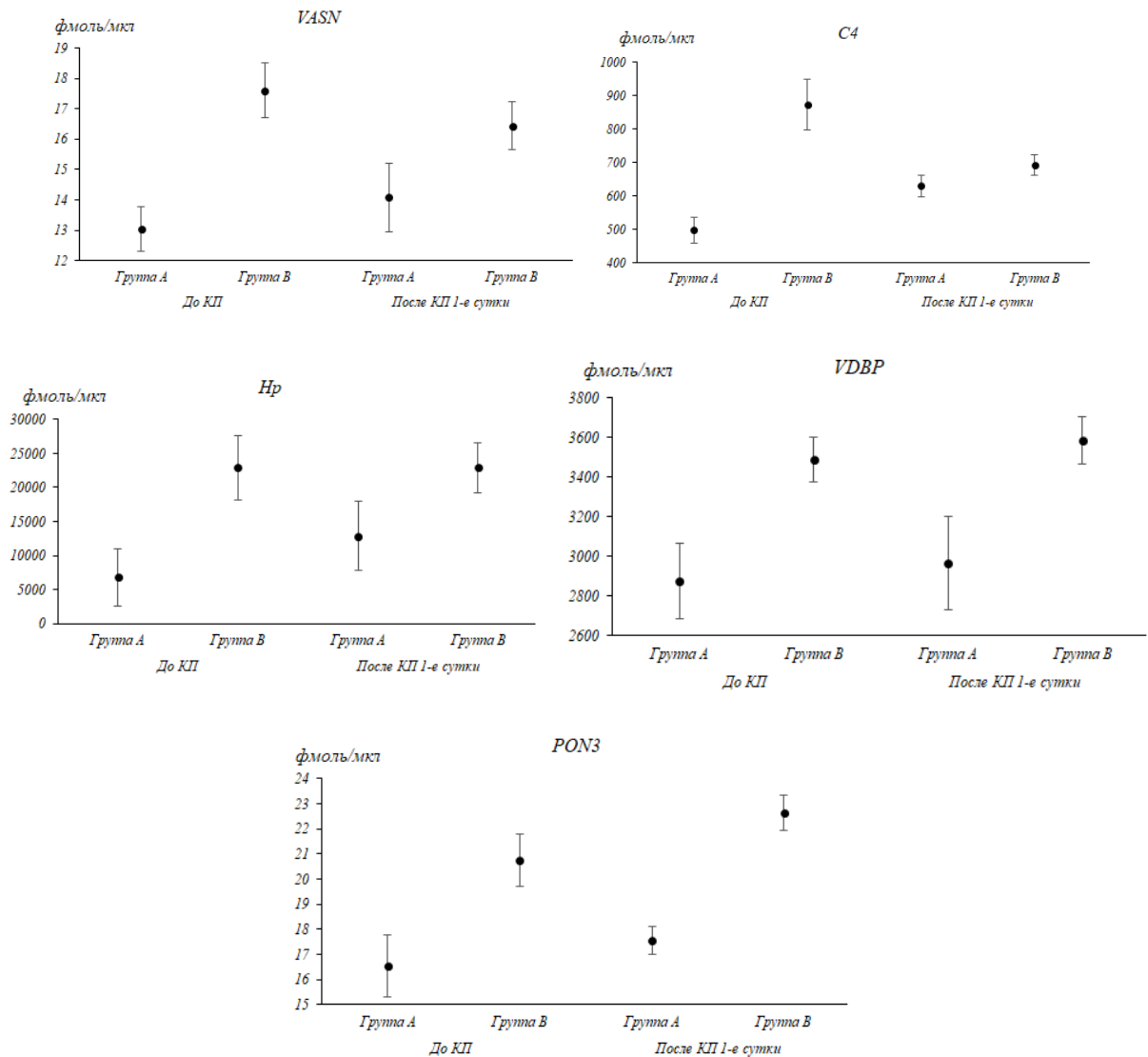


Рисунок 66 – Концентрации белков протеомной композиции крови, ассоциированных с функциональным состоянием сосудов в группах космонавтов, отличающихся особенностями сосудистого тонуса до КП и на первые сутки после возвращения на Землю

Проведенный нами биоинформатический анализ протеомной композиции крови был направлен на описание белков, связанных с кровенаполнением сосудов, что позволило идентифицировать их участие в регуляции сосудистого тонуса. Идентификация молекулярных функций, биологических процессов и сигнальных путей, осуществляемых с участием белков протеома крови, по нашему мнению, позволило понять, как формируются физиологические реакции тонуса сосудов у космонавтов по данным протеомики крови.

Вазорин (VASN). В сосудистой ткани вазорин преимущественно экспрессируется гладкомышечными клетками сосудистой стенки (VSMC). Поскольку VASN является ключевым

регулятором кальцификации *VSMC*, он может представлять потенциальную терапевтическую мишень для предотвращения кальцификации как предиктора роста жесткости сосудов [437].

Гаптоглобин (*Hp*). Одной из биологических функций *Hp* является защита сосудистой стенки от деструктивных проявлений [161]. Установлена важная связь между количеством *HDL*-связанного гаптоглобина, изменением коронарного кровотока и диаметром коронарной артерии в ответ на ацетилхолин.

*C4* компонент комплемента (*C4*). Система комплемента вовлечена в патогенез многих острых и хронических состояний, среди которых применительно к воздействующим при приземлении факторам важно «реперфузионное повреждение». Действие системы комплемента на эндотелиоциты может быть направлено как изнутри сосуда – из крови, так и из внеклеточной жидкости, через сосудистую стенку. Показано, что сами эндотелиоциты синтезируют компоненты альтернативного пути активации комплемента и компоненты мембраноатакующего комплекса [243]. При внутрисосудистой активации системы комплемента увеличивается образование оксида азота в сосудистой стенке и одновременно с этим нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация. В реализации этих механизмов комплемент является не причиной, а одним из нескольких факторов, вовлеченных в патогенез [555, 559].

Витамин D-связывающий белок (*VDBP*). Белок имеет потенциальное значение для ремоделирования сосудов и может способствовать наблюдаемой защитной роли витамина *D* в развитии сосудистых заболеваний [321]. Связь *VDBP* с витронектином объясняет влияние *VDBP* на сосуды с измененным тонусом, склонные к разрыву, что согласуется с потенциальной защитной ролью этого белка в стабилизации сосудистой стенки, поддержании ее жесткости и эластичности. Важность связи *VDBP*-витронектин–поддерживается подтверждением модуляции выработки плазмина и последующей ломкости артериальной стенки [606]. Считают, что уникальная роль *VDBP* связана также с регуляцией гистаминового пути проницаемости сосудов [648]. С другой стороны, он может связываться с компонентами комплемента *C5*, а его избирательное дегликозилирование превращает *VDBP* в фактор активации макрофагов (*VDBP-MAF*) в ответ на повреждение сосудов [606].

Параоксоназа 3 (*PON3*). Основной функцией *PON3* является предотвращение окисления липопротеинов, уменьшение образования липидных пероксидов и снижение риска развития атеросклероза. Активация экспрессии *PON3* уменьшает образование атеросклеротических бляшек [527, 558]. *PON3* может рассматриваться как потенциальный маркер снижения эластичности сосудистой стенки под воздействием комплекса факторов заключительного этапа КП.

Таким образом, в список выделенных протеинов вошли сигнальные белки, отражающие эластичность и проницаемость сосудов, что отразилось в модуляции кровенаполнения и скорости кровотока.

При этом динамика экспрессии двух белков *VASN* и *C4* как до, так и после КП имела однонаправленную тенденцию с анализируемыми нами показателями, отражающими функциональную реактивность сосудов. Возможная роль этих белковых молекул как маркеров, отражающих состояние сосудов, нуждается в дальнейшем обсуждении с использованием большего количества данных.

Анализ протеома, связанный с реактивностью сосудов, может быть предпосылкой для описания белковых путей, отражающих вазомоторную регуляцию. Описанные выше белки, возможно, могут участвовать в модуляции тонического состояния сосудов путем активации или подавления синтеза наиболее важных вещества эндотелиального происхождения, поскольку именно сосудистый эндотелий играет важную роль в регуляции функции гладкой мускулатуры сосудов. Белки плазмы крови вызывают выработку и высвобождение эндотелиальных факторов, модулируя сокращение или расслабление гладкой мускулатуры сосудов (ГМС). Это подтверждается молекулярными ассоциативными путями, демонстрирующими связь выявленных белков «напрямую» или «через одного посредника» с 57 протеомными регуляторами процессов вазодилатации и вазоконстрикции, построенными с использованием биоинформационного ресурса ANDsystem.

Влияние на «эластичность и жесткость» сосудов связывает все идентифицированные белки с уровнем кровенаполнения и скоростью кровотока. Это происходит за счет активации этими белками процессов вазоконстрикции и вазодилатации.

В условиях КП для поддержания стабильности сосудистой стенки в условиях гипоксии [440] может увеличиваться экспрессия некоторых из них, например *VASN*. Об этом свидетельствует его ко-экспрессия со многими другими генами, реактантами гипоксии.

*Hr*, вероятно, непосредственно участвует в процессах, связанных с эндотелиальной дисфункцией и с истощением оксида азота как вазодилатора. Этот критический процесс блокируется *Hr*. Он не изменяет скорость оксигенации *Hb NO*, но большой размер комплекса предотвращает экстравазацию *Hb*, что способствует диссоциации взаимодействия *NO/Hb* и вазоконстрикции. Таким образом, последовательная компартиментализация *Hb* эритроцитами и комплексами белков-поглотителей является уникальным механизмом, поддерживающим баланс гемолиза и нормальной функции сосудов. Терапевтическое добавление поглотителей гемоглобина может восстановить передачу сигналов *NO* в сосудах и уменьшить осложнения гемолиза любого генеза (применительно к теме нашей работы – после воздействия перегрузок приземления) [548].

Предположительно, *Hb*-связывающие белки могут сохранять передачу сигналов *NO* в сосудах, вызывая вазоконстрикцию. Следует также отметить, что *Hr* подавляет синтез простагландинов и вазодилатацию, опосредованную *NO*, и оказывает иммуномодулирующее действие за счет связывания с рецептором *CD163*, присутствующим в макрофагах и моноцитах [532]. Кроме того, *Hr* взаимодействует с белком *APOE*, который имеет решающее значение для поддержания низкого уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП42 [570], что может усиливать вазоконстрикторные влияния и гипертензию [536].

На рисунке 67 показана связь *Hr* с процессами вазоконстрикции и вазодилатации.

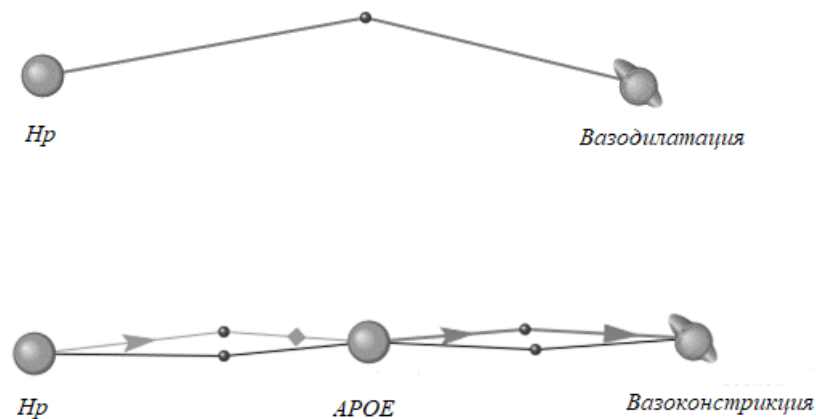


Рисунок 67 – Гаптоглобин (*Hr*), связь с процессом вазодилатации (напрямую) и с процессом вазоконстрикции «через одного посредника»

Известно, что гемолиз, вызванный физической нагрузкой, можно условно определить как разрыв и разрушение эритроцитов. Значительная степень гемолиза, вызванного физической нагрузкой, отражается в значительном снижении *Hr* в сыворотке или плазме и выраженном увеличении концентрации в плазме (или общем содержании в крови) свободного гемоглобина [433].

Гораздо более низкая концентрация внеклеточного *Hb*, образующегося в результате гемолиза, вызванного перегрузками, полностью устраняется белками плазмы-поглотителями. Внутри этих протеомных комплексов активность ферментов трансформируется из вредной в защитную, что способствует сохранению целостности клеток и обеспечивает защиту от окислительного стресса [321]. Этот механизм можно рассматривать как, возможно, адаптивный

путь, который способствует усилению многих преимуществ регулярных физических упражнений, как мер профилактики в длительных КП и земных условиях [285].

При анализе связей компонентов системы комплемента *C4B* и *C4A* «через одного посредника» с процессами вазодилатации и вазоконстрикции были выявлены несколько белков-посредников (таблица 8).

Таблица 8 – Связь компонентов комплемента *C4A* и *C4B* «через одного посредника» с процессами вазодилатации и вазоконстрикции

Основной белок	Белок – посредник вазодилатации	Белок – посредник вазоконстрикции
<i>C4-B,</i> <i>C4-A</i>	<i>AKR1B10</i>	<i>AKR1B10</i>
	<i>C5AR</i>	<i>C5AR</i>
	C-reactive protein	
	<i>C3AR</i>	
	<i>CO3</i>	
	<i>CO5</i>	<i>CO5</i>
	<i>DAF</i>	
	<i>PVS</i>	<i>PVS</i>
	<i>TNF</i>	<i>TNF</i>
	<i>TPA</i>	
	<i>VCAM-1</i>	
	<i>VEGF</i>	<i>VEGF</i>

При сравнении данных таблицы видно, что списки белков-посредников вазоконстрикции и вазодилатации совпадают не полностью. Следовательно, функции противоположной направленности осуществляются хотя и перекрывающимися, но не идентичными сетями молекулярных участников. По-видимому, эти закономерности вносят определенный вклад в обеспечение реактивности сосудистой системы в ответ на разнообразные возмущения.

В настоящем исследовании выявляется очевидная роль *VDBP* как посредника совокупности взаимосвязанных процессов, регулирующих как эластичность и жесткость, так и проницаемость сосудов (таблица 9).

Считается, что роль *VDBP* связана с регуляцией гистаминового пути проницаемости сосудов. С другой стороны, он может связываться с компонентами комплемента *C5*, а его избирательное дегликозилирование превращает *VDBP* в фактор активации макрофагов в ответ на повреждение сосудов [606]. Эти пути находят отражение в процессах вазодилатации и вазоконстрикции.

Таблица 9 – Связь витамин D-связывающего белка (*VDBP*) «через одного посредника» с процессами вазодилатации и вазоконстрикции

Основной белок	Белок – посредник вазодилатации	Белок – посредник вазоконстрикции
<i>VDBP</i>	<i>ALBU</i>	<i>ALBU</i>
	<i>BT1</i>	
	C-реактивный белок	
	<i>C5AR</i>	<i>C5AR</i>
	<i>CO3</i>	<i>CO3</i>
	<i>CO5</i>	<i>CO5</i>
	<i>COPD</i>	<i>COPD</i>
	<i>IL-10</i>	
	<i>Insulin</i>	<i>Insulin</i>
	<i>MCP-1</i>	
	<i>Parathormone</i>	

Связь *PON3* с процессами вазодилатации и вазоконстрикции через белки-посредники представлена в таблице 10.

Обращает внимание, что цепи белковых взаимодействий, действующие как в направлении вазоконстрикции, так и вазодилатации, после завершения КП и посадки практически идентичны (таблица 10), что отражается в возможной модуляции с участием *PON3* эластичности сосудистой стенки, что в нашем исследовании проявляется характеристиками кровенаполнения и скорости кровотока.

Таблица 10 – Связь параоксаназы (*PON3*) «через одного посредника» с процессами вазодилатации и вазоконстрикции

Основной белок	Белок – посредник вазодилатации	Белок – посредник вазоконстрикции
<i>PON3</i>	<i>NOS-1</i>	
	<i>nNOS</i>	<i>nNOS</i>
	<i>APOE</i>	<i>APOE</i>
		<i>CCL4</i>

Поскольку метаболические потребности организма постоянно меняются, ССС должна постоянно корректировать диаметр своих сосудов. Целями этих сосудистых изменений являются эффективное распределение сердечного выброса между тканями с различными текущими потребностями и регулирование распределения объема крови и наполнения сердца. Регуляция функций сосудов координирует физиологические реакции на стрессовые экстремальные воздействия, к которым относятся и факторы КП.

В изменении диаметра сосудов вовлечены два процесса: утолщение интимы и ремоделирование сосуда. Миграция гладкомышечных клеток, пролиферация и продукция молекул матрикса участвуют в утолщении интимы. Было показано, что активация зависимых от циклических нуклеотидов сигнальных путей ингибирует пролиферацию и миграцию гладких мышц сосудов *in vitro* и *in vivo*. Ремоделирование относится к изменениям структуры стенки артерии в ответ на гемодинамические силы. Ремоделирование поддерживает напряжение сдвига и напряжение стенки в пределах физиологического диапазона. Вероятно, что NO эндотелиального происхождения и влияние NO на гладкие мышцы играют важную роль в этом процессе. Таким образом, те же сигнальные события, которые активируются во время релаксации гладких мышц, могут быть важны для модуляции хронических изменений в сосудах [202].

Таким образом, впервые были описаны связи белков «напрямую» или «через одного посредника» с процессами, модулирующими тонус сосудов. Возможность того, что белки отражают физиологию ГМС, указывает на молекулярные механизмы процесса адаптации сосудистой системы к КП. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, существует ли связь между процессами, регулирующими острые изменения калибра сосудов, с процессами, регулирующими хронические изменения калибра (ремоделирование) в КП. Кроме того, необходимы исследования для определения механизмов, с помощью которых белки модулируют вазомоторный тонус. Ответ на эти вопросы приведет к лучшему пониманию физиологии сосудов в КП и формированию профилактических мер противодействия его неблагоприятным факторам, в числе которых ортостатическая неустойчивость.

### **3.4 Регуляторные механизмы кровообращения в наземных экспериментах, моделирующих эффекты космического полета**

#### **3.4.1 Эксперимент с 520-суточной изоляцией**

Среди основных задач наземного эксперимента с 520-суточной изоляцией важное место занимало исследование возможностей нахождения человека в условиях длительной изоляции в замкнутом объеме с выполнением операторской деятельности для планирования полетов за пределы НОО. В этом аспекте несомненное значение имеют механизмы регуляции различных физиологических функций, в которых ССС определяет динамику, стратегию и направленность адаптационного процесса. В первую очередь, эта система обеспечивает энергетическую потребность структур ЦНС, поддерживая достаточный уровень когнитивных процессов. В этой связи подходы к изучению и анализу регуляторных механизмов в КП являются наиболее

информативными в плане решения задач контроля функционального состояния человека в экстремальных условиях [45, 240].

В таблице 11 представлены усредненные по 6 добровольцам – участникам изоляции (возраст –  $34,9 \pm 5,3$  года) ежемесячные значения основных статистических и спектральных показателей ВСР до и во время эксперимента.

Таблица 11 – Средние значения показателей ВСР по группе в течение 520-суточной изоляции

Сутки изоляции	ЧСС (уд/мин)	pNN50 (%)	SDNN (мс)	SI (y. e.)	IC (y. e.)	TP (мс <sup>2</sup> )
До изоляции	63,5±2,4	23,19±6,63	69,6±9,5	45,6±8,82	4,3±1,37	3648±1013
29–31 сутки	62,4±4,3	22,26±9,72	70,4±10,9	60,6±22,2	3,3±0,82	5824±2214
56–58 сутки	66,5±4,2	*18,72±7,28	62,7±8,9	73,3±21,6	3,9±1,3	*3490±1285
89–91 сутки	59,3±3,5	25,30±11,09	70,8±13,3	*55,2±16,3	3,3±0,86	5670±1870
115–117 сутки	*62,2±3,9	24,57±9,02	65,1±8,1	54,8±12,4	3,7±1,36	3307±735
148–150 сутки	*70,3±3,6	*12,28±7,78	57,8±9,6	77,1±17,5	5,3±1,61	4828±2388
180–182 сутки	64,2±4,6	21,11±8,28	61,4±8,6	66,7±20,5	5,1±1,37	3986±1727
217–219 сутки	67,3±3,6	15,35±6,96	61,0±9,9	72,2±21,9	4,8±1,30	3290±1033
235–237 сутки	*68,1±3,9	15,20±8,22	58,2±10,1	85,1±22,8	5,3±1,45	4203±1768
274–276 сутки	63,4±5,7	*26,17±10,7	63,2±12,1	79,6±26,2	*2,7±0,81	4063±1837
303–305 сутки	*58,0±3,8	*31,01±10,1	*85,3±15,4	*47,1±15,8	*4,4±1,02	6920±3173
333–335 сутки	*59,4±4,9	29,96±13,17	83,32±15,1	*40,2±12,2	8,07±5,03	5884±1838
373–375 сутки	*63,8±4,9	30,44±10,28	79,72±15,3	63,3±33,3	5,58±1,63	5614±2337
401–403 сутки	61,9±3,8	26,52±11,08	83,11±13,2	39,26±10,8	5,57±1,16	6823±1779
431–433 сутки	62,8±4,2	26,01±13,35	*64,0±12,1	*75,0±31,8	6,03±2,2	*3969±1739
507–509 сутки	60,9±4,1	27,62±9,56	86,36±13,3	48,19±15,8	4,56±0,76	6062±1614

Примечание: \* достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) от одного из двух предыдущих измерений.

Как видно из таблицы, на основании динамики изменения состояния регуляторных механизмов при нахождении добровольцев в условиях изоляции можно выделить три этапа,



характеризующие приспособительные механизмы к экзогенным условиям, в первую очередь, определяющиеся герметично замкнутым объемом, поддержанием систем жизнеобеспечения на заданном уровне функционирования и психологическими аспектами взаимодействия внутри малой группы.

Эти этапы совпадают с описанными в предыдущих главах этапами адаптационных процессов, охарактеризованных на основе анализа динамики изменения активности вегетативных регуляторных механизмов: этап нестабильной адаптации (начало КП), этап устойчивой адаптации (середина КП) и этап напряжения адаптационных механизмов (завершение КП).

Этап нестабильной адаптации (начало изоляции) характеризовался умеренным напряжением системы вегетативной регуляции, что нашло свое отражение в снижении общей ВСП, ослаблении парасимпатических модулирующих влияний (снижение значений общей мощности спектра – ТР и показателя парасимпатической активности – рNN50). Это закономерно привело к увеличению значений ЧСС на 56–58-е сутки изоляции. Аналогичная тенденция, характеризующая состояние напряжения организма, выявлена и в других исследованиях [86].

После этого на 89–91 (середина изоляции) сутки произошла смена преобладающих вегетативных влияний в изоляционных условиях – парасимпатическая ветвь ВНС вновь активировалась, компенсируя симпатическое напряжение механизмов регуляции. Это проявлялось в достоверном уменьшении значений SI на завершение периода начальной (острой) адаптации.

Вторая половина эксперимента (завершение изоляции) характеризовалась устойчивым напряжением в системе вегетативной регуляции. Это проявлялось в ее попытках найти устойчивый вегетативный баланс, в результате чего периодически происходила одновременная активация всех звеньев регуляции (волнообразная смена значений рNN50 – парасимпатическое доминирование, IC – симпатическая и нейрогуморальная регуляция и, как результат, параметров ЧСС). Выявленная динамика согласуется и с другими данными эксперимента «Марс-500» [118].

Состояние различных функциональных компонентов ВСП отражается в ее спектральных характеристиках. В результате анализа отдельных его составляющих нами была получена картина изменения модулирующих вегетативных влияний на разных этапах изоляционного эксперимента, подтвердившая волнообразные изменения активности регуляторного механизма (рисунок 68).

Рост напряженности механизмов регуляции, которые поддерживали оптимальный баланс функционального состояния организма и предъявляемыми требованиями сценария изоляционного эксперимента, каждый этап которого был связан с определенными аспектами

деятельности, в том числе операторской, подтверждается снижением начиная со 148-х суток значений вклада высокочастотных компонентов ВСП в общую мощность спектра (HF%).

Наряду с этим активность центров, регулирующих сосудистый тонус и барорефлекторные функции, также снижалась, что проявлялось в уменьшении коротких волн (LF%) в спектре ВСП.

Компенсаторно при этом увеличивалась активность надсегментарных отделов ЦНС, контролирующих сбалансированность вегетативных влияний и удерживающих стабильность системы вегетативной регуляции. Это отразилось в увеличении вклада в спектральные характеристики ритма сердца очень коротких волн (VLF%).

Все вышесказанное в значительной степени совпадает с имеющимися данными, характеризующими стадийность адаптационного процесса на основе анализа параметров ВСП [18, 37].

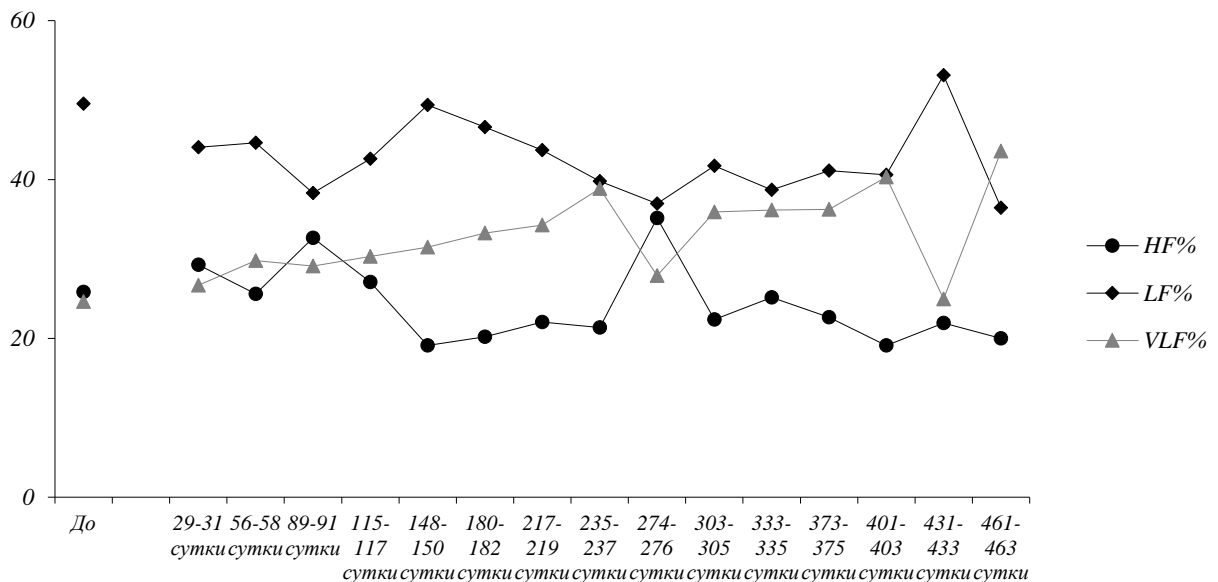


Рисунок – 68 Динамика спектральных компонентов ВСП в условиях изоляции

Методологический подход с использованием фазовой плоскости функциональных состояний позволил не только подтвердить выявленные по общепринятым показателям ВСП-изменения, но и визуализировал их (рисунок 69).

В начале изоляции, на этапе нестабильной адаптации уровень ФР добровольцев находился в пределах физиологической нормы. К середине изоляционного эксперимента выявилась тенденция к снижению ФР с приближением к зоне донозологии на фоне увеличения СН. Несмотря на это, вероятность донозологических состояний в ходе эксперимента составлял не более 20%. групповой риск нарушения адаптации не превышал 2 категории (по 10-балльной шкале).

Механизмы адаптации, в частности регуляция сердечного ритма, очень пластичны и взаимосвязаны. Цель адаптации – не только «настройка» на измененные условия, но и поддержание гомеостатического равновесия организма с окружающей средой, что может быть достигнуто активацией различных регуляторных механизмов.

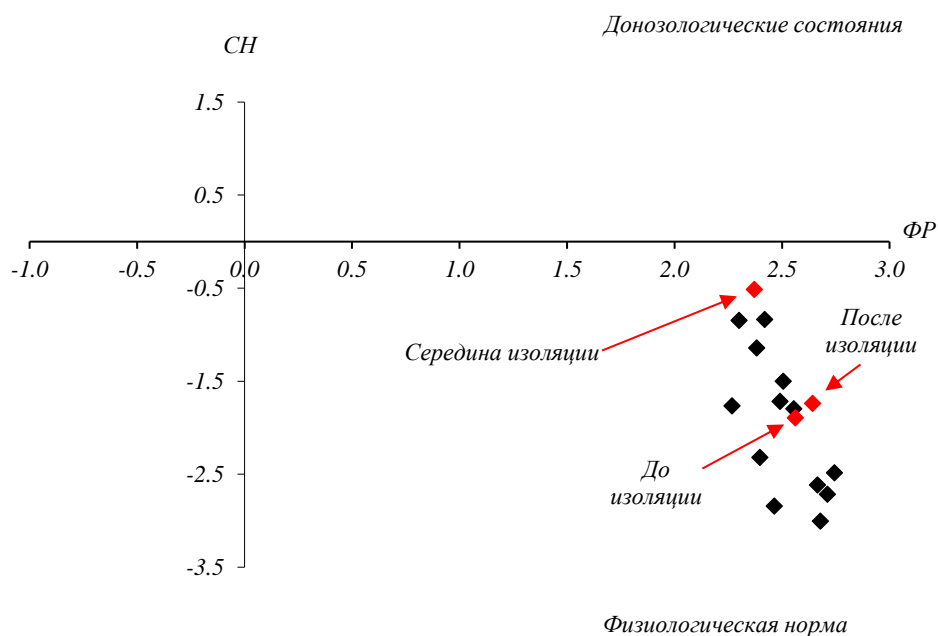


Рисунок 69 – Фазовая траектория функционального состояния «марсианского» экипажа во время пребывания в условиях изоляции

Особенно выраженные изменения связаны с серединой и окончанием эксперимента (таблица 12).

Таблица 12 – Изменения параметров ВСП во время 520-суточной изоляции

Параметры ВСП	1 этап, до изоляции	2 этап, начало изоляции	3 этап, середина изоляции	4 этап, март-ноябрь 2011, окончание изоляции
HR (уд.мин.)	63,25±2,45	64,18±1,65	66,32±2,48	61,12±1,68**,***
SDNN (мс)	69,63±9,48	64,75±3,87	60,83±5,85	80,78±5,51**,***
CV (%)	7,30±0,87	6,65±0,27	6,40±0,43	7,92±0,45***
VLF/HF (у.е.)	1,35±0,39	1,57±0,18	1,94±0,36	2,74±0,63*,**
ПАРС (баллы)	3,50±0,71	3,97±0,30	3,89±0,48	4,47±0,25**
Риск (баллы)	1,00±0	1,31±0,96	1,72±0,21*	1,11±0,68***

Примечание: достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) \* от 1-го этапа, \*\* от 2-го этапа, \*\*\* от 3-го этапа.

По сравнению с условиями реального КП, эксперимент с 520-суточной изоляцией является моделью, и на человека не действует такой мощный фактор, как реальная невесомость, что отмечается и другими исследователями [105]. С самого начала изоляции почти в 2 раза увеличивалась внутригрупповая дисперсия всех показателей ВСР. Это свидетельствует о высокой индивидуализации процессов адаптации и по срокам, и по выраженности реакций, что может затруднять оценку общих тенденций.

Описанные выше изменения в начальный период изоляции связаны, как нам представляется, с адаптационными перестройками, в основе которых лежал переход от естественной повседневной деятельности на основе сформированных динамических стереотипов к жестко регламентированной последовательности действий, питанию, режиму дня. Это вызывало перестройку регуляторных механизмов и колебания вегетативного баланса.

Смещение модулирующих вегетативных влияний в направлении усиления симпатической активности и снижения парасимпатической (увеличение значений индекса LF/HF – соотношения низкочастотной и высокочастотной составляющих спектра ВСР и самые высокие значения ЧСС за всю изоляцию) в середине эксперимента, тем не менее не отразились на среднегрупповой категории риска нарушения адаптации.

В период завершения экспериментальной изоляции изменения были выражены значительно и проявлялись в вегетативном дисбалансе. Достоверно снижалось ЧСС, увеличивалась суммарная ВСР (SDNN, CV), происходила одновременная активация парасимпатической (снижение ЧСС и повышение SDNN), симпатической и нейрогуморальной регуляции (рост соотношения VLF/HF).

На этом этапе поддержание стабильного уровня ФР достигалось ценой одновременной активизации всех регуляторных компонентов, что характеризовалось увеличением числовых значений показателя активности регуляторных систем (ПАРС) на фоне повышения вклада в регуляторные механизмы центрального контура управления. В значительной степени это подтверждается данными других исследований, характеризующих адаптационные процессы в ходе 520-суточной изоляции [86, 87, 90, 91, 105, 118, 122, 125, 126].

На рисунке 70 приведены индивидуальные категории риска адаптационных изменений здоровья у отдельных членов экипажа на протяжении всего эксперимента.

Исходный уровень риска развития донозологических состояний у всех добровольцев был минимален и находился в пределах 1-й категории. Повышение индивидуальных рисков на этапе нестабильной адаптации было отмечено, только у двух добровольцев – 1 и 6 (как видно из рисунка выше).

В начале изоляции повышение индивидуальных рисков отмечалось только у двух членов экипажа – 1 и 6, при этом первый из них выполнял функции командира экипажа. В середине

изоляции повышение индивидуальных рисков наблюдалось уже у трех добровольцев (1, 4, 6), а на заключительном этапе изоляционного эксперимента повышение индивидуального адаптационного риска отмечено только у испытателя 1.

Выявленное соотношение категорий риска и этапов изоляции подтверждают положения относительно механизмов адаптационных процессов, которые связаны с процессами в системе вегетативной регуляции в КП.

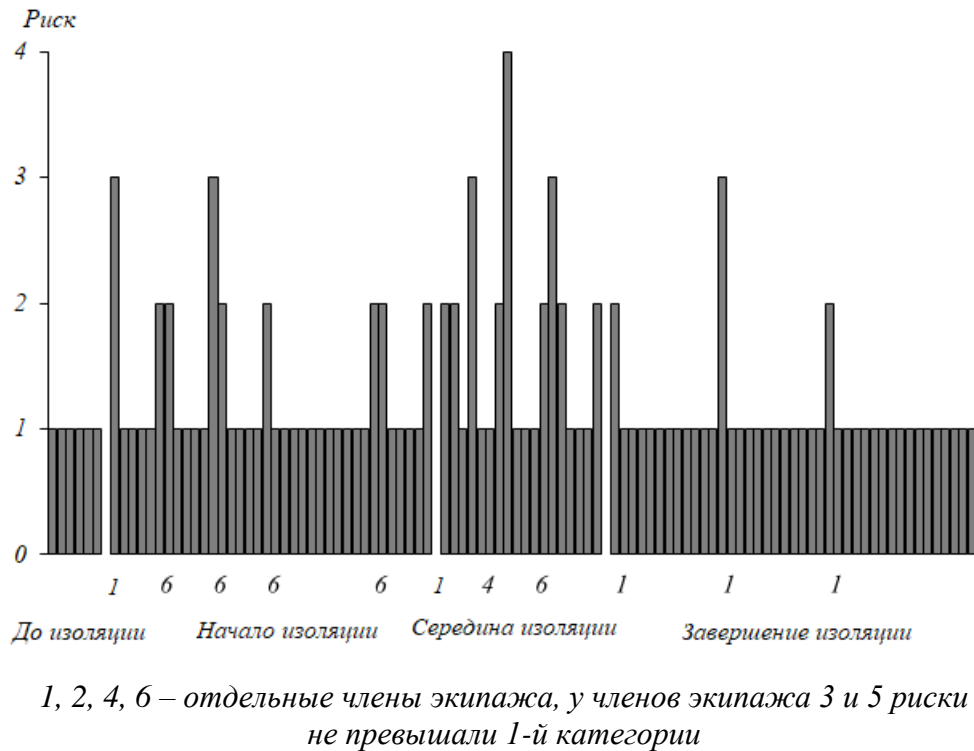


Рисунок 70 – Индивидуальные категории риска и их динамика в изоляции

Данные, представленные в этом разделе, позволяют оценить влияние длительной изоляции на состояние регуляторных механизмов и соотношение их компонентов, групповых и индивидуальных рисков нарушения адаптации, что имеет важное значение для разработки мер профилактики с учетом не только групповых, но и индивидуальных особенностей членов космических экипажей.

При этом проанализированная совокупность параметров ВСР в условиях длительной изоляции продемонстрировала, что, несмотря на длительное нахождение в герметически замкнутом, ограниченном пространстве с жестко регламентируемыми условиями, не наблюдается серьезных изменений функционального состояния и в большинстве случаев адаптационные реакции членов экипажа являются адекватными.

В результате выполненных исследований получены уникальные материалы по влиянию длительной изоляции на состояние вегетативной регуляции кровообращения.

Полученный опыт научных исследований в гермообъекте – макете межпланетного корабля – позволит еще более эффективно проводить исследования в последующих длительных экспериментах. Новые технологии, апробированные в ходе 520-суточной изоляции, могут быть эффективно использованы при изучении влияния на организм факторов КП.

Результаты проведенных исследований могут быть использованы при подготовке медико-технических требований к системе медицинского обеспечения межпланетных полетов, в частности к системе индивидуального донозологического контроля и оценке риска нарушений адаптации при межпланетных полетах.

### 3.4.2 Эксперимент с мужской «сухой» иммерсией

СИ воспроизводит сердечно-сосудистые, двигательные и другие изменения, аналогичные наблюдаемым в КП различной длительности [597]. В настоящее время исследования, проводимые в условиях иммерсионного эксперимента, направлены, прежде всего, на разработку методов профилактики для устранения негативных влияний невесомости и поддержания работоспособности космонавтов.

Актуальность решаемых задач в этом плане возрастает в связи с планируемыми экспедициями к Луне и Марсу.

Исследования были проведены с участием 13-ти мужчин (возраст –  $28,0 \pm 4,0$  года).

По физиологическим особенностям вегетативной регуляции ритма сердца группа являлась однородной, поскольку среднегрупповые значения показателей ВСР находились в одинаковом диапазоне.

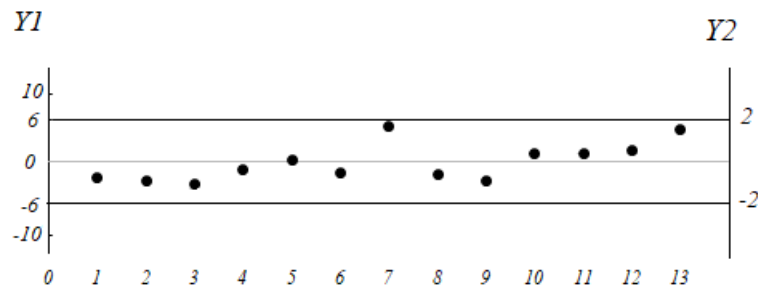
На фоне высокой ВСР ( $MxDMn$ ,  $SDNN$ ,  $CV$ ) разброс значений, характеризующих парасимпатические и симпатические модулирующие влияния свидетельствовал об одновременной высокой активности как парасимпатического (отраженного в значениях  $RMSSD$ ,  $rNN50$ ), так и симпатического (отраженного в значениях ЧСС,  $LF$ ,  $LF/HF$ ) отделов ВНС, что обуславливало высокий энергетический ресурс организма в целом.

При этом нейрогуморальный компонент (отраженный в значениях  $VLF$ ) регуляторного механизма был неактивен. Соответственно, можно говорить о том, что вегетативный баланс у добровольцев в экспериментальной выборке определялся в основном парасимпатическими модулирующими влияниями (таблица 13).

Таблица 13 – Значения показателей ВСР у добровольцев до СИ

Показатели ВСР	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
ЧСС (уд/мин)	81,0	69,0	88,0
МхDMn (мс)	443,0	280,0	520,0
RMSSD (мс)	57,5	38,0	63,9
pNN50 (%)	21,5	9,9	26,4
SDNN (мс)	80,0	66,0	94,0
CV (%)	9,8	8,6	10,9
Mo (мс)	755,0	678,0	910,0
Amo (%)	38,5	30,1	48,2
SI (y.e.)	62,0	38,0	119,0
HF (%)	26,6	20,1	31,7
LF (%)	51,9	48,0	57,3
VLF (%)	21,3	7,6	31,5
LF/HF (y.e.)	3,9	3,4	4,4
IC (y.e.)	5,4	4,4	7,8
ПАРС (баллы)	6,0	5,0	6,0

Все вышесказанное демонстрирует доминирующее парасимпатическое влияние на ритм сердца в анализируемой выборке добровольцев [102, 284, 298] и идентичные физиологические процессы в системе вегетативной регуляции кровообращения, поскольку совокупность анализируемых параметров, характеризующих ее, и проанализированная методом главных компонент, находилась в пределах  $\pm 2\delta$  (рисунок 71).



*Y1 – первая главная компонента  
Y2 – стандартное отклонение первой главной компоненты  
X – номера добровольцев*

Рисунок 71 – Совокупность параметров variability сердечного ритма добровольцев в эксперименте СИ

Нами оценивалось суммарное за 5 суток влияние иммерсионного воздействия на регуляторные процессы. Поэтому в представленном исследовании проанализированы данные, полученные только до и после СИ.

При оценке динамики среднегрупповых значений показателей, характеризующих модулирующее влияние симпатического отдела ВНС (SI) и парасимпатического отдела ВНС (рNN50) после иммерсионного воздействия, было отмечено усиление симпатических модулирующих влияний. Однако показатели, характеризующие отдельные аспекты регуляторного механизма, не менялись.

Спектральные характеристики ВСР (HF, LF, VLF), отражающие соответствующие процессы в надсегментарных нервных центрах после иммерсии, также имели недостоверные изменения. В то же время IC – показатель, отражающий соотношение центрального и автономного уровней вегетативной регуляции после иммерсии, изменился.

Активность центрального звена вегетативных регуляторных механизмов кровообращения (находящегося в надсегментарных отделах ЦНС), который, по-видимому, поддерживал адаптационные процессы в ходе СИ, свидетельствует, в первую очередь, об активации нервного регуляторного контура, который и определял вегетативный баланс и соотношение симпатических и парасимпатических модулирующих влияний при иммерсионном воздействии.

Системный гомеостаз при этом не изменяется, что характеризуется стабильностью параметров ЧСС как интегрального физиологического показателя большинства стресс-лимитирующих систем организма, в том числе системы регуляции кровообращения (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели ВСР до и после иммерсионного воздействия

Показатели	До иммерсии (М)	После иммерсии (М)
рNN50 (%)	23,97	15,19*
SI (y.e.)	117,03	183,07*
HF (%)	28,30	24,58
LF (%)	55,25	53,88
VLF (%)	19,12	21,53
HF/LF(y.e.)	3,60	3,92
IC (y.e.)	5,42	11,16*
ЧСС уд/мин	76,30	84,92

Примечание: \* достоверное изменения показателя после иммерсионного воздействия ( $p < 0,05$ ).

Проблемой сверхмалых выборок является, с одной стороны, значительный разброс средних значений, а с другой стороны, если экспериментальная выборка однородна по анализируемым показателям (включая пол, возраст, антропометрические данные), поскольку она была сформирована в результате «жесткого» отбора добровольцев – сложность оценки изменений физиологических показателей в ходе экспериментального воздействия, поскольку очень часто анализируемые показатели до и после экспериментального воздействия находятся в пределах физиологической нормы.



Понятие «норма» в физиологии для большинства физиологических параметров, к которым, несомненно, относятся показатели, характеризующие регуляцию ССС, имеют широкую норму реакции и изменяются в широком диапазоне. Вместе с тем необходимо понимать, как изменяется активность системы внутри физиологических границ и насколько идентично или разнонаправленно реагируют отдельные индивидуумы на экспериментальное воздействие и являются ли эти различия достоверными.

Иными словами, важно определить, какие изменения происходят в ходе эксперимента и какие изменения внутри физиологической системы определяют стратегию приспособительных механизмов.

В этом случае математические алгоритмы анализа позволяют дать количественную оценку сходства или различия в физиологических процессах и идентифицировать их вектор.

Для решения этой задачи мы использовали математический алгоритм с использованием фрактальной размерности. После проведенного анализа общая выборка разделилась на три, каждая из которых достоверно от других отличалась реакцией на условия СИ (рисунок 72).

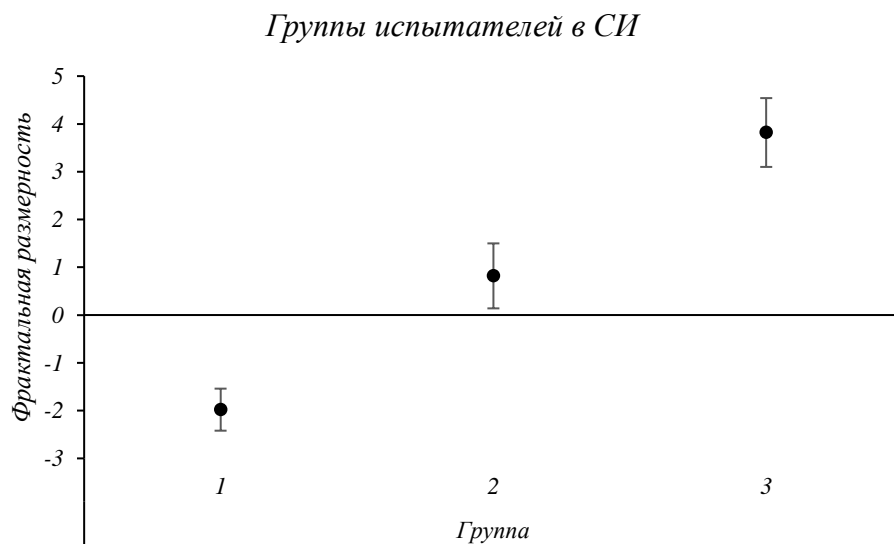


Рисунок 72 – Деление однородной экспериментальной группы мужчин-добровольцев по реакции на СИ

В терминах теории фрактального анализа пластичность физиологического процесса может быть охарактеризована мерой его сложности, который и подвергается количественной оценке.

В нашем исследовании степень напряжения регуляторных механизмов кровообращения мы оценивали на основании корреляционной энтропии, которая отражает нестационарность физиологических процессов и, как следствие, нарушения гомеостаза организма [428].

В выделенных нами группах как в фоновых исследованиях, так и после окончания СИ достоверно отличались ЧСС и LF/HF. Первый показатель характеризует текущее функциональное состояние ССС, поскольку является интегральным показателем суммарного регуляторного эффекта на ритм сердца. Второй в значительной степени характеризует симпато-вагальный баланс – сбалансированность парасимпатических и симпатических влияний на СА узел (рисунок 73).

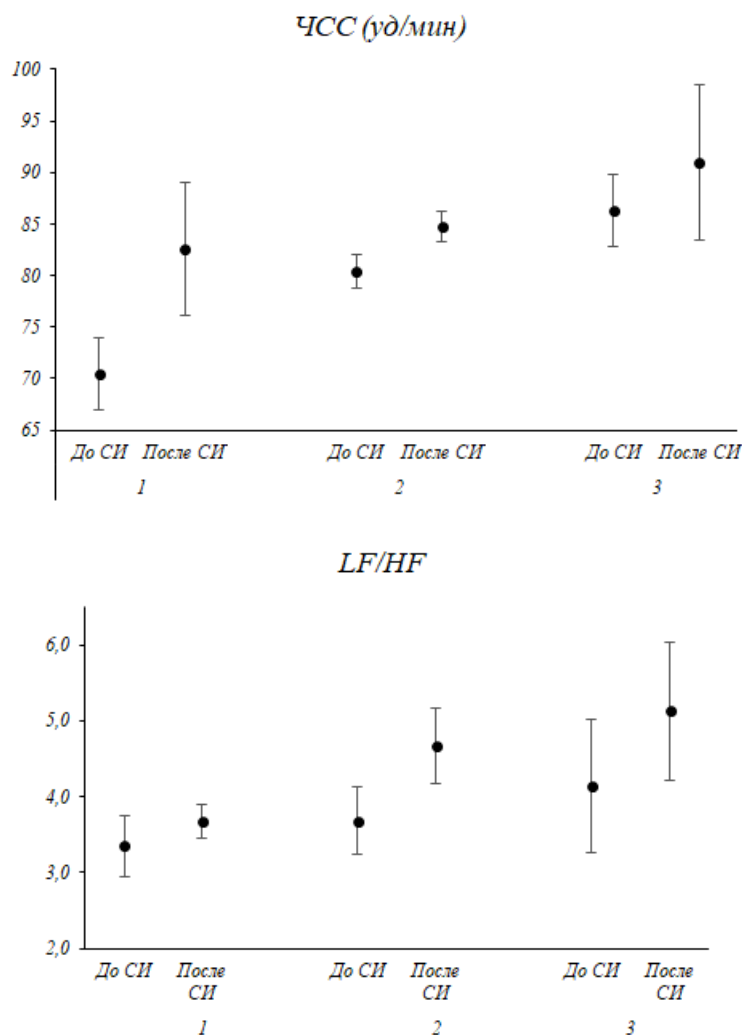


Рисунок 73 – ЧСС и LF/HF у мужчин до и после СИ

Идентифицированные группы отличались взаимодействием разных уровней в единой системе регуляторных влияний на систему кровообращения. В группе 1 вегетативный баланс (LF/HF) после СИ сохранялся на уровне, близком доэкспериментальному, но ЧСС увеличивалась на 12 уд/мин, несмотря на тот факт, что в фоновых исследованиях эти значения были самыми низкими по сравнению с двумя другими группами. Это свидетельствует об активности высших вегетативных центров и поддержании параметров ЧСС за счет центрального контура регуляции.

Во 2-й и 3-й группах уровень ЧСС оставался стабильным в сравнении фоновых и послеэкспериментальных исследований за счет одновременной активации симпатических и парасимпатических влияний на уровне СА узла за счет автономного контура регуляции.

Таким образом, использованный математический алгоритм анализа физиологических процессов позволил более дифференцированно описать регуляторные процессы при экспериментальном воздействии в рамках границ физиологической нормы, внутри которых изменения могут быть разнонаправленными, но, в конечном итоге, обеспечивающими стабильность функционирования живой системы.

Эффективность такого подхода определяется тем, что дает воспроизводимые результаты анализа и позволяет описывать изменения в нелинейных динамических системах, к которым относится ВСР.

Кроме этого, важным результатом проведенного анализа является выдвинутое предположение о том, что регуляция на системном уровне представляет собой фрактальные взаимодействия, поскольку ее базисом является гетерохронная передача биологической информации между разными иерархически организованными структурами. Это подтверждает сформулированные в предыдущих разделах тезисы о пространственно-временных взаимоотношениях в механизмах регуляции кровообращения.

### **3.4.3 Эксперимент с женской «сухой» иммерсией**

Несмотря на признание важности половых различий для исследования биологических процессов в ССС, в космической медицине имеются значительные пробелы в знаниях об эффектах воздействия факторов КП на женский организм из-за общей направленности внимания исследователей на организм мужской. Это во многом определяется тем фактом, что большинство космонавтов по-прежнему мужчины [34].

Несомненно, что факторы риска сердечно-сосудистых событий имеют разное влияние на представителей обоих полов. Гормональные особенности женского организма являются уникальным фактором в развитии дисфункции ССС.

С одной стороны, женские половые гормоны обеспечивают защиту ССС от повреждающих воздействий [630], усиливают механизмы расширения сосудов и регуляцию барорефлексов [235].

Кроме того, некоторые исследования свидетельствуют о более выраженном тоне блуждающего нерва у женщин по сравнению с мужчинами и, следовательно, о снижении симпатической активности и усиленном симпатическом торможении у них [254, 399].

Наконец, реакция на стрессорные стимулы у женщин также может быть снижена по сравнению с мужчинами, поскольку нейроны, продуцирующие окситоцин, активны во время стрессовых событий и, по-видимому, обладают кардиопротекторным эффектом [158, 344].

С другой стороны, женщины более восприимчивы к факторам сердечно-сосудистого риска, чем мужчины, даже в более молодом возрасте. А с возрастом это влияние усиливается [30, 391].

Симпатическая ветвь ВНС является основным регулятором скорости метаболизма в покое и термогенеза в ответ на физиологические и экологические стимулы, следовательно, контролируя ежедневный расход энергии. Активация симпатических нервов, иннервирующих внутренние органы, вызывает острые катаболические реакции (гликогенолиз и липолиз). В то время как острая симпатическая активация может потребоваться для удовлетворения требований метаболических процессов при определенных обстоятельствах, устойчивая (хроническая) симпатическая активация связана с повышенным риском гипертензии и кардиометаболических нарушений [320].

Симпатическая активация влияет на гемодинамический баланс, регулируя среднее АД, наряду с сердечным выбросом и ОПСС, прямо и косвенно. Нервно-гемодинамический баланс варьирует в зависимости от пола и возраста.

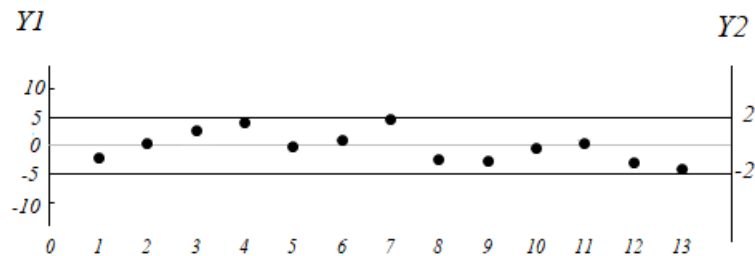
В то время как взаимосвязь между симпатической активацией и АД у молодых людей не имеет четкой связи, с увеличением возраста симпатическая активация напрямую влияет на АД, при этом, более явно у женщин, чем у мужчин [379].

Вышесказанное также увеличивает сердечно-сосудистые риски, в большей степени у женщин, чем у мужчин. Применительно к проблемам космической биологии и медицины актуальными исследованиями в этом направлении являются исследования, выполненные в условиях СИ.

До настоящего времени все исследования в экспериментах с СИ проводились с участием мужчин-добровольцев. Однако на сегодняшний день все больше женщин принимают участие в КП, поэтому актуальной задачей является проведение аналоговых экспериментов с участием добровольцев женского пола. Это необходимо для формирования четких представлений о значении женской гормональной системы для процессов адаптации, корректной интерпретации экспериментальных данных и разработки мер профилактики развития неблагоприятных изменений в экстремальных условиях.

В этом разделе впервые представлены результаты исследования адаптационных изменений регуляторных механизмов ССС у 13-ти женщин (возраст –  $29,0 \pm 1,0$  год) при воспроизведении эффектов микрогравитации в условиях 5-суточной СИ.

При анализе данных ВСП с использованием метода главных компонент было обнаружено, что разброс параметров, отражающих парасимпатическую и симпатическую активность, находится в диапазоне  $\pm 2\delta$  (рисунок 74). Это указывало на идентичность физиологических процессов в системе вегетативной регуляции ВСП в этой выборке.



*Y1 – первая главная компонента*  
*Y2 – стандартное отклонение первой главной компоненты*  
*X – номера добровольцев*

Рисунок 74 – Совокупность параметров ВСП женщин-добровольцев в эксперименте СИ

Для классификации в соответствии с преобладающими вегетативными модулирующими влияниями – парасимпатическими или симпатическими – были проанализированы значения показателей SDNN (мс), рNN50 (%), HF (%) и показателя активности регуляторных систем (ПАРС, баллы) (таблица 15).

- SDNN – показатель общей variability сердечного ритма (суммарный эффект регуляции);
- рNN50 отражает степень преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим;
- HF отражает активность блуждающего нерва;
- ПАРС – интегральный показатель напряжения регуляторных систем, критерий успешности адаптации.

Таблица 15 – Значения показателей ВСП у женщин-добровольцев до СИ

Показатели ВСП	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль
HF (%)	57,45	43,2	66,2
SDNN (мс)	54,1	44,8	67,2
рNN50 (%)	44,8	21,7	61,4
ПАРС, баллы	5,0	4,0	6,0

Анализ таблицы показывает, что у всех участниц, согласно данным фонового исследования, преобладали парасимпатические влияния, что соотносится с физиологической характеристикой вегетативных регуляторных процессов как в мужском, так и в женском организме в этой возрастной группе [102, 284, 298].

Для визуализации динамики изменения параметров ВСР и повышения интерпретируемости полученных данных нами был использован факторный анализ. Это позволило проанализировать поэтапные изменения приспособительных реакций всей системы вегетативной регуляции в условиях СИ.

Для факторного анализа были отобраны 9 показателей ВСР:

- отражающих сердечно-сосудистый гомеостаз (HR);
- общую ВСР (SDNN, CV, MxDMn, TP);
- активность различных регуляторных механизмов (AMo, pNN50, HF, LF).

Использовался метод варимакс-вращения. Выделенные факторы ортогональны, т. е. некоррелированы, и предположительно отражали «независимые» друг от друга регуляторные механизмы. Полученная картина факторных нагрузок свидетельствовала о наличии в данной выборке нескольких факторов, но один из них объяснял 61% общей дисперсии.

В этот фактор вошли спектральные показатели HF, LF и VLF ( $\text{мс}^2$ ), отражающие разные регуляторные компоненты системы вегетативной регуляции, что позволило интерпретировать его как фактор, описывающий вегетативный баланс, поскольку вошедшие показатели отражали парасимпатические модулирующие влияния (HF), активность вазомоторного центра, барорецепторный рефлекс и преимущественно симпатические модулирующие ВНС (LF), а также активность и модулирующие влияния надсегментарного уровня регуляции, процессов гормональной регуляции (VLF).

Как известно, ослабление вегетативной регуляции и подключение гуморальной регуляции, активируемой подкорковыми центрами, свидетельствует о недостаточности вегетативных механизмов регуляции и напряженности регуляторных механизмов.

При анализе динамики изменения этого фактора (рисунок 75) максимальная реакция была отмечена на 3-и сутки иммерсионного воздействия. Как видно из рисунка, именно 3-и сутки СИ характеризовались минимальным разбросом совокупности параметров, характеризующих регуляторные процессы. Возможно, это свидетельствует о максимальной активации механизмов регуляции на этом этапе экспериментального воздействия.

После этого наблюдалась тенденция к восстановлению. Однако, на 2-е сутки после окончания эксперимента система вегетативной регуляции еще не вернулась к исходным значениям.

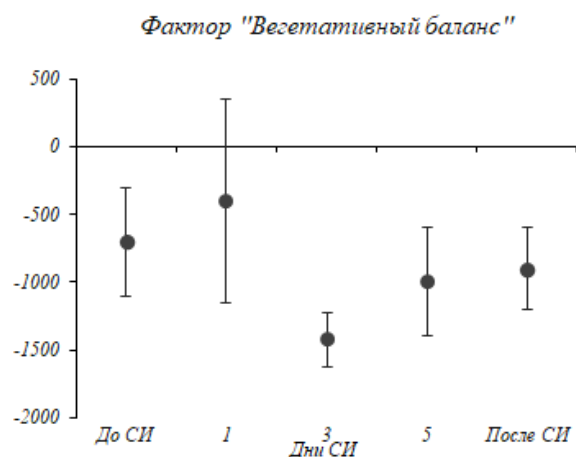


Рисунок 75 – Динамика изменения фактора, характеризующего вегетативный баланс у женщин в условиях СИ

Изменения спектральных показателей HF, LF и VLF ( $\text{мс}^2$ ) в ходе иммерсионного эксперимента свидетельствовали об уменьшении тормозных эффектов блуждающего нерва на SA-узел (рисунок 76). Эти данные совпадают с литературными данными, в которых сообщается об усилении симпатических модулирующих влияний в условиях СИ [50, 366, 584].

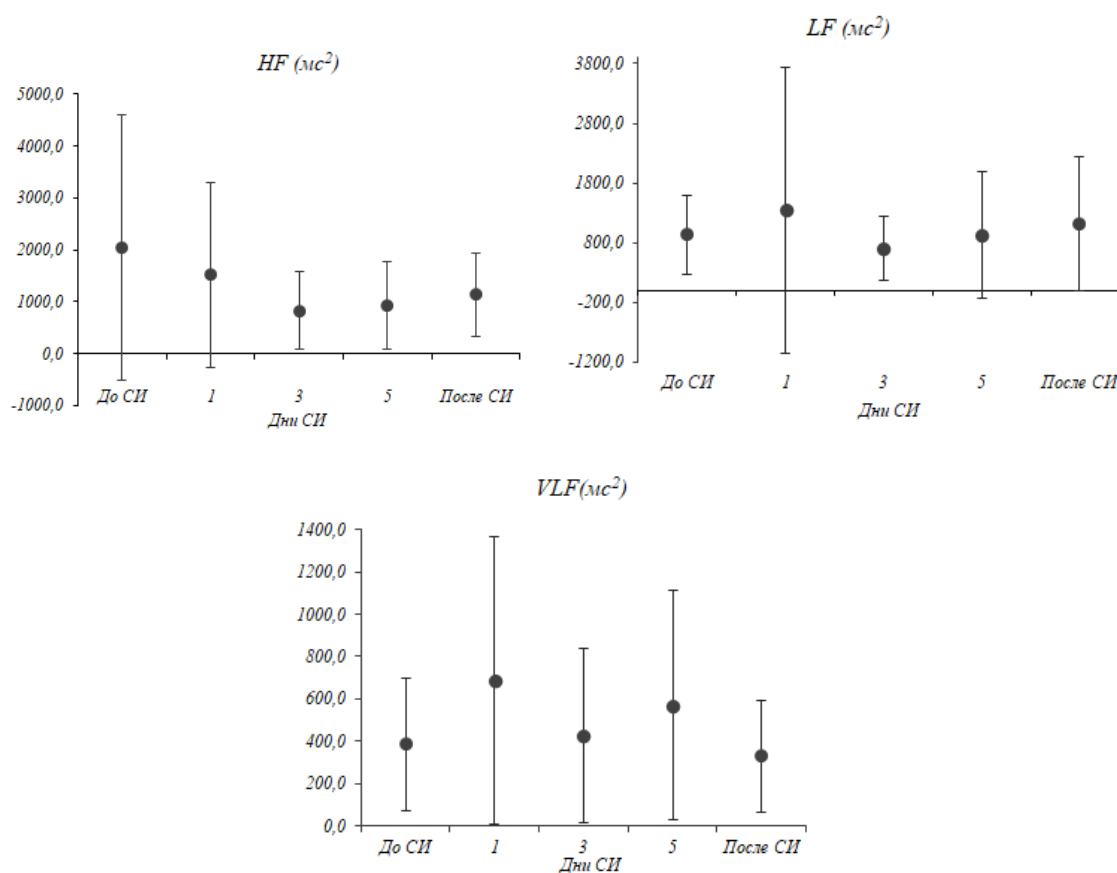


Рисунок 76 – Динамика изменения спектральных показателей ВСП показателей у женщин в ходе СИ

Таким образом, в этом разделе были описаны данные, которые впервые продемонстрировали динамику адапционных процессов системы вегетативной регуляции в условиях СИ у женщин. Показано, что на начальном этапе иммерсионное воздействие вызвало острую реакцию системы вегетативной регуляции в женском организме, что отразилось в изменении интегральных характеристик ее показателей. В дальнейшем эти процессы стабилизировались. Факторный анализ параметров ВСР женского организма, полученных в ходе исследования, позволил выявить наиболее значимый фактор, изменения которого, а также изменение показателей, вошедших в него, свидетельствовали об уменьшении парасимпатических эффектов на СА узел, наиболее выраженных на 3-и сутки СИ.

После завершения эксперимента на вторые сутки после окончания воздействия интегральный сердечно-сосудистый гомеостаз все еще не достиг исходного (фонового) уровня.

#### **3.4.4 Половые особенности регуляторных механизмов в условиях «сухой» иммерсии**

Полученные нами данные в женской СИ, описанные в предыдущем разделе, являются уникальными, поэтому нашим следующим шагом явилось сравнение адапционных реакций ССС в 5-суточной СИ у мужчин и женщин. Эти реакции были проанализированы нами на основе динамики показателей ВСР и ДК ЭКГ (рисунок 77).

Аналитические подходы общей теории сложных систем с расчетом производных совокупности показателей позволили осуществить комплексную оценку приспособительных реакций ССС мужчин и женщин на воздействие СИ и сравнить эти реакции в единой системе координат. Для этого использовалась совокупность параметров ВСР, отражающих вегетативную регуляцию кровообращения, и параметров ДК ЭКГ, характеризующих биоэлектрические и энерго-метаболические процессы в миокарде.

Найденные производные отражали чувствительность и устойчивость анализируемых систем на каждом этапе иммерсионного воздействия.

Поскольку в иммерсионных экспериментах ни с участием женщин, ни с участием мужчин не проводилось никаких профилактических мероприятий, направленных на противодействие экспериментальному иммерсионному воздействию, мы имели возможность оценить различия гомеостатических реакций мужского и женского организмов, во многом определяемые генетическим полом добровольцев.

Циклограммы экспериментов СИ с участием мужчин и женщин полностью совпадали. Исследования проводились в аналогичные сроки.

Тип регуляции в обеих анализируемых выборках, определенных по генетическому полу, как было показано в предыдущих разделах, касающихся результатов в СИ с участием мужчин и



женщин, определялся преобладанием парасимпатических модулирующих влияний. Это делало полностью сопоставимыми результаты их сравнения, поскольку именно пол, а не регуляторные процессы ВНС определили стратегии адаптации этих групп к СИ.

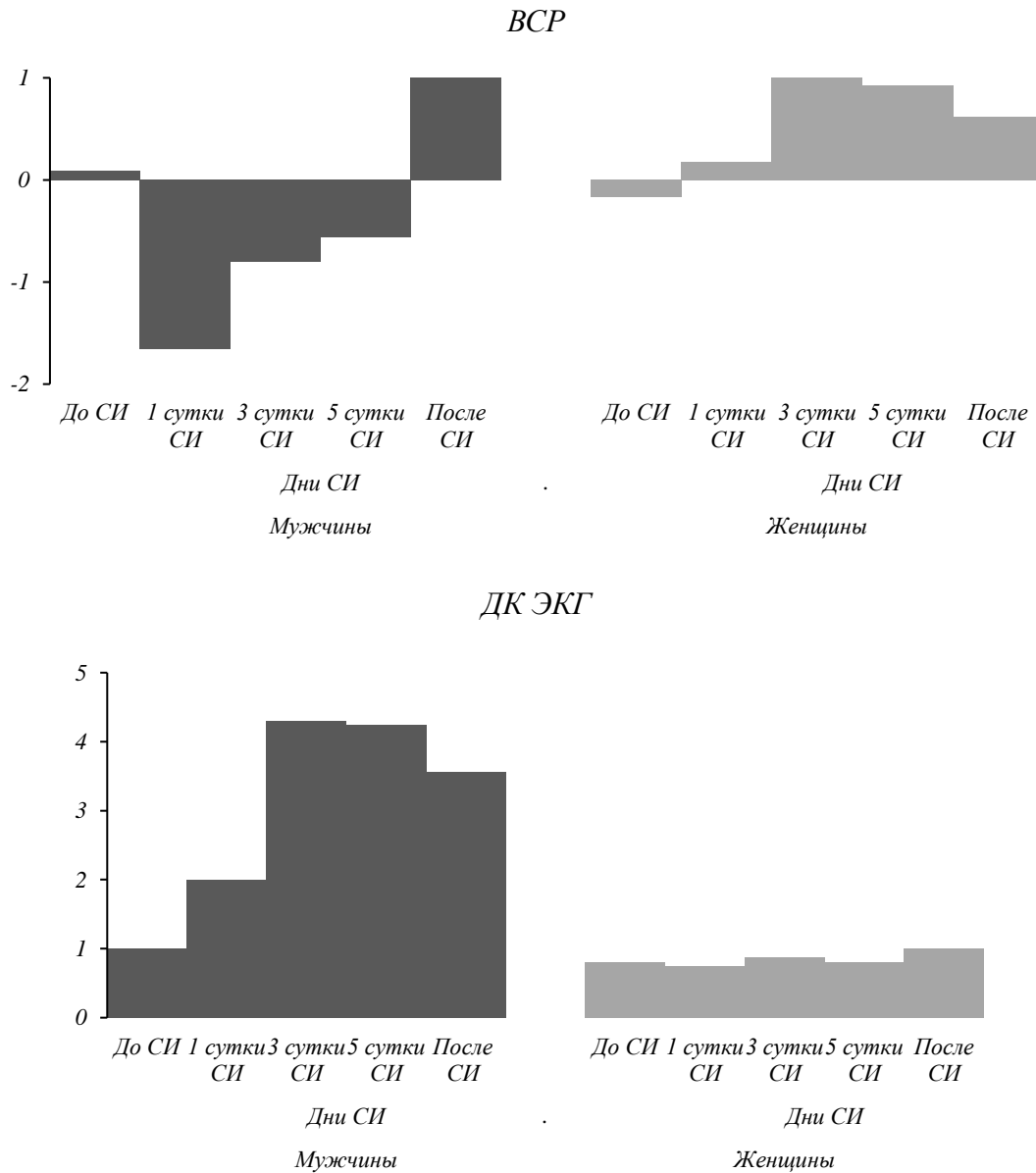


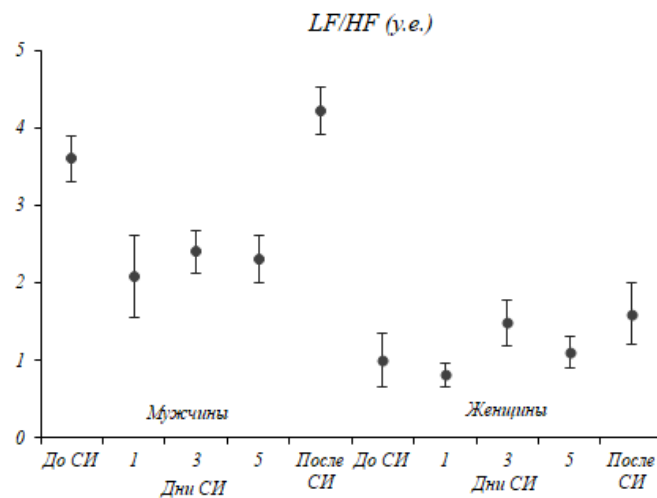
Рисунок 77 – Динамика интегративных изменений ВСР (верхний график) и ДК ЭКГ (нижний график) отражающая чувствительность регуляторных механизмов и биоэлектрических процессов в миокарде условиях СИ

Полученные результаты свидетельствовали о более стабильной реакции женского организма на воздействие СИ, характеризующей как регуляторные механизмы (ВСР), так и биоэлектрические процессы в сердечной мышце (ДК ЭКГ).

Динамика отдельных показателей ВСП и ДК ЭКГ, которые вошли в классификационные функции и которые, в значительной степени, характеризовали механизмы регуляции и биоэлектрические процессы в миокарде во время СИ подтвердила половые различия в адаптивных реакциях к СИ (рисунки 78 и 79):

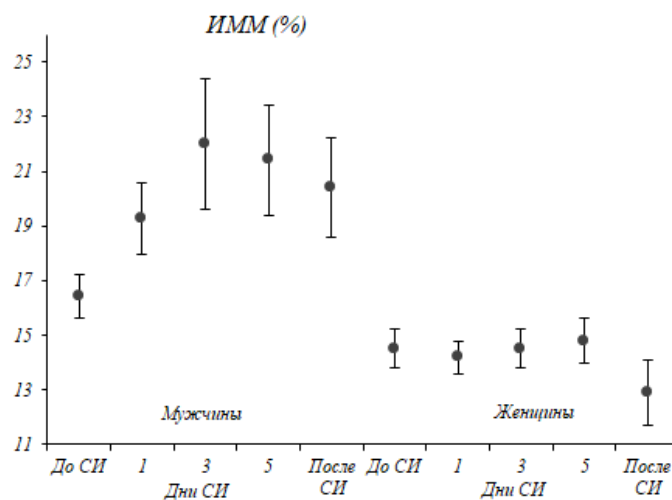
– LF/HF (у.е.) – отношение мощности LF к мощности HF, характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний и относительную активность подкоркового симпатического центра;

– ИММ (%) – индекс микроальтернаций миокарда, отражает изменения в миокарде на метаболическом уровне.



Слева – мужчины, справа – женщины

Рисунок 78 – Динамика изменений LF/HF в условиях СИ



Слева – мужчины, справа – женщины

Рисунок 79 – Динамика изменений индекса «Миокард» в условиях СИ

Как известно, спектральная плотность мощности ВСР у женщин характеризуется значительно меньшей общей мощностью (TP), которая содержит значительно больше высокочастотной (HF) и меньше низкочастотной (LF) мощности. Это отражается в более низком соотношении LF/HF [399].

Установлено, что у мужчин и женщин разные электрические свойства сердца. У женщин более длинные интервалы QT и при этом более низкая частота фибрилляции предсердий [251]. Андрогенные стероиды, как показывают исследования, негативно влияют на фиброзную структуру сердца, что может привести к снижению характеристик расслабления желудочков. Кроме того, тестостерон увеличивает высвобождение  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных запасов и трансмембранный приток в изолированные сердечные кардиомиоциты, тем самым уменьшая расслабление желудочков. Это также приводит к снижению диастолической функции [398].

Вышесказанное может быть связано с половыми различиями в вегетативном контроле сердца, поскольку женщины демонстрируют более сильную парасимпатическую модуляцию сердечно-сосудистой деятельности по сравнению с мужчинами. Это обеспечивает потенциальный механизм, лежащий в основе реакций половой адаптации [399]. Кроме того, высокая активность блуждающего нерва считается кардиопротекторной [370].

Причины различий в гомеостатических реакциях во время СИ могут также отражать влияние половых гормонов, которое зависит от изучаемых условий. Этот процесс опосредован миндалиной, на поверхности которой находится значительное количество рецепторов для половых гормонов [393, 416, 616].

Таким образом, процессы гомеостаза ССС, отражающиеся в механизмах вегетативной регуляции и энерго-метаболических процессах в сердце, у женщин более стабильны и менее изменчивы, чем у мужчин. Уровень и вариативность сердечно-сосудистых реакций, обусловленные генетическим полом, возможно, имеют, определяющее значение для адаптационной стратегии к экстремальным факторам воздействия этой системы организма.

Впервые проведенное сравнение реакций ССС в условиях СИ в зависимости от биологического пола является лишь первым шагом к пониманию потенциальных механизмов, определяющих основные половые различия в процессах адаптации мужчин и женщин к этому эффекту. Несмотря на имеющиеся данные о влиянии невесомости на ССС, полученные в реальных КП (доступ, к которым крайне ограничен и очень затратен в финансовом отношении), проведение подобных исследований в аналоговых наземных экспериментах позволяет участвовать в них более широкому кругу исследователей. Кроме того, в земных аналогах у исследователей есть возможность использовать экспериментальные подходы, недоступные для реализации на орбитальных станциях. Сравнение полученных нами данных с данными реального КП является следующим шагом в наших исследованиях. Важным ограничивающим фактором

описанного в этом разделе исследования является недостаточность анализируемой выборки. Это не позволяет проецировать полученные результаты на популяционный уровень. Однако эти данные могут быть первым шагом для разработки профилактических мероприятий в КП и планирования деятельности космонавтов в зависимости от их биологического пола.

Поскольку в дальнейшем количество женщин, которые смогут принять участие в КП, скорее всего, будет увеличиваться, уже сейчас актуальным является вопрос о проведении экспериментов по моделированию влияния эффектов невесомости на женский организм, что связано с особенностями адаптационных реакций к экстремальным воздействиями, обусловленными генетическим полом.

### **3.5 Протеомно-функциональные корреляты в сердечно-сосудистой системе человека в наземных экспериментах, моделирующих эффекты космического полета**

#### **3.5.1 Связь компонента внеклеточного матрикса (коллагена COL6A1) с механизмами вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в моделируемых условиях длительной изоляции**

Исследования с участием здорового человека в гермообъектах объектов дают возможность изучить постоянные компоненты протеомного профиля, а также их изменения, сопровождающие различные физиологические процессы, поскольку экспериментальные условия являются унифицированными в результате создания и поддержания постоянных условий окружающей среды. Это дает возможность для изучения влияния фактора ограничения пространства изолированно от других факторов КП [281].

Изучение изменения протеома крови и мочи в условиях длительной изоляции [71, 107, 109] и других наземных исследованиях [509] позволяет приблизиться к пониманию фундаментальных механизмов, происходящих на уровне регуляторных процессов, в модельных экспериментах, воспроизводящих отдельные эффекты КП на организм человека.

Исследования были проведены с участием 6 добровольцев (3 мужчины и 3 женщины), находившихся в условиях 120-суточной изоляции (возраст –  $35,4 \pm 3,2$  года). В отличие от предыдущих исследований, проводившихся с ограничением отбора добровольцев по половому признаку (в 520-суточной изоляции в эксперименте участвовали только мужчины), в 120-суточном изоляционном эксперименте принимали участие как мужчины, так и женщины.

Тем не менее по физиологическим особенностям вегетативной регуляции ритма сердца группа являлась однородной с идентичными физиологическими процессами в системе вегетативной регуляции кровообращения, так как совокупность анализируемых параметров,

характеризующих ее, и проанализированная методом главных компонент, находилась в пределах  $\pm 2\delta$  (рисунок 80). Это позволило рассматривать выборку, не учитывая половые и антропометрические различия.

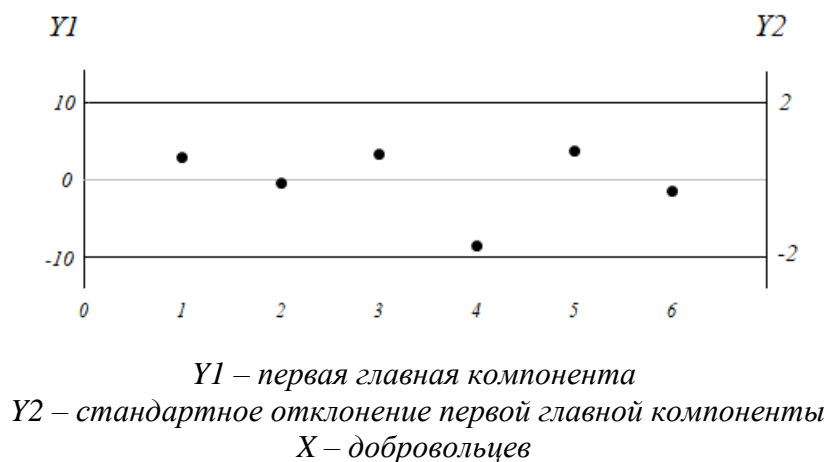


Рисунок 80 – Совокупность параметров variability сердечного ритма добровольцев в изоляционном эксперименте

Сбор биологических образцов мочи был проведен до и на первые сутки после изоляции. Хромато-масс-спектрометрический анализ позволил идентифицировать в собранных образцах 207 различных белков.

Из общей совокупности белков представленность 34 протеинов статистически значимо изменилась ( $p < 0,01$ ) после окончания изоляции по сравнению с данными фоновых исследований. Шесть белков из выявленной совокупности принадлежали к коллагенам разных типов: *COL1A1*; *COL1A2*; *COL6A1*; *COL6A3*; *COL15A1*; *COL18A1* (таблица 16).

Коллаген – основной фибриллярный белок межклеточного матрикса, выполняющий в организме множество ролей, в том числе и информационную [287, 311, 418, 422]. Составляя 25% – 33% (~6 % от массы тела) от общего содержания белка в организме человека, 28 типов коллагена, известных в настоящее время, отличаются друг от друга функциями и строением пептидных цепей [409, 418, 468]. Некоторые патологические состояния, связанные с процессами эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции тканей, адгезии, обуславливаются контролем синтеза и деградации коллагена [174]. Диспластические изменения в ССС определяются полиморфизмом матриксных металлопротеиназ (ММП), поскольку в норме деградация коллагеновых волокон связана с их активностью [353].

В СА узле присутствует значительное количество коллагена (коллаген I типа – более 50%, коллагены III и V типа – 10% – 45% и 5% соответственно) [194]. При этом с возрастом его содержание в сердце увеличивается. Это увеличение стабилизируется к 40 годам. Уменьшение его содержания может приводить к уменьшению сердечного ритма [491]. *COL1A1* связан с

состоянием эластичности сосудистой стенки. И потенциально может играть роль в регуляции артериального кровообращения [203].

Таблица 16 – Представленность различных типов коллагена в биологических образцах мочи добровольцев

Испытатель	До/после изоляции	<i>COL1A1</i>	<i>COL1A2</i>	<i>COL6A1</i>	<i>COL6A3</i>	<i>COL15A1</i>	<i>COL18A1</i>
1	До		19,33283	22,62435		21,43339	18,65319
1	До	17,08856		22,58697		21,06474	18,93988
1	До	17,60096		22,59764		21,58665	18,43766
1	После			23,10279	18,86544	21,27714	
1	После			23,07581	18,62271	21,57612	
1	После			23,26213		21,7388	
2	До		18,71337	21,72571		21,84904	19,34618
2	До			21,99106		21,53668	
2	До			21,36602	18,76393	21,62453	17,84003
2	После			21,62033		21,52869	18,12495
2	После			21,63205		21,52114	
2	После			21,65901		21,67663	
3	До			22,57662		21,68838	19,75034
3	До			22,44392		21,73219	19,26977
3	До			22,60553		21,71486	19,11992
3	После			21,17779	18,4525	21,37061	
3	После			21,29143	18,5912	21,29653	19,00725
3	После			21,45347		21,38321	19,33457
4	До		20,03147	21,1657	18,56607	20,194	17,09424
4	До		20,05815	21,0711		19,96183	18,31858
4	До		20,26453	20,99921	18,54329	20,16754	
4	После			20,18168		20,26511	
4	После			19,86216		19,73394	
4	После			19,81363		20,14954	
5	До	16,44787	18,94921	22,60175		22,42987	19,17087
5	До	17,36307	19,04156	22,64544		22,46926	19,0044
5	До	17,27522		22,61074		22,68596	18,84757
5	После	16,66192	19,26164	22,57085		22,29095	18,84962
5	После	16,79246	19,13207	22,49319	18,1323	22,11165	19,12293
5	После	17,20629		22,45694	17,96212	22,43578	18,96981
6	До			20,88956		20,19701	19,40717
6	До		19,07389	20,90698		20,13784	18,70884
6	До		19,36331	20,78141		20,03174	18,42095
6	После	18,02025	19,90409	22,72307	18,28446	22,12152	19,22147
6	После	17,83022	20,75768	22,71458	18,40191	22,3796	18,62185
6	После	17,96528	19,74896	22,68267	18,34953	22,30825	17,91514

Как видно из таблицы, из общего количества представленных коллагенов только два (*COL6A1* и *COL15A1*) присутствовали в биологических образцах всех добровольцев до и после изоляции.

Поскольку ВСП отражает сложные взаимоотношения в сердечно-сосудистой системе и их модулирующее влияние на вегетативную регуляцию и вегетативный гомеостаз системы кровообращения [595], мы исследовали изменения постоянных белков в 120-суточной изоляции, в частности, для уточнения возможного участия коллагенов разных типов в механизмах вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы.

Проведенный корреляционный анализ между относительными уровнями *COL6A1* и *COL15A1* в биологических образцах, собранных до и после 120-суточной изоляции, и параметрами, отражающими вегетативную регуляцию кровообращения на основе показателей ВСП, показал, что количество корреляций *COL6A1* и *COL15A1* с показателями ВСП оказалось недостаточным. Корреляционные связи одного и того же белка до и после 120-суточной изоляции были обнаружены не с одним и тем же показателем ВСП, а с разными (таблица 17).

Корреляционные взаимоотношения могут отражать организацию ответов, регуляторных контуров физиологических систем организма, возникающих при адаптации к измененным условиям. Это дает основание рассматривать их как проявления взаимодействия, в том числе нервного и метаболического регуляторных контуров системы кровообращения.

Таблица 17 – Количество корреляций *COL6A1* и *COL15A1* с показателями ВСП до и после изоляции

Тип коллагена	До изоляции	После изоляции
<i>COL6A1</i>	VLF (%) 0,99 IC (y.e.) 0,99 VLF/HF+LF (y.e.) 0,99	pNN50 (%) -0,88
<i>COL15A1</i>	HF (%) -0,88 IC (y.e.) 0,90 VLF (%) 0,88 VLF/HF+LF (y.e.) 0,87	HF (мс <sup>2</sup> ) -0,82

Как видно из таблицы, оба белка до изоляции имели корреляционные связи с показателем ВСП, характеризующим преобладание центрального регуляторного контура на сердечный ритм (IC). Корреляционная связь между белками и IC была высокой для *COL6A1* и IC, ее значения составили 0,99, для *COL15A1* и IC они составили 0,90. После пребывания в изоляции *COL6A1* имел отрицательную корреляционную связь с pNN50 (-0,88), а *COL15A1* с показателем спектра ВСП – HF (-0,82). Оба показателя характеризуют модулирующее парасимпатическое влияние на СА узел. Соответственно, отрицательная корреляционная связь в этом случае означала, что

появление *COL6A1* и *COL15A1* в моче является проявлением преобладания симпатических влияний.

ФС добровольцев-участников 120-суточной изоляции находилось в пределах нормы, за исключением отдельных случаев, связанных как с циклограммой эксперимента, так и с индивидуальными особенностями членов экипажа (возраст, пол, степень ответственности, положение в экипаже) (таблица 18).

Таблица 18 – Усредненные статистические значения показателей ВСР в 120-суточной изоляции

Показатель	Средние значения	Минимальные значения	Максимальные значения	Стандартное отклонение
ЧСС (уд/мин)	63,5	37,9	110,1	11,6
SDNN (мс)	67,0	17,9	172,9	27,8
pNN50 (%)	30,8	0,0	85,8	23,0
AMo (мс)	35,2	13,3	73,5	12,4
SI (y.e.)	71,0	7,4	406,1	64,8
TP (мс)	4500,9	301,4	25785,2	3676,6
HF (%)	37,4	4,0	80,7	19,1
LF (%)	37,4	12,3	91,5	14,2
VLF %)	25,2	1,5	71,0	13,5
IC (y.e.)	2,8	0,2	24,0	2,7
LF/HF (y.e.)	1,6	0,2	16,4	1,9
VLF/HF+LF (y.e.)	0,4	0,0	2,5	0,3
VLF/HF (y.e.)	1,1	0,0	10,5	1,2
VLF/LF (y.e.)	0,8	0,0	5,3	0,6
ПАРС (баллы)	5,1	1,0	10,0	2,2

Как видно из таблицы, в ходе изоляционного эксперимента у добровольцев отмечались отклонения по показателям ВСР, которые свидетельствовали о напряжении механизмов регуляции сердечного ритма и развитии у некоторых членов экипажа донозологических и преморбидных состояний, что проявлялось в снижении суммарной вариабельности (SDNN, TP), повышении ЧСС (HR), повышении активности симпатической (LF/HF) и центральной регуляции (VLF/HF+LF).

Вместе с этими проявлениями у некоторых членов экипажа встречались и отклонения показателей ВСР, свидетельствующие о существенном доминировании парасимпатической регуляции (снижение HR до 40 уд/мин, повышение суммарной вариабельности и мощности волн спектра в диапазоне HF).

Обращают на себя внимание высокие средние значения показателя ПАРС (5 баллов) и наличие его более высоких значений (до 10 баллов), что свидетельствовало о высокой активности регуляторных систем во время эксперимента.



Изменения ФР регуляторных механизмов системы кровообращения и степени сохранности вегетативного баланса в ходе 120-суточной изоляции происходили почти синхронно. Более подробное изучение активности различных уровней регуляции в условиях эксперимента четко выявило регуляторные механизмы, участвующие в поддержании функциональных резервов на высоком уровне в условиях длительной изоляции (рисунки 81–82).

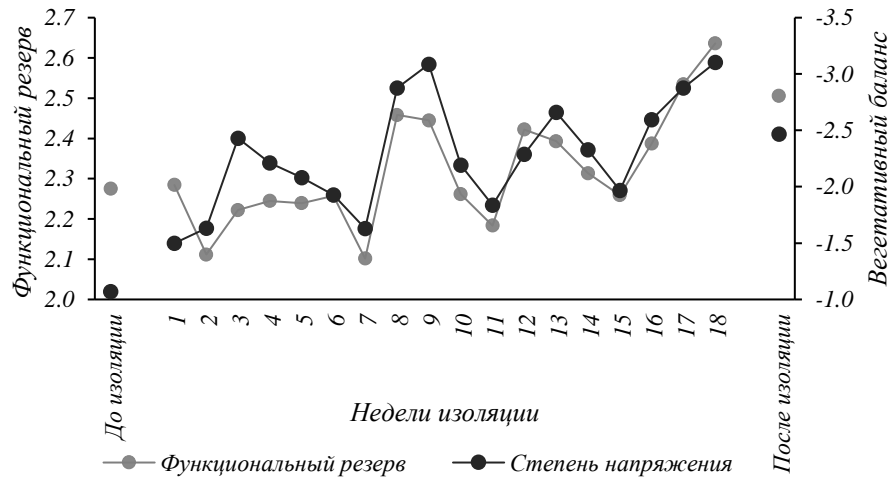


Рисунок 81 – Изменение функциональных резервов регуляторных механизмов системы кровообращения и вегетативного баланса в ходе 120-суточной изоляции

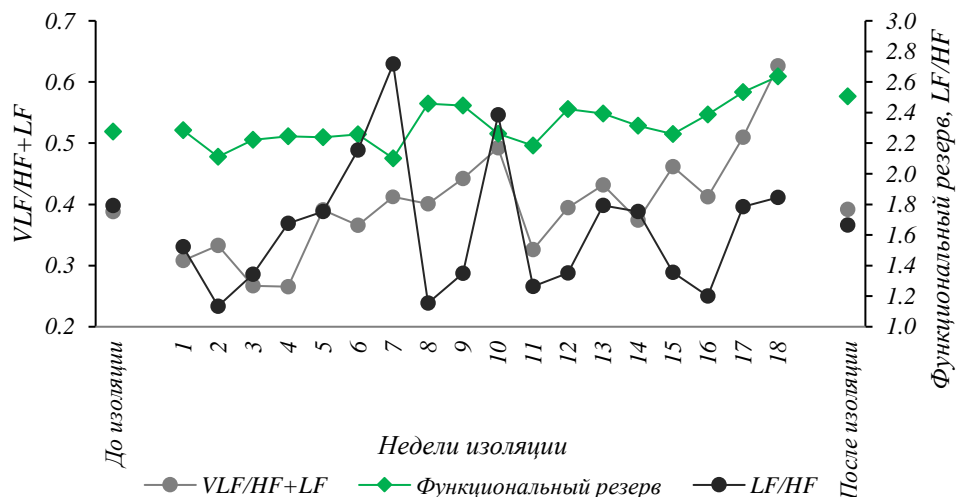


Рисунок 82 – Взаимоотношения симпатического (LF/HF) и центрального (VLF/HF+LF) уровней регуляции для поддержания функциональных резервов системы кровообращения в ходе 120-суточной изоляции

Как видно из рисунка, усиление центральной и нейрогуморальной регуляции (VLF) происходило с 5 недели до окончания эксперимента. Симпатическая регуляция (LF/HF) усиливалась на 6–7 и 10 неделях эксперимента, несколько меньше – на 13–14 неделях.

При этом усиление активности как центральных механизмов по сравнению с вегетативной регуляцией, так и активности симпатической нервной системы происходило раньше, чем наблюдалось снижение функциональных резервов (7, 10–11 и 15 недели).

Это позволило нам выделить этапы приспособления к изоляционным условиям:

- этап «срочной» адаптации со значительными колебаниями и функциональных резервов, и степени напряжения регуляторных механизмов (день 1–9);

- этап «неоптимальной устойчивой» адаптации, когда функциональные резервы стабильно сохранялись на высоком уровне с отдельными эпизодами их снижения, но за счет постепенного роста степени напряжения регуляторных механизмов (день 10–47);

- этап «оптимальной устойчивой» адаптации, когда функциональные резервы стабильно сохранялись на высоком уровне, а степень напряжения регуляторных механизмов снижалась (день 48–96), за исключением периода работы части экипажа на лунной поверхности;

- этап напряжения адаптации, когда высокие функциональные резервы (день 97 – окончание эксперимента) и даже их рост в последнюю неделю обеспечивались активацией центральных, нейрогуморальных механизмов регуляции и симпатической нервной системы.

Наибольшим усилением симпатических модулирующих влияний характеризовался этап «неоптимальной устойчивой» адаптации (день 10–47), когда функциональные резервы ССС сохранялись за счет стабильного смещения вегетативного баланса во второй половине эксперимента в сторону симпатической активности и повышения СН, а также повышения роли нейрогуморальной компонента.

Несмотря на то, что полученных данных недостаточно, чтобы утверждать о влиянии коллагена на механизмы вегетативной регуляции, нами были выявлены корреляции между этими коллагенами и показателями ВСР, характеризующими снижение парасимпатической модуляции.

Являясь элементом для восприятия уровня гидродинамического сопротивления, коллаген, в первую очередь, *COL6A1* опосредованно через модуляцию биомеханических характеристик сосудов влияет на механизмы вегетативного контроля ССС. Это связано со способностью коллагена изменять структуру ВКМ как образования, способного к ремоделированию [526], и его биомеханические свойства [414]. Возможно, являясь одними из самых древних коллагенов [333], они модулируют функциональные характеристики сосудистой системы [339].

Этим объясняется повышение присутствия *COL6A1* и *COL15A1* в образцах мочи в изоляции на фоне усиления симпатических активирующих влияний. Выдвинутое предположение подтверждается полученными данными при сравнении списка представленных белков в моче

космонавтов, различающихся преобладающими модулирующими влияниями на ритм сердца, описанными ранее.

Участие коллагена в контроле функционального состояния ССС и ее регуляторных механизмов может быть опосредовано следующим:

1) Влиянием на сократительную способность миокардиальных волокон и их эластичность. ВКМ и его фибриллярные белки, одним из которых является *COL6A1*, обуславливают структурно-функциональное ремоделирование миокарда [381]. *COL6A1* – биомаркер дилатационной кардиомиопатии [650]. Помимо этого, описан кардиопротекторный эффект делеции *COL6A1* [438].

2) Участием в ремоделировании стенки сосуда. Показано, что целостность стенки сосуда поддерживается за счет сбалансированных процессов синтеза и деградации коллагена [444].

Общее периферическое сопротивление сосудов определяется эластичностью их стенок, каркас которых образует сложная сеть эластичных и растяжимых фибриллярных белков ВКМ, реагирующих на пульсирующий ток крови. Эта сеть модулирует передачу сигналов гладкомышечным клеткам кровеносных сосудов и, как следствие, их пролиферацию и дифференцировку [272], при этом участвуя в высвобождении, изолировании или депонировании факторов роста, тем самым обеспечивая ремоделирование сосудов [445].

Таким образом, постоянные компоненты протеома (*COL6A1* и *COL15A1*), обнаруженные в образцах мочи участников 120-суточной изоляции одной возрастной группы независимо от половых различий, а также независимо от уровня потребления соли и длительности воздействия, могут являться кандидатами в маркеры поддержания гомеостаза в условиях длительной изоляции.

Мы также предполагаем, что эти белки, представленные в том числе в структуре стенки кровеносных сосудов и сердечной мышце, могут служить биомаркерами вегетативного баланса в регуляторных механизмах системы кровообращения.

### **3.5.2 Отражение физиологической регуляции сердечного ритма в протеоме мочи**

Актуальность оценки молекулярных основ физиологических механизмов ритма сердца обусловлен их прогностическим значением в плане оценки уровня функционирования организма как отдельных индивидуумов, так и групп лиц, находящихся в экстремальных условиях.

Поскольку молекулярный уровень этого процесса является базовым для иерархически организованного комплекса надсистем, формирующих регуляторные контуры [58, 439, 553], протеомные исследования у молодых, практически здоровых лиц мужского пола с оптимальным

балансом вегетативных влияний являются уникальной моделью исследования сигнальных путей регуляции ВСР.

Кроме того, нам представлялось необходимым выяснить, каким образом вегетативная регуляция ритма сердца может находить свое отражение в протеомном составе биологических жидкостей организма.

Для этого были собраны биологические образцы мочи 13 молодых здоровых добровольцев (возраст –  $28 \pm 4,0$ ), которые подверглись хромато-масс-спектрометрическому анализу. В качестве биологических образцов мы выбрали мочу, вследствие ее наибольшей биодоступности для исследования. В этих образцах по номенклатуре UniProtKB было идентифицировано 256 различных белков.

Из этого списка белков путем корреляционного анализа с показателями ВСР было выявлено 9, отражавших, по нашему мнению, модулирующие регуляторные влияния на СА узел, поскольку были достоверно ( $p < 0,05$ ) связаны с показателями, характеризующими ритм сердца.

Положительно коррелировали с выявленными белками: RMSSD (показатель активности парасимпатического звена вегетативной регуляции) с коэффициентом корреляции 0,7 с серотрансферрином (*TF*). Мо (условный показатель активности симпатического звена регуляции) с секретлируемым трансмембранным белком 1 (*SECTM1*) с коэффициентом корреляции 0,7. АМо (имеющая такой же физиологический смысл как и Мо) с матрицей, связанной с ремоделированием белка 8 (*MXRA8*) с коэффициентом корреляции 0,7. LF/HF (соотношение, характеризующее вагосимпатический баланс) с молекулами клеточной адгезии 4 (*CADM4*) с коэффициентом корреляции 0,8. CV (показатель отражающий суммарный эффекта регуляции) с коэффициентом корреляции 0,7 с тирозинкиназным рецептором UFO (*AXL*). И, наконец, ПАРС (показатель активности регуляторных систем) коррелировал с иммуноглобулином тяжелым константным альфа 1 (*IGHA1*), галектин-3- связывающим белком (*LGALS3BP*), биотинидазой (*BTD*) с коэффициентами корреляции 0,8, 0,8 и 0,7 соответственно.

Отрицательно, с коэффициентом корреляции -0,7, коррелировали между собой СС1 (показатель, характеризующий преобладание автономного или центрального контура регуляции) и простатическая кислая фосфатаза (*ACPP*).

Анализ корреляционных связей, исходя из физиологического значения показателей ВСР, позволил разделить белки на две группы: белки, отражающие симпатические модулирующие влияния (*CADM4*, *MXRA8*, *IGHA1*, *LGALS3BP*, *BTD*) и белки, отражающие парасимпатические модулирующие влияния (*TF*, *SECTM1*, *AXL*, *ACPP*).

Уточнение физиологической роли упомянутых белков проводили путем ручной аннотации по открытым базам данных.

*CADM4*, как мембранный белок, участвует в формировании структур миокарда [643]. Участие молекул клеточной адгезии в органогенезе, а также в генезе аксонов, процессе миелинизации и формировании синапсов раскрывает значение *CADM4* в процессах проведения нервного импульса как стимуле сердечного сокращения [415].

*MXRA8* опосредованно связан с белками клеточной адгезии, участвуя в процессах нормальной проницаемости на тканевом уровне и, вероятно, таким образом принимая участие в регуляторных процессах системы кровообращения [640, 647].

*IGHA1* в качестве регуляторного белка влияет на жесткость и эластичность артерий, вен и сердечной мышцы, опосредуя особенности сердечного сокращения в соответствии с ригидностью сосудистой стенки и ее биомеханическими свойствами. Поскольку *IGHA1* ассоциирован с развитием атеросклероза, застойной сердечной недостаточности, гипертонии, церебральной ишемии, является маркером сердечно-сосудистых патологий [59, 221, 319].

*LGALS3BP* является маркером патологических субклеточных микровезикул [476]. Применительно к нашему исследованию этот белок отражает утрату сосудами эластичности, экспрессируясь в атеросклеротических бляшках, так как ухудшает их биомеханические характеристики, опосредованно влияя таким образом на модуляцию ритма сердца [332].

*BTB* модулирует обмен биотина в хеморецепторах артерий, обеспечивая физиологические процессы в CCC [176, 493, 503, 649].

*TF* участвует в онтогенетических процессах формирования CCC [230], отражает реологические свойства крови и патогенез в структурах сосудистой системы, связанные с повреждением эндотелия [89, 100].

*SECTM1* участвует в аутокринной и паракринной передаче сигналов [165, 357]. Активирует продукцию цитокинов [413] и, таким образом, опосредованно влияет на ритм сердца, поскольку цитокины способны стимулировать афферентные структуры блуждающего нерва и хеморецепторы блуждающего ганглия [277].

*AXL* контролирует большинство процессов в эндотелиальных клетках артерий [329, 373, 429] и гладкомышечных клетках вен [179]. Является маркером патологического ремоделирования миокарда [180, 214].

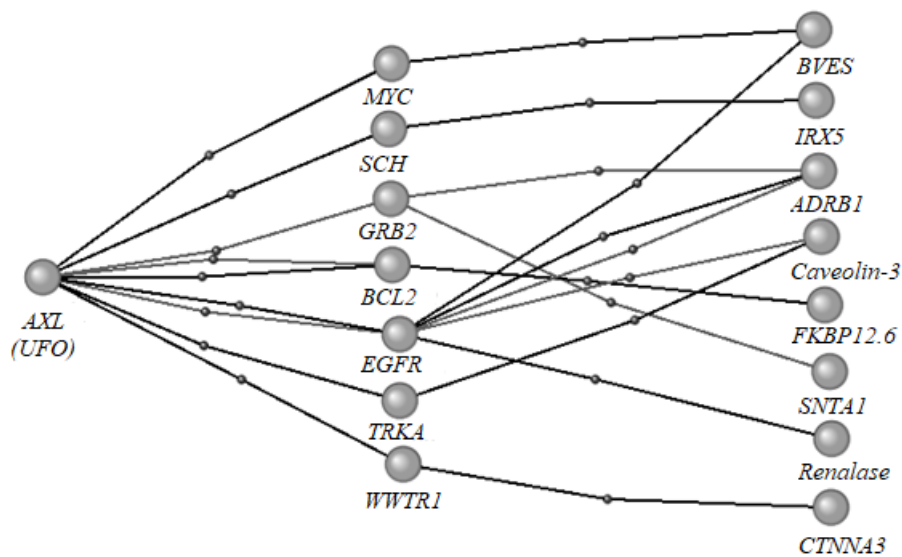
*ACPP*, влияя на синтез аденозина, который модулирует работу атриовентрикулярного узла проводящей системы сердца, эндотелиально-зависимую релаксацию гладких мышц стенок сосудов и гомеостаз холестерина [625], возможно, опосредованно влияет на парасимпатическую активность.

На следующем этапе биоинформационного анализа из Gene Ontology был извлечен список протеинов, вовлеченных в процесс модуляции ВСР, а с помощью ANDSystem был выполнен поиск их молекулярно-генетических взаимосвязей.

Оказалось, что 144 белка-посредника связывали белки, идентифицированные нами как сигнальные белки симпатической регуляции, а 294 белка-посредника связывали белки, идентифицированные нами как сигнальные белки парасимпатической регуляции со списком протеинов, вовлеченных в процесс модуляции ВСР.

На рисунке 83 представлена связь между *AXL* с белками-посредниками и белками, связанными с процессами модуляции ВСР.

Таким образом, у молодых здоровых мужчин определены белки, ассоциированные с ВСР. По нашему мнению, серотрансферрин (*TF*), тирозинкиназный рецептор UFO (*AXL*), простатическая кислая фосфатаза (*ACPP*), секретируемый трансмембранный белок 1 (*SECTM1*), молекулы клеточной адгезии 4 (*CADM4*), галектин-3-связывающий белок (*LGALS3BP*), иммуноглобулин тяжелый константный альфа 1 (*IGHA1*), матрица, связанная с ремоделированием белка 8 (*MXRA8*), биотинидаза (*BTD*) обеспечивают сбалансированную модуляцию парасимпатических и симпатических влияний на ритм сердца. Возможно, эти белки являются основными сигнальными протеинами белкового компонента метаболического регуляторного контура кровообращения.



*MYC* – proto-oncogene c-myc; *SCH* – neurofibromin 2; *GRB2* – growth factor receptor bound protein 2; *BCL2* – apoptosis regulator bcl 2; *EGFR* – epidermal growth factor receptor; *TRKA* – tropomyosin related kinase 2; *WWTR1* – ww domain-containing transcriptional regulator 1; *BVES* – blood vessel epicardial substance; *IRX5* – irx5 homeobox 5; *ADRB1* – adrenoreceptor beta 1; *SNTA1* – synaptophysin alpha 1; *FKBP-12.6* – 12.6-kDa FKBP-binding protein; *ADRB1* – adrenoreceptor beta 1; *BVES* – blood vessel epicardial substance; *CTNNA3* – catenin alpha 3

Рисунок 83 – Тирозинкиназный рецептор UFO, белки-посредники и сигнальные белки ВСР

### **3.5.3 Последовательность включения контуров регуляторных механизмов системы кровообращения в адаптационные процессы в условиях «сухой» иммерсии**

Регуляторные процессы системы кровообращения, представляя собой сложное взаимодействие вегетативного управления, обеспечивают функционирование функциональных систем разного уровня сложности. Такой многокомпонентный комплекс, в свою очередь, также можно рассматривать как классическую функциональную систему [6], имеющую все присущие ей составляющие. Такая функциональная организация системы регуляции наряду с ее нелинейностью и хаотически детерминированной организацией обеспечивает гибкое управление адаптацией.

Для общей теории адаптации важным аспектом является понимание того, как и в какой степени осуществляется активация регуляторных процессов в физиологически нетипичных для организма условиях. Моделирование условий сниженной гравитации в условиях СИ является тем фактором, который в значительной степени перестраивает внутренние взаимосвязи между центральным и автономным контурами регуляции параметров ССС, затрагивая нервный и метаболический компоненты.

Ранее мы уже применяли методологический подход с использованием метода главных компонент (суммируя взаимную дисперсию переменных) для определения сроков и последовательности включения в адаптационный процесс после окончания КП у космонавтов. В этом разделе в наземных экспериментальных условиях СИ мы провели аналогичный анализ и оценили выраженность активности нервного регуляторного контура (используя анализ ВСР), физико-химического компонента метаболического контура регуляции (используя набор биохимических параметров крови) и белковый компонент метаболического контура регуляции (используя протеомный профиль мочи), а также их синхронизированность на разных этапах эксперимента у 11 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте  $28 \pm 4$  лет.

Развиваемый в диссертационной работе подход к комплексной оценке поведения системы вегетативной регуляции в экстремальных условиях, на разных этапах приспособления к внешним воздействиям, с использованием предлагаемого математического алгоритма, позволяет выявлять наиболее чувствительные (критические) точки адаптационного процесса. При этом мы получаем возможность для анализа процессов, происходящих в сложной многокомпонентной системе, которой является система регуляции, поскольку сравниваем активность ее составляющих в единой системе координат.

Выборка добровольцев, данные которых были использованы для анализа, являлась однородной с идентичными физиологическими процессами в системе вегетативной регуляции

кровообращения, поскольку совокупность анализируемых параметров, характеризующих ее, и проанализированная методом главных компонент, находилась в пределах  $\pm 2\delta$  (рисунок 84).

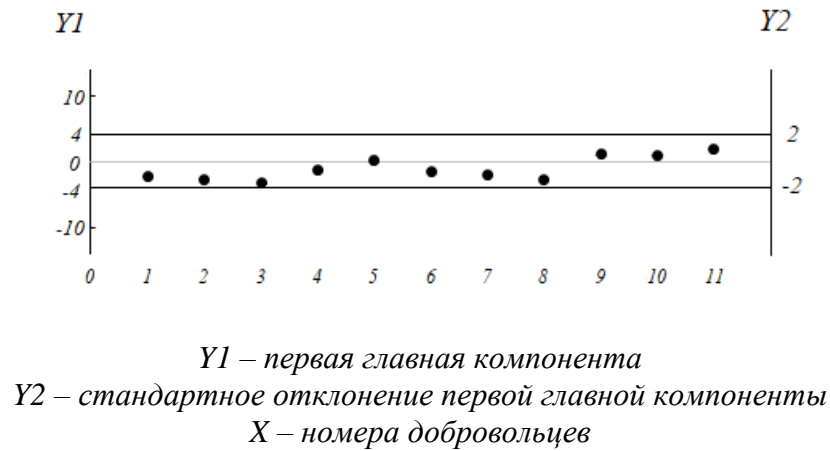


Рисунок 84 – Совокупность параметров variability сердечного ритма добровольцев в эксперименте СИ

На рисунке 85 представлена динамика отдельных показателей, характеризующих ВСР и биохимический состав крови, имевших наибольший вклад в классификационные функции в качестве наиболее значимых первичных параметров, отражающих влияние экспериментальных условий.

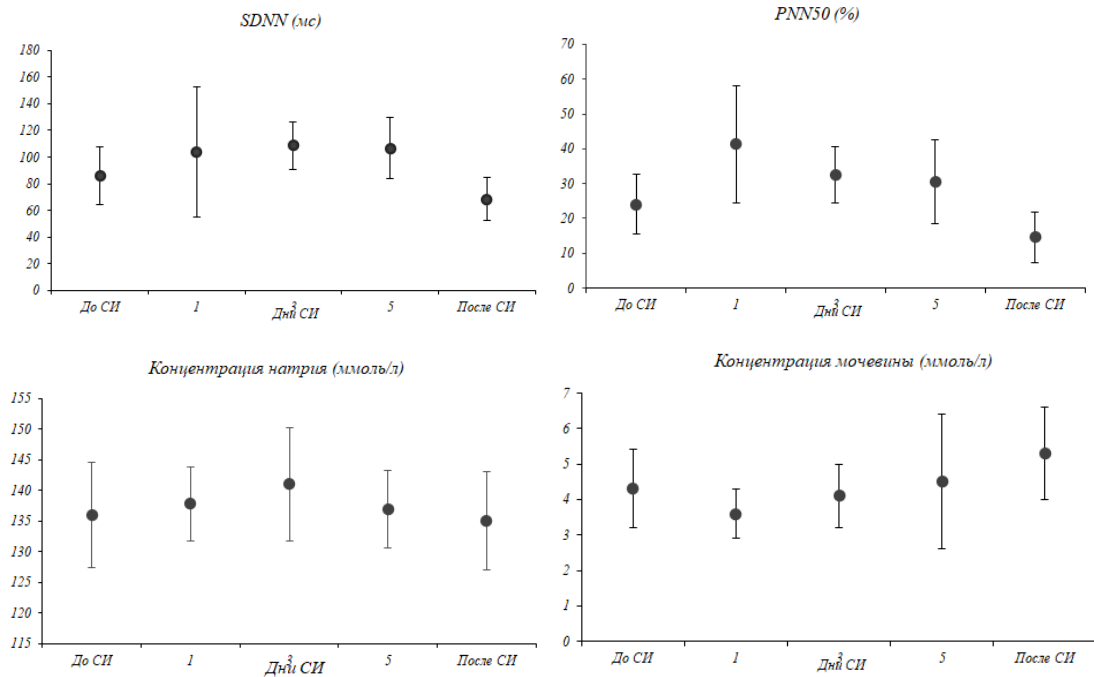


Рисунок 85 – Динамика наиболее чувствительных к иммерсионному воздействию показателей ВСР и биохимических параметров крови



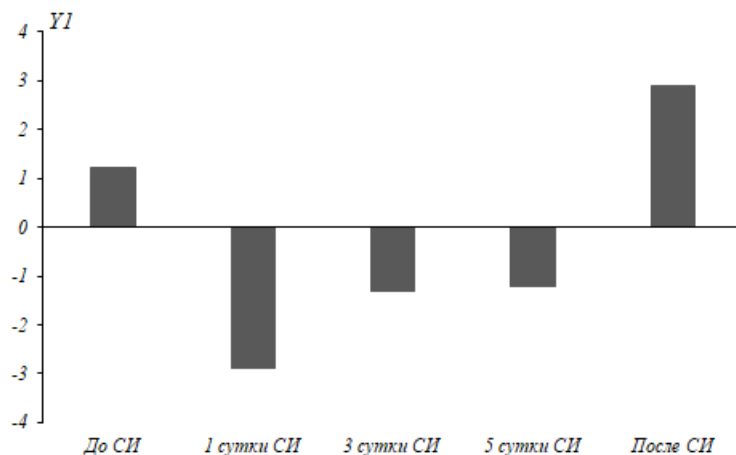
При рассматриваемом экспериментальном воздействии таковыми параметрами явились:

- стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, (SDNN, мс – характеристика общей ВСР);
- число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве (pNN50, % – характеристика парасимпатической активности);
- концентрации мочевины и натрия (ммоль/л).

Набор выделенных при проведении статистического анализа первичных параметров во многом подтверждает предположение, сформулированное при экспериментальном исследовании условий СИ, что именно смещение водно-электролитного баланса инициирует перестройку регуляторных механизмов при иммерсионном воздействии [70, 419].

Что касается протеомного профиля мочи участников исследования, то в предыдущем разделе была дана характеристика 6 протеинов, идентифицированных после масс-спектрометрического анализа панели из 265 белков в данной выборке молодых мужчин, которые связаны с вегетативными модулирующими влияниями на ритм сердца (*CADM4*, *IGHA1*, *TF*, *AXL*, *Gal-3BP*, *MXRA8*).

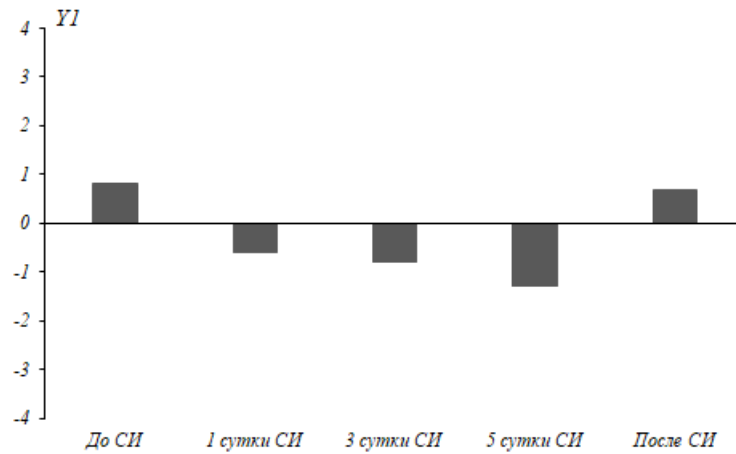
Последовательность включения в поддержание адаптационных процессов при экспериментальном иммерсионном воздействии подтвердило наше предположение, сформулированное при аналогичном анализе, проведенном у космонавтов после завершения КП, что основную нагрузку в поддержании стабильности регуляторных процессов имеет нервный контур регуляции кровообращения. Поскольку все добровольцы в анализируемой выборке характеризовались балансом модулирующих вегетативных влияний с преобладанием парасимпатической активности, именно нервный регуляторный контур активировался уже на начальных этапах эксперимента и поддерживал стабильность кровообращения и мобилизацию функциональных резервов на всем протяжении эксперимента (рисунок 86).



По оси ординат Y1 – первая главная компонента

Рисунок 86 – Активность нервного контура регуляции при иммерсионном воздействии

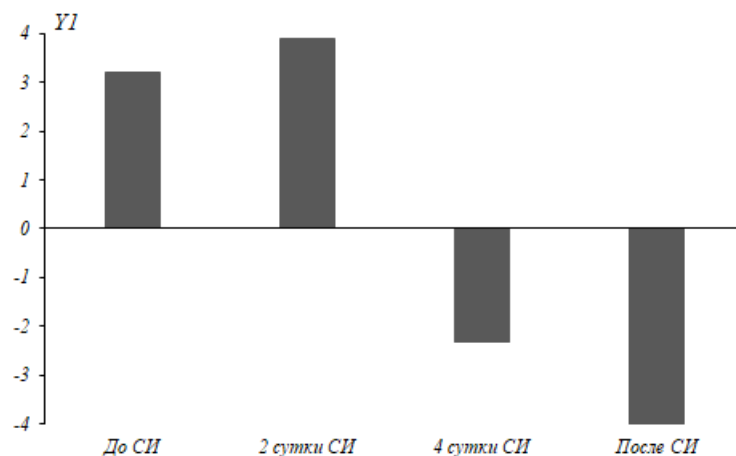
Что касается физико-химического компонента метаболического регуляторного контура, то динамика его активности совпадала с активностью нервных регуляторных влияний. И это в значительной степени обеспечивало дополнительную устойчивость механизмов регуляции ССС к условиям СИ (рисунок 87).



*По оси ординат Y1 – первая главная компонента*

Рисунок 87 – Активность физико-химического компонента метаболического контура регуляции кровообращения при иммерсионном воздействии

Белки являются составной частью метаболического контура и изменения на этом уровне происходят достаточно медленно, поскольку именно этот компонент обеспечивает устойчивость функционирования живых систем. В нашем исследовании этот компонент только на 4 сутки СИ он демонстрировал выраженную реакцию (рисунок 88).



*По оси ординат Y1 – первая главная компонента*

Рисунок 88 – Активность белкового компонента метаболического контура регуляции кровообращения при иммерсионном воздействии

Таким образом, впервые проведенный анализ времени активации различных компонентов регуляторного механизма, обеспечивающего поддержание стабильности функционирования ССС, в системе жизнеобеспечения в условиях экспериментального моделирования в СИ влияния эффектов невесомости на организм, позволил подтвердить данные, полученные после завершения реального КП о вкладе отдельных составляющих общего процесса регуляции в поддержание устойчивости механизмов регуляции при экстремальном воздействии.

Как было показано, адаптационные механизмы в устойчивой системе, характеризующейся физиологическим преобладанием парасимпатических модулирующих влияний, обеспечиваются нервным контуром регуляции. Для обеспечения стабильности его функционирования в экстремальных условиях подключается физико-химический компонент метаболического регуляторного контура. Белковый компонент этого контура, обеспечивающий базовые, филогенетически детерминированные процессы функционирования систем организма, включается в адаптационный процесс только при достаточной выраженности стрессовых нагрузок.

Несомненно, что приведенные в этом разделе данные требуют продолжения исследований, которые позволят более дифференцированно описать «феномен гетерохронии» компонентов регуляции кровообращения в экстремальных условиях.

#### **3.5.4 Возрастные протеомные аспекты регуляции variability сердечного ритма**

Важной составляющей вопроса о механизмах регуляции кровообращения является их онтогенетический аспект. Поскольку ВСР интегрально отражает модулирующее влияние ВНС, закономерно, что она является одной из характеристик, связанных с возрастными изменениями в организме. С возрастом происходят изменения в соотношении парасимпатических и симпатических влияний на активность СА узла и, соответственно, ритм сердца, обусловленные изменением взаимоотношений между регуляторными контурами кровообращения [406, 552].

Показано, что с возрастом, иногда начиная с юношеского периода, может происходить снижение ВСР на фоне уменьшения вклада в регуляторные процессы парасимпатических модулирующих влияний, повышения вклада симпатических и централизации управления ритмом сердца [305, 430].

Молекулярный уровень возрастных изменений ВСР представляет несомненный интерес не только в плане онтогенетических исследований, но и в плане прикладных исследований для КП.

Это связано с тем, что для эксплуатации сложных технических объектов, которыми являются орбитальные станции, необходимы опытные специалисты, которые должны при этом

обладать высоким адаптационным потенциалом организма для выполнения сложной программы КП [75].

Исследование изменчивости молекулярных сетей с возрастом, обуславливающих перестройку регуляторных процессов в системе кровообращения, позволит персонализировать разрабатываемые индивидуально меры профилактики не только на системном, но и молекулярном уровнях [474, 533, 549].

Ранее было отмечено, что поддержание устойчивости адаптационных механизмов запускается изменением молекулярного состава различных физиологических систем организма [421]. Так, в исследованиях у космонавтов старше 45 лет после КП (на первые и седьмые сутки) изменения протеомной композиции были связаны с процессами, характеризующими функциональное состояние эндотелия сосудов [110].

В наземных исследованиях протеома здоровых мужчин в возрастном аспекте было охарактеризовано 177 достоверно представленных процессов, регулируемых 12 белками, изменявшимися в возрасте от 20 до 60 лет (7 белков снижали концентрацию, 5 достоверно увеличивали), из них 14 процессов оказались вовлечены в регуляторные процессы ССС [111].

В связи с этим мы сопоставили протеомный профиль образцов мочи 12 здоровых мужчин в возрасте  $27,5 \pm 3,7$  лет и 12 космонавтов в возрасте  $46,5 \pm 3,4$ , каждый из которых совершил более чем один КП. Согласно возрастной периодизации [78], первая группа относилась к зрелому возрасту первого периода, вторая – к зрелому возрасту второго периода. Поскольку в обе выборки вошли практически здоровые мужчины, прошедшие строгий медицинский отбор, у которых были исключены патологические сердечно-сосудистые события, это дало уникальную возможность проанализировать различия в белковом профиле, которые появляются в наиболее активной в социальном и профессиональном плане группе мужчин.

В обеих выборках были сопоставлены параметры ВСП (таблица 19).

Таблица 19 – Отличия показателей ВСП в возрастных группах зрелого возраста 1-го и 2-го периодов

Показатели	Зрелый возраст 1-го периода (M±m)	Зрелый возраст 2-го периода (M±m)
pNN50 (%)	23,97±4,30	14,23±0,84*
SI (y.e.)	117,03±12,58	174,07±46,18*
LF/HF(y.e.)	3,60±0,62	4,47±1,29*

Примечание: \* достоверные различия ( $p < 0,05$ ).

Как видно из таблицы, с возрастом происходило закономерное физиологическое увеличение симпатических модулирующих влияний. Существует несколько физиологических

объяснений этой тенденции. Во-первых, такие возрастные изменения связаны с увеличением колебаний частоты дыхательных движений с возрастом [144]. Во-вторых, физиологически обусловленный дисбаланс влияний, модулирующих ВСП, обусловлен, как уже было отмечено, снижением парасимпатических тормозных влияний на СА узел. В-третьих, изменение барорефлексов в крупных артериях и повышение активности адренергической системы с возрастом также приводит к выраженному симпатическому тону [65, 244]. Возможно, что физиологическим звеном, объединяющим эти процессы, являются белки или белковые сети.

При сравнении протеомных профилей обеих выборок из панели 256 масс-спектрометрически определенных протеинов (по номенклатуре UniProt KB) мы отобрали для сравнения только те, чьи уровни достоверно коррелировали ( $p < 0,05$ ) с показателями ВСП, и что, по нашему мнению, указывало на их взаимосвязь с вегетативными регуляторными влияниями на сердечный ритм.

Списки белков, связанных с ВСП, отличались представленностью трех белков, которые отсутствовали в группе возраста первого зрелого периода, но в значительных концентрациях были представлены в группе возраста второго зрелого периода: *CDH13*, *MUC1* и *COL6A1*.

С помощью Gene Ontology между идентифицированными белками, представленность которых отличалась в сравниваемых группах, и каноническими белками ССС был выполнен поиск молекулярно-генетических взаимосвязей (таблица 20).

Таблица 20 – Список сверхпредставленных процессов, связанных с регуляцией ВСП белковой композицией: *CAD13*, *MUC1* и *CO6A1*

Код Gene Ontology	Биологический процесс	Направленность воздействия
GO:0043066	Регуляция апоптоза	Ингибирование
GO:0045429	Синтез оксида азота	Стимуляция
GO:0048146	Пролиферация фибробластов	Стимуляция
GO:0048661	Пролиферация гладкомышечных клеток	Стимуляция
GO:0042593	Гомеостаз глюкозы	Регуляция
GO:0002576	Дегрануляция тромбоцитов	Регуляция
GO:0006953	Острофазный ответ	Регуляция
KEGG:M2164	Транс-эндотелиальная миграция лейкоцитов	Регуляция
GO:0001886	Морфогенез клеток эндотелия	Регуляция
GO:0043542	Эндотелиальная миграция	Регуляция

Наглядно молекулярно-генетические ассоциативные взаимосвязи и основные пути, по которым *CDH13*, *MUC1* и *COL6A1* участвуют в процессах ССС и модуляции ВСП представлены на рисунке 89. Как видно из рисунка, *MUC1* имеет наибольшее количество ассоциативных связей с процессами и белками, потенциально влияющими на формирование ВСП.

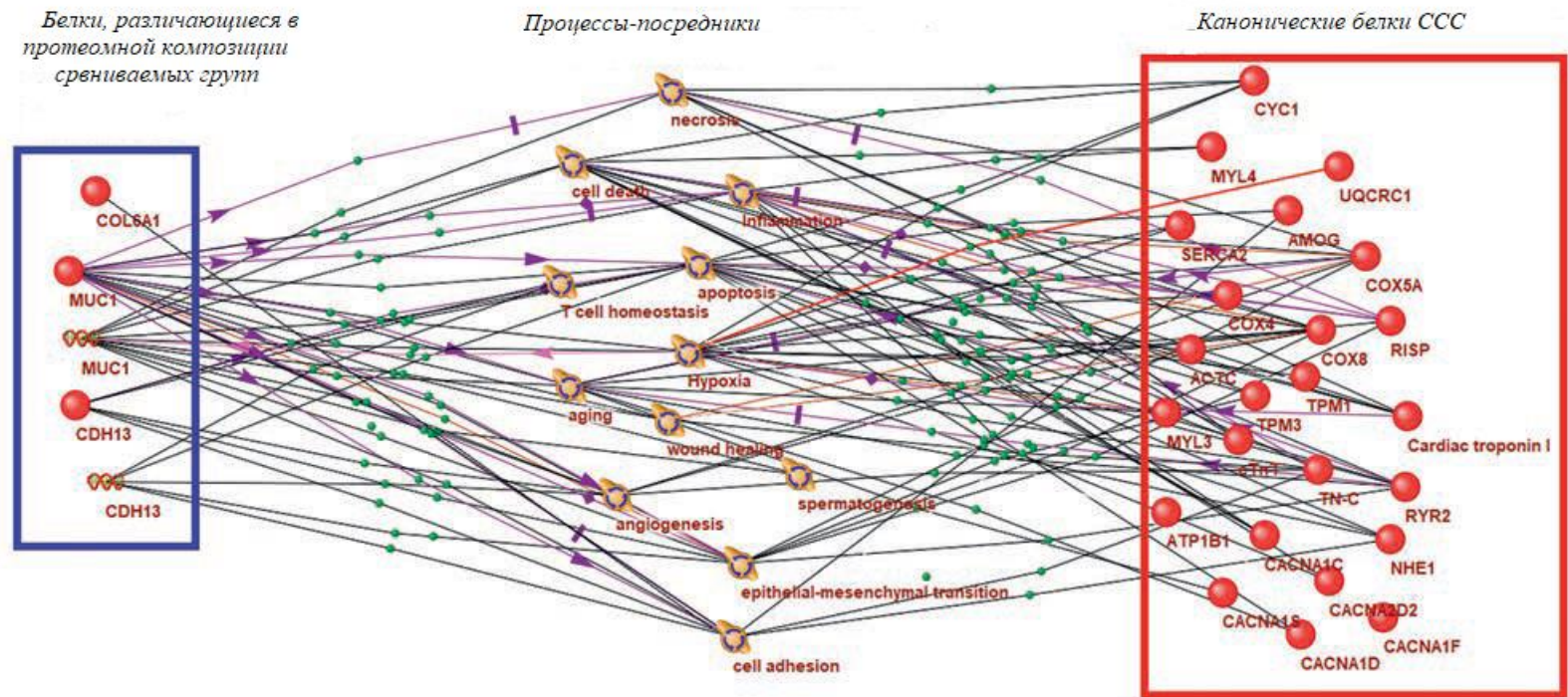


Рисунок 89 – Ассоциативные генные сети взаимосвязи выявленных белков с процессами-посредниками и каноническими белками CCC, участвующими в регуляции ВСП

Для 102 белков посредников с помощью биоинформатического ресурса DAVID был сформирован список биологических процессов, осуществляющихся с их участием, со статистической значимостью  $p\text{-value} < 0,05$ , с поправкой на множественное сравнение FDR (таблица 21).

Таблица 21 – Список сверхпредставленных процессов, связанных с регуляцией ВСП белок-белковыми взаимодействиями

Код Gene Ontology	Достоверные сверхпредставленные биологические процессы	Направленность воздействия
GO:0043066	Регуляция апоптоза	Ингибирование
GO:0045429	Синтез оксида азота	Стимуляция
GO:0042060	Заживление ран	Стимуляция
GO:0010628	Генная экспрессия	Активация
GO:0045893	Транскрипция	Активация
GO:0008284	Клеточная пролиферация	Активация
GO:0045944	Транскрипция промотора RNA-полимеразы II	Активация
GO:0032355	Ответ на эстрадиол	Регуляция
GO:0051092	Транскрипция фактора NF- $\kappa$ B	Активация
GO:0000165	MAPK каскад	Активация
GO:0001934	Фосфорилирование белков	Активация
GO:0008285	Клеточная пролиферация	Ингибирование
GO:0038128	Сигнальный путь ERBB2	
GO:0050999	Регуляция активности синтазы оксида азота	Активация
GO:0010800	Регуляция фосфорилирования пептидил-треонина	Активация
GO:0043388	Связывание с ДНК	Активация

Таким образом, можно предположить, что молекулярные основы изменения ВСП с возрастом связаны с изменением представленности *CDH13*, *MUC1* и *COL6A1*, которые посредством других протеинов регулируют биологические процессы, обуславливающие функционирование системы кровообращения.

Процессы, в которых принимает участие *MUC1*, определяются ролью этого белка как представителя семейства гликозилированных белков, в качестве эффектора, участвующего в передаче морфогенетических сигналов при эндотелиальной и трансэндотелиальной миграции, клеточной адгезии и подвижности, гипоксии, эпителиально-мезенхимальном и межклеточном эпителиальном взаимодействии [150, 308, 557, 610].

*CDH13* опосредовано влияет на ВСП через гладкомышечные структуры [301, 405] и эндотелиальные компоненты сосудов [505], их формирование [544] и процессы связаны с окислительным стрессом [461].

*СО6А1* модулирует жесткость и механические свойства сосудов [326, 462, 575], ремоделируя их ВКМ [397]. Влияет на провоспалительные процессы [222]. Регулирует процессы

миелинизации нервных волокон [322] и их регенерацию [226]. Кроме того, *СО6А1* является маркером изменения мышечной массы при иммобилизации [578].

Важно отметить, что при сравнении групп космонавтов с различиями в доминировании вегетативных влияний, эти же белки также были представлены в разных концентрациях. Кроме того, в предыдущих разделах *СО6А1* был идентифицирован нами как белок, связанный с симпатической модуляцией ВСР. Данные, описываемые в этом разделе, подтверждают нашу гипотезу. Мы предполагаем, что вышеперечисленные белки оказывают влияние на регуляторные процессы в ССС посредством сетей взаимодействия белков, опосредовано – через другие функции, в реализации которых они принимают участие. В частности, в их влиянии на биологические процессы, связанные с биомеханическими свойствами сосудов, свойствами сосудистого эндотелия или изменением сосудистого тонуса.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В адаптационных процессах к условиям КП вегетативная регуляция, несомненно, играет одну из ведущих ролей. Стратегия ее перестройки в изменившихся условиях и новой гемодинамической ситуации направлена на сохранение вегетативного баланса системы кровообращения. При этом для понимания механизмов, определяющих адаптационные процессы, необходимо учитывать исходный уровень функционирования вегетативной регуляции и тот факт, что, несмотря на разнонаправленные модулирующие влияния симпатической и парасимпатической ветвей ВНС, их эффекты не выражаются простой линейной зависимостью, определяемой только реципрокным взаимодействием.

С одной стороны, при снижении модулирующих влияний одного из отделов ВНС происходит повышение активности другого отдела. С другой стороны, ингибирующий эффект модулирующих влияний одной ветви ВНС тем выше, чем активнее модулирующий эффект ее антагониста (акцентирующее взаимодействие). С этим связан тот факт, что при повышении тонических влияний одного отдела ВНС на СА узел реакция миокарда на воздействие отдела-антагониста усиливается [191, 192, 556]. Именно поэтому в КП адаптационные процессы характеризуются волнообразной периодикой с реорганизацией регуляторных компонентов, обеспечивающих интегративную адаптационную реакцию.

Вышеперечисленные эффекты вегетативной регуляции ССС в результате и обеспечивают необходимую координацию различных систем и процессов, а также установление равновесия между организмом и условиями КП, направленное на оптимальное его функционирование в условиях невесомости, поскольку кровообращение является обязательным структурно-функциональным элементом функциональных систем, обеспечивающих как элементарные, так и сложные интегративные процессы.

В связи с этим интегрирующие эффекты многопараметрической системы регуляции кровообращения при адаптации к условиям КП реализуются через иерархически организованную совокупность структур, имеющую сетевой принцип организации. Эти структуры локализованы как на периферии, непосредственно в сердце и представляющие собой пространственно-обособленные ритмообразующие пейсмейкеры с нисходящим градиентом автоматии, так и в сегментарных и надсегментарных структурах ЦНС [248, 537, 538, 609].

В результате координационного взаимодействия периферического (внутрисердечные механизмы, парасимпатическая и симпатическая ветви ВНС) и центрального (структуры ЦНС) уровней организации регуляторного механизма в КП поддерживается жизненно необходимая функциональность ССС [41, 327, 611].



Рисунок 90 – Адаптационные паттерны механизмов регуляции кровообращения в КП

На рисунке 90 представлены адаптационные механизмы регуляции кровообращения, рассмотренные в диссертационной работе. Согласно предлагаемой концепции, гетерохронность внутри процессов регуляции является необходимым условием успешности адаптации, поскольку каждый из регуляторных контуров активируется для поддержания стабильности вегетативного баланса на определенных этапах, а временные отрезки, в течение которых происходит активация соответствующего компонента регуляции, является мерой активности физиологических процессов и связующим звеном пространственных структур ССС.

Белки, которые, в том числе являются сигнальными белками, отражающими биомеханические свойства структур ССС модулируют ритм сердца через сосудодвигательный центр продолговатого мозга и барорефлекторную функцию. А связь этих белков с определенными биохимическими параметрами у космонавтов с различными вегетативными влияниями определяет возможные риски в КП. Регуляция работы ССС с использованием обратной связи происходит в основном посредством афферентных импульсов с баро- и хеморецепторов сердца и сосудов. Чем выше иерархический уровень регуляции в ЦНС, тем больше времени затрачивается на механизм обратной связи, а следовательно, больше и периода колебаний. И, напротив, чем этот уровень ниже, тем быстрее его сигналы достигают исполнительного органа, следовательно, этому уровню будут соответствовать колебания более высокой частоты [436]. Именно поэтому самая короткая периодика колебаний ритма сердца соответствует парасимпатической регуляции, а при гуморальной регуляции ритма сердца, включающая в себя не только циркулирующие в крови, но и тканевые гормоны, периодика колебаний самая длительная.

Неоднородные пространственно-временные взаимоотношения и «феномен гетерохронии» внутри регуляторного механизма были показаны нами при анализе вовлеченности различных его компонентов у космонавтов на этапе возвращения к условиям гравитации после окончания КП и у добровольцев в условиях иммерсионного воздействия.

Анализ экспериментальных данных, полученных в КП и наземных экспериментах, позволил определить сроки активации контуров регуляции кровообращения. Нервный контур регуляции активируется с минимальной задержкой, тогда как для метаболического контура необходимо более длительное время активации. Быстрые сроки реакции нервного регуляторного контура необходимы для поддержания циркуляторных процессов в изменившихся условиях на уровне, типичном для естественных условий функционирования системы кровообращения.

В этой системе, поддерживающей циркуляторный гомеостаз, преобладающие модулирующие вегетативные влияния формируют соответствующий адаптационный паттерн. Адаптационный паттерн с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний определяется активностью нервного контура регуляции, который поддерживает оптимальный

уровень чувствительности к стрессорным влияниям и стабильность физиологических реакций. Адаптационный паттерн с преобладанием симпатических модулирующих влияний активируется включением в поддержание гомеостаза и активностью метаболического контура регуляции. Это обеспечивает «острое» реагирование на изменения внешних условий с большей вариативностью, значительной затратой энергии и напряжением регуляторных механизмов. Однако вероятность достижения «благоприятного» адаптационного результата при этом может быть достаточно высокой.

Эти положения не противоречат, а дополняют сформулированный еще в начале исследований в области космической биологии и медицины основополагающий тезис о том, что ССС и ее регуляторные механизмы отражают адаптационные реакции организма в целом [103]. И это, несомненно, определяется функциональным значением этой физиологической системы для поддержания гомеостаза и оптимального уровня функционирования организма [583].

Гомеостаз в его классическом определении, предложенном У. Кэнноном [217, 218], предполагает сохранность внутренней среды организма в «идеальном» состоянии, в жестко лимитированных диапазонах, на основе пространственно-временных взаимоотношений между информационно-регуляторными и энергетическими процессами с сохранением внутренних констант [160, 317].

Однако анализ полученных данных в условиях невесомости приводит к построению новых гипотез, объясняющих механизмы адаптационного процесса и реакции на стрессовые воздействия КП (рисунок 91). В этом смысле концепцию гомеостаза расширяет концепция аллостаза, поскольку вегетативная регуляция ССС является примером аллостатического регулирования при изменении экзогенных условий.

Благодаря аллостатическому регулированию, основой которого являются «пластические» константы (к которым относится большинство функциональных параметров ССС) в КП, в условиях отсутствия гравитации организм способен формировать адекватные, нетипичные внешним условиям, ответные реакции, обеспечивая контроль в том числе над гомеостатическими «жесткими» константами и системами с узкими физиологическими рамками [383, 455].

Принимая эту парадигму, мы получаем возможность объяснения многих фактов, лежащих в основе механизмов регуляции ССС в КП. Являясь физиологической реакцией на стресс, аллостаз (от греч. *allos* – другой, иной и *stasis* – стабильность, состояние) поддерживает стабильность физиологических процессов не за счет возвращения параметров в жесткие гомеостатические рамки, а за счет корректировок внутренней среды и за счет ее приспособления к меняющимся экзогенным требованиям. «Стабильность через изменения» [571]. Такая стратегия наиболее актуальна в условиях, далеких от нормы и сохраняющихся продолжительное время [159, 453, 455].

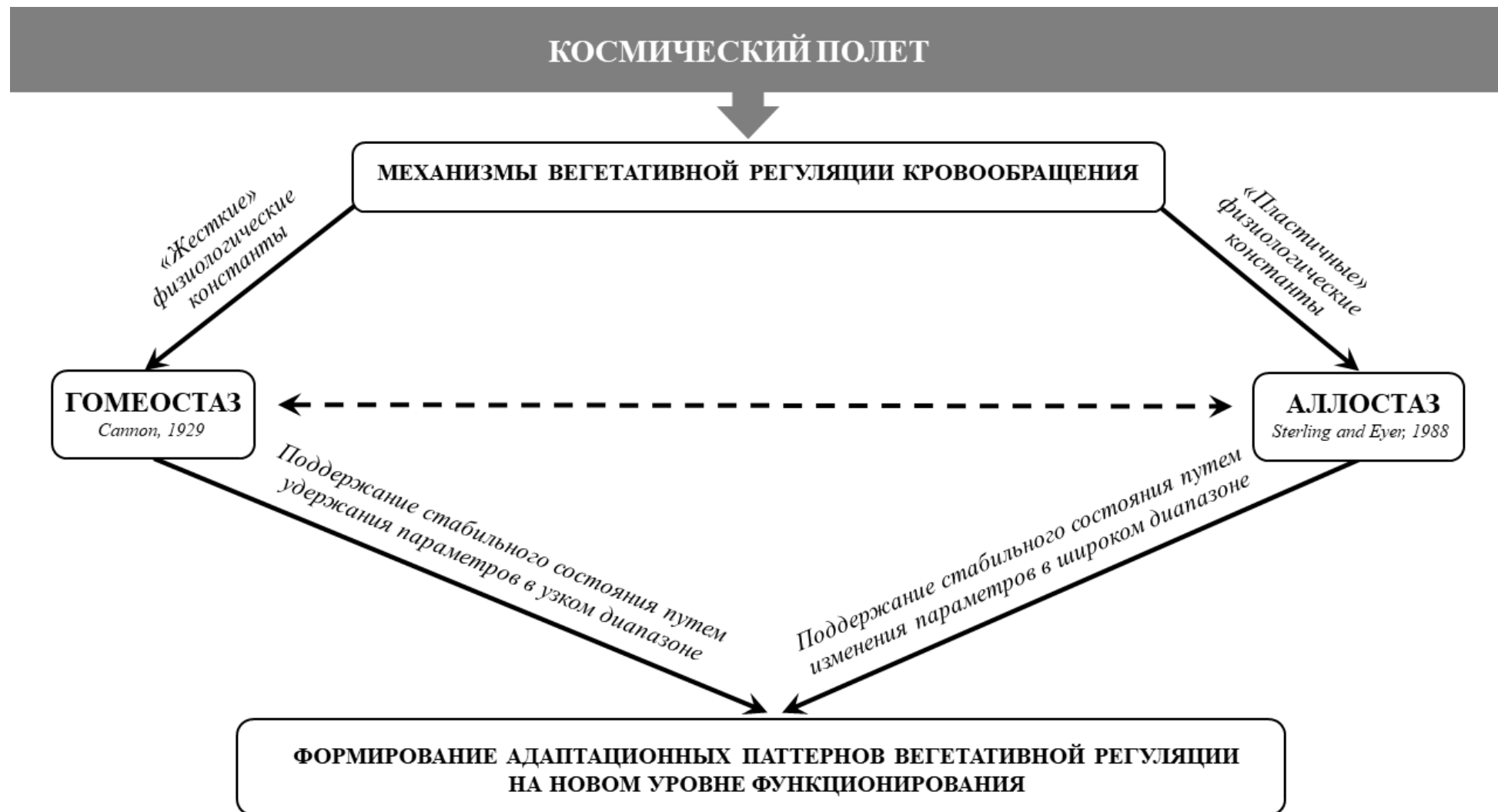


Рисунок 91 – Формирование паттернов вегетативной регуляции в КП

Это направление адаптационных процессов позволяет сохранять функционирование биологических систем организма в невесомости, при этом не возвращая их на предшествующий воздействию экстремальных факторов среды исходный уровень [428, 572]. Поскольку в длительном КП внешние условия, смещающие равновесие биологических параметров живой системы, не устранимы, состояние аллостаза динамически работает с имеющимися вариациями, отбирая оптимальные для функционирования открытой биологической системы [219].

Эволюционно сформированные в условиях земной гравитации и генетически закрепленные паттерны взаимоотношений между сопряженными регуляторными контурами кровообращения в невесомости становятся малоэффективными. Но организму нужна стабильность функций важнейшей физиологической системы, которой является ССС.

Аллостатическая регуляция, сменяющая гомеостатическую на определенном этапе, с измененными параметрами регуляторных систем, обеспечивает более универсальную настройку поддержания параметров кровообращения (точек покоя) в изменившихся условиях, характеризующихся действием невесомости и сопряженных с ее влияниями других факторов. Структурно-функциональной основой, обеспечивающей такие настройки, является сетевая организация регуляторных структур, активность которых повышается в КП [496, 520].

Изменчивость адаптационных процессов в КП демонстрирует сложную динамику, в которой этап относительно устойчивых приспособительных реакций может сменяться этапом напряжения регуляторных систем. Однако в КП вариативный диапазон аллостатических (пластичных) составляющих регуляторных контуров ССС, в отличие от отклонения от «жестких» (гомеостатических) констант, не приводит к возникновению патологических состояний [454], хотя в некоторых случаях смещает адаптационные реакции системы вегетативной регуляции космонавтов в зону донозологических, но не переходящих грань в направлении патологических функциональных состояний [26, 168, 170]. В других случаях наблюдается улучшение параметров вегетативной регуляции как признак оптимизации функционального состояния в КП и замедления старения [494, 495].

Использование понятия «аллостаз» позволяет объяснить влияние эффектов КП на выбор организмом путей адаптации, направленных на уменьшение последствий длительного стресса индуцированного условиями КП. При повторном попадании в аналогичные условия организм реализует уже сформированные паттерны, связанные с функционированием регуляторных механизмов ССС на изменившемся уровне. Поэтому, реализация успешных адаптационных паттернов в первом полете, выполненном космонавтом, при правильной организации профилактических мер, в последующих КП воспроизводят аналогичную адаптационную стратегию.

Вышесказанное позволяет рассматривать регуляторные механизмы ССС как:

- комплексный маркер, отражающий адаптационные процессы организма в условиях мультифакториального действия КП.

- функциональную систему – индикатор качества профилактических мер в условиях КП.

ВНС, имеющая представительства на всех уровнях ЦНС, за счет сетевого взаимодействия с разными регуляторными уровнями, в значительной степени определяет нейрофизиологические аспекты гомеостаза и аллостаза [252, 369], характеристикой которых и маркером успешности адаптации в КП может служить вегетативный тонус [45].

Во многом это обусловлено значением вегетативной регуляции для адаптационных процессов, являющихся базисом долгосрочных адаптационных реакций [595] и формирования «новой нормы» функционирования ССС в КП, отличной от онтогенетически сформированной в условиях гравитации на Земле [40].

В нетипичных условиях КП на новом видоизмененном уровне функционирования для поддержания стабильности адаптационных реакций необходимы корректировки. Они могут быть как компенсаторными, так и адаптивными и имеют свою цену — аллостатическую нагрузку, имеющую следствием долгосрочный «износ» [572]. Она связана с повторяющимися эпизодами стресса или его хронической продолжительностью, связанной с активацией нейроэндокринных структур [452].

Для уменьшения аллостатической нагрузки организм динамически перераспределяет собственные функциональные резервы. Недавние исследования с использованием нейровизуализации и геномики подтверждают факт того, что перераспределение функциональных ресурсов происходит, прежде всего, для сохранения стабильности осуществления вегетативных рефлексов ССС и поддержания стабильности функционирования.

С одной стороны, КП инициирует структурно-функциональные изменения в мозге, генез которых до конца не ясен. Эти изменения связаны, в первую очередь, с модификацией сенсомоторных путей и микроструктурными изменениями в них [270]. Этот факт указывает на перераспределение метаболических и энергетических ресурсов в пользу активно функционирующей в КП системы, которой является ССС, за счет неактивного при отсутствии гравитации сенсомоторного аппарата. И этот факт можно отнести к ранее неизвестному риску КП.

Это подтверждают и исследования белковых неврологических маркеров, выполненные после КП. Как сообщают исследователи, в биологических образцах крови членов космических экипажей повышается концентрация протеинов, связанных с нейродегенеративными процессами [280].

С другой стороны, геномные данные в некоторой степени объясняют улучшение регуляторных процессов в невесомости и замедление процесса старения. Это может быть связано с увеличением длины теломер, обеспечивающих кардиопротекторный эффект, которое было обнаружено во время годового полета на МКС [306, 602].

Возможно, что адаптационные потребности, обеспечивающие резистентность организма при его многофакторном взаимодействии с условиями на орбитальных станциях связаны с перераспределением информационных и энерго-метаболических ресурсов, в первую очередь, для поддержания биологически значимых функций для выживания (а поддержание кровообращения относится именно к ним) за счет редуцирования более энергозатратных или потерявших свою значимость для организма в новых экзогенных условиях.

Это диктует необходимость перехода от анализа изолированных процессов, происходящих в отдельных физиологических системах в КП, к комплексному изучению организма как биологического объекта, включая не только уровень систем, но и интегративный уровень (в основе которого лежит активность регуляторных механизмов) и молекулярный уровень (являющийся базовым уровнем функционирования живой системы).

Динамичные компоненты адаптационных механизмов, к которым относится система вегетативной регуляции, обеспечивают широкий спектр приспособительных реакций в условиях КП, нетипичных для организма человека на Земле, при сохранении жестких гомеостатических констант в пределах, обеспечивающих генетически обусловленное функционирование физиологических систем организма в невесомости.

С позиций интегративной физиологии аллостатическая регуляция в КП связана с механизмами заблаговременной подготовки к реализации потребностей, что и осуществляет система вегетативной регуляции в повторных КП. И это происходит за счет увеличения «аллостатической буферной емкости» ССС [428] и видоизменения в афферентно-эфферентных (входных и выходных) взаимоотношениях кибернетической системы регуляции [145].

Современный уровень развития космической биологии и медицины требует от исследователей новых концептуальных подходов, основанных на достижениях системной биологии и постгеномных технологиях, одной из которых является протеомика.

Эти подходы позволяют раскрыть иерархическую организацию последовательности включения в адаптационный процесс в КП регуляторных контуров системы кровообращения, описывая механизмы адаптационных процессов, одновременно идущих на разных уровнях управления функциями ССС, попытки описания которых предпринимались и ранее [210].

Вместе с этим регистрация феноменов процесса адаптации при их исследовании на системном уровне начинается позднее, чем эти процессы активируются. Осуществление адаптационной реакции начинается с модификаций молекулярных сетевых взаимодействий,



которые, в первую очередь, направлены на поддержание гомеостатических процессов в организме и сохранении устойчивого на базовом физиологическом уровне функционирования организма состоянии.

В дальнейшем экстремальные вызовы окружающей среды стимулируют поиск более эффективной стратегии адаптации как в плане энергетических, пластических так и информационных процессов. На этом этапе формирования адаптационных паттернов используются не только эпигенетические, но и генетические механизмы. Понимание этого аспекта позволит разработать более качественные профилактические меры, направленные на сохранение работоспособности и здоровья космонавтов в длительных КП, условия которых в значительной степени будут отличаться от полетов на НОО.

Таким образом результаты диссертационной работы позволяют сформулировать некоторые практические рекомендации:

1. Для повышения эффективности мер профилактики, медицинского контроля в КП и во время послеполетной реабилитации представляется целесообразным оценивать преобладающий тип вегетативных влияний у космонавтов на этапе подготовки к КП.

2. При формировании системы физических тренировок в КП возможно использование, описанных в работе методических подходов, связанных с анализом активности контуров регуляции кровообращения, степенью напряжения и функциональных резервов регуляторных механизмов, в ходе КП.

3. При планировании труда и отдыха космонавтов в КП учитывать механизмы формирования адаптационных паттернов ССС, особенно при повторных полетах.

4. Для отбора добровольцев в наземных экспериментах определять преобладающий тип вегетативных влияний. Это поможет дифференцировано оценить процессы, происходящие при моделировании эффектов КП не только в ССС, но и в других физиологических системах.

5. Материалы диссертационной работы могут быть использованы в области врачебно-лётной экспертизы и в других областях клинической медицины, экстремальной физиологии и физиологии спорта.

## ВЫВОДЫ

1. В КП продолжительностью 6 месяцев на НОО механизмы адаптации ССС характеризуются этапностью организации процессов в системе вегетативной регуляции, определяемых уровнем напряжения регуляторных систем: этап нестабильной адаптации (1–2 месяца КП – поиск адаптационных паттернов); этап устойчивой адаптации (3–5 месяцы КП – реализация адаптационных паттернов); этап напряжения адаптационных механизмов (6-й месяц КП – корректировка адаптационных паттернов в связи с активными мероприятиями по подготовке космонавтов к возвращению на Землю).

2. Выделенные этапы связаны с разной степенью согласованности механизмов регуляции кровообращения и биоэлектрических процессов в миокарде. Рассогласование наблюдается на этапе нестабильной адаптации и этапе напряжения адаптационных механизмов. Этап устойчивой адаптации характеризуется оптимальной согласованностью этих процессов.

3. Механизмы вегетативной регуляции космонавтов с доминирующими симпатическими влияниями более вариативны. Это наиболее выражено в 1-й месяц КП и на 1-е сутки после приземления. Начиная со второго месяца полета у космонавтов обеих групп система регуляции находится в поиске стабильного состояния. При этом такие попытки имеют схожую тенденцию, хотя и разную направленность.

4. Регуляторные паттерны с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний обеспечивают большую устойчивость системы вегетативной регуляции в невесомости, в условиях экспериментального моделирования её эффектов и в возрастном аспекте, в отличие от паттернов с симпатическими модулирующими влияниями.

5. Сложный и многокомпонентный характер ВСР отражается в изменении протеомной композиции мочи. Появление альфа-1 субъединицы коллагена V типа, муцина-1 и кадгерина, в биологических образцах характеризует ослабление парасимпатических влияний на ритм сердца.

6. Набор биохимических параметров, однонаправленно изменяющихся с белками в группе космонавтов с преобладающими симпатическими влияниями: альфа-1 субъединица коллагена V типа и калий, железо, альфа-1-глобулин. Муцин-1 и амилаза, креатининфосфат, аспаратаминотрансфераза, мочевины, неорганический фосфат, глюкоза, щелочная фосфатаза, ионизированный кальций. Кадгерин и мочевины, общая железосвязывающая способность сыворотки крови, альфа-1-глобулин, креатининфосфат, калий. Эти особенности «адаптационной цены» предполагают возможное возникновение нарушений сердечного ритма, предпосылок экстрасистолии, изменений функции желудочно-кишечного тракта по типу гиперсекреторного гастрита и панкреатита с нарушением функции внешней секреции, углеводного обмена (инсулинорезистентности).

7. В группе космонавтов с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний однонаправленно с белками изменяются: альфа-1 субъединица коллагена V типа и прямой билирубин, калий, общий кальций. Муцин-1 и прямой билирубин, калий. Кадгерин и общая железосвязывающая способность сыворотки крови, трансферрин, глюкоза, гамма-глобулинтрансфераза. Это определяет возможные риски развития нарушений проводимости (блокады) сердца, судорог икроножных мышц, проявления оксидативного стресса, тканевой и циркуляторной гипоксии, гипотонии.

8. Функциональная реактивность сосудов и уровень их кровенаполнения у космонавтов, совершивших полугодовые КП, по характеристикам центрального и периферического компонентов гемодинамики не зависит от числа предшествующих КП и возраста космонавта. После КП выявлена тенденция к повышению амплитудных характеристик кровенаполнения сосудов в группе космонавтов со сниженной эластичностью и функциональной реактивностью сосудов и снижению амплитудных характеристик кровенаполнения сосудов в группе космонавтов с модулирующими возодияторными влияниями.

9. Протеины вазорин, С4В компонент комплемента, гаптоглобин, витамин Д-связывающий белок и параоксаназа 3 могут претендовать на роль биомаркеров процессов, связанных с функциональной реактивностью сосудов, в условиях земной гравитации (по данным изучения в предполетных образцах) и в острый период реадaptации, на первые сутки после окончания длительных КП.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АД – артериальное давление
- АНОГ – антиортостатическая гипокинезия
- ВКМ – внеклеточный матрикс
- ВНС – вегетативная нервная система
- ВСР – вариабельность сердечного ритма
- ДК ЭКГ – дисперсионное картирование электрокардиограммы
- ИКГ – импедансная кардиограмма
- ИММ – интегральный индекс микроальтернаций миокарда
- ИЭН – индекс электрической нестабильности
- К-1 – космонавт 1
- К-2 – космонавт 2
- КП – космический полет
- МКС – международная космическая станция
- ММП – матриксные металлопротеиназы
- НОО – низкая околоземная орбита
- ОДНТ – отрицательное давление в нижней части тела
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ПАД – пульсовое артериальное давление
- ПАРС – показатель активности регуляторных систем
- РАС – респираторная синусовая аритмия
- СА – синоatriальный узел
- САД – систолическое артериальное давление
- СИ – «сухая» иммерсия
- СН – степень напряжения регуляторных механизмов кровообращения
- СРПВ – скорость распространения пульсовой волны
- СС1 – первая производная автокорреляционной функции интервалограммы
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ФПГ – фотоплетизмограмма
- ФР – функциональный резерв регуляторных механизмов кровообращения
- ФС – функциональное состояние
- ЦИ – циркадианный индекс
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

A[r5] – максимальная амплитуда первой производной реограммы

A[a-c] – амплитуда фотоплетизмограммы

АСРР – простатическая кислая фосфатаза

АМо – амплитуда моды

AXL – тирозинкиназный рецептор UFO

ВТD – биотинидаза

С4 – С4 компонент комплемента

САDM4 – молекулы клеточной адгезии

CDH13 – Т-кадгерин

COL15A1 – альфа-1 субъединица коллагена V типа

COL6A1 – альфа-1 субъединица коллагена VI типа

CV (%) – коэффициент вариации последовательности кардиоинтервалов

Fe – железо

FKBP10 – FK506-связывающий белок 10

G1 – Q9 – дисперсионные характеристики, рассчитываемые при ДК ЭКГ

GLU – глюкоза

HF (high frequency) – высокочастотный диапазон ВСР

HMCN1 – гемисентин-1

Hr – гаптоглобин

IGHA1 – иммуноглобулин тяжелый константный альфа 1

IPSP – ингибитор сериновых протеаз

LF (low frequency) – низкочастотный диапазон ВСР

LF/HF – отношение мощности низкочастотных и высокочастотных волн спектра ВСР

LGALS3BP – галектин-3 связывающий белок

Mo – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала

MUC1 – муцин-1

MxDMn – разность между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов

MXRA8 – белок ассоциированный с ремоделированием матрикса 8.

pNN50 (%) – число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве

PON3 – параоксоназа-3

RMSSD – квадратный корень из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними кардиоинтервалами

SDNN – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов

SECTM1 – секретируемый трансмембранный белок 1

SEMG2 – семеногелин-2

SH3BGRL3 – SH3 домен-связывающий белок

SI – стресс-индекс, индекс напряжения регуляторных систем

TF – серотрансферрин

TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета

TIBC – общая железосвязывающая способность сыворотки крови

TP – общая мощность ВСП

TTR – транстретин

UA – мочевая кислота

ULF (ultra-low frequency) – ультранизкочастотный диапазон ВСП

VASN – вазорин

VDBP – витамин D-связывающий белок

VLf (very low frequency) – сверхнизкочастотный диапазон ВСП

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын, А.П. Адаптация и дизадаптация с позиции патолога / А.П. Авцын // Клиническая медицина. – 1974. – № 5. – С. 3–15.
2. Агаджанян, Н.А. Функциональные резервы организма и проблемы восстановительной медицины / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Вестник восстановительной медицины. – 2004. – № 3. – С. 23–28.
3. Агаджанян, Н.А. Основы физиологии человека / Н.А. Агаджанян. – Москва: РУДН, 2006. – 214 с.
4. Агаджанян, Н.А. Проблемы адаптации и учение о здоровье / Н.А. Агаджанян, Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – Москва: РУДН, 2006. – 284 с.
5. Айвазян, С. А. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности / С.А. Айвазян, В.М. Бухштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. – Москва: Финансы и статистика, 1989. – 607 с.
6. Анохин, П.К. Очерки по физиологии функциональных систем / П.К. Анохин; [предисл. проф. К.В. Судаков и др.]; Акад. мед. наук СССР. – Москва: Медицина, 1975. – 447 с.
7. Анохин, П.К. Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем / П.К. Анохин; АН СССР. Отд-ние физиологии. – Москва: [б. и.], 1971. – 61 с.
8. Аронов, Д.М. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов. – Москва: Триада-Х, 2009. – 248 с.
9. Афонин, Б.В. Система пищеварения / Б.В. Афонин // Орбитальная станция «Мир». – Москва: Аником, 2001. – С. 620–627.
10. Баевский, Р.М. Физиологические измерения в космосе и проблема их автоматизации / Р.М. Баевский; АН СССР. Науч. совет по комплексной проблеме "Кибернетика". – Москва: Наука, 1970. – 254 с.
11. Баевский, Р.М. Кибернетический анализ процессов управления сердечным ритмом / Р.М. Баевский // Актуальные вопросы физиологии и патологии кровообращения. – Москва: Медицина, 1976. – С. 161–175.
12. Баевский, Р.М. Диагноз донозологический / Р.М. Баевский, В.П. Казначеев // БМЭ. – Москва, 1978. – Т. 7. – С. 252–257.
13. Баевский, Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии / Р.М. Баевский. – Москва: Медицина, 1979. – 205 с.
14. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – Москва: Медицина, 1984. – 219 с.

15. Баевский, Р.М. Адаптация системы кровообращения к условиям длительной невесомости: баллистокардио-графические исследования во время 14-месячного космического полета / Р.М. Баевский, В.В. Поляков, М. Мозер [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1998. – Т. 32, № 3. – С. 23–30.
16. Баевский, Р.М. Вегетативный баланс и адаптация к условиям длительного космического полета по данным 24-часового мониторинга сердечного ритма / Р.М. Баевский, В.В. Богомолов, А.Л. Гольдбергер [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2000. – Т. 1. – С. 23–26.
17. Баевский, Р.М. Холтеровское мониторирование в космической медицине: анализ variability сердечного ритма / Р.М. Баевский, Г.А. Никулина // Вестник аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 6–16.
18. Баевский, Р.М. Вегетативная регуляция кровообращения / Р.М. Баевский, Г.А. Никулина, И.И. Фунтова [и др.] // Орбитальная станция «Мир». – 2001. – Т. 2. – С. 36–68.
19. Баевский, Р.М. Комплексное исследование вегетативной регуляции артериального давления и сердечного ритма человека при длительном действии невесомости / Р.М. Баевский, И.И. Фунтова, С. Gharib, J.-O. Fortrat // Орбитальная станция «Мир». – 2001. – Т. 2. – С. 541–549.
20. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма в космической медицине / Р.М. Баевский // Физиология человека. – 2002. – Т. 28, № 2. – С. 70–82.
21. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов, Л.В. Чирейкин [и др.] // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65–87.
22. Баевский, Р.М. К проблеме физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа variability сердечного ритма / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – № 5. – С. 34–37.
23. Баевский, Р.М. Проблема оценки и прогнозирования функционального состояния организма и ее развитие в космической медицине / Р.М. Баевский // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37, № 3. – С. 13–25.
24. Баевский, Р.М. Современные проблемы космической кардиологии / Р.М. Баевский // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – № 6. – С. 19–31.
25. Баевский, Р.М. Патент на изобретение № 2448644 Российская Федерация. Способ оценки риска развития донозологических, преморбидных и патологических состояний в длительном космическом полете / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова; № 2010138184/14: заявлено 15.09.2010 : опубликовано 27.04.2012 ; Бюл. № 12.



26. Баевский, Р.М. Исследования вегетативной регуляции кровообращения в условиях длительного космического полета / Р.М. Баевский, Е.С. Лучицкая, И.И. Фунтова [и др.] // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 5. – С. 42.
27. Баевский, Р.М. Оценка адаптационного риска в системе индивидуального донозологического контроля / Р.М. Баевский, А.Г. Черникова // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 10. – С. 1180–1194.
28. Баевский, Р.М. Донозологическая диагностика / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева // Кардиометрия. – 2014. – № 10. – С. 66–76.
29. Батюшин, М.М. Изменения белкового профиля мочи и прогрессирование хронической сердечной недостаточности и почечной дисфункции / М.М. Батюшин, Н.С. Врублевская, И.В. Сарвилина // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 4. – С. 227–232.
30. Болотова, Е.В. Особенности сердечно-сосудистых заболеваний у женщин / Е.В. Болотова, А.В. Дудникова, В.А. Крутова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23, № 6. – С. 107.
31. Васин, А.Л. Влияние искусственного периодического геомагнитного поля миллигерцового диапазона на показатели variability сердечного ритма / А.Л. Васин, А.В. Шафиркин, Ю.И. Гурфинкель // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 62–69.
32. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М. Вейн, Т.Г. Влзнесенская, В.Л. Голубев. – Москва: Медицина, 1984. – 219 с.
33. Виноградова, О.Л. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях / О.Л. Виноградова, Е.С. Томиловская, И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54, № 6. – С. 5–26.
34. Воронков, Ю.И. К вопросу о диагностике сердечно-сосудистых и коморбидных заболеваний у космонавтов по данным 60-летнего наблюдения / Ю.И. Воронков, И.Б. Ушаков, И.В. Бухтияров [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 8. – С. 72–73.
35. Газенко, О.Г. Водно-солевой гомеостаз и невесомость / О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, Ю.В. Наточин // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1980. – Т. 14, № 5. – С. 3–10.
36. Газенко, О.Г. Медицинские исследования по программе длительных пилотируемых полетов на орбитальном комплексе "Салют-7" "Союз-Т" / О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, А.Д. Егоров // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1990. – Т. 24, № 2. – С. 9–15.

37. Газенко, О.Г. От 108 минут до 438 суток и далее... / О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, А.Д. Егоров // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2001. – Т. 35, № 3. – С. 5–13.
38. Гейхман, К.Л. К физиологии антиортостатики / К.Л. Гейхман, М.Р. Могендович // *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. – 1977. – Т. 2, № 3. – С. 74–76.
39. Григорьев, А.И. Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии / А.И. Григорьев, И.М. Ларина // *Нефрология*. – 2001. – № 3. – С. 7–18.
40. Григорьев, А.И. Концепция здоровья и проблема нормы в космической медицине / А.И. Григорьев, Р.М. Баевский. – Москва, 2001. – 96 с.
41. Григорьев, А.И. Регуляция сердечно-сосудистой системы человека в условиях микрогравитации / А.И. Григорьев, А.Д. Егоров // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2002. – № 6. – С. 52–58.
42. Григорьев, А.И. Сердечно-сосудистая система человека в условиях космического полета / А.И. Григорьев, В.М. Баранов // *Вестник Российской академии медицинских наук*. – 2003. – № 12. – С. 41–45.
43. Григорьев, А.И. Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы / А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, Б.С. Шенкман // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2004. – Т. 90, № 5. – С. 507–521.
44. Григорьев, А.И. Влияние космических полетов на состояние и регуляцию водно-электролитного обмена / А.И. Григорьев, И.М. Ларина, В.Б. Носков // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, – № 1. – С. 5–17.
45. Григорьев, А.И. Концепция здоровья и космическая медицина / А.И. Григорьев, Р.М. Баевский; Гос. науч. центр Российской Федерации – Ин-т медико-биологических проблем Российской акад. наук. – Москва: Слово, 2007. – 207 с.
46. Григорьев, А.И. Скелетные мышцы в безопорном пространстве / А. И. Григорьев, Б. С. Шенкман // *Вестник Российской академии наук*. – 2008. – Т. 78, № 4. – С. 337-345.
47. Григорьев, А.И. От полета Ю.А. Гагарина к современным пилотируемым космическим полетам и межпланетным экспедициям / А.И. Григорьев, А.Н. Потапов // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 2011. № 45 (2). – С. 3–15.
48. Демин, А.В. Количественная оценка восстановления организма во время сна у здоровых людей в условиях «сухой» иммерсии / А.В. Демин, Ю.А. Попова, А.В. Суворов // *Технология живых систем*. – 2020. – Т. 17, № 2. – С. 46–54.
49. Егоров, А.Д. Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы в длительных космических полетах / А.Д. Егоров, О.Г. Ицеховский, И.В. Алферова [и др.] // *Физиологические проблемы невесомости*. – Москва, 1990. – С. 70–83.

50. Ешманова, А.К. Вариабельность сердечного ритма и состояние миокарда при воздействии "сухой" иммерсии: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.32, 14.00.06 / Ешманова Айнур Кайркеновна; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 2009. – 24 с.
51. Иванов, Г.Г. Показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы при воздействии 5-суточной иммерсии / Г.Г. Иванов, Р.М. Баевский, Е.Ю. Берсенев [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – Т. 45, № 6. – С. 44–48.
52. Иванов, Г.Г. Анализ микроальтернаций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике / Г.Г. Иванов, А.С. Сула. – Москва: Техносфера, 2014. – 102 с.
53. Ишбулатов, Ю.М. Прохоров Фазовая синхронизация колебаний контуров вегетативной регуляции кровообращения в математической модели сердечно-сосудистой системы / Ю.М. Ишбулатов, А.С. Караваев, В.И. Пономаренко [и др.] // Нелинейная динамика. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 381–397.
54. Катков, В.Е. Коронарное кровообращение здорового человека во время поструральных воздействий и декомпрессии нижней половины тела / В.Е. Катков, В.В. Честухин, В.В. Румянцев [и др.] // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1983. – Т. 17, № 5. – С. 30–33.
55. Катковский, Б.С. Некоторые физиологические эффекты, вызванные 30-дневным постельным режимом при различных положениях тела / Б.С. Катковский, В.С. Георгиевский, Г.В. Мачинский [и др.] // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1980. – № 14. – С. 55–58.
56. Каширина, Д.Н. Изменение белкового состава плазмы космонавтов после космического полета и его значение для функций эндотелия / Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, Э.Д. Перси [и др.] // Физиология человека. – 2019. – Т. 45, № 1. – С. 88–96.
57. Кизенко, А.И. Раково-тестикулярные антигены-семеногелины 1 и 2: функции в репродуктивном процессе и онкогенезе / А.И. Кизенко, О.А. Федорова, А.А. Дакс [и др.] // Цитология. – 2018. – Т. 60, № 9. – С. 679–685.
58. Киселев, А.Р. Колебательные процессы в вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы / А.Р. Киселев, В.И. Гриднев // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 34.
59. Кисриева, Ю.С. Сравнительный анализ протеома плазмы крови больных на ранней стадии хронической церебральной ишемии / Ю.С. Кисриева, Н.А. Петушкова, Н.Ф. Саменкова [и др.] // Биомедицинская химия. – 2016. – Т. 62, № 5. – С. 599.

60. Кобзарь, А.И. Прикладная математическая статистика: для инженеров и науч. работников / А.И. Кобзарь. – Москва: Физматлит, 2006. – 813 с.
61. Козловская, И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований / И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т. 42, № 5.- С. 3–7.
62. Корнилова, Л.Н. Влияние длительного пребывания в условиях микрогравитации на вестибулярную функцию и следящие движения глаз / Л.Н. Корнилова, М.И. Алехина, В.В. Темникова [и др.] // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 56–64.
63. Котовская, А.Р. Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы в условиях космического полета / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 78–86.
64. Котовская, А.Р. Проявление детренированности сердечно-сосудистой системы человека на этапе возвращения на Землю после пребывания в невесомости / А.Р. Котовская, М.И. Колотева // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 13–16.
65. Кочетков, А.И. Взаимосвязь гиперсимпатикотонии, ожирения и инсулинорезистентности / А.И. Кочетков, О.Д. Остроумова, А.В. Стародубова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – Т. 15, № 2. – С. 2–151.
66. Кудашова, И.А. Оценка функционального состояния сердца у людей разного возраста и пациентов с ишемической болезнью сердца методом дисперсионного картирования электрокардиограммы: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.06, 14.00.16 / Кудашова Ирина Александровна; Рос. ун-т дружбы народов (РУДН). – Москва, 2006. – 17 с.
67. Кузичкин, Д.С. Влияние факторов космического полета и моделирования их физиологических эффектов на основные звенья системы гемостаза человека: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 14.03.08 / Кузичкин Дмитрий Сергеевич; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 2010. – 22 с.
68. Кулаичев, А.П. Компьютерная электрофизиология и функциональная диагностика: учебное пособие для студентов, обучающихся по направлению 020200 "Биология" и специальности 020205 "Физиология" / А.П. Кулаичев. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва: Форум : Инфра-М, 2007. – 639 с.
69. Ланг, Т. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Томас А. Ланг, Мишель Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 477 с.
70. Ларина, И.М. Взаимосвязь между изменениями водно-электролитного баланса и реакциями сердечно-сосудистой системы в эксперименте с 7-суточной «сухой» иммерсией / И.М.

Ларина, Р.М. Баевский, Л.Х. Пастушкова [и др.] // Физиология человека. – 2011. – Т. 37, № 5. – С. 100–107.

71. Ларина, И.М. Реконструкция ассоциативных белковых сетей, связанных с процессами регуляции обмена и депонирования натрия в организме здорового человека, на основе изучения протеома мочи / И.М. Ларина, Н.А. Колчанов, И.В. Доброхотов [и др.] // Физиология человека. – 2012. – Т. 38, № 3. – С. 107–115.

72. Ларина, И.М. Формирование протеома мочи здорового человека / И.М. Ларина, Л.Х. Пастушкова, К.С. Киреев [и др.] // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 2. – С. 43.

73. Ларина, И.М. Инновационные протеомные исследования в кардиологии применительно к проблемам профессионального здоровья в авиакосмической медицине / И.М. Ларина, Л.Х. Пастушкова, Ю.И. Воронков [и др.] // Кардиологический вестник. – 2020. – Т. 15, № 5. – С. 10–11.

74. Ларина, И.М. Изучение протеома жидкостей членов экипажей российского сегмента международной космической станции до и после орбитальных полетов. Десятилетний опыт исследования: монография / И.М. Ларина, Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова. – Москва: ГНЦ РФ-ИМБП РАН, 2021. – 83 с.

75. Леванов, В.М. Внекорабельная деятельность на поверхности Луны в условиях длительных экспедиций: предварительная оценка дополнительных рисков для здоровья и роль телемедицинских систем в их минимизации / В.М. Леванов, О.В. Переведенцев, О.И. Орлов [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, № 2. – С. 5–12.

76. Макаров, Л.М. Структура циркадного ритма сердца при Холтеровском мониторинге / Л.М. Макаров // Кардиология. – 1999. – № 11. – С. 34–37.

77. Макаров, Л.М. Холтеровское мониторирование: Руководство для врачей по использованию метода у детей и лиц молодого возраста / Л.М. Макаров. – Москва: Медпрактика, 2000. – 213 с.

78. Малая медицинская энциклопедия: [в 6 т.] / Гл. ред. В.И. Покровский. – Москва: Советская энциклопедия, 1991. – Т. 1. – С. 358.

79. Меерсон, Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. – Москва: Наука, 1981. – 278 с.

80. Методы и приборы космической кардиологии на борту Международной космической станции. Монография / Под ред. Р.М. Баевского, О.И. Орлова; Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем РАН. – Москва: Техносфера, 2016. – 386 с.

81. Михайлов, В.М. Гипокинезия как фактор риска в экстремальных условиях / В.М. Михайлов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2001. – Т. 35, № 2. – С. 26–31.

82. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново: Ивановская гос. мед. академия, 2002. – 290 с.
83. Могенович, М.Р. Основные механизмы нейрорегуляции позно-вегетативных реакций / М.Р. Могенович, Е.Г. Урицкая // Авиакосмическая медицина. – 1975. – № 3. – С. 166–167.
84. Моруков, Б.В. Изменения обмена кальция и его регуляция у человека во время длительного космического полета / Б.В. Моруков, И.М. Ларина, А.И. Григорьев // Физиология человека. – 1998. – Т. 24, № 2. – С. 102–107.
85. Моруков, Б.В. Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах / Б.В. Моруков, Ю.В. Наточин, И.М. Ларина, В.Б. Носков // Российский физиологический журнал. – 2003. – № 3. – С. 356–367.
86. Моруков, Б.В. Эксперимент с 520-суточной изоляцией в гермообъеме: задачи, структура, предварительные итоги / Б.В. Моруков, М.С. Белаковский, Е.П. Демин [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 44.
87. Моруков, Б.В. Исследование системы гемостаза в условиях 520-суточной изоляции в гермообъеме / Б.В. Моруков, Д.С. Кузичкин, А.А. Маркин [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 39–40.
88. Московцев, А.А. Ответы эндотелиальных клеток на деформацию сдвига механотрансдукция, клеточный стресс и адаптация / А.А. Московцев, Д.В. Колесов, А.М. Мильникова [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2017. – Т. 61, № 4. – С. 112–125.
89. Нидеккер, И.Г. Количественный анализ сбалансированности нейрогенных влияний на ритм сердца / И.Г. Нидеккер, О.О. Куприянова // Физиология человека. – 2010. – Т. 36, № 2. – С. 72–77.
90. Ничипорук, И.А. Комплексная оценка динамики нейрогуморального, иммунологического, психофизиологического статуса, жидкостных сред и состава тела человека / И.А. Ничипорук, Г.Ю. Васильева, В.Б. Носков [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 46.
91. Новиков, В.Е. Исследование состояния костной системы и состава тела участников эксперимента «Марс-500» / В.Е. Новиков, В.С. Оганов // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 46–47.

92. Новосельцев, В.Н. Гомеостаз и здоровье: анализ с позиции теории управления / В.Н. Новосельцев // Автоматика и телемеханика. – 2012. – № 5. – С. 97–110.
93. Носков, В.Б. Перераспределение жидких сред организма в условиях невесомости и моделирующих ее воздействий / В.Б. Носков // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – Т. 45, № 1. – С. 17–26.
94. Носков, В.Б. Адаптация водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета и при его имитации / В.Б. Носков // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 5. – С. 119–125.
95. Носовский, А.М. Математическое обоснование достаточного количества измерений для достоверной оценки регистрируемых параметров в космической биологии и медицине / А.М. Носовский, Н.В. Правецкий, М.А. Матророва // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1990. – Т. 5. – С. 53–56.
96. Носовский, А.М. Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки параметров гомеостаза организма человека / А.М. Носовский, И.М. Ларина, А.И. Григорьев // Технологии живых систем. – 2009. – Т. 6, № 5. – С. 33–39.
97. Носовский, А.М. Статистика малых выборок в медицинских исследованиях / А.М. Носовский, А.Э. Пихлак, В.А. Логачев [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 6. – С. 57–60.
98. Носовский, А.М. Современные технологии статистического анализа медицинских данных и способы их графического представления / А.М. Носовский, О.В. Попова, Ю.И. Смирнов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2023. – Т. 57, № 5. – С. 149–154.
99. Оганов, В.С. Костная система, невесомость и остеопороз / В.С. Оганов; Гос. науч. центр Рос. Федерации – Ин-т мед.-биол. пробл. Рос. акад. наук. – Москва: Слово, 2003. – 260 с.
100. Орлов, Ю.П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа в формировании микроциркуляторных расстройств при реперфузии. Экспериментальное исследование / Ю.П. Орлов, В.Н. Лукач, В.Т. Долгих [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 5. – С. 71–74.
101. Осадчий, Л.И. Гемодинамическая структура антиортостатических реакций: соотношение механической активности сердца и артериальное давление / Л.И. Осадчий, Т.В. Балуева, И.В. Сергеев // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1997. – Т. 31, № 3. – С. 19–23.
102. Панкова, Н.Б. Функциональное развитие вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы человека в онтогенезе / Н.Б. Панкова // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94, № 3. – С. 267–275.

103. Парин В.В., Космическая кардиология / Акад. мед. наук СССР; В.В. Парин, Р.М. Баевский, Ю.Н. Волков, О.Г. Газенко. – Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1967. – 206 с.
104. Парин, В.В. Избранные труды: в 2 т. Т. 2: Космическая биология и медицина. Биокибернетика и медицинская электроника. Теоретические и методологические работы / В.В. Парин; ред. коллегия: акад. В.Н. Черниговский (отв. ред.) [и др.] ; АН СССР. Отд-ние физиологии. – Москва: Наука, 1974. – 378 с.
105. Пасекова, О.Б. Спектральные характеристики альфа-ритма ЭЭГ и показатели дисперсионного картирования миокарда в эксперименте с 520-суточной изоляцией / О.Б. Пасекова, Г.П. Степанова, М.А. Скедина [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 48.
106. Пастушкова, Л.Х. Изменения белковой композиции мочи человека после продолжительных орбитальных полетов / Л.Х. Пастушкова, О.А. Валеева, А.С. Кононихин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 166–170.
107. Пастушкова, Л.Х. Постоянные белки мочи здорового человека в эксперименте с 520-суточной изоляцией / Л.Х. Пастушкова, К.С. Киреев, А.С. Кононихин [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48, № 1. – С. 48–54.
108. Пастушкова, Л.Х. Протеомный профиль мочи здорового человека в норме и при действии факторов космического полета: автореферат дис. ... доктора биологических наук: 14.03.08 / Пастушкова Людмила Ханифовна; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 2015. – 45 с.
109. Пастушкова, Л.Х. Протеомный анализ мочи при контролируемом солепотреблении в проекте "МАРС-500" / Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, А.С. Кононихин [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2016. – Т. 50, № 4. – С. 21–26.
110. Пастушкова, Л.Х. Влияние длительных космических полетов на белки мочи человека, функционально связанные с эндотелием / Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, А.С. Кононихин [и др.] // Физиология человека. – 2018. – Т. 44, № 1. – С. 72–81.
111. Пастушкова, Л.Х. Характеристика возраст-зависимых изменений белкового состава мочи здорового человека (экспериментально-теоретическое исследование) / Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, А.Г. Гончарова [и др.] // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 4. – С. 735–740.
112. Пастушкова, Л.Х. Изменения протеома крови космонавтов с микро- и макрососудистыми травмами при перегрузках на заключительном этапе длительных космических полетов / Л.Х. Пастушкова, М.И. Колотева, А.Г. Гончарова [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54, № 5. – С. 5–14.



113. Пахарукова, Н.А. Вариабельность протеома здорового человека / Н.А. Пахарукова, Л.Х. Пастушкова, С.А. Мошковский [и др.] // Биомедицинская химия. – 2012. – Т. 58, № 5. – С. 514–529.
114. Писарук, А.В. Использование методов теории хаоса для анализа возрастных изменений вариабельности сердечного ритма / А.В. Писарук // Проблемы старения и долголетия. – 1996. – Т. 6, № 3–4. – С. 151-155.
115. Покровский, В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных / В. М. Покровский. – Краснодар: Кубань-Кн., 2007. – 142 с.
116. Попова, И.А. Оценка энергетического метаболизма космонавтов / И.А. Попова, Е.Г. Ветрова, Л. А. Рустамьян // Физиология. – 1991. – Т. 34, № 1. – С. 98–99.
117. Руденко, Е.А. Исследование параметров центральной и периферической гемодинамики при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии / Е.А. Руденко, М.В. Баранов, С.Ю. Захаров // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53, № 7. – С. 40–47.
118. Рыжов, Б.Н. Исследование психической работоспособности и мотивации в условиях длительной автономной изоляции / Б.Н. Рыжов, О.В. Кожина, О.В. Чибискова // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 54.
119. Семенютин, В.Б. Оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока с помощью передаточной функции / В.Б. Семенютин, Д.А. Печиборщ, В.А. Алиев // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2013. – Т. 2, № 42. – С. 86–98.
120. Сисакян, Н.М. Первые космические полеты человека: Науч. результаты медико-биол. исследований, провед. во время орбитальных полетов кораблей-спутников "Восток" и "Восток-2" / [Акад. наук СССР. Отд-ние биол. наук] ; под ред. акад. Н.М. Сисакяна и проф. В.И. Яздовского. – Москва: Изд-во Акад. наук СССР, 1962. – 203 с.
121. Сказкина, В.В. Оценка синхронизованности контуров вегетативной регуляции кровообращения по длительным временным рядам / В.В. Сказкина, А.Р. Киселев, Е.И. Боровкова [и др.] // Нелинейная динамика. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 3–12.
122. Скедина, М.А. Исследование периферического звена эритрона испытуемых в условиях 520-суточной изоляции / М.А. Скедина, М.И. Чаниева, С.М. Иванова [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 56.
123. Слепченкова, И.Н. Оценка функционального состояния организма при действии факторов космического полета по данным бесконтактной регистрации физиологических сигналов в ночной период суток: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 14.03.08 /

Слепченкова Ирина Николаевна; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 2010. – 25 с.

124. Смирнов, К.В. Пищеварение и гипокинезия / К. В. Смирнов. – Москва: Медицина, 1990. – 224 с.

125. Сорокин, О.Г. Динамика адаптационного состояния членов экипажа в эксперименте «Марс-500» / О.Г. Сорокин // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 60–61.

126. Степанова, Г.П. Динамика показателей сердечно-сосудистой системы и биоэлектрической активности головного мозга до и после 520-суточной изоляции при выполнении нагрузочного теста на велоэргометре / Г.П. Степанова, О.Б. Пасекова, Н.В. Дегтеренкова [и др.] // Международный симпозиум по результатам экспериментов, моделирующих пилотируемый полет на Марс (МАРС-500). – Москва, 2012. – С. 61.

127. Сула, А.С. ЭКГ-анализатор, КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективного использования в функциональной диагностике / А.С. Сула, Г.В. Рябыкина, В.Т. Гришин // Функциональная диагностика. – 2003. – № 2. – С. 66–77.

128. Турчанинова, В.Ф. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя / В.Ф. Турчанинова, И.В. Алферова, З.А. Голубчикова [и др.] // Орбитальная станция «Мир». – 2002. – Т. 1. – С. 267–275.

129. Тьюки, Дж. Анализ результатов наблюдений : Разведоч. анализ / Дж. Тьюки; пер. с англ. А.Ф. Кушнира и др. – Москва : Мир, 1981. – 693 с.

130. Федоров, Б.М. Ритм сердечной деятельности и аритмии сердца в длительных космических полетах / Б.М. Федоров, З.А. Голубчикова // Физиология человека. – 1992. – № 6. – С.109–115.

131. Флейшман, А.Н. Медленные колебания гемодинамики: Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике / А.Н. Флейшман. – Новосибирск: Сиб. Предприятие РАН, 1999. – 264 с.

132. Фомина, Г.А. Механизмы изменений гемодинамики человека в условиях микрогравитации и прогноз послеполетной ортостатической устойчивости / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская, В.И. Почуев, А.Ф. Жерनावков // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, №3. – С. 92–97.

133. Фунтова, И.И. Исследование функционального состояния организма во время сна в условиях длительной невесомости. Космический эксперимент "Сонокард" / И.И. Фунтова, Е.С. Лучицкая, И.Н. Слепченкова [и др.] // Клиническая информатика и телемедицина. – 2013. – Т. 9, № 10. – С. 59–74.

134. Хаспекова, Н.Б. Диагностическая информативность мониторинга variability ритма сердца / Н.Б. Хаспекова // Вестник аритмологии. – 2003. – № 32. – С. 15–23.
135. Чермных, Н.А. Функциональные возможности сердечно-сосудистой системы старых людей: по данным variability сердечного ритма / Н.А. Чермных, Н.А. Игошина, М.П. Рощевский // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 1. – С. 61–65.
136. Черникова, А.Г. Оценка функционального состояния организма в условиях длительного космического полета на основе анализа variability сердечного ритма: автореферат дис. ... канд. биол. наук: автореферат дис. ... кандидата биологических наук: 14.03.08 / Черникова Анна Григорьевна; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 2010. – 24 с.
137. Честухин, В.В. Функция левого желудочка сердца и легочное кровообращение здорового человека во время орто- и антиортостатической пробы / В.В. Честухин, В.Е. Катков, А.З. Трошин [и др.] // Кардиология. – 1981. – Т. 21, № 5. – С. 68–72.
138. Шафиркин, А.В. Продолжительность жизни космонавтов СССР (России) и астронавтов США и риски для здоровья при действии различных стрессорных факторов на земле и в космосе / А.В. Шафиркин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53. – № 7. – С. 5–18.
139. Шафиркин, А.В. Изменение парадигмы опасности космических излучений при осуществлении дальних замагнитосферных полетов к Луне и Марсу / А.В. Шафиркин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54, № 1. – С. 5–15.
140. Шульженко, Е.Б. Физиологические эффекты измененной гравитации: Модельные эксперименты в наземных условиях: автореферат дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.32 / Шульженко Евгений Борисович; [Место защиты: Ин-т мед.-биол. проблем]. – Москва, 1975. – 35 с.
141. Шульженко, Е.Б. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения / Е.Б. Шульженко, И.Ф. Виль-Вильямс // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1976. – № 9. – С. 82–84.
142. Шульженко, Е.Б. Внутрисердечная гемодинамика и деятельность сердца человека в моделированной невесомости / Е.Б. Шульженко, Л.И. Какурин, А.А. Савилов [и др.] // Вестник АМН СССР. – 1984. – № 4. – С. 32–38.
143. Яруллин, Х.Х. Изменения региональной и центральной гемодинамики при 7-суточной водной иммерсии / Х.Х. Яруллин, Л.Г. Симонов, С.А. Второй // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1987. – Т. 21, № 4. – С. 45–50.

144. Accardo, A. Influence of ageing on circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects / A. Accardo, M. Merlo, G. Silveri [et al.] // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 405-413.
145. Acevedo, A. Allostatic breakdown of cascading homeostat systems: A computational approach / A. Acevedo, I.P. Androulakis // *Heliyon*. – 2017. – Vol. 3, № 7. – P. e00355.
146. Ahern, G.L. Heart rate and heart rate variability changes in the intracarotid sodium amobarbital test / G.L. Ahern, J.J. Sollers, R.D. Lane [et al.] // *Epilepsia*. – 2001. – Vol. 42, №. 7. – P. 912-921.
147. Åhs, F. High-frequency heart rate variability and cortico-striatal activity in men and women with social phobia / F. Ahs, J.J. Sollers III, T. Furmark // *NeuroImage*. – 2009. – Vol. 47, №. 3. – P. 815-820.
148. Alessandri, N. Elasticity/distensibility of the ascending aorta: basal conditions and simulated conditions from space flights / N. Alessandri, F. Tufano, M. Petrassi [et al.] // *Eur Re. Med Pharmacol.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 421-426.
149. Amirova, L. Cardiovascular System Under Simulated Weightlessness: Head-Down Bed Rest vs. Dry Immersion / L. Amirova, N. Navasiolava, I. Rukavishnikov [et al.] // *Front. Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 395.
150. Andersson, C.X. Shedding and  $\gamma$ -secretase-mediated intramembrane proteolysis of the mucin-type molecule CD43 / C.X. Andersson, J. Fernandez-Rodriguez, S. Laos [et al.] // *Biochem J.* – 2005. – Vol. 387. – P. 377-384.
151. Ando, J. Hemodynamic forces, endothelial mechanotransduction, and vascular diseases / J. Ando, K. Yamamoto // *Magn Reson Med Sci.* – 2022. – Vol. 21, № 2. – P. 258-266.
152. Antonutto, G. Cardiovascular deconditioning in microgravity: Some possible countermeasures / G. Antonutto, P.E. di Prampero // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 2003. – Vol. 90. – P. 283-291.
153. Anzai, T. Cardiac arrhythmias during long-duration spaceflights / T. Anzai, M.A. Frey, A. Nogami // *J Arrhythmia*. – 2014. – Vol. 30. – P. 139-149.
154. Arbeille, P. Aubert, Adaptation of the main peripheral artery and vein to long term confinement (Mars 500) / P. Arbeille, R. Provost, N. Vincent, A. Aubert // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 83063.
155. Arbeille, P. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment) / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj [et al.] // *Eur J Appl Physiol.* – 2015. – Vol. 115, № 10. – P. 2099-2106.

156. Arbeille, P. Carotid and femoral artery intima-media thickness during 6 Months of spaceflight / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj // *Aerosp Med Hum Perform.* – 2016. – Vol. 87, № 5. – P. 449-453.
157. Arbeille, P. Carotid and femoral arterial wall distensibility during long-duration spaceflight / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj // *Aerosp Med Hum Perform.* – 2017. – Vol. 88. – P. 924-930.
158. Arias-Loza, P.A. Both estrogen receptor subtypes,  $\alpha$  and  $\beta$ , attenuate cardiovascular remodeling in aldosterone salt-treated rats / P.A. Arias-Loza, K. Hu, D. Dienesch [et al.] // *Hypertens.* – 2007. – Vol. 50. – P. 432.
159. Arminjon, M. Birth of the Allostatic Model: From Cannon's Biocracy to Critical Physiology / M. Arminjon // *J Hist Biol.* – 2016. – Vol. 49, № 2. – P. 397-423.
160. Asarian, L. Homeostasis / L. Asarian, V. Gloy, N. Geary // *Encyclopedia of Human Behavior.* – 2012. – P. 324-333.
161. Asleh, R. Haptoglobin Phenotype Is Associated with High-Density Lipoprotein-Bound Hemoglobin Content and Coronary Endothelial Dysfunction in Patients with Mild Nonobstructive Coronary Artery Disease / R. Asleh, A.P. Levy, N.S. Levy [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2019. – Vol. 39, № 4. – P. 774-786.
162. Aubert, A.E. Towards human exploration of space: the THESEUS review series on cardiovascular, respiratory, and renal research priorities / A.E. Aubert, I. Larina, I. Momken [et al.] // *NPJ Microgravity.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16031.
163. Auñón-Chancellor, S.M. Venous Thrombosis during Spaceflight / S.M. Auñón-Chancellor, J.M. Pattarini, S. Moll, A. Sargsyan // *New England Journal of Medicine.* – 2020. – Vol. 382, № 1. – P. 89-90.
164. Azzalini, D. Visceral signals shape brain dynamics and cognition / D. Azzalini, I. Rebollo, C. Tallon-Baudry // *Trends Cogn. Sci.* – 2019. – Vol. 23. – P. 488-509.
165. Bade-Döding, C. Autocrine GM-CSF transcription in the leukemic progenitor cell line KG1a is mediated by the transcription factor ETS1 and is negatively regulated through SECTM1 mediated ligation of CD7 / C. Bade-Döding, W. Göttmann, A. Baigger [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2014. – Vol. 1840, № 3. – P. 1004-1013.
166. Baevsky, R.M. Autonomic regulation of circulation and cardiac contractility during a 14-month space flight / R.M. Baevsky, M. Moser, G.A. Nikulina [et al.] // *Acta. Astronaut.* – 1998. – Vol. 42. – P. 159-173.
167. Baevsky, R.M. Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station / R.M. Baevsky, V.M. Baranov, I.I. Funtova [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2007. – Vol. 103, № 1. – P. 156-161.

168. Baevsky, R.M. Autonomic function testing aboard the ISS using "Pneumocard" / R.M. Baevsky, I.I. Funtova, A.G. Chernikova [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2009. – Vol. 65. – P. 930-932.
169. Baevsky, R.M. Assessment of individual adaptation to microgravity during long term space flight based on stepwise discriminant analysis of heart rate variability parameters / R.M. Baevsky, A.G. Chernikova, I.I. Funtova, J. Tank // *Acta Astronautica*. – 2011. – Vol. 69, № 11-12. – P. 1148-1152.
170. Baevsky, R.M. The effects of long-term microgravity on autonomic regulation of blood circulation in crewmembers of the International Space Station / R.M. Baevsky, I. I. Funtova, E.S. Luchitskaya [et al.] // *Cardiometry*. – 2014. – Vol. 5. – P. 35-49.
171. Baevsky, R.M. Heart rate variability analysis: physiological foundations and main methods / R.M. Baevsky, A.G. Chernikova // *Cardiometry*. – 2017. – № 10. – P. 66-76.
172. Baevsky, R.M. Role of the right and left parts of the heart in mechanisms of body adaptation to the conditions of long-term space flight according to longitudinal ballistocardiography / R.M. Baevsky, I.I. Funtova, E.S. Luchitskaya // *Acta Astronautica*. – 2021. – Vol. 178. – P. 894-899.
173. Baisden, D.L. Cardiac dysrhythmia analysis on flights STS-1.STS-61C / D.L. Baisden, M.M. Jones. – Houston: NASA, 1988.
174. Baker, A.B. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities / A.B. Baker, D. Edwards, G. Murphy // *J. Cell Science*. – 2002. – Vol. 115. – P. 3719-3727.
175. Balatskaya, M.N. T-cadherin as a novel receptor regulating metabolism in the blood vessel and heart cells: from structure to function / M.N. Balatskaya, A.V. Balatskii, G.V. Sharonov, V.A. Tkachuk // *J Evol Biochem Physiol*. – 2016. – Vol. 52. – P. 103-118.
176. Balfoussia, E. A proteomic study of plasma protein changes under extreme physical stress / E. Balfoussia, K. Skenderi, M. Tsironi [et al.] // *Journal of Proteomics*. – 2014. – Vol. 98. – P. 1-14.
177. Barahona, M. Detection of nonlinear dynamics in short, noisy time series / M. Barahona, C.S. Poon // *Nature*. – 1996. – Vol. 381, № 6579. – P. 215-217.
178. Barrett, L.F. Navigating the science of emotion / L.F. Barrett // *Emotion Measurement* / Ed. H.L. Meiselman. – New York, NY: Elsevier, 2016. – P. 31-63.
179. Batchu, S.N. Axl modulates immune activation of smooth muscle cells in vein graft remodeling / S.N. Batchu, J. Xia, K.A. Ko [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2015. – Vol. 309, № 6. – P. 1048-1058.
180. Batlle, M. AXL receptor tyrosine kinase is increased in patients with heart failure / M. Batlle, P. Recarte-Pelz, E. Roig [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2014. – Vol. 173, № 3. – P. 402-409.
181. Bayomy, A.F. Regeneration in heart disease – is ECM the key? / A. Bayomy, M. Bauer, Y. Qiu [et al.] // *Life sciences*. – 2012. – Vol. 91, № 17-18. – P. 823-827.
182. Beavers, K.R. WISE-2005: orthostatic tolerance is poorly predicted by acute changes in cardiovascular variables / K.R. Beavers, D.K. Greaves, P. Arbeille [et al.] // *Journal of Gravitational*

Physiology: a Journal of the International Society for Gravitational Physiology. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. P63-64.

183. Beckers, F. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population / F. Beckers, B. Verheyden, A.E. Aubert // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2006. – Vol. 290, № 6. – P. 2560-2570.

184. Behnke, B.J. Diminished mesenteric vaso-and venoconstriction and elevated plasma ANP and BNP with simulated microgravity / B.J. Behnke, D.C. Zawieja, A.A. Gashev [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2008. – Vol. 104, № 5. – P. 1273-1280.

185. Beissner, F. The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function / F. Beissner, K. Meissner, K.J. Bär [et al.] // *Journal of neuroscience*. – 2013. – Vol. 33, № 25. – P. 10503-10511.

186. Beissner, F. Advances in functional magnetic resonance imaging of the human brainstem / F. Beissner, A. Schumann, F. Brunn, [et al.] // *Neuroimage*. – 2014. – Vol. 86, № 1. – P. 91-98.

187. Belin de Chantemele, E. Does resistance exercise prevent body fluid changes after a 90-day bed rest? / E. Belin de Chantemèle, S. Blanc, N. Pellet [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2004. – Vol. 92. – P. 555-564.

188. Benarroch, E.E. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective / E.E. Benarroch // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier, 1993. – Vol. 68, № 10. – P. 988-1001.

189. Berntson, G.G. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats / G.G. Berntson, J.T. Bigger Jr, D.L. Eckberg [et al.] // *Psychophysiology*. – 1997. – Vol. 34, № 6. – P. 623-648.

190. Biaggioni, I. Hyporeninemic normoaldosteronism in severe autonomic failure / I. Biaggioni, F. Garcia, T. Inagami [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1993. – Vol. 76, № 3. – P. 580-586.

191. Billman, G.E. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance / G.E. Billman // *Frontiers in physiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 26.

192. Billman, G.E. An introduction to heart rate variability: methodological considerations and clinical applications / G.E. Billman, H.V. Huikuri, J. Sacha [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 55.

193. Binder, H. Time-course human urine proteomics in space-flight simulation experiments / H. Binder, H. Wirth, A. Arakelyan [et al.] // *BMC genomics*. – 2014. – Vol. 15, № 12. – P. 1-19.

194. Bishop, J.E. Collagen turnover and its regulation in the normal and hypertrophying heart / J.E Bishop, G.J. Laurent // *Eur Heart J*. – 1995. – Vol. 16. – P. 38-44.

195. Blaber, A.P. Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight / A.P. Blaber, N. Goswami, R.L. Bondar [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 7. – P. 1844-1850.
196. Blaber, A.P. Cerebrovascular autoregulation: lessons learned from spaceflight research / A.P. Blaber, K.A. Zuj, N. Goswami // *European journal of applied physiology*. – 2013. – Vol. 113. – P. 1909-1917.
197. Blaber, A.P. Prolonged unloading of the cardiovascular system during bedrest and spaceflight weakens neural coupling between blood pressure and heart rate / A.P. Blaber, N. Goswami, D. Xu // *Acta Astronautica*. – 2022. – Vol. 195. – P. 567-573.
198. Blomqvist, C.G. Cardiovascular adjustments to gravitational stress / C.G. Blomqvist, H.L. Stone // *Handbook of Physiology The Cardiovascular System Peripheral Circulation and Organ Blood Flow*. – 1983. – Vol. 3. – P. 1025.
199. Bour, J. Impedance cardiography – A rapid and cost-effective screening tool for cardiac disease / J. Bour, J. Kellett // *European journal of internal medicine*. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 399-405.
200. Breus, T.K. Effect of geomagnetic field disturbances on the adaptive stress reaction of cosmonauts / T. Breus, R.M. Baevskii, I.I. Funtova [et al.] // *Cosmic Research*. – 2008. – Vol. 46. – P. 367-372.
201. Breus, T.K. Effects of geomagnetic disturbances on human's functional state in space flight / T.K. Breus, R.M. Baevskii, A.G. Chernikova // *J. Biomed. Sci. Eng.* – 2012. – Vol. 5. – P. 341-355.
202. Brophy, C.M. The dynamic regulation of blood vessel caliber / C.M. Brophy // *Journal of vascular surgery*. – 2000. – Vol. 31, № 2. – P. 391-395.
203. Brull, D.J. Effect of a COL1A1 Sp1 Binding Site Polymorphism on Arterial Pulse Wave Velocity An Index of Compliance / D.J. Brull, J.M. Liam, A.B. Colin [et al.] // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 38. – P. 444-448.
204. Brzhozovskiy, A. Label-free study of cosmonaut's urinary proteome changes after long-duration spaceflights / A. Brzhozovskiy, A. Kononikhin, M. Indeykina [et al.] // *European Journal of Mass Spectrometry*. – 2017. – Vol. 23, № 4. – P. 225-229.
205. Brzhozovskiy, A.G. The effects of spaceflight factors on the human plasma proteome, including both real space missions and ground-based experiments / A.G. Brzhozovskiy, A.S. Kononikhin, L.Kh. Pastushkova [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 13. – P. 3194.
206. Buckley, J.C. Central venous pressure in space / J.C. Buckley, F.A. Gaffney, L.D. Lane [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1993. – Vol. 328, № 25. – P. 1853-1854.



207. Buckey, J.C. Orthostatic intolerance after spaceflight / J.C. Buckey, L.D. Lane, B.D. Levine [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1996. – Vol. 81, № 1. – P. 7-18.
208. Buckey, J.C. Cardiovascular changes: atrophy, arrhythmias, and orthostatic intolerance / J.C. Buckey, J.C. Buckey Jr // *Space physiology*. – New York (NY): Oxford University Press, 2006. – P. 139-163.
209. Bungo, M.W. Echocardiographic evaluation of space shuttle crewmembers / M.W. Bungo, D.J. Goldwater, R.L. Popp [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1987. – Vol. 62, № 1. – P. 278-283.
210. Buravkova, L. Microgravity Effects on the Matrisome / L. Buravkova, I. Larina, E. Andreeva // *Cells*. – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 2226.
211. Butler, G.C. Reduced orthostatic tolerance following 4 h head-down tilt / G.C. Butler, H.C. Xing, D.R. Northey [et al.] // *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. – 1991. – Vol. 62, № 1. – P. 26-30.
212. Caiani, E.G. Effects of 5 days of head-down bed rest, with and without short-arm centrifugation as countermeasure, on cardiac function in males (BR-AG1 study) / E.G. Caiani, P. Massabuau, L. Weinert [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2014. – Vol. 117, № 6. – P. 624-632.
213. Caiani, E.G. Weightlessness and cardiac rhythm disorders: current knowledge from space flight and bed-rest studies / E.G. Caiani, A. Martin-Yebra, F. Landreani [et al.] // *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*. – 2016. – Vol. 3. – P. 27.
214. Caldentey, G. Serum levels of Growth Arrest-Specific 6 protein and soluble AXL in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / G. Caldentey, P. García De Frutos, H. Cristóbal [et al.] // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. – 2019. – Vol. 8, № 8. – P. 708-716.
215. Camberos, V. Effects of spaceflight and simulated microgravity on YAP1 expression in cardiovascular progenitors: implications for cell-based repair / V. Camberos, J. Baio, L. Bailey [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 11. – P. 2742.
216. Cangemi, C. Fibulins and their role in cardiovascular biology and disease / C. Cangemi, M.L. Hansen, W.S. Argraves [et al.]. – 1st ed. – Elsevier Inc, 2014.
217. Cannon, W.B. *The Wisdom of the Body* / W.B. Cannon. – W. W. Norton, New York, 1932. – 340 p.
218. Cannon, W.B. Organization for physiological homeostasis / W.B. Cannon // *Physiol Rev*. – 1929. – Vol. 9, № 3. – P. 399-431.
219. Carlson, E.D. Allostatic load and health disparities: a theoretical orientation / E.D. Carlson, R.M. Chamberlain // *Research in nursing & health*. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 306-315.

220. Cavalcanti, S. Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation / S. Cavalcanti, E. Belardinelli // *IEEE Transactions on biomedical engineering*. – 1996. – Vol. 43, № 10. – P. 982-989.
221. Cavassan, N.R.V. Correlation between chronic venous ulcer exudate proteins and clinical profile: A cross-sectional study / N.R.V. Cavassan, C.C. Camargo, L. Gomes de Pontes [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2019. – Vol. 192. – P. 280-290.
222. Cescon, M. Lack of collagen VI promotes neurodegeneration by impairing autophagy and inducing apoptosis during aging / M. Cescon, P. Chen, S. Castagnaro [et al.] // *Aging (Albany NY)*. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 1083.
223. Chand, T. Heart rate variability as an index of differential brain dynamics at rest and after acute stress induction / T. Chand, M. Li, H. Jamalabadi // *Frontiers in neuroscience*. – 2020. – Vol. 14. – P. 645.
224. Chang, C. Association between heart rate variability and fluctuations in resting-state functional connectivity / C. Chang, C.D. Metzger, G.H. Glover [et al.] // *Neuroimage*. – 2013. – Vol. 68. – P. 93-104.
225. Charvat, J. Data Analytics to Solve the Unique Challenges of Astronaut Medical Data / J. Charvat, M. Wear, M. Van Baalen [et al.] // *Technology Collaboration Center-Data Analytics Workshop*. – Houston, Texas, 2017. – № JSC-CN-40695.
226. Chen, P. The role of collagens in peripheral nerve myelination and function / P. Chen, M. Cescon, P. Bonaldo [et al.] // *Molecular neurobiology*. – 2015. – Vol. 52. – P. 216-225.
227. Chowdhury, A. Fibulin-6 regulates pro-fibrotic TGF- $\beta$  responses in neonatal mouse ventricular cardiac fibroblasts / A. Chowdhury, L. Hasselbach, F. Echtermeyer [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 42725.
228. Christensen, N.J. Sympathetic nervous activity decreases during head-down bed rest but not during microgravity / N.J. Christensen, M. Heer, K. Ivanova [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99, № 4. – P. 1552-1557.
229. Christensen, N.J. Sympathoadrenal activity is increased in humans during spaceflight / N.J. Christensen, P. Norsk // *Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology*. – 1998. – Vol. 5, № 1. – P. 13-14.
230. Cini, C. Differences in the resting platelet proteome and platelet releasate between healthy children and adults / C. Cini, C. Yip, C. Attard [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2015. – Vol. 123. – P. 78-88.
231. Clément, G. Centrifugation as a countermeasure during bed rest and dry immersion: What has been learned? / G. Clément, W.H. Paloski, J. Rittweger [et al.] // *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. – 2016. – Vol. 16, № 2. – P. 84-91.

232. Clément, G.R. Challenges to the central nervous system during human spaceflight missions to Mars / G.R. Clément // *Journal of neurophysiology*. – 2020. – Vol. 123, № 5. – P. 2037-2063.
233. Compton, W. *Living and Working in Space: a History of Skylab*. The NASA History Series, National Aeronautics and Space Administration / W. Compton. – Washington, D.C., USA, 1983.
234. Connor, M.K. Effect of microgravity on the expression of mitochondrial enzymes in rat cardiac and skeletal muscles / M.K. Connor, D.A. Hood // *Journal of applied physiology*. – 1998. – Vol. 84, № 2. – P. 593-598.
235. Convertino, V.A. Gender differences in autonomic functions associated with blood pressure regulation / V.A. Convertino // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1998. – Vol. 275, № 6. – P. R1909-R1920.
236. Convertino, V.A. Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures / V.A. Convertino // *J. Gravit. Physiol.* – 2002. – Vol. 9, № 2. – P. 1-13.
237. Convertino, V.A. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures / V.A. Convertino // *Gravit Space Biol Bull.* – 2005. – Vol. 18, № 2. – P. 59-69.
238. Cooke, W.H. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms / W.H. Cooke, J.F. Cox, A.M. Diedrich [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1998. – Vol. 274, № 2. – P. 709-718.
239. Cooke, W.H. Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation / W.H. Cooke, J.E. Ames IV, A.A. Crossman [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2000. – Vol. 89, № 3. – P. 1039-1045.
240. Cooke, W.H. Autonomic neural control and implications for remote medical monitoring in space / W.H. Cooke // *Journal of Gravitational Physiology: a Journal of the International Society for Gravitational Physiology*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 43-46.
241. Cope, H. Routine omics collection is a golden opportunity for European human research in space and analog environments / H. Cope // *Patterns*. – 2022. – Vol. 3, № 10.
242. Corlett, T. Population analysis of space travelers / T. Corlett, M. Stavnichuk, S.V. Komarova // *Life Sciences in Space Research*. – 2020. – Vol. 27. – P. 1-5.
243. Corvillo, F. An overview of lipodystrophy and the role of the complement system / F. Corvillo, B. Akinci // *Molecular immunology*. – 2019. – Vol. 112. – P. 223-232.
244. Coupé, M. Cardiovascular deconditioning: from autonomic nervous system to microvascular dysfunctions / M. Coupé, J.O. Fortrat, I. Larina [et al.] // *Respiratory physiology & neurobiology*. – 2009. – Vol. 169. – P. S10-S12.

245. Coupé, M. Body fluid changes, cardiovascular deconditioning and metabolic impairment are reversed 24 hours after a 5-day dry immersion / M. Coupé, E. Tomilovskaya, V. Larcher [et al.] // *Open Journal of Nephrology*. – 2013. – Vol. 3(1). – P. 13-24.
246. Craig, A.D. Forebrain emotional asymmetry: a neuroanatomical basis? / A.D. Craig // *Trends in cognitive sciences*. – 2005. – Vol. 9, № 12. – P. 566-571.
247. Critchley, H.D. Dissecting axes of autonomic control in humans: insights from neuroimaging / H.D. Critchley, Y. Nagai, M.A. Gray [et al.] // *Autonomic Neuroscience*. – 2011. – Vol. 161, № 1-2. – P. 34-42.
248. Crucian, B. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight / B. Crucian, R.P. Stowe, S. Mehta [et al.] // *NPJ Microgravity*. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 1-10.
249. Cruz-Gonzalez, I. Non-invasive assessment of myocardial ischaemia by using low amplitude oscillations of the conventional ECG signals (ECG dispersion mapping) during percutaneous coronary intervention / I. Cruz-Gonzalez, D. DeJoseph-Gauthier, S. Chia [et al.] // *Acta Cardiologica*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 11-15.
250. Custaud, M.A. Cardio-vascular Dysfunction and Physiological Manifestations Induced by Environmental Conditions / M.-A. Custaud, O. Vinogradova, C. Gharib [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 870917.
251. Czubryt, M.P. The role of sex in cardiac function and disease / M.P. Czubryt, L. Espira, L. Lamoureux [et al.] // *Canadian journal of physiology and pharmacology*. – 2006. – Vol. 84, № 1. – P. 93-109.
252. Damasio, A. *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain* / A. Damasio. – New York: Putnam, 2005. – 312 p.
253. Dampney, R.A. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal / R.A. Dampney // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2015. – Vol. 309, № 5. – P. 429-443.
254. Dart, A.M. Gender, sex hormones and autonomic nervous control of the cardiovascular system / A.M. Dart, X.J. Du, B.A. Kingwell // *Cardiovascular research*. – 2002. – Vol. 53, № 3. – P. 678-687.
255. D'Aunno, D.S. Effect of short-and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts / D.S. D'Aunno, A.H. Dougherty, H.F. DeBlock [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 91, № 4. – P. 494-497.
256. Davis, M.J. Vascular mechanotransduction / M.J. Davis, S. Earley, Y.S. Li [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2023. – Vol. 103, № 2. – P. 1247-1421.

257. Davy, K.P. Influence of age on arterial baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity in healthy adult humans / K.P. Davy, H. Tanaka, E.A. Andros [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P. 1768-1772.
258. De Abreu, S. Multi-system deconditioning in 3-day dry immersion without daily raise / S. De Abreu, L. Amirova, R. Murphy [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 799.
259. De Meersman, R.E. Vagal modulation and aging / R.E. De Meersman, P.K. Stein // *Biological psychology.* – 2007. – Vol. 74, № 2. – P. 165-173.
260. Dehaene, S. Consciousness and the brain: deciphering how the brain codes our thoughts / S. Dehaene // *J. Undergrad. Neurosci. Educ.* – 2014. – Vol. 12. – P. 5-6.
261. Dehaene, S. Toward a computational theory of conscious processing / S. Dehaene, L. Charles, J.-R. King [et al.] // *Current opinion in neurobiology.* – 2014. – Vol. 25. – P. 76-84.
262. Delp, M.D. Vasoconstrictor properties of rat aorta are diminished by hindlimb unweighting / M.D. Delp, T. Holder-Binkley, M.H. Laughlin [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 1993. – Vol. 75, № 6. – P. 2620-2628.
263. Delp, M.D. Structural and functional remodeling of skeletal muscle microvasculature is induced by simulated microgravity / M.D. Delp, P.N. Colleran, M.K. Wilkerson [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2000. – Vol. 278, № 6. – P. 1866-1873.
264. Delp, M.D. Apollo lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium / M.D. Delp, J.M. Charvat, Ch.L. Limoli [et al.] // *Scientific reports.* – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 29901.
265. Demontis, G.C. Human pathophysiological adaptations to the space environment / G.C. Demontis, M.M. Germani, E.G. Caiani [et al.] // *Frontiers in physiology.* – 2017. – Vol. 8. – P. 547.
266. Denton, T.A. Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology / T.A. Denton, G.A. Diamond, R.H. Helfant [et al.] // *American heart journal.* – 1990. – Vol. 120, № 6. – P. 1419-1440.
267. Dominiczak, A.F. Systems biology to battle vascular disease / A.F. Dominiczak, S. Herget-Rosenthal, C. Delles [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 1019-1022.
268. Doret, M. Fractal analysis and hurst parameter for intrapartum fetal heart rate variability analysis: a versatile alternative to frequency bands and LF/HF ratio / M. Doret, J. Spilka, V. Chudáček [et al.] // *PloS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – P. e0136661.
269. Dorfman, T.A. Cardiac atrophy in women following bed rest / T.A. Dorfman, B.D. Levine, T. Tillery [et al.] // *Journal of applied physiology.* – 2007. – Vol. 103, № 1. – P. 8-16.

270. Doroshin, A. Brain connectometry changes in space travelers after long-duration spaceflight / A. Doroshin, S. Jillings, B. Jeurissen [et al.] // *Frontiers in neural circuits*. – 2022. – Vol. 16. – P. 6.
271. Du, J. Alterations in cerebral hemodynamics during microgravity: A literature review / J. Du, J. Cui, J. Yang [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2021. – Vol. 27. – P. e928108-1.
272. Eble, J.A. The extracellular matrix of blood vessels / J.A. Eble, S. Niland // *Current pharmaceutical design*. – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1385-1400.
273. Eckberg, D.L. Human vagal baroreflex mechanisms in space / D.L. Eckberg, J.R. Halliwill, L.A. Beightol [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2010. – Vol. 588, № 7. – P. 1129-1138.
274. Eckberg, D.L. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space / D.L. Eckberg, A. Diedrich, W.H. Cooke [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2016. – Vol. 594, № 19. – P. 5629-5646.
275. Elgart, S.R. Radiation exposure and mortality from cardiovascular disease and cancer in early NASA astronauts / S.R. Elgart, M.P. Little, L.J. Chappell [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 8480.
276. Elghozi, J.L. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation / J.L. Elghozi, C. Julien // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 21, № 4. – P. 337-347.
277. Ernst, G. Heart-rate variability – more than heart beats? / G. Ernst // *Frontiers in public health*. – 2017. – Vol. 5. – P. 240.
278. Ertl, A.C. Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space / A.C. Ertl, A. Diedrich, I. Biaggioni [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2002. – Vol. 538, № 1. – P. 321-329.
279. Estenne, M. Rib cage shape and motion in microgravity / M. Estenne, M. Gorini, A. Van Muylem [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1992. – Vol. 73, № 3. – P. 946-954.
280. Eulenburg, P. Changes in blood biomarkers of brain injury and degeneration following long-duration spaceflight / J. Buchheim, N. Ashton, G. Vassilieva [et al.] // *JAMA Neurology*. – 2021. – Vol. 78, № 12. – P. 1525 – 1527.
281. Fedyay, S. Medical Support for Space Missions: The Case of the SIRIUS Project / S. Fedyay, A. Niiazov, S. Ponomarev [et al.] // *Aerospace*. – 2023. – Vol. 10, № 6. – P. 518.
282. Ferdous, A. Fox O, autophagy, and cardiac remodeling / A. Ferdous, P.K. Battiprolu, Y.G. Ni [et al.] // *Journal of cardiovascular translational research*. – 2010. – Vol. 3(4). – P. 355-364.

283. Ferranti, F. Advantages and limitations of current microgravity platforms for space biology research / F. Ferranti, M. Del Bianco, C. Pacelli // *Applied Sciences*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 68.
284. Ferrari, A.U. Invited review: aging and the cardiovascular system / A.U. Ferrari, A. Radaelli, V. Centova // *Journal of Applied Physiology*. – 2003. – Vol. 95, № 6. – P. 2591-2597.
285. Fomina, E.V. One-year mission on ISS is a step towards interplanetary missions / E.V. Fomina, N.Y. Lysova, T.B. Kukoba [et al.] // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2017. – Vol. 88, № 12. – P. 1094-1099.
286. Foroutan, B. Personalized medicine: a review with regard to biomarkers / B. Foroutan // *J Bioequiv Availab*. – 2015. – Vol. 7, № 06. – P. 244-256.
287. Frantz, C. The Extracellular Matrix at a Glance. J / C. Frantz, K.M. Stewart, V.M. Weaver // *Cell Sci*. – 2010. – Vol. 123. – P. 4195-4200.
288. Fraser, K.S. Heart rate and daily physical activity with long-duration habitation of the International Space Station / K.S. Fraser, D.K. Greaves, J.K. Shoemaker [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2012. – Vol. 83, № 6. – P. 577-584.
289. Friedman, B.H. Anxiety and autonomic flexibility: a cardiovascular approach / B.H. Friedman, J.F. Thayer // *Biological psychology*. – 1998. – Vol. 47, № 3. – P. 243-263.
290. Frings-Meuthen, P. Paradoxical natriuretic peptide resetting in astronauts / P. Frings-Meuthen, R. Lichtinghagen, J. Jordan [et al.] // *Hypertension*. – 2018. – P. 72.
291. Frings-Meuthen, P. Natriuretic peptide resetting in astronauts / P. Frings-Meuthen, E. Luchitskaya, J. Jordan [et al.] // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, № 19. – P. 1593-1595.
292. Fritsch, J.M. Short-duration spaceflight impairs human carotid baroreceptor-cardiac reflex responses / J.M. Fritsch, J.B. Charles, B.S. Bennett [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 1992. – Vol. 73, № 2. – P. 664-671.
293. Fritsch-Yelle, J.M. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans / J.M. Fritsch-Yelle, J.B. Charles, M.M. Jones [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 1996. – Vol. 80, № 3. – P. 910-914.
294. Fritsch-Yelle, J.M. An episode of ventricular tachycardia during long-duration spaceflight / J.M. Fritsch-Yelle, U.A. Leuenberger, D.S. D'Aunno [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1998. – Vol. 81, № 11. – P. 1391-1392.
295. Fritsch-Yelle, J.M. Subnormal norepinephrine release relates to presyncope in astronauts after spaceflight / J.M. Fritsch-Yelle, P.A. Whitson, R.L. Bondar [et al.] // *J Appl Physiol*. – 1996. – Vol. 81. – P. 2134-2141.

296. Fu, Q. Cardiac origins of the postural orthostatic tachycardia syndrome / Q. Fu, T.B. Vangundy, M.M. Galbreath // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2010. – Vol. 55, № 25. – P. 2858-2868.
297. Fuentes, T.I. Simulated microgravity exerts an age-dependent effect on the differentiation of cardiovascular progenitors isolated from the human heart / T.I. Fuentes, N. Appleby, M. Raya [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 7. – P. e0132378.
298. Fukusaki, C. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans / C. Fukusaki, K. Kawakubo, Y. Yamamoto // *Clinical autonomic research*. – 2000. – Vol. 10. – P. 123-130.
299. Funmilola, A. Oluwafemi, Analog and simulated microgravity platforms for life sciences research: Their individual capacities, benefits and limitations / Oluwafemi A. Funmilola, Adhithiyan Neduncheran // *Advances in Space Research*. – 2022. – Vol. 69, № 7. – P. 2921-2929.
300. Furlan, R. Neural autonomic control in orthostatic intolerance / R. Furlan, F. Barbic, F. Casella [et al.] // *Respiratory physiology & neurobiology*. – 2009. – Vol. 169. – P. S17-S20.
301. Gackowska, L. Expression of adiponectin receptors on peripheral blood leukocytes of hypertensive children is associated with the severity of hypertension / L. Gackowska, M. Litwin, J. Trojanek [et al.] // *BioMed Research International*. – 2015. – Vol. 2015.
302. Gadelha, A.J.F. Thermo-hydrodynamics of core-annular flow of water, heavy oil and air using CFX / A.J.F. Gadelha, S.R. de Farias Neto, R. Swarnakar [et al.] // *Advances in Chemical Engineering and Science*. – 2013. – Vol. 2013. – P. 37-45.
303. Gambhir, S.S. Toward achieving precision health / S.S. Gambhir, T.J. Ge, O. Vermesh [et al.] // *Science translational medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 430. – P. 3612.
304. Gambhir, S.S. Continuous health monitoring: An opportunity for precision health / S.S. Gambhir, T.J. Ge, O. Vermesh [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2021. – Vol. 13, № 597. – P. 5383.
305. Garavaglia, L. The effect of age on the heart rate variability of healthy subjects / L. Garavaglia, D. Gulich, M. Defeo [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – Vol. 16, № 10. – P. e0255894.
306. Garrett-Bakelman, F.E. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight / F.E. Garrett-Bakelman, M. Darshi, S.J. Green [et al.] // *Science*. – 2019. – Vol. 364, № 6436. – P. 8650.
307. Gzenko, O.G. Central and regional hemodynamics in prolonged space flights / O.G. Gzenko, E.B. Shulzhenko, V.F. Turchaninova [et al.] // *Acta astronautica*. – 1988. – Vol. 17, № 2. – P. 173-179.
308. Gendler, S.J. MUC1, the renaissance molecule / S.J. Gendler // *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. – 2001. – Vol. 6. – P. 339-353.



309. Gianaros, P.J. Regional cerebral blood flow correlates with heart period and high-frequency heart period variability during working-memory tasks: Implications for the cortical and subcortical regulation of cardiac autonomic activity / P.J. Gianaros, F.M. Van Der Veen, J.R. Jennings [et al.] // *Psychophysiology*. – 2004. – Vol. 41, № 4. – P. 521-530.
310. Goel, N. Predicting risk in space: genetic markers for differential vulnerability to sleep restriction / N. Goel, D.F. Dinges // *Acta astronautica*. – 2012. – Vol. 77. – P. 207-213.
311. Goldberga, I. Collagen structure–function relationships from solid-state nmr spectroscopy / I. Goldberga, R. Li, M.J. Duer // *Accounts of chemical research*. – 2018. – Vol. 51, № 7. – P. 1621-1629.
312. Goldberger, A.L. Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? / A.L. Goldberger // *Physiology*. – 1991. – Vol. 6, № 2. – P. 87-91.
313. Goldberger, A.L. Heart rate dynamics during long-term space flight: Report on Mir cosmonauts / A.L. Goldberger, M.W. Bungo, R.M. Baevsky [et al.] // *Am Heart J*. – 1994. – Vol. 128(1). – P. 202-204.
314. Goldberger, A.L. Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease / A.L. Goldberger // *Perspectives in biology and medicine*. – 1997. – Vol. 40, № 4. – P. 543-561.
315. Goldberger, A.L. Non-linear dynamics for clinicians: Chaos Ttheory, fractals, and complexity at the bedside / A.L. Goldberger // *The Lancet*. – 1996. – Vol. 347. – P. 1312-1314.
316. Goldstein, D.S. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure / D.S. Goldstein, S. Pechnik, C. Holmes [et al.] // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 136-142.
317. Goldstein, D.S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives / D.S. Goldstein // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2019. – Vol. 316, № 4. – P. 301-317.
318. Gontcharov, I.B. In-flight medical incidents in the NASA-Mir program / I.B. Gontcharov, I.V. Kovachevich, S.L. Pool [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2005. – Vol. 76, № 7. – P. 692-696.
319. Gordon, S.M. High density lipoprotein proteome is associated with cardiovascular risk factors and atherosclerosis burden as evaluated by coronary CT angiography / S.M. Gordon, J.H. Chung, M.P. Playford [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 278. – P. 278-285.
320. Grassi, G. Sympathetic neural overdrive in the obese and overweight state: meta-analysis of published studies / G. Grassi, A. Biffi, G. Seravalle [et al.] // *Hypertension*. – 2019. – Vol. 74, № 2. – P. 349-358.

321. Graw, J.A. The Relevance of Hemolysis in Anesthesia and Intensive Care Medicine / J.A. Graw, D.M. Baron, R.C.E. Francis // *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS*. – 2018. – Vol. 53, № 4. – P. 296-305.
322. Gregorio, I. Collagen VI in healthy and diseased nervous system / I. Gregorio, P. Braghetta, P. Bonaldo [et al.] // *Disease models & mechanisms*. – 2018. – Vol. 11, № 6. – P. 32946.
323. Grenon, S.M. Role of individual predisposition in orthostatic intolerance before and after simulated microgravity / S.M. Grenon, S. Hurwitz, N. Sheynberg [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2004. – Vol. 96, № 5. – P. 1714-1722.
324. Grenon, S.M. Simulated microgravity induces microvolt T wave alternans / S.M. Grenon, X. Xiao, S. Hurwitz [et al.] // *Annals of noninvasive electrocardiology*. – 2005. – Vol. 10, № 3. – P. 363-370.
325. Gribbin, B. Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man / B. Gribbin, T.G. Pickering, P. Sleight, R. Peto // *Circulation Research*. – 1971. – Vol. 29. – P. 424-431.
326. Gu, S.X. Regulation of thrombosis and vascular function by protein methionine oxidation / S.X. Gu, J.W. Stevens, S.R. Lentz // *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. – 2015. – Vol. 125, № 25. – P. 3851-3859.
327. Gundel, A. Changes in basal heart rate in spaceflights up to 438 days / A. Gundel, J. Drescher, Y.A. Spatenko [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2002. – Vol. 73, № 1. – P. 17-21.
328. Guo, C.C. Dominant hemisphere lateralization of cortical parasympathetic control as revealed by frontotemporal dementia / C.C. Guo, V.E. Sturm, J. Zhou [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2016. – Vol. 113, № 17. – P. 2430-2439.
329. Gustafsson, A. Differential expression of Axl and Gas6 in renal cell carcinoma reflecting tumor advancement and survival / A. Gustafsson, D. Matuszewska, M. Johansson [et al.] // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15, № 14. – P. 4742-4749.
330. Hallgren, E. Dysfunctional vestibular system causes a blood pressure drop in astronauts returning from space / E. Hallgren, P.F. Migeotte, L. Kornilova [et al.] // *Scientific reports*. – 2015. – Vol. 5, № 1. – P. 17627.
331. Hanson, R.L. Functional consequences of differential O-glycosylation of MUC1, MUC4, and MUC16 (downstream effects on signaling) / R.L. Hanson, M.A. Hollingsworth [et al.] // *Biomolecules*. – 2016. – Vol. 6, № 3. – P. 34.
332. Hao, X. Expression of Mac-2 binding protein in human carotid atheroma is associated with plaque instability and clinical manifestations / X. Hao, C. Liming, L. Hang [et al.] // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 110. – P. 465-472.

333. Haq, F. Comparative genomic analysis of collagen gene diversity / F. Haq, N. Ahmed, M. Qasim // *3 Biotech.* – 2019. – Vol. 9, № 3. – P. 1-9.
334. Hargens, A.R. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight / A.R. Hargens, S. Richardson [et al.] // *Respiratory physiology & neurobiology.* – 2009. – Vol. 169. – P. S30-S33.
335. Hargens, A.R. Long-duration bed rest as an analog to microgravity / A.R. Hargens, L. Vico // *Journal of applied physiology.* – 2016. – Vol. 120, № 8. – P. 891-903.
336. Hasin, Y. Multi-omics approaches to disease / Y. Hasin, M. Seldin, A. Lusis // *Genome biology.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 1-15.
337. Hastings, J.L. Effect of rowing ergometry and oral volume loading on cardiovascular structure and function during bed rest / J.L. Hastings, F. Krainski, P.G. Snell [et al.] // *Journal of applied physiology.* – 2012. – Vol. 112, № 10. – P. 1735-1743.
338. He, M. GTPase activating protein (SH3 domain) binding protein 1 regulates the processing of microRNA-1 during cardiac hypertrophy / M. He, Z. Yang, M. Abdellatif [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0145112.
339. Heljasvaara, R. Collagen XVIII in tissue homeostasis and dysregulation – Lessons learned from model organisms and human patients / R. Heljasvaara, M. Aikio, H. Ruotsalainen [et al.] // *Matrix Biology.* – 2017. – Vol. 57. – P. 55-75.
340. Herault, S. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets) / S. Herault, G. Fomina, I. Alferova [et al.] // *European journal of applied physiology.* – 2000. – Vol. 81. – P. 384-390.
341. Herranz, R. Ground-based facilities for simulation of microgravity: organism-specific recommendations for their use, and recommended terminology / R. Herranz, R. Anken, J. Boonstra [et al.] // *Astrobiology.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 1-17.
342. Hester, R.L. Systems biology and integrative physiological modelling / R.L. Hester, R. Iliescu, R. Summers [et al.] // *The Journal of physiology.* – 2011. – Vol. 589, № 5. – P. 1053-1060.
343. Hettrich, S. The importance of analog planetary research for success and safety of human and robotic space missions / S. Hettrich // *Space Safety is No Accident: The 7th IAASS Conference.* – Springer International Publishing, 2015. – P. 285-293.
344. Higa, K.T. Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex / K.T. Higa, E. Mori, F.F. Viana [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2002. – Vol. 282, № 2. – P. R537-R545.
345. Higuchi, T. Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory / T. Higuchi [et al.] // *Physica D: Nonlinear Phenomena.* – 1988. – Vol. 31, № 2. – P. 277-283.

346. Hile, K. What is the difference between zero-gravity and microgravity? / K. Hile // The handy science answer book. – URL: [https://www.papertrell.com/apps/preview/The-Handy-Science-Answer-Book/Handy%20Answer%20book/What-is-the-difference-between-zero-gravityandmicrogravity/001137021/content/SC/52cb004082fad14abfa5c2e0\\_default.html](https://www.papertrell.com/apps/preview/The-Handy-Science-Answer-Book/Handy%20Answer%20book/What-is-the-difference-between-zero-gravityandmicrogravity/001137021/content/SC/52cb004082fad14abfa5c2e0_default.html).
347. Hinghofer-Szalkay, H. Gravity, the hydrostatic indifference concept and the cardiovascular system / H. Hinghofer-Szalkay // European journal of applied physiology. – 2011. – Vol. 111(2). – P. 163-174.
348. Hoefner, D.M. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework / D. M. Hoefner // Clin Pharmacol Ther. – 2001. – Vol. 69. – P. 89-95.
349. Hoffler, G.W. Apollo space crew cardiovascular evaluations / G.W. Hoffler, R.A. Wolthuis, R.L. Johnson // Aerosp Med. – 1974. – Vol. 45, № 8. – P. 807-823.
350. Hoffmann, F. An oscillometric approach in assessing early vascular ageing biomarkers following long-term space flights / F. Hoffmann, S. Mostl, E. Luchitskaya [et al.] // International Journal of Cardiology Hypertension. – 2019. – Vol. 2. – P. 100013.
351. Hoffmann, F. Cardiac adaptations to 60-day head-down-tilt bed rest deconditioning. Findings from the AGBRESA study / F. Hoffmann, J. Rabineau, D. Mehrkens [et al.] // ESC heart failure. – 2021. – Vol. 8, № 1. – P. 729-744.
352. Holzman, J.B. Heart rate variability indices as biomarkers of top-down self-regulatory mechanisms: A meta-analytic review / J.B. Holzman, D.J. Bridgett // Neuroscience & biobehavioral reviews. – 2017. – Vol. 74. – P. 233-255.
353. Huang, X.H. Association of Matrix Metalloproteinase-1 and Matrix Metalloproteinase-3 Gene Variants with Ischemic Stroke and Its Subtype / X.-Y. Huang, L.Y. Han, X.-D. Huang [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2017. – Vol. 2. – P. 368-375.
354. Hughson, R.L. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station / R.L. Hughson, J.K. Shoemaker, A.P. Blaber [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2012. – Vol. 112, № 5. – P. 719-727.
355. Hughson, R.L. Increased postflight carotid artery stiffness and inflight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts / [et al.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2016. – Vol. 310, № 5. – P. H628-H638.
356. Hughson, R.L. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system / R.L. Hughson, A. Helm, M. Durante // Nature Reviews Cardiology. – 2018. – Vol. 15, № 3. – P. 167-180.
357. Huyton, T. The T/NK cell co-stimulatory molecule SECTM1 is an IFN “early response gene” that is negatively regulated by LPS in human monocytic cells / T. Huyton, W. Göttmann, C. Bade-

Döding [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. – 2011. – Vol. 1810, № 12. – P. 1294-1301.

358. Iatridis, J.C. Effects of mechanical loading on intervertebral disc metabolism in vivo / J.C. Iatridis, J.J. MacLean, P.J. Roughley [et al.] // *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. – 2006. – Vol. 88, № 0 2. – P. 41-46.

359. Iskovitz, I. Impact of weightlessness on cardiac shape and left ventricular stress/strain distributions / I. Iskovitz, M. Kassemi, J.D. Thomas // *Journal of biomechanical engineering*. – 2013. – Vol. 135, № 12. – P. 121008.

360. Ivanov, P.C. Multifractality in human heartbeat dynamics / P.C. Ivanov, L.A.N. Amaral, A.L. Goldberger [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 399, № 6735. – P. 461-465.

361. Ivanov, P.C. Sleep-wake differences in scaling behavior of the human heartbeat: analysis of terrestrial and long-term space flight data / P.Ch. Ivanov, A. Bunde, L.A. Amaral [et al.] // *Europhysics Letters*. – 1999. – Vol. 48, № 5. – P. 594-600.

362. Ivanov, P.C. Focus on the emerging new fields of network physiology and network medicine / P.Ch. Ivanov, K.K.L. Liu, R.P. Bartsch [et al.] // *New journal of physics*. – 2016. – Vol. 18, № 10. – P. 100201.

363. Iwasaki, K.I. Effect of head-down-tilt bed rest and hypovolemia on dynamic regulation of heart rate and blood pressure / K. Iwasaki, R. Zhang, J.H. Zuckerman [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2000. – Vol. 279, № 6. – P. R2189-R2199.

364. Iwasaki, K. Human cerebral autoregulation before, during and after spaceflight / K. Iwasaki, B.D. Levine, R. Zhang [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2007. – Vol. 579, № 3. – P. 799-810.

365. Iwasaki, K. Long-duration spaceflight alters estimated intracranial pressure and cerebral blood velocity / K.I. Iwasaki, Y. Ogawa, T. Kurazumi [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2021. – Vol. 599, № 4. – P. 1067-1081.

366. Iwase, S. Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial blood pressure in humans / S. Iwase, Y. Sugiyama, C. Miwa [et al.] // *Journal of the autonomic nervous system*. – 2000. – Vol. 79, № 2-3. – P. 156-164.

367. Jacob, G. Hyporeninemia A novel form of orthostatic intolerance / G. Jacob, R. Mosqueda-Garcia, A. Ertl [et al.] // *Journal of Investigative Medicine*. – 1996. – Vol. 44, № 3. – P. 337 – 345.

368. Jacob, G. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance role of the renin-angiotensin system / G. Jacob, R. Mosqueda-Garcia, A. Ertl [et al.] // *The American journal of medicine*. – 1997. – Vol. 103, № 2. – P. 128-133.

369. Jänig, W. The autonomic nervous system / W. Jänig // *Neurosciences-From Molecule to Behavior: a university textbook*. – Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2013. – P. 179-211.
370. Jarczok, M.N. Investigating the associations of self-rated health: heart rate variability is more strongly associated than inflammatory and other frequently used biomarkers in a cross-sectional occupational sample / M.N. Jarczok, M.E. Kleber, J. Koenig [et al.] // *PloS One*. – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117196.
371. Jennings, J.R. Resting state connectivity of the medial prefrontal cortex covaries with individual differences in high-frequency heart rate variability / J.R. Jennings, L.K. Jennings, D.C. Sheu [et al.] // *Psychophysiology*. – 2016. – Vol. 53, № 4. – P. 444 – 454.
372. Jeong, S.M. Dynamic cerebral autoregulation after bed rest: effects of volume loading and exercise countermeasures / S.M. Jeong, G.S. Hwang, S.O. Kim [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 2014. – Vol. 116, № 1. – P. 24-31.
373. Jin, C. Gas6 delays senescence in vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt/FoxO signaling pathway / C.W. Jin, H. Wang, Y.Q. Chen [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 1151-1166.
374. Johnston, R.S. Skylab Medical Experiments Altitude Test (SMEAT). № NASA-TM-X-58115 / R.S. Johnson. – Huston, Texas, 1973.
375. Johnson, R.S. Biomedical results of Apollo / R.S. Johnson, L.F. Dietlein, C.A. Berry. – Washington, DC: NASA, 1975. – 587 p.
376. Jolliffe, I.T. Principal component analysis: a review and recent developments / I.T. Jolliffe, J. Cadima [et al.] // *Philosophical transactions of the royal society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. – 2016. – Vol. 374, № 2065. – P. 20150202.
377. Jordan, J. Cardiovascular autonomic nervous system responses and orthostatic intolerance in astronauts and their relevance in daily medicine / J. Jordan, U. Limper, J. Tank [et al.] // *Neurological Sciences*. – 2022. – Vol. 43, № 5. – P. 3039-3051.
378. Jose, A.D. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man / A.D. Jose, D. Collison // *Cardiovascular research*. – 1970. – Vol. 4, № 2. – P. 160-167.
379. Joyner, M.J. Sex differences and blood pressure regulation in humans / M.J. Joyner, B.G. Wallin, N. Charkoudian // *Experimental physiology*. – 2016. – Vol. 101, № 3. – P. 349-355.
380. Kain, V. Inflammation revisited: inflammation versus resolution of inflammation following myocardial infarction / V. Kain, S.D. Prabhu, G.V. Halade // *J Basic Research in Cardiology*. – 2014. – Vol. 109, № 6 – P. 444.
381. Kain, V. Genetic deletion of 12/15 lipoxygenase promotes effective resolution of inflammation following myocardial infarction. / V. Kain, K. Ingle, J. Kabarowski [et al.] // *J Mol Cell Cardiol*. – 2018. – V. 118. P. 70-80.

382. Kanas, N. *Space psychology and psychiatry* / N. Kanas, D. Manzey. – Dordrecht: Springer, 2008.
383. Karlamangla, A.S. Allostatic load as a predictor of functional decline: MacArthur studies of successful aging / A.S. Karlamangla, B.H. Singer, B.S. McEwen [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. – 2002. – Vol. 55, № 7. – P. 696-710.
384. Kashirina, D. Effect of 21-day head down bed rest on urine proteins related to endothelium: Correlations with changes in carbohydrate metabolism / D. Kashirina, L. Pastushkova, M.A. Custaud [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2017. – Vol. 137. – P. 122-127.
385. Kellett, J. The prediction of the in-hospital mortality of acutely ill medical patients by electrocardiogram (ECG) dispersion mapping compared with established risk factors and predictive scores—A pilot study / J. Kellett, Sh. Rasool // *European Journal of Internal Medicine*. – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 394-398.
386. Kermorgant, M. Impacts of microgravity analogs to spaceflight on cerebral autoregulation / M. Kermorgant, N. Nasr, M. Czosnyka [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 778.
387. Kermorgant, M. Effects of resistance exercise and nutritional supplementation on dynamic cerebral autoregulation in head-down bed rest / M. Kermorgant, N. Nasr, M.-A. Custaud [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1114.
388. Kermorgant, M. Impacts of simulated weightlessness by dry immersion on optic nerve sheath diameter and cerebral autoregulation / M. Kermorgant, F. Leca, N. Nasr [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 780.
389. Khine, H.W. Effects of prolonged spaceflight on atrial size, atrial electrophysiology, and risk of atrial fibrillation / H.W. Khine, K. Steding-Ehrenborg, J.L. Hastings [et al.] // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 11, № 5. – P. e005959.
390. Kim, H.C. Mediation analysis of triple networks revealed functional feature of mindfulness from real-time fMRI neurofeedback / H.C. Kim, M. Tegethoff, G. Meinlschmidt [et al.] // *NeuroImage*. – 2019. – Vol. 195. – P. 409-432.
391. Kim, J.K. Twenty-year trends in cardiovascular risk among men and women in the United States / J.K. Kim, J.A. Ailshire, E.M. Crimmins // *Aging clinical and experimental research*. – 2019. – Vol. 31. – P. 135-143.
392. Kirsch, K.A. Venous pressure in man during weightlessness / K.A. Kirsch, L. Röcker, O.H. Gauer [et al.] // *Science*. – 1984. – Vol. 225, № 4658. – P. 218-219.
393. Kirsch, P. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans / P. Kirsch, C. Esslinger, Q. Chen [et al.] // *Journal of neuroscience*. – 2005. – Vol. 25, № 49. – P. 11489-11493.

394. Kiss, J.Z. Comparison of microgravity analogs to spaceflight in studies of plant growth and development / J.Z. Kiss, C. Wolverton, S.E. Wyatt [et al.] // *Frontiers in plant science*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1577.
395. Kitamoto, S. MUC1 enhances hypoxia-driven angiogenesis through the regulation of multiple proangiogenic factors / S. Kitamoto, S. Yokoyama, M. Higashi [et al.] // *Oncogene*. – 2013. – Vol. 32, № 39. – P. 4614-4621.
396. Kleiger, R.E. Heart rate variability: measurement and clinical utility / R.E. Kleiger, P.K. Stein, J.T. Bigger [et al.] // *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. – 2005. – Vol. 10, № 1. – P. 88-101.
397. Knüppel, L. FK506-binding protein 10 (FKBP10) regulates lung fibroblast migration via collagen VI synthesis / L. Knüppel, K. Heinzelmann, M. Lindner [et al.] // *Respiratory Research*. – 2018. – Vol. 19. – P. 1-14.
398. Koenig, H. Polyamines mediate androgenic stimulation of calcium fluxes and membrane transport in rat heart myocytes / H. Koenig, C.C. Fan, A.D. Goldstone [et al.] // *Circulation research*. – 1989. – Vol. 64, № 3. – P. 415-426.
399. Koenig, J. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis / J. Koenig, J.F. Thayer // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2016. – Vol. 64. – P. 288-310.
400. Konopka, A.K. *Systems Biology: Principles, Methods and Concepts* / A.K. Konopka. – Boca Raton, FL: CRC Press, 2007.
401. Korolkov, V.I. Efficacy of periodic centrifugation of primates during 4-week head-down tilt / V.I. Korolkov, I.B. Kozlovskaya, A.R. Kotovskaya [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2001. – Vol. 49, № 3-10. – P. 237-242.
402. Koschate, J. Acquisition of cardiovascular kinetics via treadmill exercise – a tool to monitor physical fitness during space missions / J. Koschate, U. Hoffmann, N. Lysova [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2021. – Vol. 186. – P. 280-288.
403. Kozakova, M. Impact of prolonged cardiac unloading on left ventricular mass and longitudinal myocardial performance: an experimental bed rest study in humans / M. Kozakova, E. Malshi, C. Morizzo [et al.] // *Journal of hypertension*. – 2011. – Vol. 29, № 1. – P. 137-143.
404. Krzanovski, W.J. *Principles of multivariate analysis: a user's perspective* / W. J. Krzanovski. – Oxford: Clarendon press, 1993. – 563 p.
405. Kudrjashova, E. Expression of adhesion molecule T-cadherin is increased during neointima formation in experimental restenosis / E. Kudrjashova, P. Bashtrikov, V. Bochkov [et al.] // *Histochemistry and cell biology*. – 2002. – Vol. 118. – P. 281-290.



406. Kumral, D. The age-dependent relationship between resting heart rate variability and functional brain connectivity / D. Kumral, H.L. Schaare, F. Beyer [et al.] // *Neuroimage*. – 2019. – Vol. 185. – P. 521-533.
407. Kuo, T.B.J. Regression analysis between heart rate variability and baroreflex-related vagus nerve activity in rats / T.B. Kuo, C.J. Lai, Y.T. Huang [et al.] // *Journal of cardiovascular electrophysiology*. – 2005. – Vol. 16, № 8. – P. 864-869.
408. Kuusela, T. *Methodological Aspects of Heart Rate Variability Analysis* / T. Kuusela // *Heart rate variability (HRV) signal analysis*. – CRC Press, 2016. – P. 28-61.
409. Kwak, H.B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart / H.B. Kwak [et al.] // *J Exerc Rehabil*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 338-347.
410. Kwon, O. Differential translocation of nuclear factor-kappaB in a cardiac muscle cell line under gravitational changes / O. Kwon, M. Tranter, W.K. Jones [et al.] // *J Biomech Eng*. – 2009. – Vol. 131(6). – P. 3128718.
411. Labat-Robert, J. *Extracellular matrix* / J. Labat-Robert, M. Bihari-Varga, L. Robert // *FEBS letters*. – 1990. – Vol. 268, № 2. – P. 386-393.
412. Lake, D.E. Accurate estimation of entropy in very short physiological time series: the problem of atrial fibrillation detection in implanted ventricular devices / D.E. Lake, J.R. Moorman // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 300, № 1. – P. H319-H325.
413. Lam, G.K. Expression of the CD7 ligand K-12 in human thymic epithelial cells: regulation by IFN- $\gamma$  / G.K. Lam, HX. Liao, Y. Xue [et al.] // *Journal of clinical immunology*. – 2005. – Vol. 25. – P. 41-49.
414. Lamandé, S.R. Collagen VI disorders: Insights on form and function in the extracellular matrix and beyond / S.R. Lamandé, J.F. Bateman // *Matrix Biology*. – 2018. – Vol. 71. – P. 348-367.
415. Lambert, N.G. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration / N.G. Lambert, M.K. Singh, H. ElShelmani [et al.] // *Progress in retinal and eye research*. – 2016. – Vol. 54. – P. 64-102.
416. Landgraf, R. Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication / R. Landgraf, I.D. Neumann // *Frontiers in neuroendocrinology*. – 2004. – Vol. 25, № 3-4. – P. 150-176.
417. Lane, R.D. Neural correlates of heart rate variability during emotion / R.D. Lane, K. McRae, E.M. Reiman [et al.] // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 44, № 1. – P. 213-222.
418. Lanir, Y. The rheological behavior of the skin: experimental results and structural model / Y. Lanir // *Biorheology*. – 1979. – Vol. 16. – P. 191-192.

419. Larina, I.M. Seven-day dry immersion: interrelationship between the changes in the water-electrolyte balance and cardiovascular responses / I.M. Larina, R.M. Baevsky, L.K. Pastushkova [et al.] // *Human Physiology*. – 2011. – Vol. 37. – P. 602-609.
420. Larina, I.M. Protein expression changes caused by spaceflight as measured for 18 Russian cosmonauts / I.M. Larina, A.J. Percy, J. Yang [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 8142-8149.
421. Larina, I.M. Piloted space flight and post-genomic technologies / I.M. Larina, L.Kh. Pastushkova, A.S. Kononikhina [et al.] // *Reach*. – 2019. – Vol. 16. – P. 100034.
422. Laurent, B. Topography and Mechanical Properties of Single Molecules of Type I Collagen Using Atomic Force Microscopy / B. Laurent, H. Michael // *Biophys J*. – 2005. – Vol. 88, № 6. – P. 4223-4231.
423. Laurie, S.S. Optic disc edema and choroidal engorgement in astronauts during spaceflight and individuals exposed to bed rest / S.S. Laurie, S.M.C. Lee, B.R. Macias [et al.] // *JAMA ophthalmology*. – 2020. – Vol. 138, № 2. – P. 165-172.
424. Leach, C.S. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight / C.S. Leach, C.P. Alfrey, W.N. Suki [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1996. – Vol. 81, № 1. – P. 105-116.
425. Lee, S.M.C. Arterial structure and function during and after long-duration spaceflight / S.M.C. Lee, L.C. Ribeiro, D.S. Martin [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 129, № 1. – P. 108-123.
426. Levine, B.D. Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance / B.D. Levine, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 2. – P. 517-525.
427. Levy, M.N. Autonomic interactions in cardiac control / M.N. Levy // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1990. – Vol. 601, № 1. – P. 209-221.
428. Li, G. Hormesis, allostatic buffering capacity and physiological mechanism of physical activity: a new theoretic framework / G. Li, H. He // *Medical hypotheses*. – 2009. – Vol. 72, № 5. – P. 527-532.
429. Li, X. Luteolin inhibits angiogenesis by blocking Gas6/Axl signaling pathway / X. Li, M. Chen, X. Lei [et al.] // *International Journal of Oncology*. – 2017. – Vol. 51, № 2. – P. 677-685.
430. Li, X. The circadian pattern of cardiac autonomic modulation in a middle-aged population / X. Li, M. Shaffer, S. Rodriguez – Colon [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2011. – Vol. 21. – P. 143-150.

431. Limkakeng Jr, A.T. Systematic molecular phenotyping: a path toward precision emergency medicine? / A.T. Limkakeng Jr // *Academic Emergency Medicine*. – 2016. – Vol. 23, № 10. – P. 1097-1106.
432. Limper, U. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? / U. Limper, J. Tank, T. Ahnert [et al.] // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42, № 1. – P. 97-100.
433. Lippi, G. Epidemiological, biological and clinical update on exercise-induced hemolysis / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar // *Annals of Translational Medicine*. – 2019. – Vol. 7, № 12.
434. Lipsitz, L.A. Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence / L.A. Lipsitz, A.L. Goldberger // *Jama*. – 1992. – Vol. 267, № 13. – P. 1806-1809.
435. Liu, Z. Alterations in the heart rate and activity rhythms of three orbital astronauts on a space mission / Z. Liu, Y. Wan, L. Zhang [et al.] // *Life sciences in space research*. – 2015. – Vol. 4. – P. 62-66.
436. Lombardi, F. Clinical implications of present physiological understanding of HRV components / F. Lombardi // *Cardiac electrophysiology review*. – 2002. – Vol. 6. – P. 245-249.
437. Luong, T.T.D. Inhibition of vascular smooth muscle cell calcification by vasorin through interference with TGF $\beta$ 1 signaling / T.T.D. Luong, M. Estepa, B. Boehme [et al.] // *Cellular Signalling*. – 2019. – Vol. 64. – P. 109414.
438. Luther, D.J. Absence of type VI collagen paradoxically improves cardiac function, structure, and remodeling after myocardial infarction / D.J. Luther, C.K. Thodeti, P.E. Shamhart [et al.] // *Circulation research*. – 2012. – Vol. 110, № 6. – P. 851-856.
439. Maliani, A. Principles of cardiovascular neural regulation in health and disease / A. Maliani. – Norwell: Kluwer Academic Publishers, 2000. – 222 p.
440. Man, J. Hypoxic induction of vasorin regulates Notch1 turnover to maintain glioma stem-like cells / J. Man, X. Yu, H. Huang [et al.] // *Cell stem cell*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 104-118.
441. Mandsager, K.T. The function of the autonomic nervous system during spaceflight / K.T. Mandsager, D. Robertson, A. Diedrich // *Clinical Autonomic Research*. – 2015. – Vol. 25. – P. 141-151.
442. Mano, T. Muscle sympathetic nerve activity in blood pressure control against gravitational stress / T. Mano // *Journal of cardiovascular pharmacology*. – 2001. – Vol. 38. – P. S7-S11.
443. Mano, T. Autonomic neural functions in space / T. Mano // *Current pharmaceutical biotechnology*. – 2005. – Vol. 6, № 4. – P. 319-324.
444. Manon-Jensen, T. Collagen-mediated hemostasis / T. Manon-Jensen, N.G. Kjeld, M.A. Karsdal [et al.] // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 2016. – Vol. 14, № 3. – P. 438-448.

445. Marchand, M. Extracellular matrix scaffolding in angiogenesis and capillary homeostasis / M. Marchand, C. Monnot, L. Mülle [et al.] // *Seminars in cell & developmental biology*. – Academic Press, 2019. – Vol. 89. – P. 147-156.
446. Marquez, J.J. Mission Planning and Re-planning for Planetary Extravehicular Activities: Analysis of Excursions in a Mars-Analog Environment and Apollo Program / J.J. Marquez, D.J. Newman. – SAE Technical Paper, 2006, № 2006-01-2297.
447. Marshall-Goebel, K. Effects of short-term exposure to head-down tilt on cerebral hemodynamics: a prospective evaluation of a spaceflight analog using phase-contrast MRI / K. Marshall-Goebel, K. Ambarki, A. Eklund [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2016. – Vol. 120, № 12. – P. 1466-1473.
448. Marshall-Goebel, K. Assessment of jugular venous blood flow stasis and thrombosis during spaceflight / K. Marshall-Goebel, S.S. Laurie, I.V. Alferova [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2019. – Vol. 2, № 11. – P. e1915011-e1915011.
449. Marshall-Goebel, K. Brain Physiological Response and Adaptation During Spaceflight. / K. Marshall-Goebel, R. Damani, E. Bershad [et al.] // *Neurosurgery*. – 2019. – Vol. 85, № 5. – P. 815-821.
450. Mather, M. How heart rate variability affects emotion regulation brain networks / M. Mather, J.F. Thayer // *Current opinion in behavioral sciences*. – 2018. – Vol. 19. – P. 98-104.
451. Matthews, S.C. Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function / S.C. Matthews, M.P. Paulus, A.N. Simmons [et al.] // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 1151-1156.
452. McEwen, B. Stress, definition, and concepts of Encyclopedia of Stress / B. McEwen // Academic Press / Ed. G. Fink. – San Diego, CA, 2000. – P. 508-509.
453. McEwen, B.S. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process / B.S. McEwen // *Neurobiology of aging*. – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 921-939.
454. McEwen, B.S. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging / B.S. McEwen // *Metabolism*. – 2003. – Vol. 52. – P. 10-16.
455. McEwen, B.S. The concept of allostasis in biology and biomedicine / B.S. McEwen, J.C. Wingfield // *Hormones and behavior*. – 2003. – Vol. 43, № 1. – P. 2-15.
456. Meadows, D.H. Thinking in Systems: A Primer / D.H. Meadows. – White River Junction, VT: Sustainability Institute, 2008.
457. Meck, J.V. Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long-vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts / J.V. Meck, C.J. Reyes, S.A. Perez [et al.] // *Psychosomatic medicine*. – 2001. – Vol. 63, № 6. – P. 865-873.

458. Meerman, M. Myocardial disease and long-distance space travel: solving the radiation problem / M. Meerman, T.C.L. Bracco Gartner, J.W. Buikema [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 631985.
459. Migeotte, P.F. Microgravity alters respiratory sinus arrhythmia and short-term heart rate variability in humans / P.F. Migeotte, G.K. Prisk, M. Paiva [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2003. – Vol. 284, № 6. – P. 1995-2006.
460. Molina, F. Systems biology: opening new avenues in clinical research / F. Molina, M. Dehmer, P. Perco [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 1015-1018.
461. Molina, E. Coronary artery disease: why we should consider the Y chromosome / E. Molina, E.M. Clarence, F. Ahmady [et al.] // *Heart, Lung and Circulation*. – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 791-801.
462. Monboisse, J.C. Matrikines from basement membrane collagens: a new anti-cancer strategy / J.C. Monboisse, J.B. Oudart, L. Ramont [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*. – 2014. – Vol. 1840, № 8. – P. 2589-2598.
463. Moore, T.P. Space shuttle inflight and postflight fluid shifts measured by leg volume changes / T.P. Moore, W.E. Thornton // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1987. – Vol. 58, № 9. – P. 91-96.
464. Morita, H. Long-term exposure to microgravity impairs vestibulo-cardiovascular reflex / H. Morita, C. Abe, K. Tanaka [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 33405.
465. Mosqueda-Garcia, R. The elusive pathophysiology of neurally mediated syncope / R. Mosqueda-Garcia, R. Furlan, J. Tank [et al.] // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102, № 23. – P. 2898-2906.
466. Mrkonjic, S. Mechanotransduction pulls the strings of matrix degradation at invadosome / S. Mrkonjic, O. Destaing, C. Albiges-Rizo [et al.] // *Matrix Biology*. – 2017. – Vol. 57. – P. 190-203.
467. Mulvagh, S.L. Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of short-duration spaceflight / S.L. Mulvagh, J.B. Charles, J.M. Riddle [et al.] // *Journal of clinical pharmacology*. – 1991. – Vol. 31, № 10. – P. 1024-1026.
468. Myllyharju, J. Collagens and collagen-related diseases / J. Myllyharju, K.I. Kivirikko // *Ann Med*. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 7-21.
469. Napadow, V. Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI / V. Napadow, R. Dhond, G. Conti [et al.] // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 42, № 1. – P. 169-177.
470. Navasiolava, N.M. Long-term dry immersion: review and prospects / N.M. Navasiolava, M.A. Custaud, E.S. Tomilovskaya [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2011. – Vol. 111. – P. 1235-1260.

471. Navasiolava, N.M. NT-ProBNP levels, water and sodium homeostasis in healthy men: effects of 7 days of dry immersion / N.M. Navasiolava, A. Pajot, Y. Gallois [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2011. – Vol. 111. – P. 2229-2237.
472. Navasiolava, N. Vascular and microvascular dysfunction induced by microgravity and its analogs in humans: mechanisms and countermeasures / N. Navasiolava, M. Yuan, R. Murphy [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 952.
473. Neumann, S.A. Human choline transporter gene variation is associated with corticolimbic reactivity and autonomic-cholinergic function / S.A. Neumann, S.M. Brown, R.E. Ferrell [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 60, № 10. – P. 1155-1162.
474. Nichols, H.L. Proteomics and genomics of microgravity / H.L. Nichols, N. Zhang // *Physiological genomics*. – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 163-171.
475. Nicogossian, A.E. *Space Physiology and Medicine* / C.L. Huntoon, S.L. Pool, P.C. Johnson. – Lea and Febiger: Philadelphia, PA, 1988.
476. Nielsen, C.T. A review of studies of the proteomes of circulating microparticles: key roles for galectin-3-binding protein-expressing microparticles in vascular diseases and systemic lupus erythematosus / C.T. Nielsen, O. Østergaard, N.S. Rasmussen [et al.] // *Clinical Proteomics*. – 2017. – Vol. 14. – P. 1-24.
477. Nkuipou-Kenfack, E. The use of urinary proteomics in the assessment of suitability of mouse models for ageing / E. Nkuipou-Kenfack, J.P. Schanstra, S. Bajwa [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 2. – P. e0166875.
478. No Author List. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task force of the european society of cardiology and the north american society of pacing and electrophysiology (membership of the task force listed in the appendix) // *Eur. Heart J*. – 1996. – Vol. 17. – P. 354-381.
479. Norsk, P. Vasorelaxation in space / P. Norsk, M. Damgaard, L. Petersen [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 47, № 1. – P. 69-73.
480. Norsk, P. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight / P. Norsk, A. Asmar, M. Damgaard [et al.] // *The Journal of physiology*. – 2015. – Vol. 593, № 3. – P. 573-584.
481. Norsk, P. Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: surprises, paradoxes and implications for deep space missions / P. Norsk // *Acta physiologica*. – 2020. – Vol. 228, № 3. – P. e13434.
482. Nosovsky, A. Application of multidimensional projections in the practice of medical and biological research / A. Nosovsky, G. Vassilieva, E. Kaminskaya [et al.] // *Norwegian J. Dev. Int. Sci*. – 2018. – Vol. 15. – P. 9-13.

483. Nunan, D. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults / D. Nunan, G.R.H. Sandercock, D.A. Brodie [et al.] // *Pacing and clinical electrophysiology*. – 2010. – Vol. 33, № 11. – P. 1407-1417.
484. O'Connor, M.F. Autonomic and emotion regulation in bereavement and depression / M.F. O'Connor, J.J. Allen, A.W. Kaszniak // *Journal of psychosomatic research*. – 2002. – Vol. 52, № 4. – P. 183-185.
485. Ogawa, Y. Central hypervolemia with hemodilution impairs dynamic cerebral autoregulation / Y. Ogawa, K. Iwasaki, K. Aoki [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2007. – Vol. 105, № 5. – P. 1389-1396.
486. Ogawa, Y. Dynamic cerebral autoregulation after mild dehydration to simulate microgravity effects / Y. Ogawa, K. Iwasaki, K. Aoki [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2009. – Vol. 80, № 5. – P. 443-447.
487. Ogoh, S. Effect of an acute increase in central blood volume on cerebral hemodynamics / S. Ogoh, A. Hirasawa, P.B. Raven [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2015. – Vol. 309, № 8. – P. 902-911.
488. Ogoh, S. Internal carotid, external carotid and vertebral artery blood flow responses to 3 days of head-out dry immersion / S. Ogoh, A. Hirasawa, S. de Abreu [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2017. – Vol. 102, № 10. – P. 1278-1287.
489. Ohira, H. Vagal nerve activity as a moderator of brain-immune relationships / H. Ohira, M. Matsunaga, T. Osumi [et al.] // *Journal of Neuroimmunology*. – 2013. – Vol. 260, № 1-2. – P. 28-36.
490. Olson, J.M. NASA's analog missions: paving the way for space exploration / J.M. Olson. – Langley Research Center, 2011.
491. Opthof, T. The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man / T. Opthof // *Cardiovascular research*. – 2000. – Vol. 45, № 1. – P. 177-184.
492. Org, T. AIRE activated tissue specific genes have histone modifications associated with inactive chromatin / T. Org, A. Rebane, K. Kisand [et al.] // *Human molecular genetics*. – 2009. – Vol. 18, № 24. – P. 4699-4710.
493. Ortega-Sáenz, P. Selective accumulation of biotin in arterial chemoreceptors: requirement for carotid body exocytotic dopamine secretion / P. Ortega-Sáenz, D. Macías, K.L. Levitsky [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2016. – Vol. 594, № 24. – P. 7229-7248.
494. Otsuka, K. Anti-aging effects of long-term space missions, estimated by heart rate variability / K. Otsuka, G. Cornelissen, Y. Kubo [et al.] // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 8995.

495. Otsuka, K. Astronauts well-being and possibly anti-aging improved during long-duration spaceflight / K. Otsuka, G. Cornelissen, S. Furukawa [et al.] // *Scientific reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 14907.
496. Otsuka, K. Unconscious mind activates central cardiovascular network and promotes adaptation to microgravity possibly anti-aging during 1-year-long spaceflight / K. Otsuka, G. Cornelissen, S. Furukawa [et al.] // *Scientific reports*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 11862.
497. Palacios, S. Long-term microgravity exposure increases ECG repolarization instability manifested by low-frequency oscillations of T-wave vector / S. Palacios, E.G. Caiani, F. Landreani [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1510.
498. Palma, J.A. Neural control of the heart: recent concepts and clinical correlations / J.A. Palma, E.E. Benarroch // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, № 3. – P. 261-271.
499. Palombo, C. Large artery remodeling and dynamics following simulated microgravity by prolonged head-down tilt bed rest in humans / C. Palombo, C. Morizzo, M. Baluci [et al.] // *BioMed research international*. – 2015. – Vol. 2015.
500. Pan, Y.K. Effect of miR-27b-5p on apoptosis of human vascular endothelial cells induced by simulated microgravity / Y.K. Pan, C.F. Li, Y. Gao [et al.] // *Apoptosis*. – 2020. – Vol. 25. – P. 73-91.
501. Pandiarajan, M. Ground-based analogs for human spaceflight / M. Pandiarajan, A.R. Hargens // *Frontiers in physiology*. – 2020. – P. 716.
502. Panerai, R.B. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications / R.B. Panerai // *Cardiovasc. Eng.* – 2008. – Vol. 8. – P. 42-59.
503. Panossian, A. Synergy assessments of plant extracts used in the treatment of stress and aging-related disorders / A. Panossian, E-J. Seo, T. Efferth // *Synergy*. – 2018. – Vol. 7. – P. 39-48.
504. Parin, V.V. Heart and circulation under space conditions / V.V. Parin, R.M. Baevsky, O.G. Gazenko // *Acta Cardiologica*. – 1965. – Vol. 20. – P. 105-129.
505. Parker-Duffen, J.L. T-cadherin is essential for adiponectin-mediated revascularization / J.L. Parker-Duffen, K. Nakamura, M. Silver [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2013. – Vol. 288, № 34. – P. 24886-24897.
506. Pastushkova, L.K. Changes in urine protein composition in human organism during long term space flights / L.Kh. Pastushkova, O.A. Valeeva, A.S. Kononikhin [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2012. – Vol. 81, № 2. – P. 430-434.
507. Pastushkova, L.K. Evaluation of cardiovascular system state by urine proteome after manned space flight / L.K. Pastushkova, D.N. Kashirina, A.G. Brzhozovskiy [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2019. – Vol. 160. – P. 594-600.



508. Pastushkova, L.K. Characteristics of blood plasma proteome changes associated with the hemorrhagic purpura of cosmonauts on the first day after long-term space missions / L.K. Pastushkova, I.N. Goncharov, M.I. Koloteva [et al.] // *Life Sciences in Space Research*. – 2022. – Vol. 33. – P. 7-12.
509. Pastushkova, L.K. Changes in the body fluids proteome as a reflection of the physiological effects of dry immersion / L.K. Pastushkova, A.G. Goncharova AG, D.N. Kashirina [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2023. – P. 1178077.
510. Patel, Z.S. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars / Z.S. Patel, T.J. Brunstetter, W.J. Tarver [et al.] // *NPJ Microgravity*. – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 33.
511. Pavy-Le Traon, A. Changes in kinetics of cerebral autoregulation with head-down bed rest / A. Pavy-Le Traon, M.C. Costes-Salon, P. Vasseur-Clausen, [et al.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – Vol. 22, № 1. P. 108–114.
512. Pavy-Le Traon, A. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) / A. Pavy-Le Traon, M. Heer, M.V. Narici [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2007. – Vol. 101, № 2. – P. 143-194.
513. Perhonen, M.A. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight / M.A. Perhonen, F. Franco, L.D. Lane [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 2001. – Vol. 91, № 2. – P. 645-653.
514. Petersen, L.G. Mechanisms of increase in cardiac output during acute weightlessness in humans / L.G. Petersen, M. Damgaard, J.C. Petersen [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 2011. – Vol. 111, № 2. – P. 407-411.
515. Petersen, L.G. Gravity, intracranial pressure, and cerebral autoregulation / L.G. Petersen, S. Ogoh [et al.] // *Physiological Reports*. – 2019. – Vol. 7, № 6. – P. 14039.
516. Piper, D. Time-variant coherence between heart rate variability and EEG activity in epileptic patients: an advanced coupling analysis between physiological networks / D. Piper, K. Schiecke, B. Pester [et al.] // *New Journal of Physics*. – 2014. – Vol. 16, № 11. – P. 115012.
517. Platts, S.H. Cardiovascular adaptations to long-duration head-down bed rest / S.H. Platts, D.S. Martin, M.B. Stenger [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2009. – Vol. 80, № 5. – P. 29-36.
518. Platts, S.H. Compression garments as countermeasures to orthostatic intolerance / S.H. Platts, J.A. Tuxhorn, L.C. Ribeiro [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2009. – Vol. 80, № 5. – P. 437-442.
519. Platts, S.H. Effects of sex and gender on adaptation to space: cardiovascular alterations / S.H. Platts, C.N. Bairey Merz, Y. Barr [et al.] // *Journal of Women's Health*. – 2014. – Vol. 23, № 11. – P. 950-955.

520. Plsek, P. Redesigning healthcare with insights from the science of complex adaptive systems / P. Plsek // *Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st Century*. – USA, 2001. – P. 309-322.
521. Pool, R. Is it healthy to be chaotic? / R. Pool // *Science*. – 1989. – Vol. 243. – P. 604-607.
522. Poon, C.S. Decrease of cardiac chaos in congestive heart failure / C.S. Poon, C.K. Merrill [et al.] // *Nature*. – 1997. – Vol. 389, № 6650. – P. 492-495.
523. Porges, S.W. The early development of the autonomic nervous system provides a neural platform for social behaviour: A polyvagal perspective / S.W. Porges, S.A. Furman // *Infant and child development*. – 2011. – Vol. 20, № 1.
524. Porowska, H. Expression of MUC1 mucin in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) / H. Porowska, A. Paszkiewicz-Gadek, J. Wosek [et al.] // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2010. – Vol. 48, № 3. – P. 417-424.
525. Posselt, B.N. Safety and healthcare provision in space analogs / B. Posselt, R. Velho, M. O'Griofa [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2021. – Vol. 186. – P. 164-170.
526. Pozzi, A. The nature and biology of basement membranes / A. Pozzi, P.D. Yurchenco, R.V. Iozzo // *Matrix Biology*. – 2017. – Vol. 57. – P. 1-11.
527. Priyanka, K. Paraoxonase 3: Structure and its role in pathophysiology of coronary artery disease / K. Priyanka, S. Singh, K. Gill [et al.] // *Biomolecules*. – 2019. – Vol. 9, № 12. – P. 817.
528. Provost, R. Carotid and femoral artery intima-media thickness during 6 Months of spaceflight / R. Provost, P. Arbeille, K. Zuj // *Aerosp Med Hum Perform*. – 2016. – Vol. 87, № 5. – P. 449-453.
529. Prysyzhnyuk, A. Investigation of adaptation mechanisms during five-day dry immersion utilizing big-data analytics / A. Prysyzhnyuk, C. Mcgregor, E. Bersenev [et al.] // *2018 IEEE Life Sciences Conference (LSC)*. – IEEE, 2018. – P. 247-250.
530. Purdy, R.E. Effect of simulated microgravity on vascular contractility / R.E. Purdy, S.P. Duckles, D.N. Krause [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1998. – Vol. 85, № 4. – P. 1307-1315.
531. Ramachandran, B. A GTPase-activating protein-binding protein (G3BP1)/antiviral protein relay conveys arteriosclerotic Wnt signals in aortic smooth muscle cells / B. Ramachandran, J.N. Stabley, S.L. Cheng [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2018. – Vol. 293, № 21. – P. 7942-7968.
532. Ramakrishnan, L. The Hepcidin/Ferroportin axis modulates proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells / L. Ramakrishnan, S.L. Pedersen, Q.K. Toe [et al.] // *Scientific reports*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 12972.
533. Rea, G. Microgravity-driven remodeling of the proteome reveals insights into molecular mechanisms and signal networks involved in response to the space flight environment / G. Rea, F. Cristofaro, G. Pani [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2016. – Vol. 137. – P. 3-18.

534. Richman, J.S. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy / J.S. Richman, J.R. Moorman // *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. – 2000. – Vol. 278, № 6. – P. 2039-2049.
535. Riganello, F. Measures of CNS-autonomic interaction and responsiveness in disorder of consciousness / F. Riganello, S.K. Larroque, C. Di Perri [et al.] // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 530.
536. Rikhi, R. Radiation induced cardiovascular disease: An odyssey of bedside-bench-bedside approach / R. Rikhi, G. Samra, M. Arustamyan [et al.] // *Life Sciences in Space Research*. – 2020. – Vol. 27. – P. 49-55.
537. Roberts, D.R. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI / D.R. Roberts, M.H. Albrecht, H.R. Collins [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 18. – P. 1746-1753.
538. Roberts, D. R Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure / D.R. Roberts, M.U. Antonucci // *New England Journal of Medicine*/ – 2018. – Vol. 378, № 6. – P. 582 – 583.
539. Robertson, D. Clinical models of cardiovascular regulation after weightlessness / D. Robertson, G. Jacob, A. Ertl [et al.] // *Medicine and science in sports and exercise*. – 1996. – Vol. 28, № 10 Suppl. – P. S80-84.
540. Robin, A. DI-5-CUFFS: venoconstrictive thigh cuffs limit body fluid changes but not orthostatic intolerance induced by a 5-day dry immersion / A. Robin, A. Auvinet, B. Degryse [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 383.
541. Rossum, A.C. Evaluation of cardiac rhythm disturbances during extravehicular activity / A.C. Rossum, M.L. Wood, S.L. Bishop [et al.] // *American Journal of Cardiology*. – 1997. – Vol. 79, № 8. – P. 1153-1155.
542. Ruberg, F.L. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis / F. Ruberg, J.L. Berk // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126, № 10. – P. 1286-1300.
543. Rubina, K. LDL induces intracellular signalling and cell migration via atypical LDL-binding protein T-cadherin / K. Rubina, E. Talovskaya, V. Cherenkov [et al.] // *Molecular and cellular biochemistry*. – 2005. – Vol. 273. – P. 33-41.
544. Rubina, K. T-cadherin suppresses angiogenesis in vivo by inhibiting migration of endothelial cells / K. Rubina, N. Kalinina, A.V. Potekhina [et al.] // *Angiogenesis*. – 2007. – Vol. 10. – P. 183-195.
545. Sakaki, M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults / M. Sakaki, H.J. Yoo, L. Nga [et al.] // *Neuroimage*. – 2016. – Vol. 139. – P. 44-52.

546. Saper, C.B. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation / C.B. Saper // *Annual review of neuroscience*. – 2002. – Vol. 25, № 1. – P. 433-469.
547. Saveko, A. Impact of different ground-based microgravity models on human sensorimotor system / A. Saveko, M. Bekreneva, I. Ponomarev [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 174.
548. Schaer, C.A. Haptoglobin preserves vascular nitric oxide signaling during hemolysis / C.A. Schaer, J.W. Deuel, D. Schildknecht [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2016. – Vol. 193, № 10. – P. 1111-1122.
549. Schmidt, M.A. Personalized medicine in human space flight: using Omics based analyses to develop individualized countermeasures that enhance astronaut safety and performance / M.A. Schmidt, T.J. Goodwin [et al.] // *Metabolomics*. – 2013. – Vol. 9. – P. 1134-1156.
550. Seibert, F.S. The effect of microgravity on central aortic blood pressure / F.S. Seibert, F. Bernhard, U. Stervbo [et al.] // *American journal of hypertension*. – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 1183-1189.
551. Shaffer, F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability / F. Shaffer, R. McCraty, C.L. Zerr [et al.] // *Frontiers in psychology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1040.
552. Shaffer, F. An overview of heart rate variability metrics and norms / F. Shaffer, J.P. Ginsberg [et al.] // *Frontiers in public health*. – 2017. – P. 258.
553. Shankar, V. Age related changes in the parasympathetic control of the heart / V. Shankar // *Int J Sci Res Pub*. – 2012. – Vol. 2, № 6. – P. 1-6.
554. Shapiro, S.S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S.S. Shapiro, M.B. Wilk // *Biometrika*. – 1965. – Vol. 52, № 3/4. – P. 591-611.
555. Shebeko, V.I. Endothelium dysfunction by complement activation / V.I. Shebeko // *International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology*. – 2020. – № 1. – P. 15-26.
556. Shen, M.J. Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias / M.J. Shen, D.P. Zipes // *Circulation research*. – 2014. – Vol. 114, № 6. – P. 1004-1021.
557. Sheng, Y.H. MUC1 and MUC13 differentially regulate epithelial inflammation in response to inflammatory and infectious stimuli / Y.H. Sheng, S. Triyana, R. Wang [et al.] // *Mucosal immunology*. – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 557-568.
558. Shih, D.M. Temporal and tissue-specific patterns of Pon3 expression in mouse: in situ hybridization analysis / D.M. Shih, Y.R. Xia, J.M. Yu [et al.] // *Paraoxonases in Inflammation, Infection, and Toxicology*. – Humana Press, 2010. – P. 73-87.

559. Shin, J.W. Bioinformatic analysis of proteomic data for iron, inflammation, and hypoxic pathways in restless legs syndrome / J.W. Shin, J.H. Lee, H. Kim [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2020. – Vol. 75. – P. 448-455.
560. Shiraishi, M. Periodic structures and diurnal variation in blood pressure and heart rate in relation to microgravity on space station MIR / M. Shiraishi, T. Kamo, M. Kamegai [et al.] // *Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2004. – Vol. 58. – P. S31-S34.
561. Shoemaker, J.K. Forebrain neurocircuitry associated with human reflex cardiovascular control / J.K. Shoemaker, R. Goswami // *Frontiers in Physiology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 240.
562. Shouman, K. Central autonomic network / K. Shouman, E. Benarroch // *Autonomic Nervous System and Sleep: Order and Disorder*. – 2021. – P. 9-18.
563. Shreenivasaiah, P.K. An overview of cardiac systems biology / P.K. Shreenivasaiah, S.H. Rho, T. Kim [et al.] // *Journal of molecular and cellular cardiology*. – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 460-469.
564. Shvartz, E. Orthostatic fluid-electrolyte and endocrine responses in fainters and nonfainters / E. Shvartz, V.A. Convertino, L.C. Keil [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1981. – Vol. 51, № 6. – P. 1404-1410.
565. Skinner, J.E. Chaos in the heart: implications for clinical cardiology / J.E. Skinner, A.L. Goldberger, G. Mayer-Kress, [et al.] // *Bio/technology*. – 1990. – Vol. 8, № 11. – P. 1018-1024.
566. Sklerov, M. Functional neuroimaging of the central autonomic network: recent developments and clinical implications / M. Sklerov, E. Dayan, N. Browner // *Clinical Autonomic Research*. – 2019. – Vol. 29. – P. 555-566.
567. Smith, J.D. Six-degree head-down tilt bed rest: Forty years of development as a physiological analog for weightlessness / J.D. Smith, R.L. Cromwell, C.E. Kundrot [et al.] // *American Society for Gravitational and Space Biology Conference*. – Washington, DC: NASA, 2011.
568. Smith, R. The hierarchical basis of neurovisceral integration / R. Smith, J.F. Thayer, S.S. Khalsa [et al.] // *Neuroscience & biobehavioral reviews*. – 2017. – Vol. 75. – P. 274-296.
569. Souvestre, P.A. motion sickness: the sensory motor controls and cardiovascular correlation / P.A. Souvestre, A.P. Blaber, C.K. Landrock [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2008. – Vol. 63, № 7-10. – P. 745-757.
570. Spagnuolo, M.S. Haptoglobin interacts with apolipoprotein E and beta-amyloid and influences their crosstalk / M.S. Spagnuolo, B. Maresca, V. Marca [et al.] // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2014. – Vol. 5, № 9. – P. 837-847.
571. Sterling, P. Allostasis: a model of predictive regulation / P. Sterling // *Physiology & behavior*. – 2012. – Vol. 106, № 1. – P. 5-15.

572. Sterling, P. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology / P. Sterling, J. Eyer // *Handbook of life stress, cognition and health.* – Wiley, 1988. – P. 629-649.
573. Straume, T. Space radiation effects on crew during and after deep space missions / T. Straume [et al.] // *Current Pathobiology Reports.* – 2018. – Vol. 6. – P. 167-175.
574. Space Risk of cardiac rhythm problems during spaceflight. NASA Technical Reports Server / S. Lee, M.B. Stenger, S.S. Laurie. – 2017. – URL: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20170005625>.
575. Sudhakar, A. Human  $\alpha 1$  type IV collagen NC1 domain exhibits distinct antiangiogenic activity mediated by  $\alpha 1\beta 1$  integrin / A. Sudhakar, P. Nyberg, V.G. Keshamouni [et al.] // *The Journal of clinical investigation.* – 2005. – Vol. 115, № 10. – P. 2801-2810.
576. Summers, R. L. Computer systems analysis of spaceflight induced changes in left ventricular mass / R.L. Summers, D.S. Martin, J.V. Meck [et al.] // *Computers in Biology and Medicine.* – 2007. – Vol. 37, № 3. – P. 358-363.
577. Summers, R.L. Ventricular chamber sphericity during spaceflight and parabolic flight intervals of less than 1 G / R.L. Summers, D.S. Martin, S.H. Platts [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine.* – 2010. – Vol. 81, № 5. – P. 506-510.
578. Sun, S. Collagen type III and VI turnover in response to long-term immobilization / S. Sun, K. Henriksen, M.A. Karsdal [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. e0144525.
579. Sun, X.Q. Changes of cerebral blood flow during 21 d head-down tilt bed rest and the effect of lower body negative pressure during the last week / X.Q. Sun, Y.J. Yao, X.Y. Wu [et al.] // *Space Medicine & Medical Engineering.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 92-96.
580. Sun, X.Q. Change of cerebral blood flow velocity during 4 d head-down tilt bed rest / X.Q. Sun, A. Pavy-Le Traon, C. Gharib [et al.] // *Hang Tian yi xue yu yi xue Gong Cheng= Space Medicine & Medical Engineering.* – 2002. – Vol. 15, № 3. – P. 163-166.
581. Sun, X.Q. Effect of lower-body negative pressure on cerebral blood flow velocity during 21 days head-down tilt bed rest / X.Q. Sun, Y.J. Yao, C.B. Yang [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research.* – 2005. – Vol. 11, № 1. – P. CR1-5.
582. Swaminathan, V. Decoding mechanical cues by molecular mechanotransduction / V. Swaminathan, M. Gloerich [et al.] // *Current Opinion in Cell Biology.* – 2021. – Vol. 72. – P. 72-80.
583. Sy, M.R. Cardiac function, structural, and electrical remodeling by microgravity exposure / M.R. Sy, J.A. Keefe, J.P. Sutton [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2023. – Vol. 324, № 1. – P. 1-13.
584. Tanaka, K. Arterial pressure oscillation and muscle sympathetic nerve activity after 20 days of head-down bed rest / K. Tanaka, N. Nishimura, M. Sato [et al.] // *Autonomic Neuroscience.* – 2013. – Vol. 177, № 2. – P. 266-270.

585. Tank, J. Orthostatic heart rate responses after prolonged space flights / J. Tank, R.M. Baevsky, I.I. Funtova [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2011. – Vol. 21. – P. 121-124.
586. Tank, J. Mighty hearts in space / J. Tank, J. Jordan // *J Physiol*. – 2015. – Vol. 593. – P. 485.
587. Tavakol-Afshari, S.J. Is  $\alpha$ -N-acetylgalactosaminidase the key to curing cancer? A mini-review and hypothesis / S.J. Tavakol-Afshari, S. Biglari, Y. Mortazavi // *J BUON*. – 2017. – Vol. 22, № 6. – P. 1372-1377.
588. Taylor, S.E. Tend and befriend: Biobehavioral bases of affiliation under stress / S.E. Taylor // *Current directions in psychological science*. – 2006. – Vol. 15, № 6. – P. 273-277.
589. Thayer, J.F. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation / J.F. Thayer, R.D. Lane // *Journal of affective disorders*. – 2000. – Vol. 61, № 3. – P. 201-216.
590. Thayer, J.F. Beyond heart rate variability: vagal regulation of allostatic systems / J.F. Thayer, E. Sternberg // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 1088, № 1. – P. 361-372.
591. Thayer, J.F. Claude Bernard and the heart – brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration / J.F. Thayer, R.D. Lane // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2009. – Vol. 33, № 2. – P. 81-88.
592. Thayer, J.F. Age-related differences in prefrontal control of heart rate in humans: a pharmacological blockade study / J.F. Thayer, J.J. Sollers, D.M. Labiner, [et al.] // *International Journal of Psychophysiology*. – 2009. – Vol. 72, № 1. – P. 81-88.
593. Thayer, J.F. Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health / J.F. Thayer, A.L. Hansen, E. Saus-Rose [et al.] // *Annals of behavioral medicine*. – 2009. – Vol. 37, № 2. – P. 141-153.
594. Thayer, J.F. Neural concomitants of immunity – Focus on the vagus nerve / J.F. Thayer, E.M. Sternberg // *Neuroimage*. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 908-910.
595. Thayer, J.F. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health / J.F. Thayer, F. Ahs, M. Fredrickson [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 747-756.
596. Thornton, W.E. Fluid shifts in weightlessness / W.E. Thornton, T.P. Moore, S.L. Pool [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1987. – Vol. 58, № 9. – P. A86-90.
597. Tomilovskaya, E. Dry immersion as a ground-based model of microgravity physiological effects / E. Tomilovskaya, T. Shigueva, D. Sayenko [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 284.

598. Treffel, L. Pain and vertebral dysfunction in dry immersion: a model of microgravity simulation different from bed rest studies / L. Treffel, N. Massabuau, K. Zuj [et al.] // *Pain Research and Management*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-10.
599. Trout, O.F. Simulation of Gemini extravehicular tasks by neutral buoyancy techniques / O.F. Trout, G.P. Beasley, D.L. Jacobs. – National Aeronautics and Space Administration, 1969.
600. Truijen, J. A definition of normovolaemia and consequences for cardiovascular control during orthostatic and environmental stress / J. Truijen, M. Bundgaard-Nielsen, J.J. van Lieshout [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2010. – Vol. 109, № 2. – P. 141-157.
601. Tschakovsky, M.E. Lower limb-localized vascular phenomena explain initial orthostatic hypotension upon standing from squat / M.E. Tschakovsky, K. Matusiak, C. Vipond [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. 2102-2112.
602. Tzanetakou, I.P. “Is obesity linked to aging?”: adipose tissue and the role of telomeres / I.P. Tzanetakou, N.L. Katsilambros, A. Benetos [et al.] // *Ageing research reviews*. – 2012. – Vol. 11, № 2. – P. 220-229.
603. Uijtdehaage, S.H.J. Accentuated antagonism in the control of human heart rate / S.B.H. Uijtdehaage, J.F. Thayer // *Clinical Autonomic Research*. – 2000. – Vol. 10. – P. 107-110.
604. Umetani, K. Twenty-four-hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades / K. Umetani, D.H. Singer, R. McCraty / [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. – 1998. – Vol. 31, № 3. – P. 593-601.
605. Urban, J. Systems biology and cardiac arrhythmias Andrew / J. Urban // *Lancet*. – 2010. – Vol. 5(3). – P. 379-390.
606. Urbonavicius, S. Proteins associated with the size and expansion rate of the abdominal aortic aneurysm wall as identified by proteomic analysis / S. Urbonavicius, J.S. Lindholt, S. Delbosc [et al.] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 11, № 4. – P. 433-441.
607. Valenza, G. Uncovering brain–heart information through advanced signal and image processing / G. Valenza, N. Toschi, R. Barbieri // *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. – 2016. – Vol. 374, № 2067. – P. 20160020.
608. Van Duijnhoven, N.T. Impact of bed rest on conduit artery remodeling: effect of exercise countermeasures / N.T. Van Duijnhoven, D.J. Green, D. Felsenberg [et al.] // *Hypertension*. – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 240-246.
609. Van Ombergen, A. Spaceflight-induced neuroplasticity in humans as measured by MRI: what do we know so far? / A. Van Ombergen, S. Laureys, S. Sunaert [et al.] // *NPJ Microgravity*. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 2.



610. Van Putten, J.P.M. Transmembrane mucins: signaling receptors at the intersection of inflammation and cancer / P.M. Van Putten Jos, K. Strijbis // *Journal of innate immunity*. – 2017. – Vol. 9, № 3. – P. 281-299.
611. Vandeput, S. Adaptation of autonomic heart rate regulation in astronauts after spaceflight / S. Vandeput, D. Widjaja, A.E. Aubert [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2013. – Vol. 19. – P. 9-17.
612. Vargas-Alarcon, G. The T>A (rs11646213) gene polymorphism of cadherin-13 (CDH13) gene is associated with decreased risk of developing hypertension in Mexican population / G. Vargas-Alarcon, N. Martinez-Rodriguez, R. Velazquez-Cruz [et al.] // *Immunobiology*. – 2017. – Vol. 222, № 10. – P. 973-978.
613. Verberne, A.J. Medullary sympathoexcitatory neurons are inhibited by activation of the medial prefrontal cortex in the rat / A.J. Verberne // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1996. – Vol. 270, № 4. – P. R713-R719.
614. Vernice, N.A. Long-term spaceflight and the cardiovascular system / N.A. Vernice, C. Meydan, E. Afshinnekoo [et al.] // *Precision Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 3, № 4. – P. 284-291.
615. Vielle, B. Mathematical analysis of Mayer waves / B. Vielle [et al.] // *Journal of mathematical biology*. – 2005. – Vol. 50. – P. 595-606.
616. Viviani, D. Oxytocin selectively gates fear responses through distinct outputs from the central amygdala / D. Viviani, A. Charlet, E. van den Burg [et al.] // *science*. – 2011. – Vol. 333, № 6038. – P. 104-107.
617. Walton, M.E. Quantification of medical risk on the international space station using the integrated medical model / M.E. Walton, E.L. Kerstman // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2020. – Vol. 91, № 4. – P. 332-342.
618. Watenpaugh, D.E. Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance / D.E. Watenpaugh // *Journal of Experimental Biology*. – 2001. – Vol. 204, № 18. – P. 3209-3215.
619. Watenpaugh, D.E. The cardiovascular system in microgravity / D.E. Watenpaugh, A.R. Hargens // *Comprehensive Physiology* / R. Terjung, ed. – Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
620. Watenpaugh, D.E. Analogs of microgravity: head-down tilt and water immersion / D.E. Watenpaugh // *Journal of Applied Physiology*. – 2016. – Vol. 120, № 8. – P. 904-914.
621. Weber, C.S. Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers / C.S. Weber, J.F. Thayer, M. Rudat [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2010. – Vol. 109. – P. 201-211.
622. Wei, L. Heart rate variability associated with grey matter volumes in striatal and limbic structures of the central autonomic network / L. Wei, H. Chen, G.R. Wu [et al.] // *Brain research*. – 2018. – Vol. 1681. – P. 14-20.

623. Westby, C.M. Left ventricular remodeling during and after 60 days of sedentary head-down bed rest / C.M. Westby, D.S. Martin, S.M. Lee [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 2016. – Vol. 120, № 8. – P. 956-964.
624. Wharton, R. Use of Antarctic analogs to support the space exploration initiative / R. Wharton. – National Aeronautics and Space Administration and National Science Foundation, 1990.
625. Whasun, L, Dietary cholesterol affects expression of prostatic acid phosphatase in reproductive organs of male rats / L. Whasun, B. Hyocheol, S. Ji Yang [et al.] // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2015. – Vol. 456, № 1. – P. 421-427.
626. White, M.Y. Cardiovascular proteomics: past, present, and future / M.Y. White, J.E. Van Eyk [et al.] // *Molecular Diagnosis & Therapy*. – 2007. – Vol. 11. – P. 83-95.
627. Wieling, W. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling, C.T. Krediet, N. van Dijk [et al.] // *Clinical science*. – 2007. – Vol. 112, № 3. – P. 157-165.
628. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European heart journal*. – 2018. – Vol. 39, № 33. – P. 3021-3104.
629. Winkelmann, T. Structural brain correlates of heart rate variability in a healthy young adult population / T. Winkelmann, J.F. Thayer, S. Pohlack [et al.] // *Brain structure and function*. – 2017. – Vol. 222. – P. 1061-1068.
630. Wittnich, C. Sex differences in myocardial metabolism and cardiac function: an emerging concept / C. Wittnich, L. Tan, J. Wallen [et al.] // *European Journal of Physiology*. – 2013. – Vol. 465. – P. 719-729.
631. Wnorowski, A. Effects of spaceflight on human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte structure and function / A. Wnorowski, A. Sharma, H. Chen [et al.] // *Stem Cell Reports*. – 2019. – Vol. 13, № 6. – P. 960-969.
632. Wotring, V.E. Medication use by US crewmembers on the International Space Station / V.E. Wotring // *The FASEB Journal*. – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 4417-4423.
633. Xu, D. Reduced heart rate variability during sleep in long-duration spaceflight / D. Xu, J.K. Shoemaker, A.P. Blaber [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2013. – Vol. 305, № 2. – P. 164 – 170.
634. Yamashiro, Y. The molecular mechanism of mechanotransduction in vascular homeostasis and disease / Y. Yamashiro, H. Yanagisawa // *Clinical Science*. – 2020. – Vol. 134, № 17. – P. 2399-2418.

635. Yang, C.B. Artificial gravity with ergometric exercise preserves the cardiac, but not cerebrovascular, functions during 4 days of head-down bed rest / C.B. Yang, Y.C. Wang, Y. Gao [et al.] // *Cytokine*. – 2011. – Vol. 56, № 3. – P. 648-655.
636. Yao, Y.J. Changes of human cerebral bottom arterial hemodynamics during 21 d head-down tilt (-6 degrees) bed-rest / Y.J. Yao, X.Y. Wu, X.Q. Sun [et al.] // *Space Medicine & Medical Engineering*. – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 11-16.
637. Yao, Y.J. Artificial gravity with ergometric exercise can prevent enhancement of popliteal vein compliance due to 4-day head-down bed rest / Y.J. Yao Y.S. Zhu, C.B. Yang [et al.] // *European journal of applied physiology*. – 2012. – Vol. 112. – P. 1295-1305.
638. Yates, B.J. Vestibulo-sympathetic responses / B.J. Yates, P.S. Bolton, V.G. Macefield // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 851-887.
639. Yeragani, V.K. Effect of age on long-term heart rate variability / V.K. Yeragani, E. Sobolewski, J. Kay [et al.] // *Cardiovascular Research*. – 1997. – Vol. 35. – P. 35-42.
640. Yonezawa, T. Limitrin, a novel immunoglobulin superfamily protein localized to glia limitans formed by astrocyte endfeet / T. Yonezawa, A. Ohtsuka, T. Yoshitaka [et al.] // *Glia*. – 2003. – Vol. 44, № 3. – P. 190-204.
641. Yoo, H.J. Brain structural concomitants of resting state heart rate variability in the young and old: evidence from two independent samples / H.J. Yoo, J.F. Thayer, S. Greening [et al.] // *Brain Structure and Function*. – 2018. – Vol. 223. – P. 727-737.
642. Yoo, J.K. Impact of sex and age on metabolism, sympathetic activity, and hypertension / J.K. Yoo, Q. Fu [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2020. – Vol. 34, № 9. – P. 11337-11346.
643. Zeng, X.X. Cadm4 restricts the production of cardiac outflow tract progenitor cells / XX. Zeng, D. Yelon // *Cell reports*. – 2014. – Vol. 7, № 4. – P. 951-960.
644. Zhang, R. Effects of head-down-tilt bed rest on cerebral hemodynamics during orthostatic stress / R. Zhang, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk [et al.] // *Journal of applied physiology*. – 1997. – Vol. 83, № 6. – P. 2139-2145.
645. Zhang, L.F. Vascular adaptation to microgravity: what have we learned? / L.F. Zhang // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – Vol. 91. – P. 2415-2430.
646. Zhang, L.F. Peripheral effector mechanism hypothesis on cardiovascular dysfunction after spaceflight / L.F. Zhang, Z.B. Yu, J. Ma [et al.] // *Progress in Physiology*. – 2001. – Vol. 32, № 1. – P. 13-17.
647. Zhang, R. Mxra8 is a receptor for multiple arthritogenic alphaviruses / R. Zhang, A.S. Kim, J.M. Fox [et al.] // *Nature*. – 2018. – Vol. 557, № 7706. – P. 570-574.

648. Zhao, J.W. Vitamin D suppress the production of vascular endothelial growth factor in mast cell by inhibiting PI3K/Akt/p38 MAPK/HIF-1 $\alpha$  pathway in chronic spontaneous urticaria / J.W. Zhao, J.D. Ping, Y.F. Wang [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 215. – P. 108444.
649. Zhao, M. Urinary candidate biomarkers in an experimental autoimmune myocarditis rat model / M. Zhao, J. Wu, X. Li [et al.] // *Journal of proteomics*. – 2018. – Vol. 179. – P. 71-79.
650. Zhuang, Y. Bioinformatics method identifies potential biomarkers of dilated cardiomyopathy in a human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte model / Y. Zhuang, Y.J. Gong, B.F. Zhong [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2017. – Vol. 14, № 4. – P. 2771-2778.
651. Ziegler, D. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses / D. Ziegler, G. Laux, K. Dannehl [et al.] // *Diabet. Med.* – 1992. – Vol. 9, № 2. – P. 166-175.
652. Zwart, S.R. Body mass changes during long-duration spaceflight / S.R. Zwart, R.D. Launius, G.K. Coen [et al.] // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 2014. – Vol. 85, № 9. – P. 897-904.