

*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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора биологических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

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

**Официальные оппоненты: Масенко Валерий Павлович**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Горнов Сергей Валерьевич**, доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника Управления инноваций и кадровой политики Федерального медико-биологического агентства

**Свешников Дмитрий Сергеевич**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры нормальной физиологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Защита состоится « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в ГНЦ РФ – ИМБП РАН по адресу: 123007, г. Москва, Хорошевское шоссе, д. 76а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ РФ – ИМБП РАН и на сайте <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Rusanov2024/Rusanov.html>

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

С.В. Поддубко

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **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), как на основную физиологическую систему для поддержания жизни организма, поскольку кровообращение обеспечивает все интегративные функции как соматические, так и высшие.

Невесомость, являясь главным этиологическим фактором физиологических изменений, вызывает адаптационные процессы в регуляторных механизмах, задачей которых является поддержание динамического равновесия организма в КП за счет активации уже сложившихся функциональных связей (Григорьев и др., 2007; Aubert et al., 2016; Baevsky et al., 2021).

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 оказать негативное влияние на систему кровообращения и механизмы ее регуляции (Шафиркин, 2020; Patel et al., 2019; Meerman et al., 2021).

Взаимосвязь нервного и метаболического контуров 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 (Larina et al., 2019).

Разработка и применение подходов системной биологии для исследования процессов ССС является активно развивающейся областью исследований (Shreenivasaiah et al., 2008; Molina et al., 2010; Demontis et al., 2017). Понимание молекулярных механизмов регуляции физиологических процессов при совокупном действии факторов КП позволит выявить ключевые молекулярные аспекты, лежащие в основе поддержания здоровья космонавтов, усовершенствовать применение диагностических маркеров, что сделает возможным количественную оценку рисков, подходы к гигиене труда и развитию мер профилактики.

### **Степень разработанности темы исследования**

В ранних исследованиях функций ССС в КП было отмечено острое и хроническое воздействие невесомости на регуляторные механизмы кровообращения, сердце и сосуды, определяющее качество приспособительных реакций (Парин и др., 1967; Егоров и др., 1990; Григорьев и др., 2003; Котовская и др., 2010).

Физиологические процессы человека адаптированы для условий земной гравитации, поскольку организм и его гомеостатические механизмы развивались, чтобы функционировать

под постоянным вертикально направленном ускорении массы тела в  $9,81 \text{ м/с}^2$ , что соответствует  $1g$  (Виноградова и др., 2020).

Эволюционно, при переходе к прямохождению, сформировалась первичная и вторичная гравичувствительность (Iatridis et al., 2006). Прямой первичной гравичувствительностью обладает внеклеточный матрикс (ВКМ), который способен напрямую в цитоскелет передавать напряжение своих волокон (Mrkonjic et al., 2017; Swaminathan et al., 2021). В ССС механизмы для приспособления к изменению положения тела в гравитационном поле связаны как с первичной, так и вторичной гравичувствительностью (Yamashiro et al., 2020), что и определяет уникальность реакций этой системы 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 (Ando et al., 2022). Еще одним направлением прямой механотрансдукции может быть опосредованное тромбоспондином-1 взаимодействие матричных структур и гладкомышечных клеток сосудистой стенки (Davis et al., 2023).

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 (Баевский и др. 2013; Hughson et al., 2018; Otsuka et al., 2019; 2021). В то же время данные о влиянии более длительных КП не так однозначны (Baevsky et al., 1998; Delp, 2016; Garrett-Bakelman et al., 2019; Otsuka et al., 2022).

Протеомное профилирование, проводимое 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 (Ларина и др., 2020). 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 (White, 2007).

### **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 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 около шести месяцев на МКС и в наземных экспериментах.

### **Научная новизна**

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 ССС.
- 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 «сухой» иммерсии (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.
- 6) 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 единую систему.

Процесс реадаптации ССС после КП, отраженный в механизмах вариабельности сердечного ритма (ВСР), определяется типом преобладающих вегетативных влияний и связан с последовательным включением различных компонентов регуляторного механизма как нервного, так и метаболического.

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, физико-химического компонента метаболического контура регуляции.

Белковый компонент 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 шести месяцев.

#### *Практическая значимость*

Связана с комплексной оценкой процессов, лежащих в основе вегетативной регуляции ССС. Предложенный в работе важный 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 (ФС) регуляторных механизмов и использованный в исследовании прогностический подход может применяться во время подготовки к КП, в самом КП и на этапе послеполетной реабилитации.

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, предопределяют 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 ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а также экспериментов, включенных в долгосрочную программу научных исследований на МКС и проведенных с участием российских членов экипажей.

Достоверность полученных 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 обработкой массива полученных данных с использованием методов многомерного шкалирования.

Результаты диссертационной работы были представлены автором на 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.); 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; XIX (Кельн, Германия, 2013), 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.), XLVII (Москва, Россия, 2023 г.) Академических чтений 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.).



## **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**

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, выступления 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 базах данных рецензируемой научной литературы Scopus и Web of Science.

### **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.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В исследованиях, которые были проведены в соответствии с принципами, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, одобренных комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ-ИМБП РАН приняло участие 66 человек (таблица 1). Все они представили добровольное письменное информированное согласие и прошли полное клиническое обследование, подтвердившее состояние их здоровья.

Проанализированы экспериментальные данные 29 космонавтов и 38 добровольцев (51 практически здоровых мужчин и 16 практически здоровых женщин). Согласно возрастной

периодизации, космонавты относились к зрелому возрасту второго периода; добровольцы, принимавшие 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

### **Космический эксперимент «Космокард»**

В ходе эксперимента в течение 24-х часов в биполярном отведении регистрировалась электрокардиограмма (ЭКГ). Суточное мониторирование ЭКГ проводилось до полета 2 раза, во время полета – не менее 5–6 раз, после полета – дважды. Использовался аппаратно-программный комплекс «Космокард». До КП было выполнено 37 исследований, на МКС – 112 исследований и после КП – 40 исследований. Всего проанализировано 189 суточных записей ЭКГ.

### **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 его завершения. Использовался бортовой аппаратно-программный комплекс «Пневмокард». 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.

### **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 завершения КП. В эти же дни квалифицированным медицинским персоналом были отобраны образцы венозной крови. Объем мочи, отбираемый за одну процедуру, – 15–20 мл, объем крови – 6 мл у каждого обследуемого.

### **Наземные эксперименты с длительной изоляцией**

Эксперименты с длительной изоляцией были реализованы в наземном экспериментальном комплексе (НЭК), расположенном в ГНЦ РФ – ИБМП РАН и оснащенный автономными системами жизнеобеспечения.

Эксперимент с 520-суточной изоляцией проводился с 3 июня 2010 года по 4 ноября 2011 года (программа Марс-500). Сценарий эксперимента был приближен к реальному пилотируемому полёту на Марс с возвращением на Землю. Исследования регуляторных механизмов системы кровообращения проводились до начала изоляции и ежемесячно в утренние часы в состоянии покоя с использованием комплекса «Экосан-2007» (ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград).

Эксперимент с 120-суточной изоляцией проводился с 19 марта по 17 июля 2019 года. Его сценарий имитировал КП к Луне. Биологические образцы мочи в виде второй утренней фракции были собраны за 7 дней до начала изоляции и на 2-е 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)).

### **Наземные эксперименты с «сухой» иммерсией**

Погружение добровольцев в иммерсионную ванну проводилось по стандартной методике (Tomilovskaya et al., 2019). СИ с участием добровольцев – мужчин была организована на стенде «сухая иммерсия» в ГНЦ РФ – ИБМП РАН, а с участием добровольцев-женщин на базе уникальной научной установки «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных

полётов, а также развития практического здравоохранения» также расположенной в ГИЦ РФ — ИМБП РАН. Иммерсионное погружение у женщин приходилось на 10–12 день менструального цикла.

Исследования в обоих иммерсионных экспериментах выполнялись за 2-е суток до начала погружения, на 1-е, 3-и, 5-е сутки воздействия и на 1-е сутки после его окончания. ЭКГ регистрировалась с прибором «Карди-2» (ООО «Медицинские компьютерные системы», г. Зеленоград). Образцы мочи в мужской СИ были собраны одновременно с регистрацией ЭКГ и забором крови за 2-е суток до СИ, на 2-е, 4-е сутки СИ и на 1-е сутки завершения эксперимента. Забор венозной крови осуществлялся по стандартной методике.

### **Методы исследования**

#### **Анализ вариабельности сердечного ритма**

Методология анализа ВСР, благодаря ее чувствительности к разнообразным воздействиям экзогенной этиологии или изменению внутренней среды организма, является маркером физиологических процессов, лежащих в основе адаптационных процессов (Thayer et al., 2012; Ernst, 2017).

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». Для технического анализа применялось программное обеспечение «Иским-6» (разработчик: ООО «Институт внедрения новых медицинских технологий "Рамена"», г. Рязань). Анализировались длительные 24-часовые и кратковременные 5-минутные записи ЭКГ.

ВСР оценивалась на основе классических аналитических подходов: временного и спектрального анализа.

Показатели временного анализа:

SDNN (мс) – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, суммарный эффект действия регуляторных систем.

RMSSD (мс) – квадратный корень из среднего значения суммы квадратов разностей между соседними кардиоинтервалами.

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

pNN50 (%) – число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве, показатель степени преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим.

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

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

АМо (%) – амплитуда моды, соответствует максимальному значению функции распределения длительности кардиоинтервалов, условный показатель 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, интегральный критерий успешности адаптации.

Показатели спектрального анализа (распределение абсолютной или относительной мощности в четырех диапазонах частот, измеряемых в  $\text{мс}^2$  или %):

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. Соответствует изменениям частоты сердечных сокращений (ЧСС), связанным с респираторной синусовой аритмией.

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. В коротких записях в состоянии сидя, в покое отражает барорефлекторную активность. В длительных записях соответствует симпатической активности.

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

VLF (very low frequency) – сверхнизкочастотный диапазон 0,04–0,0033 Гц состоит из ритмов с периодом колебаний от 25 секунд до 5 минут. Является самым дискуссионным диапазоном спектра относительно его этиологии и физиологических механизмов. С высокой вероятностью отражает метаболические и нейрогуморальные компоненты регуляции.

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.

Для оценки ВСР как хаотического процесса использовалась автокорреляционная функция. Ее основной количественный индекс – СС1 (y. e.) – является значением первого коэффициента автокорреляционной функции и характеризует доминирование одного из контуров регуляции: центрального или автономного.

### Дисперсионное картирование электрокардиограммы

Электрофизиологические изменения в миокарде исследовались с использованием дисперсионного картирования электрокардиограммы (ДК ЭКГ).

ДК ЭКГ отражает микроколебания (микроальтернации) комплекса QRS, зубца Т и зубца R в состоянии покоя. Дисперсионные характеристики микроальтернаций, 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). В этих группах анализируются дисперсионные характеристики и индексы, отражающие электрофизиологические нарушения деполяризации и реполяризации миокарда, степень их выраженности и локализацию (Иванов и др., 2014; Cruz-Gonzales et al., 2009; Kellet et al., 2011).

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. Кардиорегистраторы имели частоту дискретизации 1000 Гц, диапазон сигнала ЭКГ – не менее  $\pm 20$  мВ, разрешение сигнала – не менее 0,001 мВ на каждый канал. Полный сигнал был тщательно отредактирован с использованием визуальной проверки и ручной коррекции. Аномальные комплексы, не вызванные деполяризацией синоатриального (СА) узла, исключались из записи.

### Оценка кровенаполнения и сосудистого тонуса

Для анализа параметров, характеризующих кровенаполнение сосудистой системы, использовались следующие показатели:

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.

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.

### **Анализ белкового состава мочи**

Пробоподготовка мочи для масс-спектрометрического анализа включала в себя этапы: восстановления, алкилирования, осаждения белка и протеолиз с использованием трипсина. 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.

### **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, до и после КП предоставлены Федеральным государственным бюджетным учреждением «Научно-исследовательский испытательный центр подготовки космонавтов имени Ю.А.Гагарина».

### **Статистическая обработка результатов**

Статистический критерий Шапиро-Уилка применялся для разведочного анализа. С целью оценки типа распределения показателей, их близости к нормальному распределению

использовалось многомерное шкалирование. В качестве меры близости участников исследований было выбрано евклидово расстояние, применялся метод кластеризации с построением дерева слияния методом Варда. Линейный дискриминантный анализ применялся для отбора наиболее информативных показателей.

Использованная в работе технология анализа данных была сформирована с использованием подходов, снижающих их размерность. 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 сравнить наборы показателей, имеющих разную структуру и размерность, в единой системе координат, что не может быть выявлено при анализе частных переменных. Для оценки «сходства – различия» изучаемых процессов использовался фрактальный анализ. Многомерная однородность данных анализировалась с применением метода главных компонент. Кроме того, метод главных компонент и аналитические подходы теории сложных систем с построением функции чувствительности применялись для анализа и визуализации закономерностей, отражающие устойчивость системы на разных этапах КП или в условиях экспериментальных воздействий.

Для подтверждения вероятности получения достоверных результатов исследования и сформулированных в диссертационной работе выводов при выборке  $n=66$  был проведен анализ мощности примененных статистических критериев. Их мощность 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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

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

У 20 космонавтов в 19 экспедициях на МКС было проведено холтеровское мониторирование ЭКГ. Затем 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. Из анализа исключались участки с артефактами, а также участки, где ЧСС была выше 93 уд/мин и TP больше 25000 мс. 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.



Оценка функциональных резервов регуляторных механизмов на разных этапах КП осуществлялась с использованием математической модели функциональных состояний организма А.Г. Черниковой и Р.М. Баевского (2011 г.) – двумерного пространства из четырех квадрантов, которые формируются соотношением функциональных резервов регуляторных механизмов (ФР), обеспечивающих вегетативный контроль и степень их напряжения (СН). В каждый момент времени на основании вычисленных значений ФС относили к одному из четырех: физиологическая норма, донозологическое состояние, преморбидное состояние, патологическое состояние.

Во время дополетных обследований космонавтов «облако» ФС 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 1).

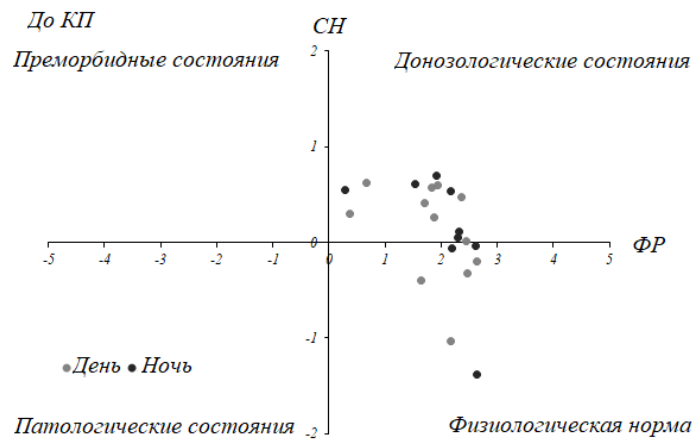


Рисунок 1 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН-ФР до КП

В первый месяц КП (рисунок 2) усиление активности регуляторных систем было связано 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 ФС 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, возможно, из-за сформировавшихся динамических стереотипов деятельности космонавтов в экипаже, режима труда и отдыха, физических тренировок. 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.

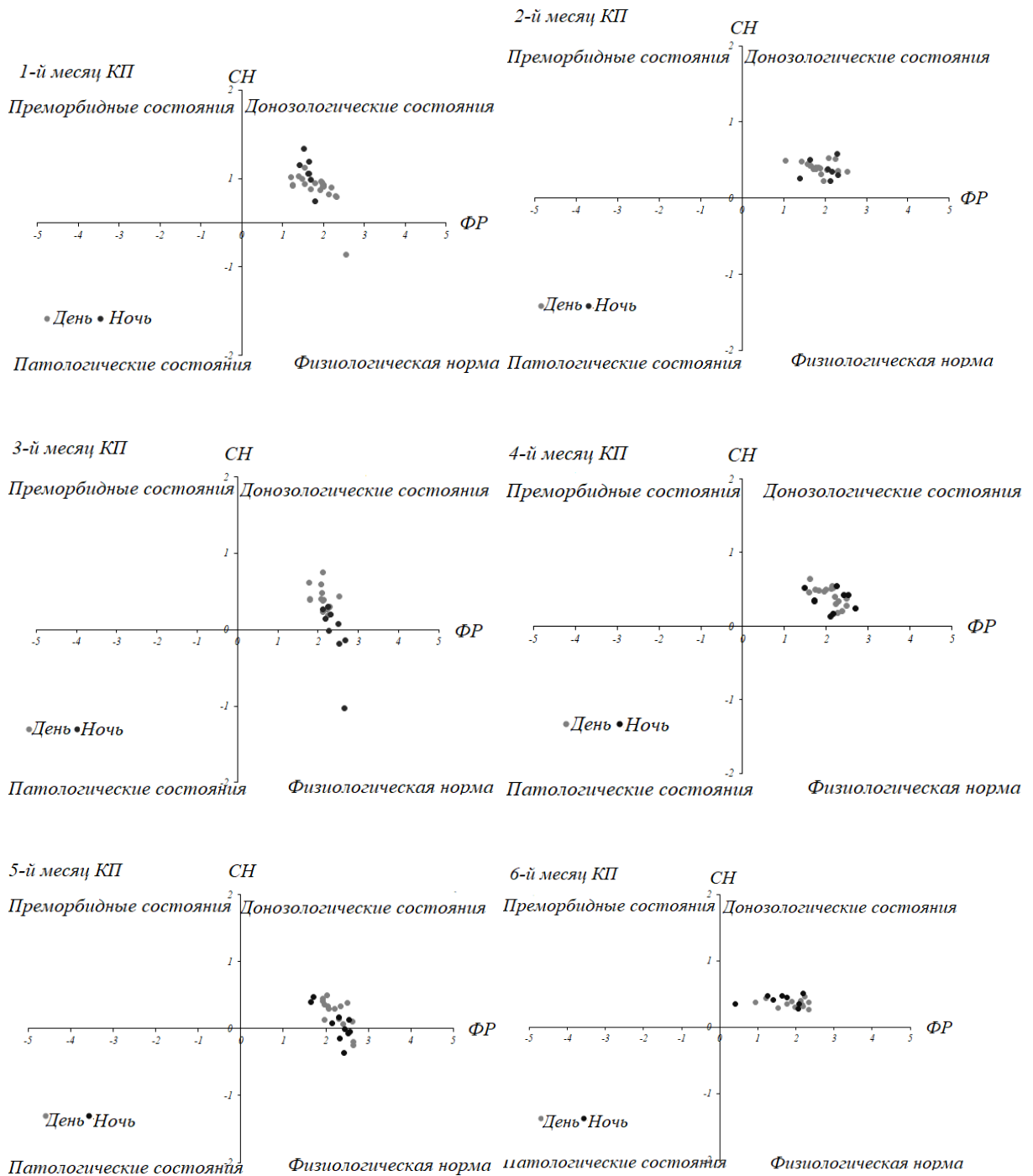


Рисунок 2 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН-ФР в КП

Во время 4-го месяца КП соотношение ФР и СН вновь характеризовались 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 адапционных 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 к условиям невесомости.

На 6-м месяце КП система вегетативной регуляции снова перешла в состояние неустойчивости. При этом происходило еще большее смещение состояния организма космонавтов в сторону преморбидного. Возможно, новые запросы к функциям ССС, таким как подготовка к возвращению на Землю, тренировки, направленные на реадаптацию к условиям гравитации, вызывали отмеченную реакцию системы регуляции.

На 1-е сутки после возвращения на Землю физиологические системы организма вынужденно реадаптировались к земным условиям, что приводило к соответствующим изменениям в активности регуляторных механизмов. ФС характеризовалось перенапряжением вегетативной регуляции, недостаточностью энергетического обеспечения и низким уровнем адапционных возможностей, что определяло его как преморбидное. При этом 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 системы регуляции (рисунок 3).

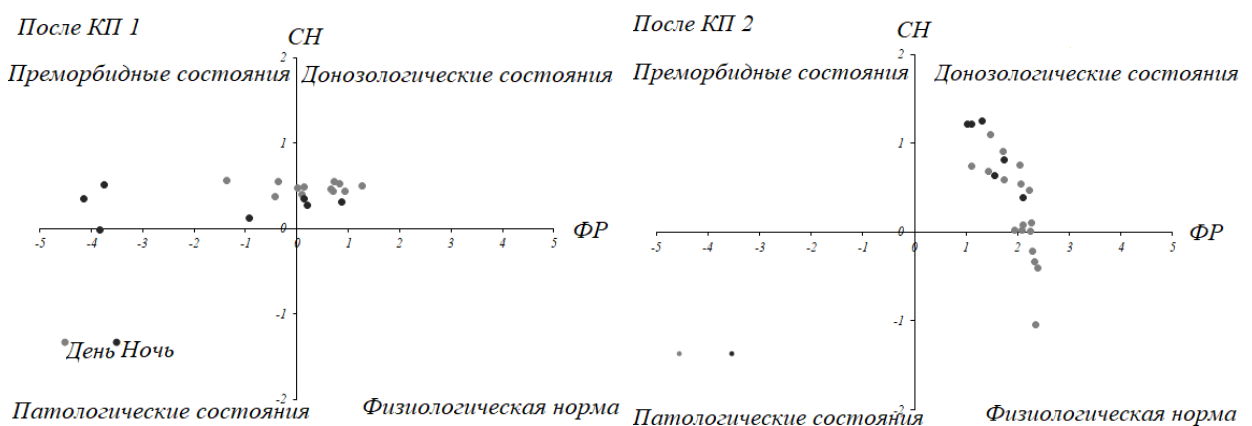


Рисунок 3 – Диаграмма динамики дневных и ночных показателей СН-ФР на первые и седьмые сутки после КП

Вышесказанное подтверждается непосредственным анализом интегральных характеристик СН и ФР (рисунок 4). 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 и нормализацию ФС (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 реадаптации ФР все еще были снижены, а СН увеличена, особенно ночью.

Данные, представленные на рисунке, свидетельствуют, что на этапах начала и завершения КП (1-й и 6-й месяцы) в большей степени расходуются 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.

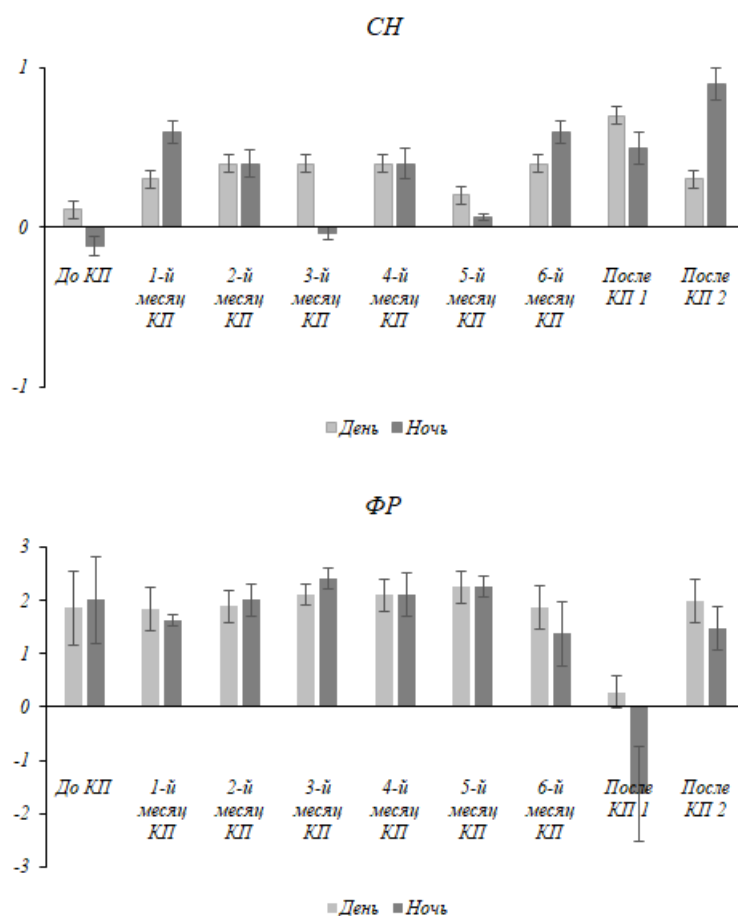


Рисунок 4 – Динамика СН и ФР в ночные и дневные периоды суток на разных этапах КП

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 гомеостатических и адаптационных механизмов. ЧСС определяется внутренними механизмами регуляции сердечных сокращений и совместным парасимпатическим и симпатическим влиянием на синоатриальный (СА) узел. В нормальном физиологическом состоянии обе ветви вегетативной нервной системы (ВНС) тонически активны, при этом симпатическая активность связана с учащением сердечного ритма и ЧСС, а парасимпатическая активность связана с его замедлением и замедлением ЧСС (Jose et al., 1970; Levy, 1990). Тормозной эфферентный контроль, осуществляемый ядрами блуждающего нерва на СА узел, способствует оптимизации затрат энергии в покое за счет преобладания парасимпатических влияний над симпатическими (Uijtdehaage et al., 2000).

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 и  $69,9 \pm 7,6$  уд/мин до полета). Однако разброс значений этого показателя в полете значительно уменьшился, что свидетельствовало о том, что унифицированные условия жизнедеятельности на МКС нивелировали его индивидуальные особенности. Достоверное уменьшение ЧСС произошло на 3-й месяц после прибытия на МКС и на 5-м месяце КП. Возвращение на Землю и «острый» период реадаптации сопровождались тахикардией ( $79,5 \pm 5,2$  уд/мин и  $76,3 \pm 8,1$  уд/мин на 1-е и 7-е сутки после приземления соответственно).

При отдельном рассмотрении среднедневных и средненочных значений ЧСС (рисунок 5), становится очевидным, что некоторое снижение среднесуточной ЧСС во время полета происходило, в основном, за счет ее достоверного снижения во время активного бодрствования. Средненочные его значения в 1-й, 4-й и 6-й месяцы полета были выше предполетного уровня, а во время 3-го и 5-го ниже.

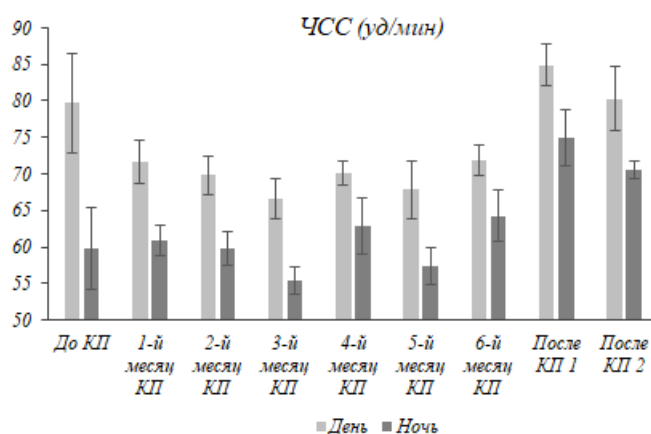


Рисунок 5 – Средненочные и среднедневные значения ЧСС (уд/мин) на разных этапах КП

Кроме того, на общие тенденции изменений баланса вегетативной регуляции (рисунок 6) указывали изменения среднеполетных значений ЧСС, суммарной variability сердечного ритма (SDNN) и стресс-индекса (SI).

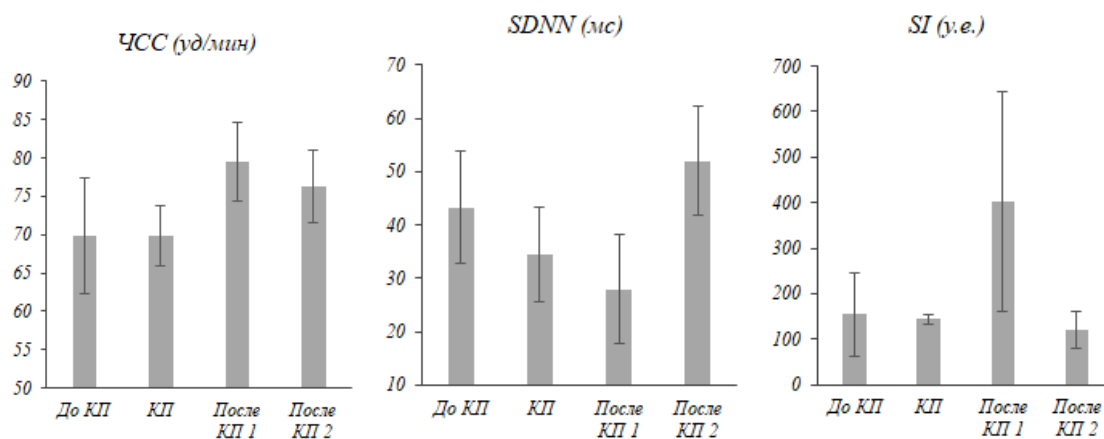


Рисунок 6 – ЧСС, SDNN и SI до полета, в полете и после КП

Если общая суммарная ЧСС во время полета находилась на предполетном уровне, то общая variability сердечного ритма (SDNN) снижалась. 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 КП SDNN значительно снизилась, а степень напряжения, отраженная в SI, значительно и достоверно возросла.

Анализ циркадных индексов (ЦИ) может выявить начальные скрытые изменения на информационно-временном уровне. ЦИ – это показатель, рассчитываемый как отношение средней дневной к средней ночной ЧСС (Макаров, 1999). Диапазон его «нормы» от 1,24 до 1,44; в среднем –  $1,32 \pm 0,08$ . На всех этапах КП среднегрупповые значения ЦИ 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 (Макаров, 2000). Минимальные значения ЦИ зафиксированы нами во время шестого сеанса суточного мониторинга ЭКГ, что соответствовало 6-му месяцу пребывания на МКС.

Таким образом, анализ результатов, полученных в ходе 6-месячных КП, позволяет говорить о том, что адаптационные перестройки регуляторных механизмов кровообращения в разные периоды КП характеризовались различным уровнем их напряжения: 1-й месяц (активация регуляторных механизмов ССС на стадии «острой» адаптации к невесомости), 6-й месяц КП (начало мероприятий по подготовке космонавтов к возвращению), 1-е и 7-е сутки после посадки

(реадаптация 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.

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

Стратегия адаптационных процессов в КП определяется преобладающими модулирующими влияниями (парасимпатическими или симпатическими). В связи с этим были проанализированы суточные записи ЭКГ в длительных 24-часовых отрезках 16 космонавтов, которые в дальнейшем совершили полеты на МКС в течение 6 месяцев в 15 экспедициях. В результате анализа показателей ВСР были выделены две группы (таблица 2) и в каждой из них определено преобладающее модулирующее влияние соответствующего отдела ВНС.

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

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

Таблица 2 – Показатели ВСР до КП в группах космонавтов в зависимости от преобладания типа регуляторных влияний (M±δ)

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.

Динамика изменения активности регуляторных механизмов (отраженных в совокупности параметров ВСР) в КП у космонавтов с разными регуляторными влияниями представлена на рисунке 7. Анализ данных с нахождением функции чувствительности на основе совокупности определения производных полученных исходных переменных был использован для анализа изменения вегетативной регуляции при комбинаторном воздействии внешних возмущающих

факторов на разных этапах КП. Как следствие, анализировалась функциональность и чувствительность ВСР как единой системы, отражающей интегративные процессы вегетативной регуляции. Для ВСР это имеет особое значение, так как для корректной интерпретации процессов в системе регуляции сердечного ритма с помощью этого метода недостаточно оценки отдельных показателей, необходим комплексный анализ полученных данных.

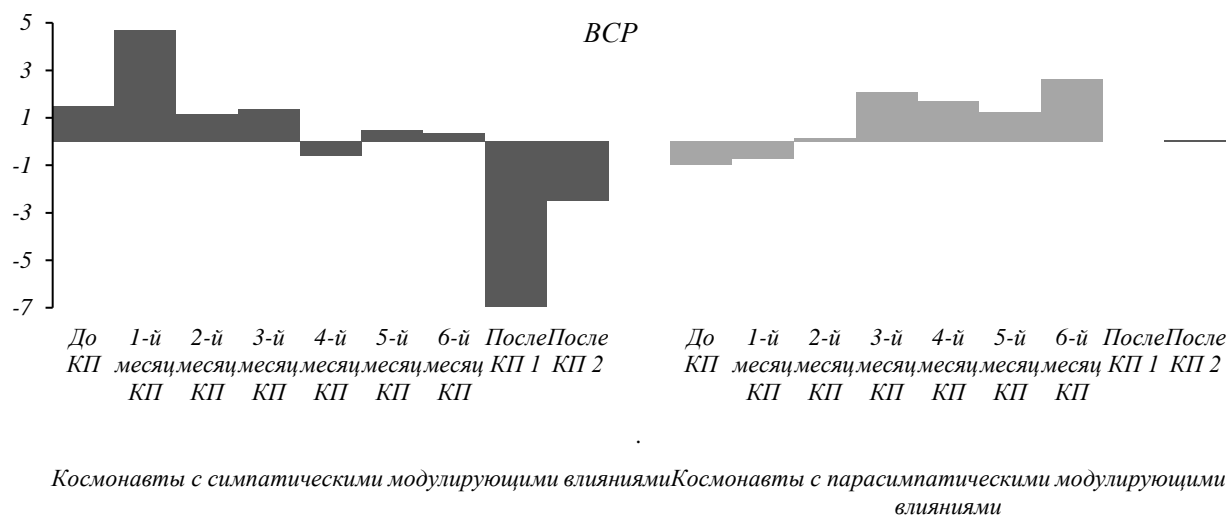


Рисунок 7 – Динамика интегративных изменений ВСР в КП у космонавтов с разными регуляторными влияниями (по оси ординат нормированные значения функции чувствительности)

Как видно из рисунка, в КП перестройка системы вегетативной регуляции проходила путем выработки целесообразной реакции на факторы КП, поиска устойчивого состояния и зависела от доминирующих вегетативных влияний: 1-й месяц, 4-й месяц КП и первые сутки приземления – выраженная реакция у космонавтов с симпатическими модулирующими влияниями, 3-й и 6-й месяц – выраженная реакция у космонавтов с парасимпатическими модулирующими влияниями.

При этом механизмы вегетативной регуляции космонавтов с доминирующими симпатическими влияниями были более вариативны. Это отчетливо выражено 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. Такие попытки имели схожую тенденцию, хотя в разные месяцы полета – разную направленность, что можно объяснить нейромедиаторно-гормональными процессами, зависящими от типа регуляторных влияний и определяющими пластичность приспособительных реакций.

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

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 ЭКГ в покое, образцы мочи и венозная кровь, взятая по стандартной методике у 12 космонавтов. Оценка вегетативного статуса 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. При биохимическом анализе определялся весь набор биохимических показателей, входящих в клинико-физиологическое обследование космонавтов.

Полученные в фоновых исследованиях результаты позволили говорить о различии модулирующих вегетативных влияний у космонавтов в выделенных группах (таблица 3).

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

Таблица 3 – Показатели ВСР в фоновых исследованиях

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

В образцах мочи в совокупности определили 200 различных протеинов. Из общего белкового набора 8 белков достоверно отличались в группах космонавтов ( $p < 0,05$ ) на каждом этапе исследования.

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*.

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.

Сигнальные белки, достоверно отличающиеся в выделенных группах, регулируют сопряженные биологические процессы, связанные с функциональным состоянием ССС. Достоверные отличия при их полуколичественном анализе объясняются единой целью: независимо от генетически детерминированного типа ответа на воздействие экстремальных факторов обеспечить оптимальную адаптацию к нестандартным воздействиям и условиям.

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 возрастала. На 7 сутки после КП в обеих группах частота выявления *COL6A1* в моче была сходной.

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 реадаптации, а у космонавтов с доминированием симпатических в это время приближается к фоновым значениям (рисунок 8).

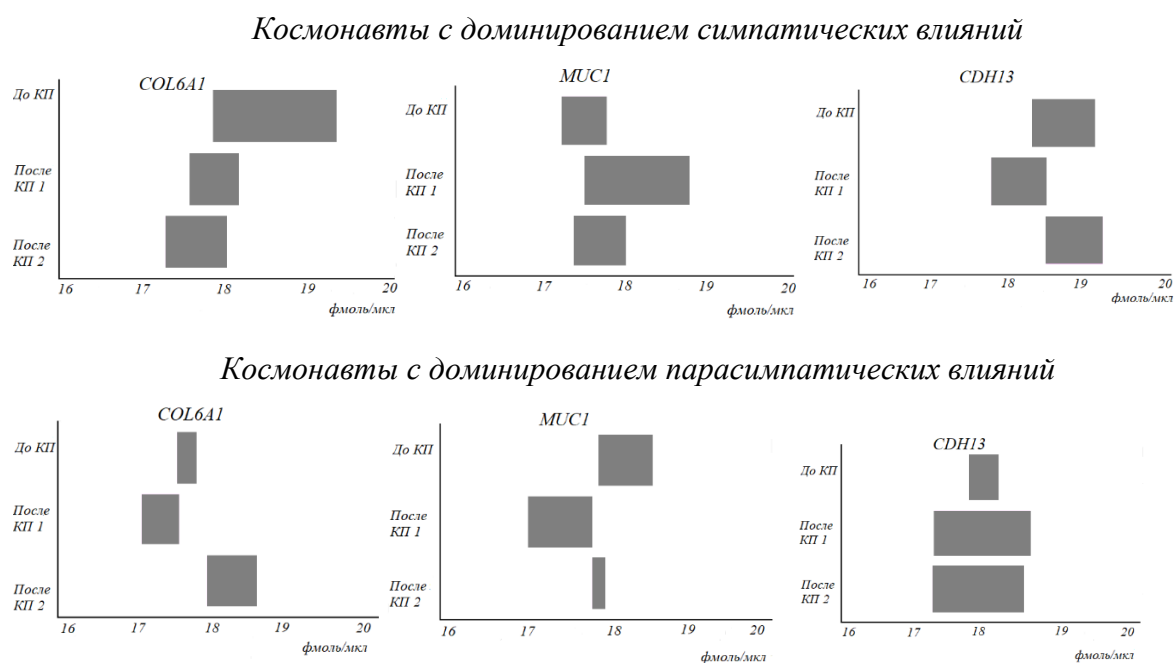


Рисунок 8 – Вариабельность частоты выявления в моче белков у космонавтов с различными вегетативными влияниями

В результате проведенного сопоставления полученных протеомных и биохимических данных были установлены следующие взаимосвязи между протеомом мочи и биохимическими показателями крови. Набор биохимических параметров, одинаково изменяющихся с белками в группе космонавтов с преобладающими симпатическими влияниями:

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

Эти особенности «адаптационной цены» предполагают на клиническом уровне 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).

В группе космонавтов с преобладанием парасимпатического модулирующего влияния после полета 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 нарушений проводимости (блокады) сердца, проявления оксидативного стресса, тканевой и циркуляторной гипоксии, гипотонии.

**Последовательность включения в процессы реадaptации сердечно-сосудистой системы контуров ее регуляторных механизмов у космонавтов на первые и седьмые сутки после космического полета и в экспериментальных условиях «сухой» иммерсии**

Согласно нашему предположению, реакция контуров регуляции, создающих единый регуляторный механизм, является неоднородной и проявляется в гетерохронной активации нервного и метаболического регуляторных контуров (который может быть разделен на физико-химический и белковый компоненты). Используя метод главных компонент, были проанализированы сроки активации компонентов регуляторного механизма кровообращения (рисунок 9). Главные компоненты, являясь аппроксимацией совокупности первичных показателей, интегрально характеризуют адаптационные реакции системы к экзогенным воздействиям на основе многомерных взаимоотношений, а не корреляционных взаимосвязей отдельных показателей.

Поддержание адаптационного процесса в группе космонавтов с преобладанием парасимпатических влияний происходило за счет активности нервного регуляторного контура (который был отражен в параметрах ВСР). В группе космонавтов с преобладанием симпатических влияний этот процесс происходил за счет физико-химического компонента метаболического контура регуляции (отраженного в биохимических параметрах крови), который требовал активации биохимических реакций с затратой энергии и активацией стресс-систем, обеспечивающих метаболические процессы адаптации. Наконец, белковый компонент метаболического регуляторного контура (отраженный в протеомной композиции мочи) включался в регуляторные механизмы только в «критические» периоды, к которым можно отнести первые сутки после посадки.

Таким образом, реадаптация ССС после КП, отраженная в механизмах ВСР, определялась типом преобладающих вегетативных влияний и была связана с последовательным включением различных компонентов регуляторного механизма.

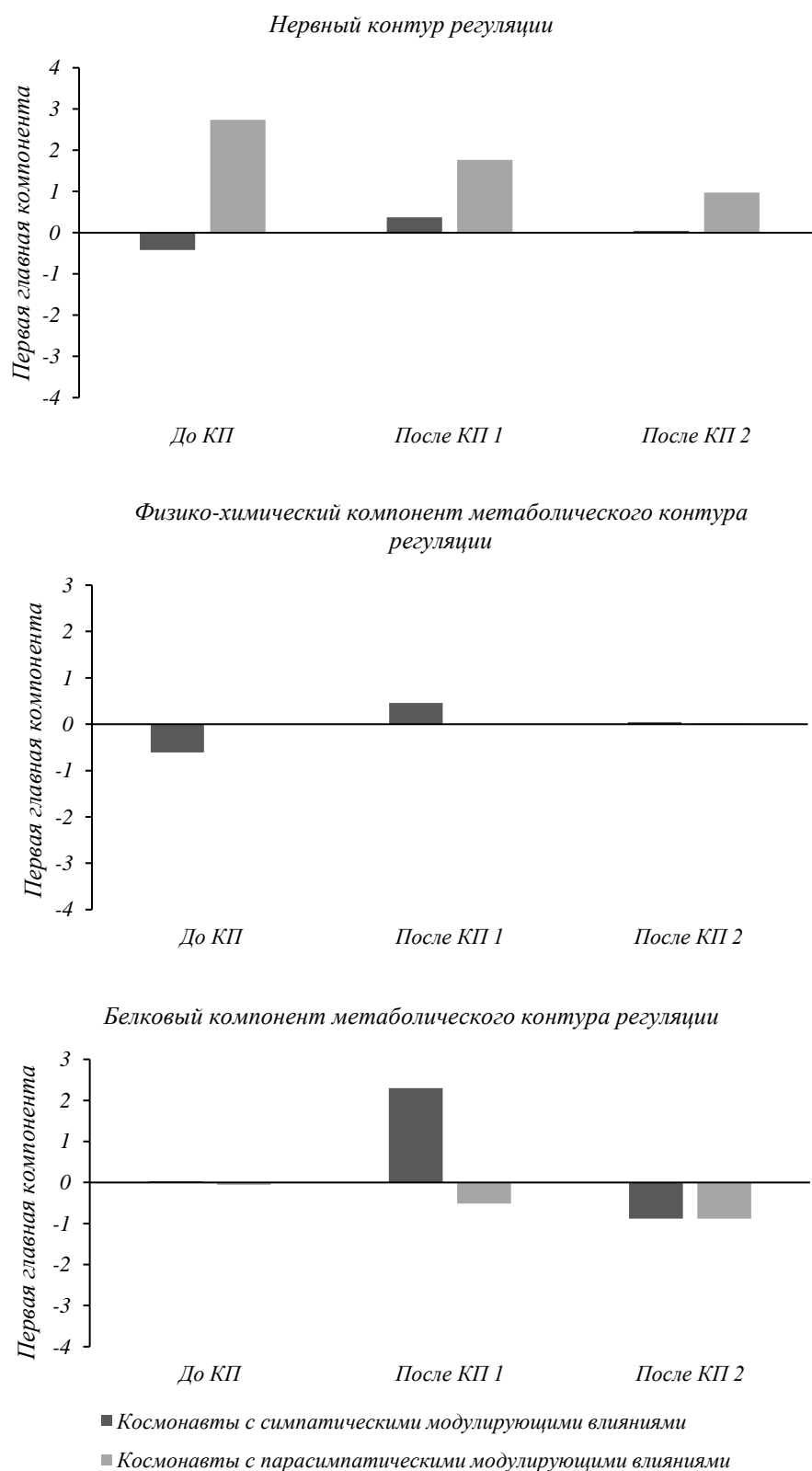


Рисунок 9 – Изменение активности контуров регуляции кровообращения в «острый» реадаптационный период у космонавтов с различными типами вегетативных влияний

Последовательность включения в поддержание адаптационных процессов при экспериментальном иммерсионном воздействии у 11 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте  $28 \pm 4$  лет подтвердило наше предположение, сформулированное при аналогичном анализе, проведенном у космонавтов после завершения КП. Было показано, что 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.

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

На основе 24-часовой ЭКГ нами был проведен анализ ВСР и ДК-ЭКГ. В исследовании участвовали 16 российских членов экипажей во время 15 длительных экспедиций.

На рисунке 10 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».

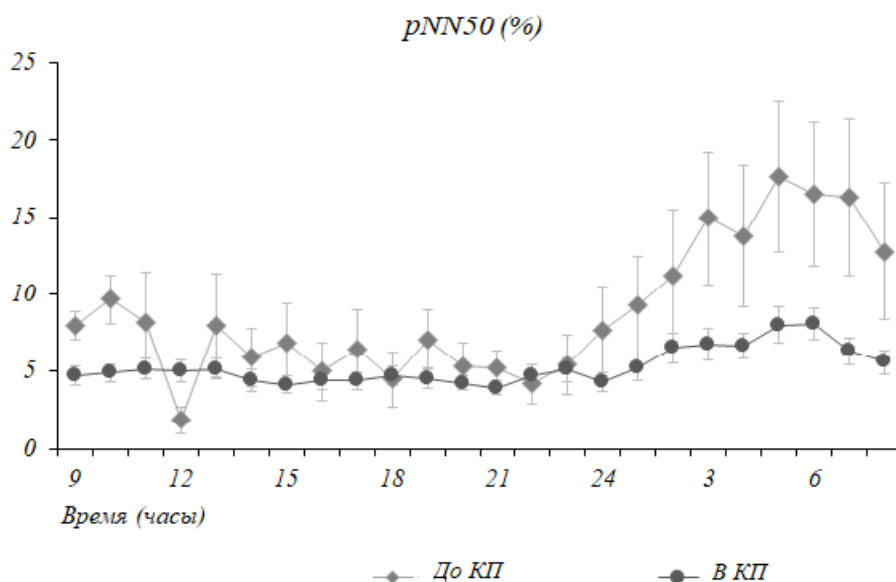


Рисунок 10 – Суточная динамика  $pNN50$  до КП и усредненные значения за весь КП

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). Более выраженное снижение тонуса парасимпатического отдела вегетативной системы наблюдалось во время ночного сна (двукратное снижение значений показателя  $pNN50$ ). Уменьшение парасимпатических модулирующих вегетативных влияний начиналось уже с первого месяца полета. Во второй половине КП, начиная с 4-го месяца пребывания в невесомости, эти сдвиги становились более существенными и в дневное время.

Вегетативная модуляция может неблагоприятно влиять на электрофизиологические процессы в сердце (Fritsch-Yelle et al., 1998). В частности, способствовать увеличению пространственно-временной неоднородности реполяризации желудочков, таким образом потенциально обеспечивая электрофизиологический субстрат для аритмий (Caiani et al., 2016).

По результатам ДК ЭКГ наибольшие изменения во время КП 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. Так же этот индекс отражает доминирующую группу электрофизиологических причин микроальтернаций и нестабильности электрофизиологических процессов проведения возбуждения в сердечной мышце (Иванов и др., 2014). 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 5-м месяце полета, а во время сна – уже с 1-го месяца.

Интегральный индекс микроальтернаций миокарда (ИММ) демонстрировал электрическую нестабильность процессов в первый месяц нахождения на МКС. В дальнейшем биоэлектрические процессы в сердечной мышце стабилизировались.

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 11). Для анализа использовалась фрактальная размерность, что позволило сопоставить степень синхронизации и сроки включения в адаптационный процесс к КП регуляторных механизмов кровообращения энерго-метаболических процессов в миокарде

Проведенный анализ демонстрирует, 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 характеризовался максимальной сбалансированностью этих процессов, которые отмечены и в дополетных исследованиях. Начало 2-го месяца и 6-й месяц КП, так же, как и период реадaptации, наоборот, отражали максимальное рассогласование этих процессов.

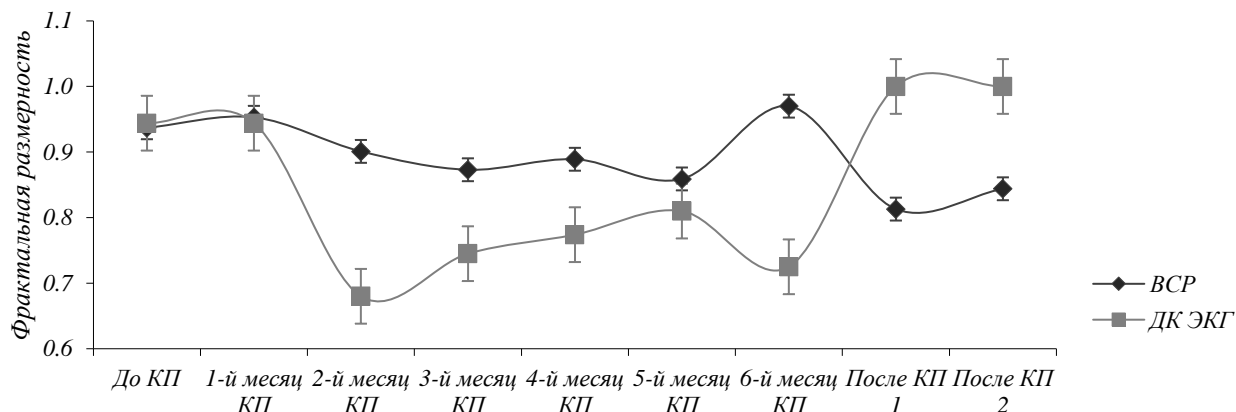


Рисунок 11 – Фрактальная характеристика регуляторных механизмов и энерго-метаболических процессов в миокарде на разных этапах КП

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 реадaptационном 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.

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

Для оценки повторяемости адаптационных паттернов в системе кровообращения было проведено сравнение реакций регуляторных механизмов и биоэлектрических процессов в сердечной мышце у 4 космонавтов в двух 6-месячных КП. В качестве рабочей гипотезы было выдвинуто предположение, что в первом КП комбинаторное воздействие факторов КП приводит к системным изменениям кровообращения на всех ее уровнях, которые обуславливают функциональные возможности гемодинамики в плане сохранения адекватного уровня метаболизма в последующих полетах на орбитальную станцию.

На рисунке 12 показано сравнение изменения активности механизмов вегетативной регуляции на каждом этапе первого и последующего КП при взаимном суммировании дисперсии первичных данных методом главных компонент.

Как видно из рисунка, паттерны адапционных реакций, отраженные в совокупности показателей, характеризующих ВСР, в первом и втором 6-месячных 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). Возможное объяснение – различие программы подготовки к возвращению на Землю, которое могло иметь место в двух сравниваемых КП.

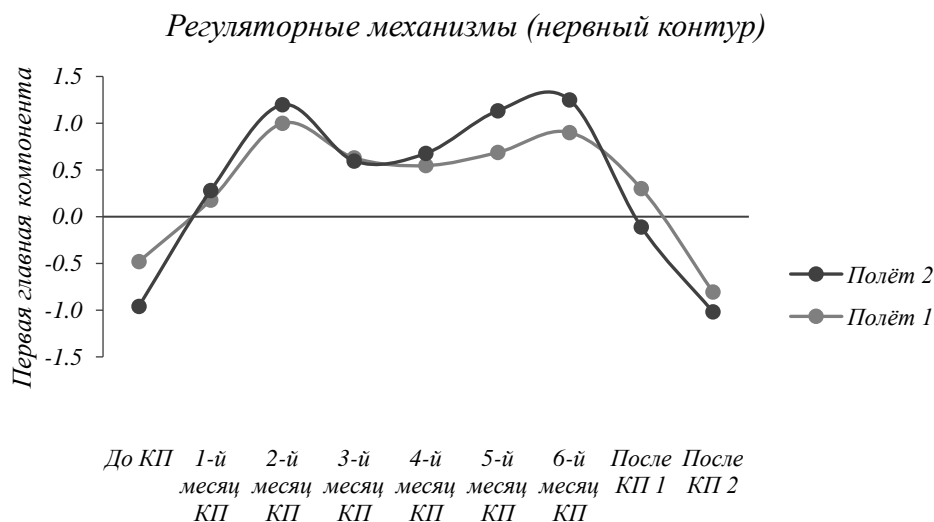


Рисунок 12 – Интегральные изменения вегетативных регуляторных механизмов в первом и втором КП

Все вышесказанное можно отнести и биоэлектрическим процессам, опосредованным активностью проводящей системы сердца (рисунок 13). Паттерны суммарных биоэлектрических процессов кардиомиоцитов, отраженные в показателях ДК-ЭКГ, также имели четкую повторяемость во втором КП.

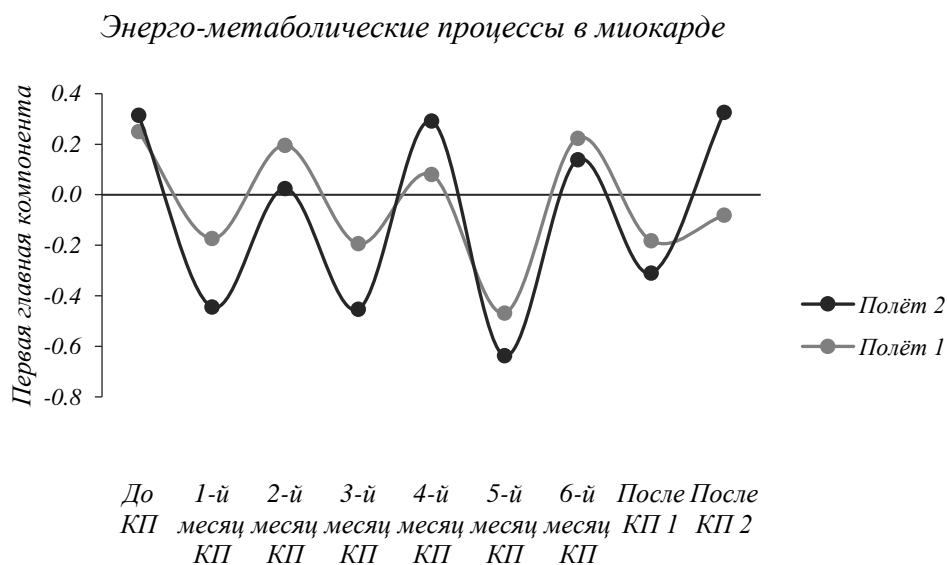


Рисунок 13 – Интегральные изменения энерго-метаболических процессов в миокарде в первом и втором КП (по оси ординат нормированные значения функции чувствительности)



На рисунке 14 представлена интегративная сравнительная оценка механизмов вегетативной регуляции у космонавта в четырех КП на основе комплексного анализа показателей ВСР.

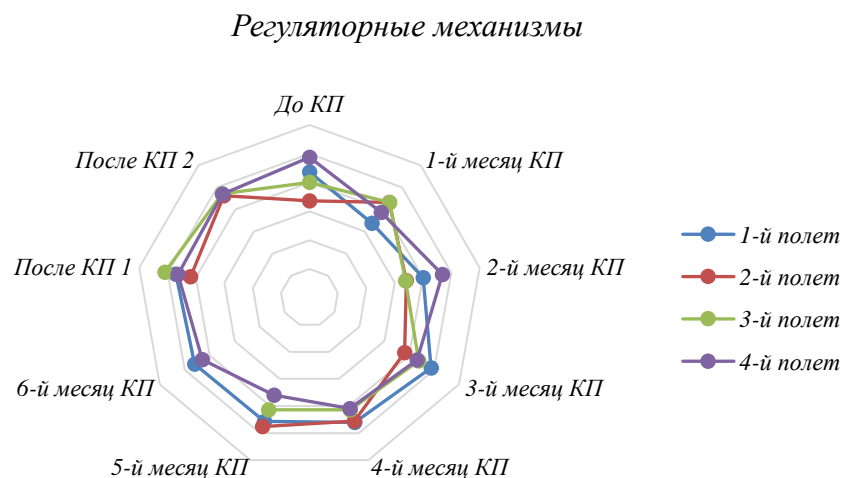


Рисунок 14 – Интегративная характеристика механизмов вегетативной регуляции у космонавта в четырех КП

Проведенное сравнение демонстрирует, четкую тенденцию проявляющуюся в использовании организмом той адаптационной стратегии, которая была сформирована при первом полете в космос. Сложная система нейро-рефлекторных и нейрогуморальных регуляторных механизмов ССС позволяет осуществлять своевременное кровоснабжение организма, даже в экстремальных условиях, поэтому успешный адаптационный паттерн, являясь наиболее продуктивным в плане установления динамического равновесия организма космонавта с окружающей средой реализованный в первом КП, используется при повторных полетах в космос.

#### **Зависимость функциональной реактивности сосудов от возраста космонавта и числа совершенных полетов**

Механизмы, детерминирующие функциональное состояние сосудов, в том числе их ремоделирование в КП, представляют интерес с точки зрения определения рисков возникновения сосудистой дисфункции в планируемых миссиях за пределы НОО. Нами проанализирована функциональная реактивность сосудов до КП и сразу после него в первые сутки после посадки у 13 космонавтов.

На основе анализа полученных данных о функциональном состоянии сосудов было выделено две группы. В каждой группе присутствовали космонавты разного возраста, и совершившие различное количество полетов (таблица 4).

Как показало сравнение, деление на группы в наименьшей степени было связано с числом выполненных КП и с возрастом, а в бóльшей – с функциональным состоянием сосудов.

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.

Таблица 4 – Возраст и число КП, выполненных космонавтами

Космонавт	Возраст	Количество совершенных КП
Группа А		
А1	43	1
А2	44	2
А3	51	3
А4	53	4
Группа В		
В1	38	2
В2	40	1
В3	40	1
В4	41	1
В5	41	1
В6	43	1
В7	46	1
В8	46	1
В9	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, поскольку определяются объемом кровенаполнения соответствующих артериальных структур.

Поскольку окончание КП и этапы реадaptации представляют особый интерес, нами были проанализированы изменения, связанные с объемом и скоростью кровенаполнения в реадaptационный период.

Полученные данные показали тенденцию увеличения функциональной реактивности сосудов после полета 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 до полета. При этом в группе А на уровне периферического отдела артериальной системы индивидуальные различия данных параметров были выражены в большей степени (рисунок 15).

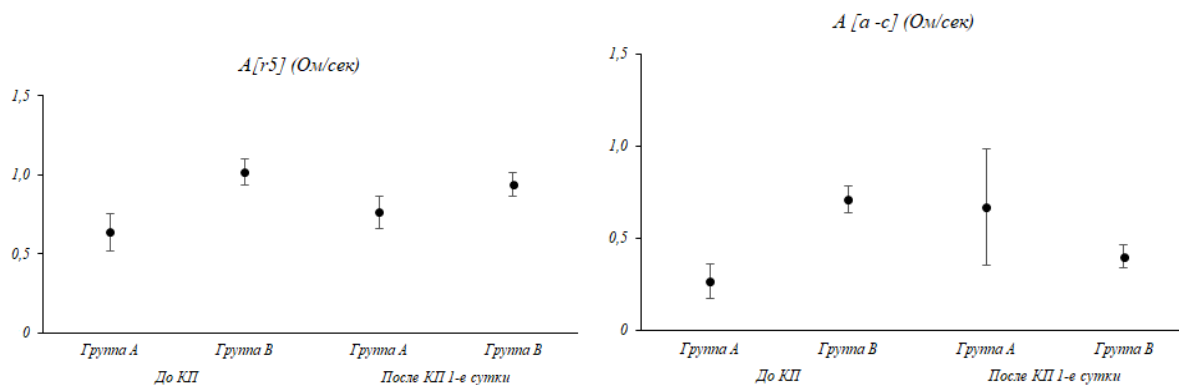


Рисунок 15 – Динамика изменения амплитуды кровенаполнения сосудов центрального (A[r5]) и периферического (A[a-c]) отделов артериальной системы в группах космонавтов, отличающихся особенностями сосудистого тонуса в острый период адаптации на первые сутки после возвращения на Землю

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

В настоящее время не изученным остается вклад в генез (на уровне протеома) изменений гравитационной составляющей, коррелирующей с величиной и скоростью кровотока (Pastushkova et al., 2012; Brzhozovskiy et al., 2017). В связи с этим у 12 космонавтов нами была проанализирована протеомная композиция образцов плазмы крови, выполненная для определения сигнальных молекул, связанных с функциональной реактивностью сосудов.

В результате идентификации были получены параметры концентраций 125 белков, которые непосредственно коррелировали с функциональной реактивностью сосудов между двумя группами космонавтов (рисунок 16).

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

Как видно из рисунка, с функциональным состоянием сосудов у космонавтов связаны 5 белков: гаптоглобин (*Hp*), вазорин (*VASN*), С4 компонент комплемента (*C4*), витамин D-связывающий белок (*VDBP*) и параоксоназа 3 (*PON3*).

Не только концентрации, но и направленность различий *Hp*, *VASN*, *C4*, *VDBP*, *PON3* перед КП достоверно различалась между группами космонавтов и совпадала 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 группа В – выше.

Возможная роль этих белковых молекул как индикаторов, отражающих функциональное состояние сосудов, нуждается в дальнейшем исследовании для определения механизмов, с помощью которых белки модулируют вазомоторный тонус.

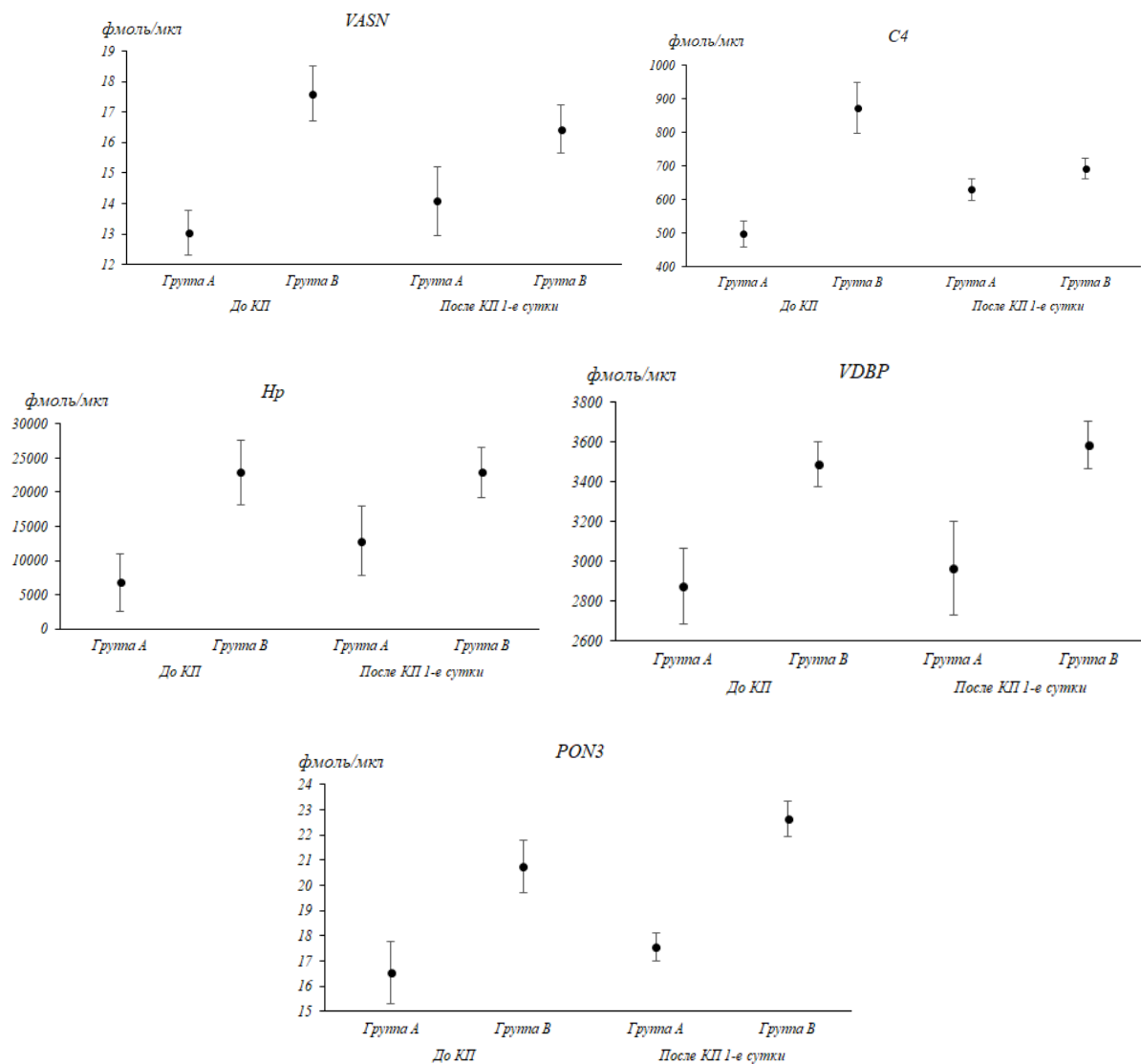


Рисунок 16 – Концентрация белков протеомной композиции крови, ассоциированных с функциональным состоянием сосудов в группах космонавтов, отличающихся особенностями сосудистого тонуса до КП и на первые сутки после возвращения на Землю

### Регуляторные механизмы кровообращения в наземном эксперименте «сухая» иммерсия

Исследования были проведены с участием 13-ти мужчин. Среднегрупповые значения параметров ВСР представлены в таблице 5. 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, pNN50), 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. Таким образом, вегетативный баланс у добровольцев в экспериментальной выборке определялся в основном парасимпатическими модулирующими влияниями.

Таблица 5 – Показатели ВСР до и после иммерсионного воздействия

Показатели	До иммерсии (М)	После иммерсии (М)
pNN50 (%)	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 изменение показателя после иммерсионного воздействия ( $p < 0.05$ )

Фрактальный анализ позволил выделить в однородной физиологической выборке три группы, каждая из которых достоверно от других отличалась реакцией на условия СИ (рисунок 17).

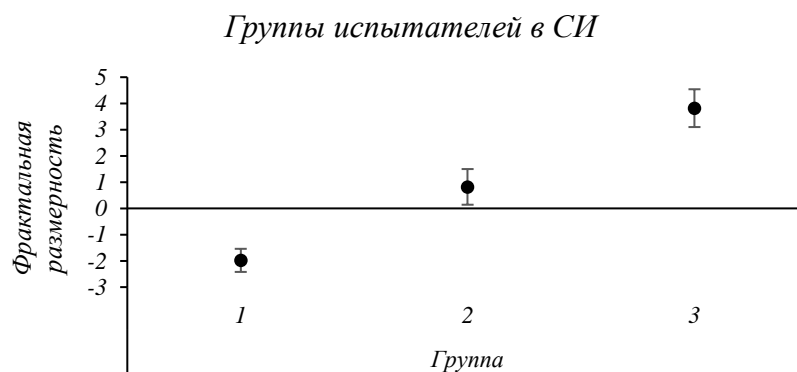


Рисунок 17 – Деление однородной экспериментальной группы мужчин по реакции на СИ (фрактальная модель анализа данных)

Идентифицированные группы отличались взаимодействием разных уровней в единой системе регуляторных влияний на систему кровообращения (рисунок 18).

В группе 1 вегетативный баланс (LF/HF) после СИ сохранялся на уровне, близком к до экспериментальному, 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 и 3 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.

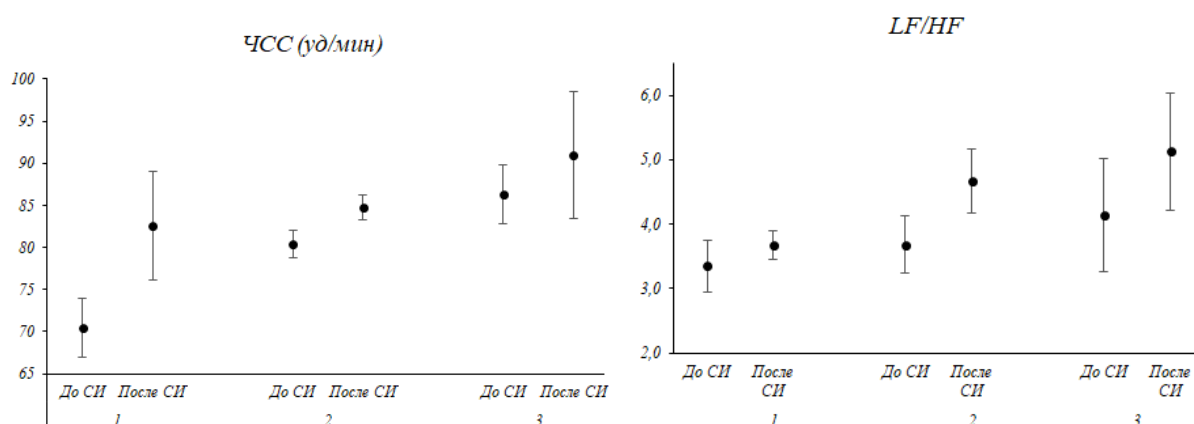


Рисунок 18 – ЧСС и LF/HF у мужчин до и после СИ

Важным результатом проведенного анализа является предположение, что регуляция на системном уровне представляет собой фрактальные взаимодействия, поскольку ее базисом является гетерохронная передача биологической информации между разными иерархически организованными структурами.

#### **Половые особенности регуляторных механизмов в условиях «сухой» иммерсии**

Полученные в условиях СИ у 13 женщин данные впервые продемонстрировали динамику адаптационных процессов системы вегетативной регуляции. 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. После завершения эксперимента на вторые сутки после окончания воздействия интегральный сердечно-сосудистый гомеостаз все еще не достиг исходного (фонового) уровня.

Аналитические подходы общей теории сложных систем с определением функции чувствительности 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 (рисунок 19).

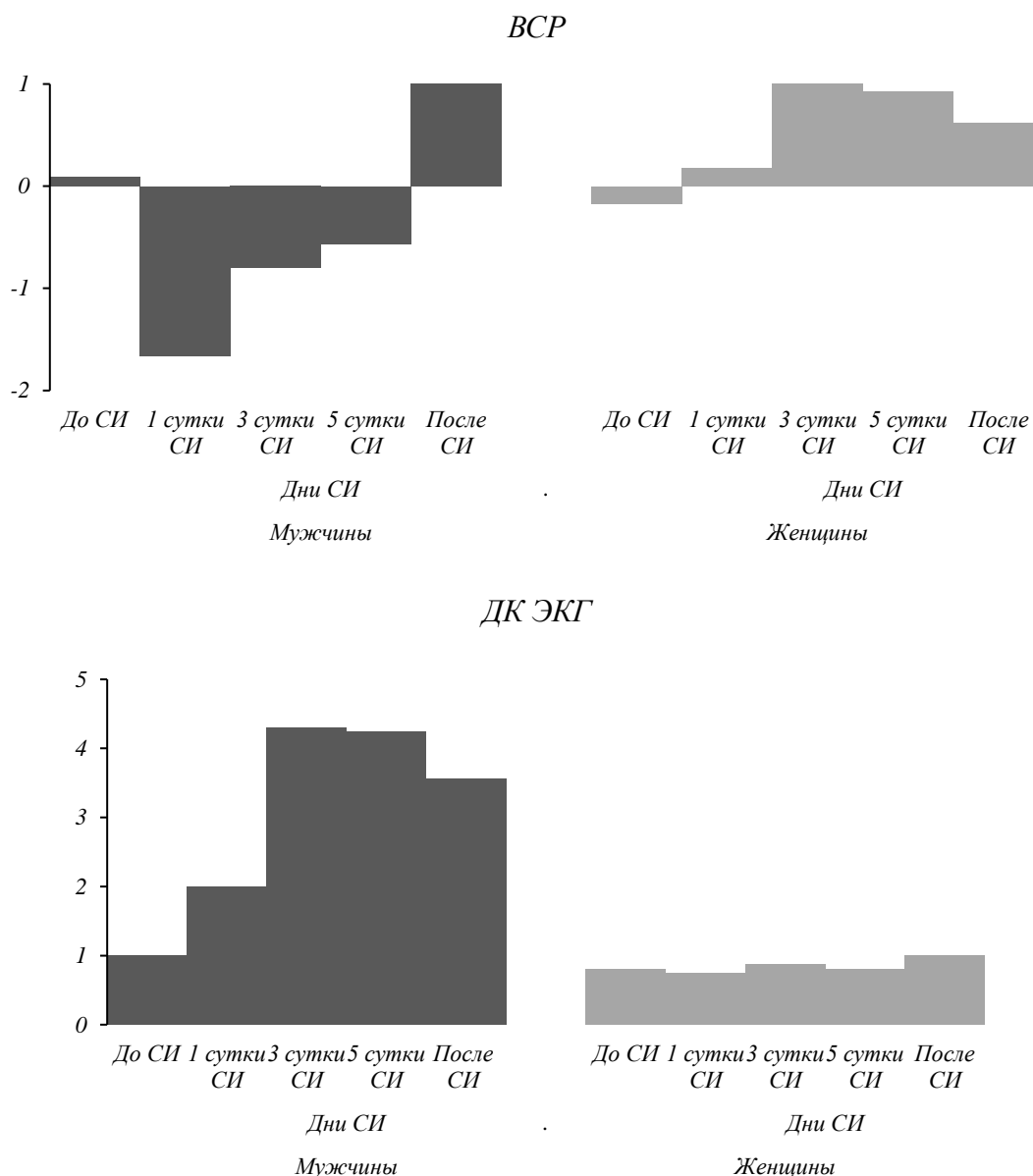


Рисунок 19 – Динамика интегративных изменений ВСР (верхний график) и ДК ЭКГ (нижний график) в условиях СИ (по оси ординат нормированные значения функции чувствительности)

Тип регуляции в обеих анализируемых выборках определялся преобладанием парасимпатических модулирующих влияний. Это делало сопоставимыми результаты их сравнения, поскольку пол, а не регуляторные процессы ВНС определили стратегии адаптации этих групп к СИ.

Процессы гомеостаза ССС, отражающиеся в механизмах вегетативной регуляции и энерго-метаболических процессах в сердце, у женщин более были стабильны и менее изменчивы, чем у мужчин. Таким образом, 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 нами

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.

**Связь компонента внеклеточного матрикса (коллагена COL6A1) с механизмами вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы в моделируемых условиях длительной изоляции**

В условиях 520-суточной изоляции мы проанализировали динамику изменения регуляторных механизмов кровообращения у 6 мужчин-добровольцев. Было показано, что 520-суточная изоляция не вызывает значительных (выходящих за физиологические пределы) изменений функционального состояния ССС и риск развития патологических отклонений не превышает физиологических пределов.

В 120-суточной изоляции исследования были проведены с участием 6 добровольцев (3 мужчины и 3 женщины).

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 21).

Это позволило рассматривать выборку, не учитывая половые и антропометрические различия.

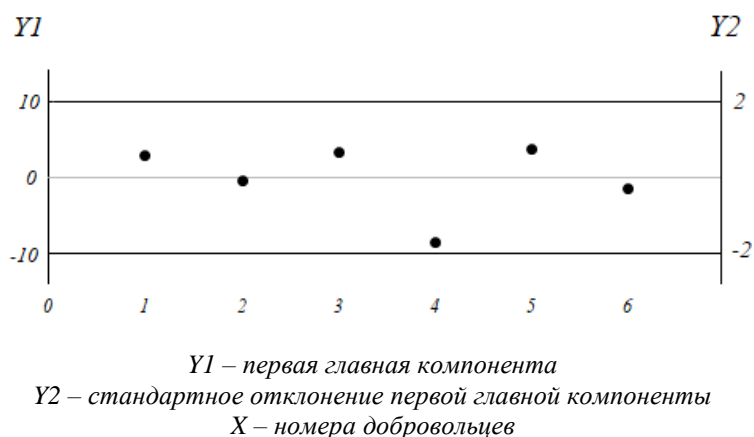


Рисунок 20 – Совокупность параметров variability сердечного ритма испытуемых в изоляционном эксперименте

Далее был проведен корреляционный анализ между относительными уровнями COL6A1 и COL15A1 в биологических образцах, собранных до и после 120-суточной изоляции и параметрами, отражающими вегетативную регуляцию кровообращения. Корреляционные связи между этими белками и показателями ВСР указывают на то, что появление COL6A1 и COL15A1 в моче является проявлением преобладания симпатических модулирующих влияний (таблица 5).



Таблица 5 – Значение корреляции *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

Возможно, являясь одними из самых древних коллагенов *COL6A1* и *COL15A1* (Haq et al., 2019) модулируют функциональные характеристики сосудистой системы (Heljasvaara et al., 2017). Этим объясняется повышение их присутствия 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.

#### **Физиологическая регуляция ВСП и протеом мочи**

У 13 молодых здоровых мужчин-добровольцев были собраны биологические образцы мочи, которые подверглись хромато-масс-спектрометрическому анализу, и по номенклатуре UniProtKB было идентифицировано 256 различных белков.

Из этого списка белков путем корреляционного анализа с показателями ВСП 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 эффект 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 CC1 (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, ACP*). По нашему мнению, белки, вошедшие в этот список, обеспечивают сбалансированную модуляцию парасимпатических и симпатических влияний на ритм сердца.

### Возрастные протеомные аспекты регуляции variability сердечного ритма

Мы сопоставили протеомный профиль образцов мочи 12 здоровых мужчин в возрасте  $27,5 \pm 3,7$  года и 12 космонавтов в возрасте  $46,5 \pm 3,4$  года, каждый из которых совершил более чем один КП. В обе выборки вошли практически здоровые мужчины, прошедшие строгий медицинский отбор, у которых были исключены патологические сердечно-сосудистые события, и это дало уникальную возможность проанализировать различия в белковом профиле активной в профессиональном плане группе мужчин.

Как видно из таблицы, с возрастом происходило закономерное физиологическое увеличение симпатических модулирующих влияний на СА узел (таблица 6).

Таблица 6 – Отличия показателей ВСР в возрастных группах зрелого возраста первого и второго периодов

Показатели	Зрелый возраст 1-го периода (M $\pm$ m)	Зрелый возраст 2-го периода (M $\pm$ m)
pNN50 (%)	23,97 $\pm$ 4,30	14,23 $\pm$ 0,84*
SI (y.e.)	117,03 $\pm$ 12,58	174,07 $\pm$ 46,18*
LF/HF(y.e.)	3,60 $\pm$ 0,62	4,47 $\pm$ 1,29*

Примечание: \* достоверные различия ( $p < 0,05$ )

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 ВСР, что, по нашему мнению, указывало на их взаимосвязь с вегетативными регуляторными влияниями на сердечный ритм.

Списки связанных с ВСР белков отличались представленностью трех из них, которые отсутствовали в группе возраста первого зрелого периода, но в значительных концентрациях были представлены в группе возраста второго зрелого периода: *CDH13, MUC1* и *COL6A1*. Можно предположить, что молекулярные основы изменения ВСР с возрастом связаны с изменением представленности *CDH13, MUC1* и *COL6A1*, которые посредством протеинов-посредников регулируют биологические процессы, обуславливающие функционирование системы кровообращения (таблица 7).

Отметим, что ранее при сравнении групп космонавтов с различиями в доминировании вегетативных влияний эти же белки также были представлены в разных концентрациях. Кроме того, в предыдущих разделах *COL6A1* был идентифицирован нами как белок, связанный с симпатической модуляцией ВСР. Данные, описываемые в этом разделе, подтверждают гипотезу о том, что вышеперечисленные белки оказывают влияние на регуляторные процессы в ССС посредством участия в сетях взаимодействия белков, опосредовано через другие функции, в реализации которых они принимают участие (например, в биологических процессах, связанных с биомеханическими свойствами сосудов, свойствами сосудистого эндотелия или изменении сосудистого тонуса).

Таблица 7 – Список сверхпредставленных процессов, связанных с регуляцией ВСР 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

## 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 симпатического и парасимпатического отделов 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 (Shen et al., 2014; Billman et al.,

2015). Именно поэтому в КП адаптационные процессы характеризуются этапностью с реорганизацией регуляторных компонентов, обеспечивающих интегративную адаптационную реакцию.

На рисунке 21 представлены адаптационные механизмы регуляции кровообращения, рассмотренные в диссертационной работе. Основой интегративного анализа и изучения в динамике КП изменения активности вегетативной регуляции явились современные представления и положения общей теории сложных систем (Новосельцев, 2012). Согласно нашей концепции, гетерохронность внутри процессов регуляции является необходимым условием успешности адаптации, поскольку каждый из регуляторных контуров «включается» в работу по поддержанию стабильности вегетативного баланса на определенных этапах, а временные отрезки, в течение которых происходит активация соответствующего компонента регуляции, являются мерой активности физиологических процессов и связующим звеном пространственно разделенных структур ССС.

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. Нервный контур регуляции активируется с минимальной задержкой, тогда как для метаболического контура необходимо более длительное время активации.

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.

В 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 физико-химического компонента и, в целом, 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.



Рисунок 21 – Адаптационные паттерны механизмов регуляции кровообращения в КП

Анализ полученных данных в условиях невесомости приводит к построению новых гипотез, объясняющих механизмы адапционного процесса и реакции на стрессовые воздействия КП. 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 реакции, обеспечивая контроль в том числе над гомеостатическими «жесткими» константами и системами с узкими физиологическими рамками (рисунок 22).

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 за счет ее приспособления к меняющимся экзогенным требованиям. «Стабильность через изменения» (Sterling, 1988, 2012). Такая стратегия наиболее актуальна в условиях, далеких от нормы и сохраняющихся продолжительное время (McEwen, 2003; Arminjon, 2016).

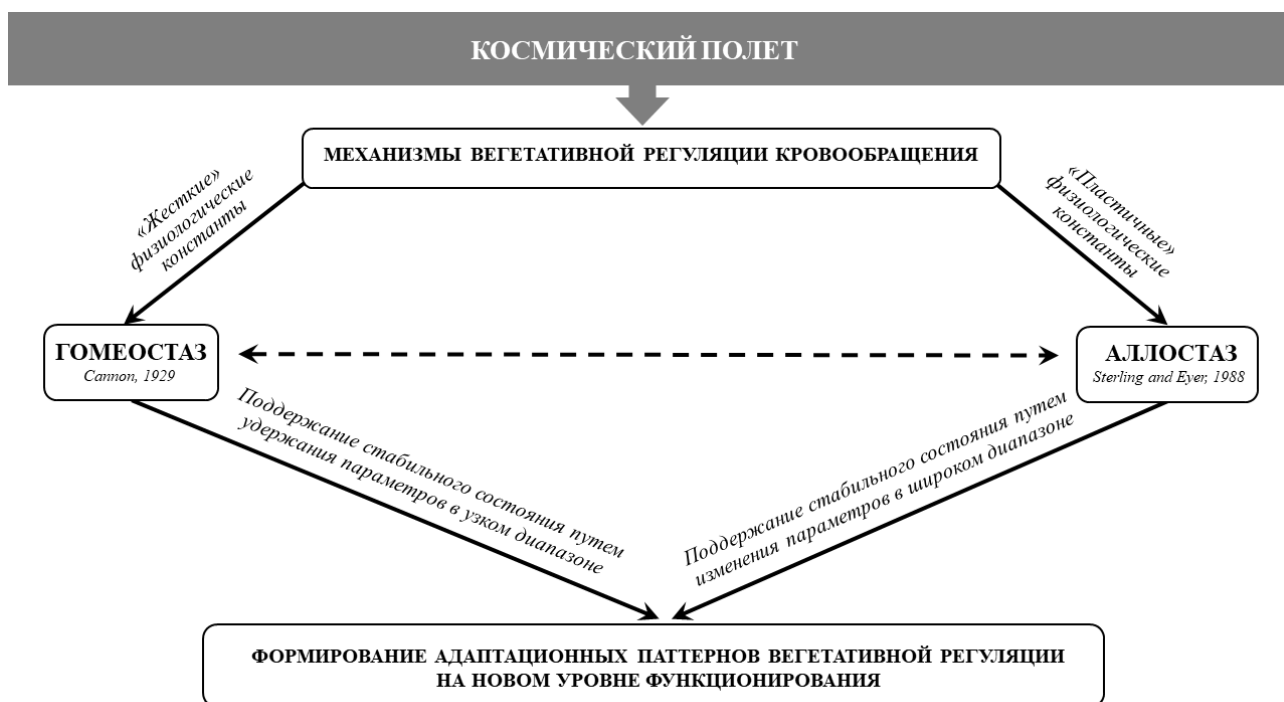


Рисунок 22 – Формирование паттернов вегетативной регуляции в КП

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 влиянием других факторов.

Структурно-функциональной основой, обеспечивающей такие настройки, является сетевая организация регуляторных структур, активность которых в КП повышается (Otsuka et al., 2022).

ВНС, имеющая представительства на всех уровнях центральной нервной системы, за счет сетевого взаимодействия с разными регуляторными уровнями в значительной степени определяет нейрофизиологические аспекты гомеостаза и аллостаза, характеристикой которых и маркером успешности адаптации в КП может служить вегетативный тонус.

Функциональная устойчивость системы кровообращения проявляется в ее способности противостоять внешним воздействиям и поддерживать физиологические переменные 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. Динамические отношения между гибкими элементами системы, к которым относятся и регуляторные механизмы, являются базисом приспособительных реакций организма

Изменчивость адаптационных процессов в КП демонстрирует сложную динамику, в которой этап относительно устойчивых приспособительных реакций может сменяться этапом напряжения регуляторных систем. Однако вариативный диапазон аллостатических (пластичных) составляющих регуляторных контуров ССС, в отличие от отклонения от «жестких» (гомеостатических) констант, не приводит к возникновению патологических состояний (McEwen, 2003), хотя в некоторых случаях смещает адаптационные реакции системы вегетативной регуляции космонавтов в зону донозологических.

Реализация успешных адаптационных паттернов в первом КП космонавта при правильной организации профилактических мер может способствовать воспроизводству аналогичной адаптационной стратегии в последующих полетах.

Вышесказанное позволяет рассматривать ССС и ее регуляторные механизмы как:

- 1) комплексный маркер, отражающий адаптационные процессы организма в условиях мультифакториального действия КП;
- 2) функциональную систему – индикатор качества профилактических мер в условиях КП.

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. Исследования белковых неврологических маркеров, выполненные после КП (Eulenburg et al., 2021), подтверждают перераспределение метаболических и энергетических ресурсов в пользу активно функционирующей в КП системы, которой является ССС.

Возможно, что адаптационные потребности, обеспечивающие резистентность организма при его многофакторном взаимодействии с внешними условиями МКС связаны с перераспределением информационных и энерго-метаболических ресурсов, в первую очередь, для поддержания биологически значимых для выживания функций за счет редуцирования более энергозатратных или потерявших свою значимость для организма в новых экзогенных условиях.

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 и полетах в дальний космос, 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-полетной 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 месяца 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 вазодилаторными 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 реадаптации, на первые сутки после окончания длительных КП.

## СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ В РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ

1) Иванов Г. Г., Баевский Р.М., Берсенев Е. Ю., **Русанов В.Б.**, Ларина И. М., Пастушкова Л. Х. Показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы при воздействии 5-суточной иммерсии. Авиакосмическая и экологическая медицина // 2011. Т. 45. № 6. С. 44–48.

2) Bersenev E.Y., **Rusanov V.B.**, Chernikova A.G. Issues of health evaluation during simulated space mission to Mars. Part 2. Vegetative regulation of blood circulation in the Martian crew individuals in the Mars 500 project // *Cardiometry*. 2-13. № 2. P. 60–73.

3) Pastushkova L.H., **Rusanov V.B.**, Goncharova A.G., Brzhozovsky A.G., Kononikhin A. S., Chernikova A.G., Kashirina D.N., Nosovsky A.M., Baevsky R.M., Nikolaev E., Larina I.M. Urine

proteome changes associated with autonomic regulation of heart rate in cosmonauts // BMC Systems Biology. 2019. V. 13. № 1. P. 23–31.

4) Носовский А.М., **Русанов В.Б.**, Пастушкова Л. Х., Черникова А. Г. Фрактальная модель анализа данных в практике медико-биологических исследований // Биомедицинская радиоэлектроника. 2019. Том 22. № 5. С. 34–40.

5) Pastushkova L.H., **Rusanov V.B.**, Orlov O.I., Goncharova A.G., Chernikova A.G., Kashirina D.N., Kussmaul A.R., Brzhozovskiy A.G., Kononikhin A.S., Kireev K.S., Nosovsky A.M., Nikolaev E.N., Larina I.M. The variability of urine proteome and coupled biochemical blood indicators in cosmonauts with different preflight autonomic status // Acta Astronautica. 2020. V. 168. P. 204–210.

6) **Русанов В.Б.**, Пастушкова Л. Х., Гончарова А. Г., Черникова А. Г., Носовский А.М., Сайк О.В., Каширина Д. Н., Бржозовский А. Г., Кононихин А.С., Любишева А. Г., Ларина И. М. Отражение особенностей физиологической регуляции сердечного ритма в протеоме мочи практически здоровых мужчин // Физиология человека. 2020. Т. 46. № 2. С. 84–93.

7) **Rusanov V.B.**, Pastushkova L.Kh., Larina I.M., Chernikova A.G., Goncharova A.G., Nosovsky A.M., Kashirina D.N., Brzhozovsky A.G., Navasiolava N., Kononikhin A.S., Kussmaul A.R., Custaud M-A., Nikolaev E.N. The effect of five-day dry immersion on the nervous and metabolic mechanisms of the circulatory system // Frontiers in Physiology. 2020. V. 11. P. 692.

8) Гончарова А. Г., Пастушкова Л. Х., **Русанов В.Б.**, Носовский А.М., Каширина Д. Н., Гончаров И. Н., Черникова А. Г., Бржозовский А. Г., Ларина И. М. Роль коллагена COL6A1 в модуляции биомеханических характеристик сердечно-сосудистой системы в условиях длительной изоляции // Биомедицинская радиоэлектроника. 2021. Т. 24. № 3. С. 5–17.

9) Pastushkova L. Kh, **Rusanov V.B.**, Goncharova A.G., Nosovsky A.M., Luchitskaya E.S., Kashirina D.N., Kononikhin A.S., Kussmaul A.R., Yakhya Y.D., Larina I.M., Nikolaev E.N. Blood plasma proteins associated with heart rate variability in cosmonauts who have completed long-duration space missions // Frontiers in Physiology. 2021. V. 12. P. 760875.

10) Лучицкая Е.С., Фунтова И. И., Tank J., Reuter H., Moestl S., Hoffmann F., Hönemann J., **Русанов В.Б.** Измерение показателей, характеризующих раннее сосудистое старение с использованием осциллометрического метода в космическом полете // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021. Т. 55. №6. С. 23–27.

11) **Rusanov V. B.**, Pastushkova L. Kh., Chernikova A.G., Kashirina D. N., Goncharova A. G., Nosovsky A. M., Kussmaul A.R., Yakhya Y.D., Popova O.V., Brzhozovskiy A. G., Orlov O.I., Larina I. M. Relationship of collagen as the component of the extracellular matrix with the mechanisms of autonomic regulation of the cardiovascular system under simulated conditions of long-term isolation // Life Sciences in Space Research. 2022. V. 32. P. 17-25.

12) *Rusanov V.*, Pastushkova L., Nosovsky A., Luchitskaya E., Kussmaul A., Goncharova A., Kashirina D., Nikolaev E., Orlov O., Larina I. Potential protein markers associated with the functional state of vessels prior to long-term space missions and on the first post-landing day // *Acta Astronautica*. 2022. V. 195. P.226-233.

13) *Rusanov V. B.*, Pastushkova L. K., Larina I. M., Orlov O. I. Possibilities of proteomics profiling in predicting dysfunction of the cardiovascular system // *Frontiers in Physiology*. 2022. V. 13. P. 897694.

14) Ларина И. М., Носовский А.М., *Русанов В.Б.* Холизм и редукционизм в физиологии // *Физиология человека*. 2022. Т. 48. № 3. С. 127–136.

15) *Русанов В.Б.*, Носовский А.М., Пастушкова Л. Х., Ларина И. М., Орлов О. И. Последовательность включения контуров регуляции системы кровообращения в адаптационные механизмы в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии // *Физиология человека*. 2022. Том 48. № 6. С. 100–108.

16) *Rusanov V.B.*, Fomina E.V. and Orlov O.I. Does heart rate variability reflect brain plasticity as a likely mechanism of adaptation to space mission? // *Frontiers in Space Technologies*. 2022. V. 3. P. 998610.

17) Пастушкова К.Х., *Русанов В.Б.*, Гончарова А. Г., Носовский А.М., Каширина Д. Н., Киреев К. С., Ларина И. М. Возрастные особенности протеомной регуляции вариабельности сердечного ритма у космонавтов // *Успехи геронтологии*. 2022. Т. 35. № 6. С. 869–876.

18) Popova O.V., *Rusanov V.B.* Is space flight aritmogenic? // *Frontiers in Physiology*. 2023. V.14. P. 1162355.

19) *Русанов В.Б.*, Ларина И. М., Носовский А.М. Концепция аллостаза и вегетативная регуляция в космическом полете // *Физиология человека*. 2023. Т. 49. № 6. С. 117–127.

20) *Русанов В.Б.*, Яхья Ю.Д., Орлов О.И. Вариабельность сердечного ритма как маркер регуляторных механизмов сердечно-сосудистого гомеостаза в космическом полете // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2024. Т. 55. №1. С. 23–27.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВКМ – внеклеточный матрикс

ВНС – вегетативная нервная система

ВСП – вариабельность сердечного ритма

ДК ЭКГ – дисперсионное картирование электрокардиограммы

ИКГ – импедансная кардиограмма

ИММ – интегральный индекс микроальтернаций миокарда

ИЭН – индекс электрической нестабильности

КП – космический полет

МКС – международная космическая станция  
 НОО – низкая околоземная орбита  
 ПАРС – показатель активности регуляторных систем  
 СА – синоатриальный узел  
 СИ – «сухая» иммерсия  
 СН – степень напряжения регуляторных механизмов кровообращения  
 СС1 – первая производная автокорреляционной функции интервалограммы  
 ССС – сердечно-сосудистая система  
 ФПГ – фотоплетизмограмма  
 ФР – функциональный резерв регуляторных механизмов кровообращения  
 ФС – функциональное состояние  
 ЦИ – циркадианный индекс  
 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  
 АХL – 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  
 Hр – 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

TIBC – общая железосвязывающая способность сыворотки крови

TP – общая мощность ВСР

TTR – транстиретин

UA – мочевая кислота

ULF (ultra-low frequency) – ультранизкочастотный диапазон ВСР

VASN – вазорин

VDBP – витамин D-связывающий белок

VLF (very low frequency) – сверхнизкочастотный диапазон ВСР