https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-114-122

CC BY 4.0

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ МОНИТОРИНГА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

В.А. Иванов[1]✉, Я.Д. Шанский[1], К.А. Прусаков[1], Ю.А. Беспятых[1,2], Д.В. Басманов[1]

[1] Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина, Москва, Россия

[2] Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Введение. В связи с увеличением длительности космических полетов растет и продолжительность пребывания членов экипажа в неблагоприятных условиях микрогравитации, что требует разработки подходов, направленных на диагностику состояния здоровья непосредственно в процессе полета. Данное исследование направлено на поиск и выбор перспективных биологических маркеров, целесообразных для изучения в условиях космического полета.

Цель. Изучить современное состояние проблемы и определить биохимические и молекулярные маркеры, наиболее перспективные для направления медико-биологических исследований, выполняемых в условиях космического полета.

Результаты. Проведен анализ данных литературы, посвященных изучению методов контроля уровня биологических маркеров, характеризующих вызываемые условиями космического полета изменения иммунной, выделительной, репродуктивной систем, опорно-двигательного аппарата и системы свертывания крови.

Выводы. В настоящем обзоре рассмотрены данные, касающиеся биологических маркеров, позволяющих контролировать состояние здоровья космонавтов. По мнению коллектива авторов, наиболее перспективными являются белковые маркеры, отражающие перестройку костной ткани. Развивающееся в результате микрогравитации снижение плотности костной ткани потенциально несет риски травматизма, поэтому скрининговая диагностика состояния опорно-двигательной системы является актуальной проблемой лабораторной диагностики. Исходя из данных литературы, наиболее информативными маркерами образования новой костной ткани могут служить P1NP и остеокальцин, а ее лизиса — С-телопептид коллагена, пиридиновые сшивки и тартрат-резистентная кислая фосфатаза.

Ключевые слова: космическая медицина; ремоделирование кости; биологические маркеры; минерализация кости; космос; невесомость; тромбоз

Для цитирования: Иванов В.А., Шанский Я.Д., Прусаков К.А., Беспятых Ю.А., Басманов Д.В. Перспективные направления мониторинга состояния здоровья человека в условиях длительного космического полета. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2024;26(4):114–122. https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-114-122

Финансирование: публикация подготовлена в рамках государственного задания «Амальтея-1», номер государственного учета НИОКТР 124031500113-3

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Виктор Андреевич Иванов Vanov.va@inbox.ru

Статья поступила: 07.07.2024 **После доработки:** 07.10.2024 **Принята к публикации:** 09.10.2024

PROSPECTIVE DIRECTIONS IN HUMAN HEALTH MONITORING DURING LONG-TERM SPACEFLIGHTS

Viktor A. Ivanov[1]✉, Yaroslav D. Shansky[1], Kirill A. Prusakov[1], Julia A. Bespyatykh[1,2], Dmitry V. Basmanov[1]

[1] Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

[2] Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

Introduction. The increasing duration of spaceflights and the associated prolonged exposure of space crewmembers to unfavorable microgravity conditions necessitate the development of improved approaches to diagnosing the health status directly during the flight. This study is aimed at searching and selecting promising biological markers suitable for studying directly during spaceflights.

Objective. To review the current status of the abovementioned problem and to identify biochemical and molecular markers most promising for biomedical research in spaceflight conditions.

Methods. A literature review of methods currently used for monitoring the level of biological markers characterizing variations in the immune, excretory, reproductive, musculoskeletal, and blood coagulation systems caused by spaceflight conditions was carried out.

Findings. Data concerning biological markers used for monitoring the health status of space crewmembers were analyzed. The authors argue that protein markers reflecting bone tissue remodeling hold particular promise. The decrease in bone tissue density developed as a result of microgravity carries potential risks of traumatism, thus making screening diagnostics of the state of the musculoskeletal system a key focus of laboratory diagnostics. The conducted literature review suggests that P1NP and osteocalcin may serve as the most informative markers of new bone tissue formation, while collagen C-telopeptide, pyridine cross-links, and tartrate-resistant acid phosphatase may serve as markers of bone tissue lysis.

Keywords: aerospace medicine; bone remodeling; molecular markers; bone mineralization; micro-RNA; spaceflight; microgravity; thrombosis

For citation: Ivanov V.A., Shansky Y.D., Prusakov K.A., Bespyatykh J.A., Basmanov D.V. Prospective directions in human health monitoring during long-term spaceflights. *Extreme Medicine*. 2024;26(4):114–122. https://doi.org/10.47183/mes.2024-26-4-114-122

Funding: the study was performed within the framework of the state assignment “Amalthea-1”, R&D Reg. No. 124031500113-3.

Potential conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

✉ Viktor A. Ivanov Vanov.va@inbox.ru

Received: 7 July 2024 **Revised:** 7 Oct. 2024 **Accepted:** 9 Oct. 2024

© В.А. Иванов, Я.Д. Шанский, К.А. Прусаков, Ю.А. Беспятых, Д.В. Басманов, 2024

ВВЕДЕНИЕ

В связи с увеличением объема разнообразных работ, выполняемых в условиях космического полета каждым членом экипажа (включая проведение длительных технических и биологических экспериментов), растет продолжительность пребывания космонавтов на околоземной орбите. Нахождение в условиях космоса включает длительные неблагоприятные воздействия невесомости, а именно: гиподинамии, длительного нахождения в замкнутом объеме, повышенного уровня шумовой, радиационной, психологической нагрузок, а также ограниченного рациона питания [1]. Человечество не оставляет надежд на длительные пилотируемые миссии за пределы ближнего космоса, что потребует еще большей продолжительности пребывания в неестественных для организма человека условиях. Поддержание физического и психического здоровья космонавтов требует изучения особенностей функционирования органов и систем человека в условиях продолжительного полета. Уровень технического развития дает возможность создавать лабораторные анализаторы, адаптированные для работы в условиях космической станции и позволяющие проводить оценку множества параметров функционирования систем организма, корректируя при необходимости рацион питания, физическую нагрузку и условия жизни.

Существуют различные подходы для оценки функционального состояния организма, а именно: проведение измерений, в том числе неинвазивных, во время полета и в условиях невесомости; сбор и хранение образцов с последующим их анализом после возвращения на Землю.

Проведение измерений непосредственно в условиях невесомости дает возможность избегать дополнительных манипуляций, связанных с консервацией, хранением и доставкой биологических образцов, исключая тем самым влияние условий хранения/транспортировки на целевые компоненты в этих биосредах. Большое внимание уделяется разработке и применению неинвазивных методов диагностики состояния здоровья космонавтов, таких как доплеровское определение клеточного состава крови [2], оценка распределения жидкостей тела [3], велоэргометрия и другие. К сожалению, на сегодня данные методы не позволяют оценивать малые изменения параметров и анализировать специфические маркеры клинических состояний организма человека.

Широко распространенный подход со сбором биологических образцов в процессе полета с последующей доставкой для анализа на Землю неприменим для множества клинико-лабораторных показателей из-за невозможности проведения их анализа после замораживания и/или длительного хранения биосред. Кроме того, при данном подходе анализ динамики изменения лабораторных показателей осуществим только по истечении длительного времени, что исключает возможность внесения необходимых корректировок в протокол проведения эксперимента, а также не позволяет проводить мониторинг и корректировку состояния здоровья космонавтов в реальном времени [4].

Таким образом, в настоящий момент актуальным является поиск, анализ, выбор биологических маркеров, отражающих изменения в состоянии здоровья человека во время космического полета и способствующих разработке и совершенствованию валидных диагностических тест-систем для оценки функционального состояния здоровья космонавтов.

Цель работы — изучение современных перспективных направлений медико-биологических исследований, проводимых в условиях космического полета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современное состояние проблемы

В настоящее время проведено достаточно большое количество исследований, изучающих состояние здоровья космонавтов. Однако большинство из них подразумевает осуществление клинико-лабораторного анализа уже после возвращения космонавтов на Землю. Их результаты, пополняя базу знаний в области космической медицины, непригодны для оценки состояния здоровья в процессе полета. Диагностическая ценность таких образцов минимальна, поскольку они не отражают динамику изменений в состоянии органов и систем космонавтов на момент их пребывания в космосе. Важно учитывать, что в условиях невесомости невозможна адекватная организация длительного хранения и доставки в земные условия биологических образцов, содержащих цельные клетки. Кроме того, необходимость анализа ряда биологических субстратов, в частности протеинсодержащих, непосредственно во время аэрокосмического полета обусловлена недопустимостью их замораживания.

В условиях космоса / космической экспедиции в связи с изменением поведения биологических жидкостей при малой гравитации изменяются требования к забору биологического материала. Инвазивный забор биосубстрата с применением традиционных технологий (с помощью шприца или открытым способом) становится затруднительным. Процедура забора крови связана с венопункцией, что в условиях космической станции несет риски образования низкодисперсного аэрозоля в воздухе или развития инфекционных осложнений. Актуальным для анализа становится использование биологических сред, доступных при малоинвазивном или самостоятельном способах забора. К таковым биосубстратам относятся слюна, отпечатки пота и образцы мочи. При необходимости проведения исследований на компонентах крови следует стремиться к минимизации объема аликвот и учитывать ограничения, связанные с особенностями систем вакуумного отбора образцов.

Кроме того, изменяются предпочтения перед определенной техникой внесения образцов в рабочую зону тест-системы. Например, становится нереализуемой инкубация свободно налитой жидкости при выполнении традиционного иммуноферментного анализа (ИФА). В условиях микрогравитации сохраняются адгезионные/капиллярные взаимодействия жидкости с твердой фазой, что позволяет в настоящее время использовать на Международной космической станции (МКС) диагностические системы в виде тест-полосок. Однако подобные тест-системы имеют ряд ограничений, одним из которых является полуколичественное определение концентраций. Необходимо отметить, что стремительное развитие микрофлюидных технологий и успешное их применение в земных условиях дает возможность предположить, что адаптация данных технологий для условий микрогравитации позволит перейти к анализу биологических маркеров, включая методы ИФА.

На сегодня ряд физиологических параметров, таких как содержание уровня гемоглобина, концентрация глюкозы в крови и другие, в условиях космической станции

измеряют методом иммунохемилюминесценции на тест-полосках («Рефлотрон», F.Hoffmann-La Roche Ltd. / Roche Diagnostics GmbH, Германия) [5]. Иные аналиты и образцы требуют транспортировки в земные условия и подвергаются анализу по завершении полета. К таким образцам относятся сыворотка крови, смывы с внутренних поверхностей станции и поверхностей пробоотборников, образцы для микробиологических исследований, например собранные в рамках эксперимента «Хроматомасс-спектр М». Подобные исследования важны для изучения непрерывно меняющегося микробиома станции [6], связанного с постоянным обменом микрофлорой с космонавтами [7], однако срочность получения таких результатов значительно ниже, чем в случае контроля состояния здоровья экипажа.

В настоящее время опубликованы результаты ряда проектов по изучению состояния здоровья космонавтов по отдельным индикативным маркерам различных состояний систем организма в условиях микрогравитации. Так, в рамках эксперимента «Спланх» на МКС, а ранее на космической станции «МИР» на модифицированном приборе «Рефлотрон-4» проводились измерения уровня маркеров поражения сердечно-сосудистой системы: аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Гематологические исследования в условиях космического полета выполнялись на борту МКС, а ранее на станции «МИР» на протяжении 15 месяцев в ходе 3-х экспедиций «МИР» (15, 16 и 17-й). Эти исследования включали оценку клеточного состава крови, гематокрита, гемоглобина, ретикулоцитов, лейкоцитарной формулы [8]. Анализы проводились на мазках капиллярной крови с применением прибора «Микровзор», сочетающего микроскоп с телепередатчиком. В российском сегменте МКС измерение гематокрита проводилось при помощи прибора «Гематокрит». H. Kunz, H. Quiriarte et al. зафиксировали, что на ранних этапах полета был значительно повышен уровень гематокрита, он остается таковым на протяжении всего пребывания в космосе, что связано со снижением объема циркулирующей крови и плазмы крови в условиях микрогравитации. В раннем послеполетном периоде отмечено снижение гематокрита ниже предполетного уровня, что свидетельствует о потере пула клеток [9]. Некоторыми авторами (П.А. Михайлов и соавт.) в экспериментах на животных отмечено развитие функциональной эритропении и роста числа аномальных эритроцитов при ортостатическом вывешивании [10].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Особенности влияния условий космического полета на иммунную систему

Необходимость изучения особенностей функционирования иммунной системы экипажа космических станций диктуется спецификой условий на них: замкнутое пространство пилотируемых станций, наличие скрытых полостей, сниженная гравитация, способствующая образованию аэрозолей в воздухе. Все это является благоприятной средой для роста и передачи патогенных микроорганизмов, в том числе вируса герпеса [11]. A.M. Paul, S.D. Mhatre et al. в качестве оценки клеточного компонента проводили подсчет лейкоцитарной формулы крови и цитокинового профиля [12, 13]. В их исследовании было установлено снижение количества эозинофилов и некоторое повышение числа нейтрофилов при пассивизации Т-лимфоцитов *in vitro*, что, вероятно, связано со снижением экспрессии CD3 и IL-2 рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов [14]. В других работах выявлено снижение количества лейкоцитов, в частности лимфоцитов, моноцитов [9], и дифференцировки лейкоцитов [15]. Микрогравитация способствует повышению выработки фактора некроза опухоли и развитию апоптоза иммунных клеток [16], что подтверждается исследованиями на клеточных линиях. C.A. Savary et al. установили, что дендритные клетки, полученные путем дифференцировки донорских $CD34^+$ клеток-предшественников, в условиях вращающейся культуральной ячейки, моделирующей условия микрогравитации, демонстрировали снижение способности к фагоцитозу грибов *Candida albicans* и презентации антигенов [17].

В ряде работ зафиксировано снижение цитотоксической функции натуральных киллеров в отношении лейкозных клеток линии K562 в условиях *in vitro*, возникающих на ранних этапах космического полета [18].

V.K. Ilyin et al. установили, что во время космического полета снижаются уровни иммуноглобулинов sIgA, IgM, и IgA в слюне и десневой жидкости. Отмеченные сдвиги, по всей видимости, могут являться триггерами снижения защитной функции слюны и способствовать риску возникновения инфекционно-воспалительных процессов при выявлении у испытуемых основных парадонтопатогенных штаммов возбудителей в ротовой полости [19].

В работах C.M. Ott et al. показано, что в условиях микрогравитации и длительного космического полета происходит реактивация латентных герпесвирусов, о чем свидетельствует повышение частоты определения в слюне космонавтов вируса герпеса человека 1-го типа и учащение случаев опоясывающего лишая. Кроме того, исследователи диагностировали в моче 47% членов экипажа «Спейс Шаттла» цитомегаловирус [20].

Рядом научных исследований подтверждено формирование в условиях космического полета общего дисбаланса со стороны иммунной системы: с данными нарушениями иммунитета столкнулось порядка 46% членов экипажа МКС [21]. Зарегистрировано снижение местного иммунитета, функциональной активности натуральных киллеров, что привело к реактивации латентных вирусов, в частности вируса герпеса. Рядом публикаций (порядка 17% сообщений) отмечены аллергические реакции, обусловленные как сдвигом цитокинового профиля, так и иными факторами космического полета (стресс, космическая радиация), влияющими на состояние иммунной системы [21].

Сотрудниками Национального управления по аэронавтике и исследованию космического пространства НАСА (National Aeronautics and Space Administration, NASA) также были выявлены изменения со стороны иммунного ответа у астронавтов в условиях полета на космических аппаратах «Apollo» (1975) и «Skylab» (миссия «Skylab-3», 1973). Собранные в рамках космического полета образцы сыворотки крови были проанализированы на предмет содержания микро-РНК miR-21, экспрессия которых увеличивается примерно в два раза при ранней активации Т-клеток. По результатам исследований 4-х биологических образцов с помощью количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) установлено подавление экспрессии miR-21 в условиях космического полета и подавление экспрессии 85 генов. В частности, была снижена

экспрессия белка ответа раннего роста 3 (EGR3), Fas-лиганда суперсемейства TNF (FASLG), белка семейства (BTG2), гомолога 2 Спрути (SPRY2) и белка-активатора Т-клеточной ГТФазы (TAGAP), чья регуляция осуществляется именно miR-21. По мнению M. Hughes-Fulford et al., изменение экспрессии TAGAP функционально может быть связано с развитием ревматоидного артрита и множественного склероза, а снижение экспрессии гена BTG2 снижает клеточный иммунный ответ [22].

Особенности влияния условий космического полета на выделительную систему

Согласно данным литературы, фильтрационную функцию почек в условиях микрогравитации традиционно изучали по концентрации креатинина и остаточного продукта метаболизма белков — концентрации мочевины. Поскольку креатинин содержится в мышечных клетках, то, учитывая относительно стабильную мышечную массу, уровень его не подвержен существенным колебаниям. Экскреция креатинина производится почками, что при отсутствии данных о мышечной травме позволяет эффективно оценивать скорость почечной фильтрации [23]. Общий анализ мочи традиционно применяется в практике клинико-лабораторной диагностики для оценки выделительной и фильтрующей функции почек и оценки гомеостаза организма. В практике космической медицины он реализуется на платформе входящего в состав бортового оборудования МКС анализатора мочи «Уролюкс», в котором используются 10-зонные тест-полоски. Измерения проводят методом рефлексионной фотометрии. Оцениваемые параметры включают удельную плотность мочи, кислотности (pH), наличие лейкоцитов, нитритов, белка, глюкозы, кетоновых тел, уробилиногена, билирубина и элементов крови (эритроциты, лейкоциты) [24]. В настоящее время биохимический анализ мочи является еще одним рутинным комплексным методом оценки состояния выделительной системы, в том числе в условиях космического полета. K. Siew et al. сообщают об обратимой перестройке почечных клубочков, вызванной адаптацией к изменениям электролитного состава крови, и перераспределении жидкости в организме, обусловленном краниальным смещением. Отмечено повышение секреции ионов кальция, фосфора и магния в выделяемой моче, которое предположительно связано с резорбцией костной ткани [25].

Особенности влияния условий космического полета на систему свертывания крови

Проблема тромбообразования в условиях микрогравитации является актуальной в современной космонавтике. В 2019 году методом УЗИ установлено, что у 6 из 11 членов экипажа МКС имелось бессимптомное нарушение кровотока в сосудах головы и шеи, при этом у одного из космонавтов в ходе планового ультразвукового исследования был обнаружен окклюзирующий тромбоз левой внутренней яремной вены [26]. Причиной тромбообразования является как снижение скорости движения крови по сосудам, связанное с гиподинамией, так и биохимические изменения крови и эндотелия. Изменение белкового состава крови влияет на толщину и функциональное состояние гликокаликса сосудов [27] и меняет реологические свойства крови, повышая ее вязкость, что ведет к повышенному риску тромбообразования. В раннем послеполетном периоде было отмечено увеличение показателей, свидетельствующих о повышенном потенциале тромбообразования, таких как растворимые фибринмономерные комплексы (РФМК) [28], фактор XI, фибриноген, фибринопептид А, ингибитор активатора плазминогена серпин-3 и многие другие [29]. На формирование тромбоза также может влиять плановое употребление оральных контрацептивов в процессе полета с целью достижения медикаментозной аменореи [30], практикуемой из гигиенических и водосберегающих соображений у женщин-космонавтов. Согласно опубликованным данным, регулярный прием препарата, содержащего дроспиренон, приводит к снижению концентрации альбумина в плазме крови. В отсутствие приема фармпрепаратов белковый состав плазмы крови и связанные с этим риски тромбозов не имели половых различий [31]. Однако исследуемая выборка космонавтов в настоящее время мала по объему, и ее дальнейшее увеличение в ходе развития космических программ в будущем может выявить предпосылки к возникновению разнонаправленных отклонений в системе гемостаза.

На сегодня повышенный риск тромбообразования, вызванный длительным пребыванием в условиях микрогравитации, связан с рядом факторов, трудно поддающихся коррекции, таких как изменения кровообращения, клеточного состава крови и активности сигнальных молекул. Для выявления патологического звена в системе коагуляции необходимо определение большого числа биомаркеров, что сопряжено с одновременной обработкой различных типов биоматериала и длительным этапом пробоподготовки. Забор биоматериалов различного типа в условиях невесомости является нежелательным в связи техническими ограничениями и возрастанием дополнительных рисков для здоровья космонавтов. Данные ограничения выдвигают требования к созданию тест-систем, способных анализировать минимальное количество интегральных показателей в свертывающей системе крови, достаточных для мониторинга состояния здоровья космонавтов, с перспективой возможности определения механизмов развития конкретной патологии. В случае обнаружения тромбоза крупных сосудов ввиду логистических особенностей невозможно оказание хирургической помощи, а применение медикаментозной терапии затруднено ввиду ограниченного набора фармпрепаратов и развития возможных осложнений, способных утяжелить состояние космонавта.

Таким образом, поиск ранних биомаркеров состояния системы гемостаза, научное обоснование способов диагностики/коррекции и профилактики коагулопатий у членов экипажа космических станций является перспективным направлением развития космической медицины. Однако на данный момент количество биологических маркеров, необходимых для полной характеристики процессов свертывания, очень велико, что делает их измерение в условиях полета затруднительным.

Потенциальными информативными маркерами функционирования свертывающей системы крови могут быть микро-РНК — небольшие некодирующие молекулы РНК (16–25 нуклеотидов), выполняющие регуляторную функцию в отношении ряда генов. В исследованиях на грызунах, а также в рамках NASA Twins Study были выявлены микро-РНК, связанные с системой гемостаза и более интенсивно экспрессируемые в условиях космического полета: miR-125, miR-16 и let-7a/7c [32, 33]. Данные

микро-РНК ассоциированы с механизмами развития радиационного повреждения сосудистой стенки и, следовательно, могут быть предикторами тромбообразования. Отмечено изменение уровня miR-16, имеющего противовоспалительное и антитромботическое действие [32]. На сегодня отсутствует однозначная информация относительно прогностической ценности определения микро-РНК в крови человека в связи недостаточным объемом накопленных научных данных, и это не позволяет использовать микро-РНК в качестве биомаркера контроля состояния здоровья экипажа. Проведение исследований микро-РНК связано с постановкой ПЦР, что в условиях невесомости пока не реализуется.

Влияние условий космического полета на репродуктивную систему

В рамках эксперимента «ИММУНО» (2012–2017 гг.) в течение 5 лет проводили оценку состояния репродуктивной системы космонавтов, осуществлявших длительные миссии на МКС. В экспериментальную группу были включены исключительно лица мужского пола, что следует учитывать при трактовке данных. Проводили измерение уровня лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, влияющих на синтез тестостерона интерстициальными клетками Лейдига [34]. Определяли уровень активина А, отвечающего за регуляцию синтеза ФСГ, регулирующего иммунный ответ и процесс заживления ран [35], а также антагонистичного ему белка, вырабатываемого клетками Сертоли ингибина В, подавляющего синтез фолликулостимулирующего гормона [36]. Исследование дополняли определением концентрации антиспермальных иммуноглобулинов А, G, M (АС-IgA, АС-IgG, АС-IgM) и суммы антиспермальных антител, а также общего и свободного кортизола в слюне [37], тестостерона, эстрадиола и альдостерона [38]. Стоит отметить, что все исследования выполняли после завершения космического полета методом ИФА. Установлено, что в условиях длительного космического полета повышался уровень эстрогенов, что связывали со снижением содержания специфических и неспецифических транспортных белков в организме, в то же время отмечали повышение концентрации стрессового гормона кортизола. В ходе исследования И.А. Ничипорук и соавт. [37] не удалось однозначно установить совокупность факторов, приводящих к гормональному дисбалансу, однако было отмечено, что изменения в репродуктивной системе носят обратимый характер.

Особенности влияния космического полета на опорно-двигательный аппарат

В условиях длительного космического полета все космонавты подвержены деградации опорно-двигательного аппарата, что проявляется в снижении мышечной массы, минерализации костей и перестройке коллагена в костях, сухожилиях и связках. Большинство крупных костей, испытывающих в условиях земного тяготения постоянную нагрузку, в невесомости подвергаются частичной резорбции, что ведет как к перестройке микро- и макроструктуры кости, так и к деминерализации большинства костей. Наибольшую опасность вызывают повреждения скелета нижних конечностей, тел поясничных позвонков, костей таза, высоконагруженных костей основания черепа и шейных позвонков. Менее критичной является частичная деминерализация тонких губчатых костей, несущих меньшую нагрузку. Единственным исключением являются кости верхней части черепа, плотность которых в условиях невесомости возрастает, что обусловлено естественным компенсаторным ответом на изменяющуюся нагрузку. Данные состояния серьезно влияют на физическое здоровье космонавтов и возможность выполнения ими своих основных задач. В условиях космического полета для оценки физического состояния человека проводили измерения объема мышц [39], динамометрию, миографию [40], тензометрию, биоимпедансометрию, являющиеся косвенными методами, не дающими ясной картины происходящих в организме процессов. В предполетном и раннем послеполетном периодах проводили обследования с использованием неинвазивного метода остеоденситометрии [41]. Установлено, что влияние микрогравитации не ограничивается развитием остеопении, а сопровождается перераспределением минеральной плотности костной ткани.

Состояние мышечной системы и эффективность тренировок перед выходом в открытый космос оценивают методом велоэргометрии; на результаты оказывают влияние возраст, состояние сердечно-сосудистой системы, утомление. Более того, требуется наличие данных о предыдущих измерениях исследуемого.

Оптимальным является определение клинических молекулярных маркеров, проводимое непосредственно в процессе полета и позволяющее оценивать как общее состояние, так и его изменение под воздействием нагрузок и других внешних факторов. Часть маркеров являются низкомолекулярными соединениями и выводятся почками, что делает доступным их определение в моче, в то время как другие маркеры не способны пройти почечный барьер, и их определение возможно только в крови.

Повреждение мышечной системы можно устанавливать по уровню креатинкиназы, что было реализовано в работе [42], однако данный параметр неспецифичен относительно вида мышечной ткани и может свидетельствовать о повреждении как скелетной мышцы, так и миокарда.

Резорбция кости — сравнительно медленный процесс, осуществляемый остеокластами. Активированный остеокласт фиксируется специфическими белками интегринами к костному матриксу и запускает синтез катепсина-К, который относится к кислым протеазам, способным разрушать структурный коллаген первого типа, составляющий более 80% органического вещества кости. В результате этого процесса в кровоток попадают крупные фрагменты коллагена, содержащие большое количество пиридиновых сшивок. Остеокласты синтезируют матриксные металлпротеазы, в результате работы которых в очаге резорбции в кровоток попадают крупные фрагменты коллагена, состоящие из двух С-телопептидов коллагена первого типа, быстро выводящихся с мочой. Третьим важным компонентом резорбции кости является трансмембранный транспорт в клетку продуктов разрушения матрикса с помощью тартрат-резистентной кислой фосфатазы. В процессе резорбции происходит высвобождение ионов кальция и рост его концентрации в крови, что может способствовать развитию уро- и нефролитиаза. В исследовании [43] показано повышенное содержание кальция в утренней моче и предложено использовать его определение для контроля состояния костной системы. Однако концентрация ионизированного

кальция зависит не только от процессов, происходящих в костной ткани, что существенно снижает диагностическую ценность его определения.

Таким образом, С-телопептид коллагена, пиридиновые сшивки (пиридинолин и деоксипиридинолин) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза являются удобными маркерами костной резорбции.

Параллельно костной резорбции идет процесс формирования костной ткани остеобластами. Резорбционную гаушипову лакуну заполняют фибробласты и остеобласты, синтезирующие коллаген первого типа, формируя остеоид. В процессе созревания коллагена от него отщепляется определяемый в крови N-пропептид (P1NP, амино-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа), который можно рассматривать как маркер формирования костного матрикса. В то же время высокая механическая прочность кости обеспечивается минеральной составляющей, в формировании которой важную роль играет неколлагеновый белок остеокальцин, способствующий минерализации кости за счет укладки ориентированных кристаллов гидроксиапатита [44]. В формировании костного матрикса участвует фермент щелочной фосфатазы, точная функция которой до сих пор неизвестна. Учитывая, что недостаточный уровень кальция в крови может препятствовать формированию новой кости или провоцировать снижение минерализации, при толковании результатов исследования необходимо учитывать уровень ионизированного кальция в крови [45].

Ранее проведенные исследования показали снижение P1NP и костной щелочной фосфатазы уже к 8-м суткам пребывания в условиях невесомости. Одновременно повышались такие маркеры костной резорбции, как пиридиновые сшивки и С-телопептиды коллагена первого типа в крови и моче [46].

Влияние на процессы костного ремоделирования не ограничивается гиподинамией и ортостатической гипотензией. Направление протекающих процессов регулируется гуморальной системой, в том числе стероидными гормонами. Космический полет связан с серьезными физическими и психоэмоциональными нагрузками, что ведет к выработке кортизола. Кортизол препятствует формированию новой костной ткани, сдвигая равновесие костного ремоделирования в сторону нарушения трофики костной ткани и резорбции [47].

В контексте потери костной тканью своей обычной структуры в условиях космического полета представляет интерес участие микро-РНК в регуляции образования костной ткани *de novo*. Для проверки гипотезы об изменении секреции микро-РНК остеобластами человека в условиях микрогравитации была изучена экспрессия микро-РНК в бедренной кости крыс. Были выявлены 14 микро-РНК, значимо снижающих экспрессию в условиях моделирования невесомости, и 5 микро-РНК, экспрессия которых в этих условиях значимо увеличивалась. Основными мишенями, регулируемыми данными микро-РНК, были гены сигнального пути Wnt/β-катенин и эстроген-опосредованной регуляции клеточного цикла [48]. Предполагается, что полученные результаты могли бы косвенно свидетельствовать о состоянии костной ткани космонавта, однако подобные результаты в литературе на данный момент отсутствуют.

В 2014–2015 гг. НАСА проводило исследования содержания в моче соединений, отражающих состояние опорно-двигательной системы: мочевины, фосфора и кальция, креатинина. Результаты представляли в виде отношения к креатинину как показателю, отражающему скорость клубочковой фильтрации. Отмечено временное снижение соотношений мочевина/креатинин и фосфор/креатинин, одновременно наблюдали повышение соотношения кальций/креатинин [49].

Исследование протеома мочи после длительного космического полета показало исчезновение пептидов: рецептора тирозинкиназы (IPI00296992); цитоскелетного кератина-1 (IPI00009865); связанного с G-белком рецептора из семейства C (IPI00789902); ингибитора интер-α (глобулина) H4 (IPI00944960) и белка гена SERPING1 (IPI00879931) [41, 50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов проведенных исследований позволяет заключить, что наиболее перспективными для оценки состояния организма человека в условиях невесомости (микрогравитации) являются маркеры следующих систем: костной, системы свертывания крови, иммунной системы.

Развивающееся в результате микрогравитации снижение плотности костной ткани потенциально несет риски травматизма, например при возвращении космонавтов на Землю, поэтому мониторинг состояния костного скелета человека является актуальной проблемой лабораторной диагностики. Наиболее информативными маркерами образования новой костной ткани могут служить P1NP, костная щелочная фосфатаза и остеокальцин, а ее лизиса — С-телопептид коллагена, пиридиновые сшивки (пиридинолина и деоксипиридинолина) и тартрат-резистентная кислая фосфатаза. Микро-РНК также являются перспективными маркерами состояния опорно-двигательного аппарата, однако их участие в регуляции ряда систем организма не позволяет судить о процессах в костной ткани по отдельно взятым микро-РНК. Выходом из данной ситуации может быть многопараметрический анализ набора из нескольких микро-РНК. Своего технологического решения требует также трудность постановки ПЦР в условиях невесомости.

К патологиям сердечно-сосудистой системы, риск которых повышается в условиях микрогравитации, относится уменьшение микроциркуляции и развитие тромбозов. Наиболее информативными маркерами риска и динамики развития тромботических осложнений, согласно доступным данным литературы, могут служить РФМК, фактор XI, фибриноген, фибринопептид A и ингибитор активатора плазминогена серпин-3. Микро-РНК семейств miR-125, miR-16 и let-7a/7c также являются перспективными молекулярными маркерами осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В данной работе не рассмотрены маркеры состояния ЦНС. В настоящее время отсутствуют однозначные молекулярные и биохимические маркеры, позволяющие диагностировать конкретное неврологическое нарушение, а также выявить различия между здоровыми людьми и пациентами с нарушениями деятельности ЦНС. Дополнительно нарушения функционирования ЦНС у человека выявляются уже на этапе отбора специалистов к полетам.

Увеличение длительности пребывания в условиях микрогравитации, в том числе связанное с перспективой осуществления пилотируемых межпланетных полетов, выдвигает новые требования к контролю состояния здоровья космонавтов. Актуальным является тотальный

мониторинг состояния организма, однако ввиду ограничений в условиях космической станции необходимо сосредоточиться на постепенном внедрении диагностических маркеров — анализаторов для работы в условии микрогравитации и последующем расширении панели. Например, по мнению авторов, стоит рассмотреть биологические маркеры, характеризующие процесс ремоделирования костной ткани, характеризующийся резорбцией костной ткани нижних отделов тела, гиперминерализацией костей черепа и шейных отделов позвоночника. При этом аналитические системы на основе микрофлюидных технологий представляются наиболее перспективным инструментом для мониторинга данных маркеров во время космического полета.

Литература / References

1. Zwart SR, Mulavara AP, Williams TJ, George K, Smith SM. The role of nutrition in space exploration: Implications for sensorimotor, cognition, behavior and the cerebral changes due to the exposure to radiation, altered gravity, and isolation/confinement hazards of spaceflight. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2021;127:307–31. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.008
2. Ковалева АА, Пичулин ВС, Скедина МА. Неинвазивные методы исследования клеточного состава крови в условиях космического полета. *Труды МАИ.* 2013;65:12.
Kovaleva AA, Pichulin VS, Skedina MA. Neinvazivnye metody issledovanija kletochnogo sostava krovi v uslovijah kosmicheskogo poleta. *TrudyMAI.* 2013;65:12 (In Russ.).
EDN: RBWGMV
3. Ракетно-космическая корпорация «Энергия» имени С.П. Королева. Эксперимент «Профилактика-2» URL: https://www.energia.ru/ru/iss/researches/human/26.html (дата обращения 29.05.2024).
Raketno-kosmicheskaja korporacija «Jenergija» imeni S.P. Koroljova. jeksperiment «profilaktika-2. URL: https://www.energia.ru/ru/iss/researches/human/26.html (available from: 29.05.2024) (In Russ.).
4. Tang O, Selvin E, Arends V, Saenger A. Short-Term Stability of Hematologic Parameters in Frozen Whole Blood. *The journal of applied laboratory medicine.* 2019;4(3):410–4. https://doi.org/10.1373/jalm.2018.028357
5. Эксперимент «Гематология». URL: https://tsniimash.ru/science/scientific-experiments-onboard-the-is-rs/cnts/experiments/gematologiya/ (дата обращения: 30.05.2024).
Jeksperiment "Gematologija". URL: https://tsniimash.ru/science/scientific-experiments-onboard-the-is-rs/cnts/experiments/gematologiya/ (accessed: 30.05.2024) (In Russ.).
6. Checinska Sielaff A, Urbaniak C, Mohan GBM, Stepanov VG, Tran Q, Wood JM et al. Characterization of the total and viable bacterial and fungal communities associated with the International Space Station surfaces. *Microbiome.* 2019;7(1):50. https://doi.org/10.1186/s40168-019-0666-x
7. Tozzo P, Delicati A, Caenazzo L. Skin Microbial Changes during Space Flights: A Systematic Review. *Life.* 2022;12(10):1498. https://doi.org/10.3390/life12101498
8. Поляков ВВ, Иванова СМ, Носков ВБ, Лабецкая ОИ, Ярлыкова ЮВ, Караштин ВВ и др. Гематологические исследования в условиях длительных космических полетов. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 1998;2(32):9–18.
Polyakov VV, Ivanova SM, Noskov VB, Labetskaya OL, Yarlykova YuV, Karashtin VV et al. Hematological investigations in conditions of long-term space flights. *Aviakosm Ekolog Med.* 1998;2(32):9–18 (In Russ.).
EDN: TOKWLD
9. Kunz H, Quiriarte H, Simpson RJ, Ploutz-Snyder R, McMonigal K, Sams Cet all. Alterations in hematologic indices during long-duration spaceflight. *BMC Hematol.* 2017;17(1):12. https://doi.org/10.1186/s12878-017-0083-y
10 Михайлова ПА, Кропотова МО, Шикульский АС, Нестеренко ТС, Григорьев ДА, Горбунов ММ. Изменение качественного и количественного состава крови у крыс под влиянием невесомости. *Форум молодых ученых.* 2018;9(25):568–71.
Mikhailova PA, Kropotova MO, Shikulsky AS, Nesterenko TS, Grigoryev DA, Gorbunov MM. The change in the qualitative and quantitative composition of the blood in rats under the influence of weightlessness. *Forum molodyh uchenyh*. 2018;9(25):568–71 (In Russ.).
EDN: RBWGMV
11. Sobisch L-Y, Rogowski KM, Fuchs J, Schmieder W, Vaishampayan A, Oles P, et al. Biofilm Forming Antibiotic Resistant Gram-Positive Pathogens Isolated From Surfaces on the International Space Station. *Frontiers in microbiology.* 2019;10:543. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00543
12. Paul AM, Mhatre SD, Cekanaviciute E, Schreurs, A-S, Tahimic CGT, Globus RK et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Biomarker to Monitor the Immune Status of Astronauts. *Frontiers in Immunology.* 2020;11:564950. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.564950
13. Krieger SS, Zwart SR, Mehta S, Wu H, Simpson RJ, Smith SM et al. Alterations in Saliva and Plasma Cytokine Concentrations During Long-Duration Spaceflight. *Frontiers in Immunology.* 2021;12:725748. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.725748
14. Akiyama T, Horie K, Hinoi E, Hiraiwa M, Kato A, Maekawa Y et al. How does spaceflight affect the acquired immune system?. *NPJ Microgravity.* 2020;6(1):14. https://doi.org/10.1038/s41526-020-0104-1
15. Crucian B, Stowe RP, Mehta S, Quiriarte H, Pierson D, Sams C et all. Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight. *NPJ Microgravity*. 2015;1:15013. https://doi.org/10.1038/npjmgrav.2015.13
16. Bakos A, Varkonyi A, Minarovits J, Batkai L. Effect of simulated microgravity on human lymphocytes. *J Gravit Physiol.* 2001;8(1):69–70.
17. Bakos A, Varkonyi A, Minarovits J, Batkai L. Characteristics of human dendritic cells generated in a microgravity analog culture system. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2001;37(4):216–22. https://doi.org/10.1007/BF02577532
18. Bigley AB, Agha NH, Baker FL, Spielmann G, Kunz HE, Mylabathula PL et al. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. *J Appl Physiol.* 2019;126(4):842–853. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00761.2018
19. Ильин ВК, Шумилина ГА, Соловьева ЗО, Носовский АМ, Каминская ЕВ. Некоторые показатели состояния полости рта и зубов космонавтов при полетах на международной космической станции. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2016;50(6):25–30.
Ilyin VK, Shumilina GA, Solovieva ZO, Nosovsky AM, Kaminskaya EV. Some characteristics of the oral cavity and teeth of cosmonauts on missions to the international space station. *Aerospace and Environmental Medicine.* 2016;50(6):25–30 (In Russ.).
EDN: XHTNYN
20. Ott C. M, Oubre C, Wallace S, Mehta S, Pierson D, et al. Risk of Adverse Health Effects Due to HostMicroorganism Interac. Report Number JSC-CN-38050 Houston, 2016.
21. Crucian B, Babiak-Vazquez A, Johnston S, Pierson DL, Ott CM, Sams C. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight. *Int J Gen Med.* 2016;(9):383–91. https://doi.org/10.2147/IJGM.S114188
22. Hughes-Fulford M, Chang TT, Martinez EM, Li CF. Spaceflight alters expression of microRNA during T-cell activation. *The FASEB Journal*. 2015;29(12):4893–900. https://doi.org/10.1096/fj.15-277392
23. Каюков ИГ, Галкина ОВ, Тимшина ЕИ, Зубина ИМ, Михеева АЮ, Бердичевский ГМ. Креатинин в современной оцен-

ке функционального состояния почек (обзор литературы и собственные данные). *Нефрология*. 2020;24(4):21–36.
Kayukov IG, Galkina OV, Timshina E.I.2, Zubina IM, Miheeva AU, Berdichevsky GM. Creatinin in the modern evaluation of the kidneys functional condition(Literature review and own data). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(4):21–36 (In Russ.).
https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-21-36

24. Носкин А. Бортовое медицинское оборудование российского сегмента Международной космической станции (РСМКС). *Аэрокосмический курьер*. 2000;3:26–27.
Noskin A. Bortovoe medicinskoe oborudovanie rossijskogo segmenta Mezhdunarodnoj kosmicheskoj stancii (RSMKS). *Ajerokosmicheskij kur'yer*. 2000;3:26–7 (In Russ.)
25. Siew K, Nestler KA, Nelson C, D'Ambrosio V, Zhong C, Li Z, et al. Cosmic kidney disease: an integrated pan-omic, physiological and morphological study into spaceflight-induced renal dysfunction. *Nature communications*. 2024;15(1):4923.
https://doi.org/10.1038/s41467-024-49212-1
26. White NJ, Wenthe A. Managing Hemostasis in Space. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2023;43(11):2079–87.
https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.318783
27. Aldecoa C, Llau JV, Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):85.
https://doi.org/10.1186/s13613-020-00697-1
28. Кузичкин ДС, Кочергин АЮ. Влияние средств профилактики неблагоприятных эффектов космического полета на плазменный компонент системы регуляции агрегатного состояния крови человека. *Медицина труда и промышленная экология.* 2020;60(11):818–20.
Kuzichkin DS, Kochergin AYU. Influence of means of prevention of adverse effects of space flight on the plasma component of the system of regulation of the aggregate state of human blood. *Meditsina Truda I Promyshlennaya Ekologiya. Institut meditsiny truda RAMN*. 2020;60(11):818-20 (In Russ.).
https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-818-820
29. Kashirina DN, Percy AJ, Pastushkova LK, Borchers CH, Kireev KS, Ivanisenko VA, et al. The molecular mechanisms driving physiological changes after long duration space flights revealed by quantitative analysis of human blood proteins. *BMC Med Genomics*. 2019;12(S2):45.
https://doi.org/10.1186/s12920-019-0490-y
30. Jain V, Wotring VE. Medically induced amenorrhea in female astronauts. *NPJ Microgravity*. 2016;2(1):16008.
https://doi.org/10.1038/npjmgrav.2016.8
31. Zwart SR, Auñón-Chancellor SM, Heer M, Melin MM, Smith SM. Albumin, oral contraceptives, and venous thromboembolism risk in astronauts. *Journal of applied physiology*. 2022;132(5):1232–9.
https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00024.2022
32. Malkani S, Chin CR, Cekanaviciute E, Mortreux M, Okinula H, Tarbier M, et all. Circulating miRNA Spaceflight Signature Reveals Targets for Countermeasure Development. *Cell reports*. 2020;33(10):108448.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108448
33. Garrett-Bakelman FE, Darshi M, Green SJ, Gur RC, Lin L, Macias BR, et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019;364(6436):eaau8650.
https://doi.org/10.1126/science.aau8650
34. Chauvigné F, Verdura S, Mazón MJ, Duncan N, Zanuy S, Gómez A et all. Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone Mediate the Androgenic Pathway in Leydig Cells of an Evolutionary Advanced Teleost1. *Biol Reprod*. 2012;87(2).
https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.100784
35. Muttukrishna S, Farouk A, Sharma S, Evans L, Groome N, Ledger W et all. Serum activin A and follistatin in disorders of spermatogenesis in men. *Eur J Endocrinol*. 2001;144(4):425–9.
https://doi.org/10.1530/eje.0.1440425
36. Галимова ЭФ, Ахмадуллина ГХ, Булыгин КВ, Мочалов КС, Галимов ШН. Ингибин В и активин А в патогенезе идиопатического бесплодия у мужчин. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(5):749–52.
Galimova EF, Akhmadullina GKh, Bulygin KV, Mochalov KS, Galimov ShN. Inhibin b and activin a in the pathogenesis of idiopathic male infertility. *Kazan medical journal.* 2015;96(5):749–52 (In Russ.).
https://doi.org/10.17750/KMJ2015-749
37. Ничипорук ИА, Чистоходова СА. Влияние длительных космических полетов на репродуктивную систему мужчин и ее взаимосвязи с составом тела. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2023;1(127):76.
https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64
Nichiporuk IA, Chistokhodova SA. The effects of long term spaceflight on the male reproductive system and its relationship to body composition. *International Research Journal*. 2023;1(127):76 (In Russ.)
https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.127.64
38. Nichiporuk IA, Chistokhodova SA, Vorontsov AL. The effect of steroid hormones on physiological parameters and human body composition during short-term simulation of space flight factors. *International Research Journal*. 2022;12(126):70.
https://doi.org/10.23670/IRJ.2022.126.35
39. Gopalakrishnan R, Genc KO, Rice AJ, Lee SM, Evans HJ, Maender CC, et al. Muscle Volume, Strength, Endurance, and Exercise Loads During 6-Month Missions in Space. *Aviat Space Environ Med.* 2010;81(2):91–104.
https://doi.org/10.3357/asem.2583.2010
40. Bensch L, Nilsson T, Cowley A. Electroencephalography (EEG), electromyography (EMG) and eye-tracking for astronaut training and space exploration. 2022. *Preprint*.
https://doi.org/10.48550/arXiv.2212.06139
41. Оганов ВС, Бакулин АВ, Новиков ВЕ, Мурашко ЛМ, Кабицкая ОЕ. Изменения костной ткани человека в космическом полете. Феноменология. *Остеопороз и остеопатии.* 2005;8(2):2–7.
Oganov VS, Bakulin AV, Novikov VE, Murashko LM, Kabitskaya OE. Izmeneniya kostnoy tkani chelovekav kosmicheskom polete: o vozmozhnykh mekhanizmakh osteopenii. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2005; 8(2):2–7 (In Russ.)
EDN: MTBJPN
42. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum Creatine Kinase Levels and Renal Function Measures in Exertional Muscle Damage. *Medicine and science in sports and exercise.* 2006;38(4):623–7.
https://doi.org/10.1249/01.mss.0000210192.49210.fc
43. Thamer S, Buckey JC. First Void Urinary Calcium for Tracking Bone Loss and Kidney Stone Risk in Space. *Aerospace medicine and human performance*. 2022;93(7):546–50.
https://doi.org/10.3357/AMHP.5979.2022
44. Caillot-Augusseau A, Vico L, Heer M, Voroviev D, Souberbielle JC, Zitterman A et al. Space Flight Is Associated with Rapid Decreases of Undercarboxylated Osteocalcin and Increases of Markers of Bone Resorption without Changes in Their Circadian Variation: Observations in Two Cosmonauts. *Clinical chemistry*. 2000;46(8):1136–43.
45. Кучин РВ, Стогов МВ, Нененко НД, Максимова ТА. Функциональная гипокальциемия как вероятный триггер роста костной массы у лыжниц. *Теория и практика физической культуры*.2022;(9):57–9.
Kuchin RV, Stogov MV, Nenenko ND, Maksimova TA. Functional hypocalcemia as a probable trigger for bone mass growth in skiers. *Theory and practice of physical culture.* 2022;(9):57–9 (In Russ.).
EDN: BEYONH
46. *Caillot-Augusseau A, Lafage-Proust MH, Soler C, Pernod J, Dubois F, Alexandre C. Bone formation and resorption biological markers in cosmonauts during and after a 180-day space flight (Euromir 95). Clinical chemistry. 1998;44(3):578–85.*
47. Корокин МВ, Солдатов ВО, Гудырев ОС, Коклин ИС, Таран ЭИ, Мишенин МО. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза — обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(4):457–73.
Korokin MV, Soldatov VO, Gudyrev OS, Koklin IS, Taran EI, Mishenin MO. The role of cortisol metabolism in the realization

of pathogenetic links in the development of osteoporosis — the rationale for the search for new pharmacotherapeutic targets (review). *Research Results in Biomedicine.* 2022;8(4):457–73 (In Russ.). https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

48. Thomas NJ, Choi CY, Alwood JS. Skeletal Micro-RNA Responses to Simulated Weightlessness [Electronic resource]. URL: https://ntrs.nasa.gov/citations/20160009015 (Available from: 28.05.2024). Document ID 20160009015.
49. Bilancio G, Cavallo P, Lombardi C, Guarino E, Cozza V, Giordano F et all. Urea and Minerals Monitoring in Space Missions by Spot Samples of Saliva and Urine. *Aerospace medicine and human performance.* 2019;90(1):43–7. https://doi.org/10.3357/AMHP.5200.2019
50. Пастушкова ЛХ, Валеева ОА, Кононихин АС, Николаев ЕН, Ларина ИМ, Доброхотов ИВ. и др. Изменения белковой композиции мочи человека после продолжительных орбитальных полетов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2013;156(2):201–4.
Pastushkova LK, Valeeva OA, Larina IM, Dobrokhotov IV, Kononikhin AS, Nikolaev EN, et al. *Changes of protein profile of human urine after long-term orbital flights.* 2013;156(2):201–4 (In Russ.).
EDN: OWMSSD

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.А. Иванов, Я.Д. Шанский — концепция, дизайн исследования, сбор информации, работа с литературой, написание текста; К.А. Прусаков — редактирование текста; Ю.А. Беспятых, Д.В. Басманов — концепция, дизайн исследования, редактирование текста, общее руководство.

ОБ АВТОРАХ

Иванов Виктор Андреевич
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4766-1386
Ivanov@rcpcm.org

Шанский Ярослав Дмитриевич, канд. биол. наук
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4672-2474
yar.shansky@rcpcm.org

Прусаков Кирилл Александрович
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7244-5741
kaprusakov@gmail.com

Беспятых Юлия Андреевна, канд. биол. наук
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4408-503X
JuliaBes@rcpcm.org

Басманов Дмитрий Викторович
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6620-7360
dmitry.basmanov@niifhm.ru