

<https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

УДК 613.693



ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛИЗА СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ В КОСМИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

М.О. Сенчилов^{1,2✉}, О.М. Манько², Г.Ю. Васильева²

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

² Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

Введение. Усовершенствование методов дистанционного контроля состояния здоровья космонавтов, а также поиск новых неинвазивных биомаркеров метаболической адаптации к условиям микрогравитации являются приоритетными задачами космической медицины.

Цель. Оценка возможности использования анализа отдельных показателей слезной жидкости в космической медицине.

Обсуждение. Выявлен ряд перспектив применения анализа состава слезы человека для определения биомаркеров различных нарушений организма, происходящих в условиях действия факторов космического полета и при их имитации. Приоритетным методом забора слезной жидкости в условиях космического полета является использование фильтровальной бумаги ввиду относительной атравматичности, простоты метода, более легкой пробоподготовки биообразцов для анализа. Установлено, что в нестимулированной слезной жидкости содержатся белки, обладающие антибактериальной активностью: лизоцим, липокалин и секреторный иммуноглобулин А, причем отмечено выраженное повышение концентрации лизоцима в слезной жидкости относительно до- и послеполетных величин. Описаны изменения концентраций натрийуретического пептида, ангиотензина-II, дофамина и α 2-макроглобулина в условиях истинной и моделируемой микрогравитации. Обнаружен высокий диагностический потенциал определения уровня D-димера в слезной жидкости при воздействии экстремальных факторов космического полета.

Выводы. На основании анализа данных литературы подчеркивается существенный теоретический потенциал применения количественного определения натрийуретического пептида, D-димера и отдельных компонентов дофаминовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем в слезной жидкости для неинвазивной диагностики ассоциированных с факторами космического полета патологических процессов.

Ключевые слова: слезная жидкость; сбор слезной жидкости; метаболизм слезной жидкости; космический полет; микрогравитация

Для цитирования: Сенчилов М.О., Манько О.М., Васильева Г.Ю. Перспективы применения анализа слезной жидкости в космической медицине. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2025;27(2):191–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

Финансирование: работа выполнена в рамках научной темы НИР «Изучение морфофункциональной устойчивости зрительной сенсорной системы при адаптации центральной нервной системы к действию экстремальных факторов среды» FMFR-2024-0034 (1023022700092-0-3.1.4;3.1.9;5.1.1).

Потенциальный конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

✉ Сенчилов Михаил Олегович m.senchilov@gmail.com

Статья поступила: 14.11.2024 **После доработки:** 17.03.2025 **Принята к публикации:** 18.03.2025 **Online first:** 12.05.2025

PROSPECTS OF APPLICATION OF TEAR FLUID ANALYSIS IN AEROSPACE MEDICINE

Mikhail O. Senchilov^{1,2✉}, Olga M. Manko², Galina U. Vasilieva²

¹ Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Institute for Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. The improvement of methods for remote health monitoring of astronauts, as well as the search for new noninvasive biomarkers of metabolic adaptation to microgravity conditions, are priority directions in the field of aerospace medicine.

Objective. To assess the possibility of using individual indicators of tear fluid in aerospace medicine.

Discussion. A number of prospects for the application of human tear biomarkers to determine disorders occurring under the influence of spaceflight factors or during their imitation were identified. The use of filter paper is a priority method for collecting lachrymal fluid in spaceflight conditions due to its relative noninvasiveness and simplicity of sample preparation for assay. It was found that the unstimulated tear fluid contains proteins with an antibacterial activity: lysozyme, lipocalin, and secretory immunoglobulin A. The concentration of lysozyme in the tear fluid shows a marked increase relative to pre- and post-flight values. Changes in the concentration of natriuretic peptide, angiotensin II, dopamine, and α 2-macroglobulin under conditions of real and simulated microgravity are described. A high diagnostic potential of determining the level of D-dimer in tear fluid under the influence of extreme factors of space flight was established.

Conclusions. The conducted literature review emphasizes the significant theoretical potential for the quantitative determination of natriuretic peptide, D-dimer, and individual components of the dopamine and renin-angiotensin-aldosterone systems in tear fluid for noninvasive diagnostics of pathological processes associated with spaceflight factors.

Keywords: tear fluid; tear fluid collection; tear fluid metabolism; spaceflight; microgravity

For citation: Senchilov M.O., Manko O.M., Vasilieva G.U. Prospects of application of tear fluid analysis in aerospace medicine. *Extreme Medicine*. 2025;27(2):191–196. <https://doi.org/10.47183/mes.2025-301>

Funding: the study was carried out within the framework of the scientific research topic “The study of the morpho-functional stability of the visual sensory system during the adaptation of the central nervous system to the action of extreme environmental factors” FMFR-2024-0034 (1023022700092-0-3.1.4;3.1.9;5.1.1).

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

✉ Senchilov O. Mikhail m.senchilov@gmail.com

Received: 14 Nov. 2024 **Revised:** 17 Mar. 2025 **Accepted:** 18 Mar. 2025 **Online first:** 12 May 2025

ВВЕДЕНИЕ

Пребывание человека в космосе сопряжено с многочисленными медико-биологическими рисками. С началом пилотируемых космических полетов у космонавтов были обнаружены значительные адаптационные сдвиги водно-солевого обмена, обусловленные изменениями показателей сердечно-сосудистой системы и нейрогормональной регуляции. В основе развития данных сдвигов, как было показано, лежит волюморегулирующий рефлекс, проявляющийся клинически незначимыми изменениями концентраций осмотически активных веществ в крови. Вместе с тем выявлена тесная корреляция между первоначальной вестибуловегетативной устойчивостью космонавтов и спецификой их нейрогормональных изменений при воздействии факторов космического полета [1].

Начальный период действия невесомости вследствие перераспределения крови в краниальном направлении сопряжен со скачками в центральной и почечной гемодинамике и характеризуется снижением секреции гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и антидиуретического гормона при формировании нового водно-электролитного гомеостаза с отрицательным балансом натрия и кальция [2]. Наблюдаемые гипогидратация и гиповолемия организма, ассоциированные с первичными адаптационными гормональными механизмами, способствуют повышению продукции волюмо- и осморегулирующих гормонов [3]. Указанные реакции могут приводить к развитию патологических изменений сердечно-сосудистой системы и системы гемостаза, повышать риск возникновения уролитиаза, вызывать деминерализацию костной ткани [1].

Мониторинг процесса метаболической адаптации космонавтов к микрогравитации является важнейшим аспектом реализации космических миссий. Для высокоточного контроля за физиологическими показателями применяются различные методы, направленные на исследование молекулярных биомаркеров состояния организма космонавтов. Повышение эффективности анализа основных функциональных систем организма космонавтов остается комплексной проблемой, связанной как с модернизацией современных диагностических процедур, так и с минимизацией ошибок и облегчением интерпретации полученных данных. В условиях космического полета важнейшим фактором является выбор наиболее неинвазивного для забора биоматериала, обладающего применимым для дальнейшей оценки качественным и количественным составом.

Слезная жидкость (СЖ) представляет собой одну из наиболее доступных биологических жидкостей для анализа, характеризующихся неинвазивностью забора пробы и широкой изученностью состава, компонентно эквивалентного плазме крови [4–6]. Слезопродукция регулируется автономной нервной системой, что позволяет железам быстро адаптироваться к изменяющимся условиям окружающей среды и нарушениям гомеостаза при развитии патологических процессов [7].

Цель исследования — оценка возможности использования анализа отдельных показателей слезной жидкости в космической медицине.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск, системный анализ и обзор научной литературы выполнен в электронных библиографических базах данных на русском (eLibrary, CyberLeninka) и английском

(Web of Science, Scopus, PubMed) языках. Поисковые запросы включали ключевые слова: слезная жидкость, сбор слезной жидкости, метаболизм слезной жидкости, водно-солевой метаболизм, гомеостаз, осморегуляция, клубочковая фильтрация, гормональная регуляция, неспецифические факторы защиты, белки острой фазы, система гемостаза, дофаминовая система, биомаркеры, гипокинезия, иммерсия, космический полет, микрогравитация (tear fluid, tear fluid collection, tear fluid metabolism; water-salt metabolism, homeostasis, osmoregulation, glomerular filtration, hormonal regulation, nonspecific protective factors, acute phase proteins, hemostasis system, dopamine system, biomarkers, hypokinesia, immersion, space flight, microgravity). Глубина поиска составила 10 лет. Критериями включения были наличие структурированной информации о методах забора слезной жидкости, прогностических и диагностических биомаркерах адаптации организма к условиям космического полета и при его имитации, качественных и количественных методах их определения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Методы забора слезной жидкости

Метод забора СЖ может влиять на ее состав. На сегодняшний день взятие слезы для биохимического анализа осуществляется двумя методами: микрокапилляром с минимальным раздражением конъюнктивы и путем абсорбции с помощью поглощающего материала (фильтровальная бумага, поливинилацетатные губки) [8].

Отбор биообразцов микрокапиллярными пробирками без прикосновения к глазу обеспечивает оптимальную для дальнейших исследований, нестимулированную СЖ с минимальным сопутствующим компонентом [9]. Однако ввиду высокого риска механической травмы данный способ требует участия специально подготовленного персонала, что ограничивает его применение в рутинной практике [4].

Преимуществом использования фильтровальной бумаги при сборе СЖ является относительная атравматичность, простота метода, более легкая пробоподготовка [10]. Кроме того, немаловажным критерием выбора является применимость указанного метода при дефицитах водного компонента слезной пленки, наблюдаемого в условиях микрогравитации [11, 12].

Антибактериальные белки и натрийуретические пептиды

В нестимулированной СЖ определяется около 20 г/л белков, основную часть из которых по массе составляют белки, обладающие антибактериальной активностью: лизоцим, липокалин и секреторный иммуноглобулин А [7, 13]. Лизоцим, будучи ведущим фактором неспецифической защиты СЖ, количественно преобладает над другими биологическими компонентами [14]. Так, по данным N.H. Agha et al., у членов экипажа Международной космической станции (МКС) во время космического полета отмечали выраженное повышение концентрации лизоцима относительно до- и послеполетных величин [15].

Натрийуретические пептиды (НУП) — группа белков малой молекулярной массы, основным источником которых в физиологических условиях является ткань предсердий [16]. В настоящее время идентифицировано 3 типа НУП и продуктов их органического протеолиза,

используемых в клинко-диагностической практике: предсердные натрийуретические пептиды (ANP), мозговые натрийуретические пептиды (BNP), натрийуретические пептиды типа C (CNP) [17]. Последние представляют собой местный регулирующий фактор сосудов и костей и не секретируются в кровь [18]. Основной физиологический эффект НУП — снижение нагрузки на миокард от гемодинамических факторов [19]. В ответ на повышение давления на сердечную стенку НУП вызывают перераспределение жидкости во внесосудистый сектор на уровне капиллярного русла, венодилатацию и стимуляцию натрийуреза за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации и депрессии РААС [18, 20].

В начальный период действия невесомости и в условиях моделируемой микрогравитации отмечалось максимальное повышение уровня НУП в плазме крови при одновременном снижении симпатического влияния [21, 22].

Д.Ю. Соснин и соавт. исследовали содержание в СЖ N-терминального отрезка предшественника BNP (NT-proBNP), секретируемого в эквиволярном BNP соотношении и более стабильного при высвобождении. Показана высокая корреляция между концентрацией NT-proBNP в сыворотке крови и в слезе как в норме, так и при развитии офтальмопатологии [23, 24].

Компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Важную роль в адаптации водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета играет состояние РААС, значительно влияющей на осморегулирующую функцию почек [25]. Основным эффектором РААС является олигопептидный гормон ангиотензин-II (AT2) [26]. AT2 обладает вазоконстриктивными свойствами, стимулирует выработку альдостерона и антидиуретического гормона, повышая реабсорбцию натрия и способствуя развитию гиперволемии [27].

В ходе экспериментов с «сухой» иммерсией было выявлено достоверное снижение активности ренина плазмы и концентрации AT2 в сыворотке крови [28, 29].

В конце прошлого века в зрительной системе человека была обнаружена локальная система ренин-ангиотензин с компонентами (проренин, ренин, ангиотензин-превращающий фермент, AT2) в концентрациях, превышающих таковые в плазме крови [30].

В настоящее время получены убедительные данные о диагностической значимости определения AT2 при диабетической ретинопатии (ДР). Так, по данным авторов, у пациентов с ДР в слезе было зарегистрировано существенное повышение концентрации AT2 в тесной корреляции с аналогичным показателем в сыворотке крови [31].

Компоненты дофаминовой системы

Описаны также негативные воздействия микрогравитации на дофаминовую систему мозга. Наблюдалось снижение экспрессии фермента синтеза дофамина тирозингидроксилазы в черной субстанции и снижение в гипоталамусе экспрессии рецептора дофамина 1-го подтипа [32]. Указанные изменения могут лежать в основе двигательных нарушений, дискинезии и паркинсоноподобных состояний во время и после космического полета, что было показано в исследованиях в рамках программы «Бион-М1» [33, 34].

Участие дофаминергических нейронов в регуляции слезопродукции обуславливает более высокое

в сравнении с плазмой крови содержание дофамина и его метаболитов в СЖ [35]. Sharma et al. отметили более чем трехкратное превышение уровня дофамина в слезе над его уровнем в плазме крови, свидетельствующее о высоком диагностическом потенциале СЖ как неинвазивного источника биомаркеров болезни Паркинсона (БП) и состояний, сопровождающихся снижением экспрессии генов дофаминовой системы [36].

Белки острой фазы

Начальный этап адаптации организма к микрогравитации, помимо вышесказанного, сопровождается повышением гуморальных факторов воспаления и изменением профиля гепатоцитарного синтеза белков острой фазы (БОФ), индуцируемого воспалительными цитокинами (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α) посредством взаимодействия с печеночными клетками [37, 38].

В эксперименте с 7-суточной «сухой» иммерсией была продемонстрирована соответствующая острой фазе ответа динамика БОФ в плазме крови. На вторые сутки пребывания в условиях моделируемой микрогравитации наблюдались статистически значимые изменения в уровнях гаптоглобина, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина плазмы крови [39, 40].

α 2-макроглобулин — белок острой фазы, ингибитор протеолитических ферментов с широким спектром действия. При развитии воспалительных реакций он уменьшает повреждение структурных белков высвобождаемыми из лейкоцитов протеазами [41].

В течение ряда лет неоднократно проводились исследования диагностической значимости определения активности α 2-макроглобулина в СЖ при офтальмологических и системных патологиях [42].

Обнаружено, что у пациентов с ранней стадией БП и при моделировании преклинической стадии паркинсонизма у мышей активность α 2-макроглобулина в СЖ существенно превышала клиническую норму. Кроме того, показана высокая специфичность активности α 2-макроглобулина (> 85%) [43], из чего можно сделать предположение о высокой перспективности изучения данного белка в качестве биомаркера отдельных нейродегенеративных заболеваний и состояний острого периода адаптации организма к условиям космического полета и при его имитации.

Компоненты системы гемостаза

Состояния, сопровождающиеся сдвигами в системе гемостаза и коагуляционного баланса, также влияют на состав СЖ. В остром периоде адаптации организма к микрогравитации, как было указано выше, наблюдаются сдвиги гемодинамики, приводящие, в свою очередь, к изменению реологических свойств крови [2, 44]. Данные изменения наряду с гиподинамией, вероятно, могут индуцировать застойные явления в брюшной полости, повышающие риск развития тромбофилии у космонавтов [45]. Ярким примером служит случай окклюзионного тромбоза у члена экипажа МКС в ходе недавнего орбитального космического полета [46].

Определение D-димера (ДД), представляющего собой продукт протеолитической деградации фибрина, на сегодняшний день является широко распространенным тестом для оценки активности процессов фибринообразования

и фибринолиза [47]. В ряде работ описаны достоверные изменения уровня ДД плазмы крови в период адаптации к гравитационной разгрузке, с тенденцией к увеличению у лиц с признаками повреждения эндотелия сосудов [48, 49].

Слезная жидкость в своем составе содержит компоненты системы гемостаза. Так, А.Л. Мухой и соавт. продемонстрирована высокая диагностическая информативность в слезе уровней антитромбина III и плазминогена при сахарном диабете с осложненным течением и гипертоническом ангиосклерозе [50].

По результатам немногочисленных работ, посвященных определению уровня ДД в СЖ, выявлено статистически значимое повышение концентрации ДД у пациентов с окклюзией вен сетчатки по сравнению с контрольной группой при незначительных изменениях в плазме крови [51].

Риск развития окклюзионных поражений сетчатки в условиях реальной микрогравитации, вероятно, обусловлен высоким содержанием нейротоксина гомоцистеина в плазме крови, зарегистрированным у космонавтов с офтальмопатологией до и во время космического полета [52].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о необходимости дальнейшего исследования диагностического потенциала ДД в слезе.

Адаптационная перестройка водно-электролитного баланса, фиксируемая на ранней стадии воздействия невесомости, может отражаться на минеральном составе СЖ. Базальная слеза характеризуется большими по сравнению с сывороткой крови концентрациями ионов калия и натрия, обеспечивающими метаболические процессы на уровне глазной поверхности посредством Na, K-АТФазы слезных желез [53]. Возрастание уровня ионов кальция в СЖ определяется при бактериальных инфекциях, циститах и синдроме сухого глаза [54, 55].

Фармакологические исследования

Актуальным аспектом медико-биологического обеспечения пилотируемых космических полетов остается комплектование бортовых аптек с учетом потенциального изменения фармакологических свойств отдельных лекарственных препаратов под постоянным воздействием

экстремальных факторов на организм космонавтов. Фармакокинетические исследования противорвотных, противовоспалительных и антибактериальных средств во время полета демонстрировали достоверное уменьшение показателей биодоступности активных веществ относительно аналогичных значений на Земле [56]. К настоящему моменту ретроспективный анализ ограничен неоднородностью проводимых экспериментов [57].

Несмотря на трудно корректируемую проницаемость гематоофтальмического барьера, установлена корреляционная взаимосвязь между концентрациями нормотимиков, макролидных и бета-лактамовых антибиотиков в плазме крови и СЖ [58, 59]. Расширение представления о закономерностях поступления лекарственных препаратов и их метаболитов в слезу является перспективной задачей, решение которой позволит оптимизировать и стандартизовать методы изучения фармакокинетических и фармакодинамических свойств различных соединений для более эффективного формирования медицинских укладок на борту космических аппаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании приведенных данных можно сделать предварительный вывод о высоком диагностическом и прогностическом потенциале анализа СЖ при широком спектре патологий и нарушений, регистрируемых при действии на организм космонавтов факторов космического полета. Отличающееся своей неинвазивностью и нетрудоемкостью при выполнении в надлежащих условиях исследование состава слезы представляется перспективным методом мониторинга состояния функциональных систем, а также контроля коррекции отклонений физиологических параметров, индуцируемых во время космических миссий. Важнейшим аспектом для практического применения является поиск специфичных изменений компонентов СЖ, которые могут представлять собой чувствительные биомаркеры адаптации организма к микрогравитации и в последующем к другим экстремальным факторам космического пространства, успешное преодоление которых послужит катализатором для осуществления межпланетных экспедиций.

Литература / References

1. Газенко ОГ, Григорьев АИ, Наточин ЮВ. Водно-солевой гомеостаз и космический полет. М.: Изд-во АН СССР; 1986. Gazenko OG, Grigoriev AI, Natochin UV. Water-salt homeostasis and space flight. Moscow: AN SSSR Publ.; 1986 (In Russ.).
2. Носков ВБ. Адаптация водно-электролитного метаболизма к условиям космического полета и при его имитации. *Физиология человека*. 2013;39(5):119. Noskov VB. Adaptation of water-electrolyte metabolism to the conditions of space flight and during its simulation. *Human physiology*. 2013;39(5):119 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/s0131164613050111>
3. Поляков ВВ, Носков ВБ. Метаболические исследования в 438-суточном космическом полете. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2005;39(3):9–13. Poljakov VV, Noskov VB. Metabolic investigations in the 438-day space flight. *Aerospace and environmental medicine*. 2005;39(3):9–13 (In Russ.). EDN: [NYGEO](https://doi.org/10.1002/mas.21691) <https://doi.org/10.1002/mas.21691>
4. Ponzini E, Santambrogio C, De Palma A, Mauri P, Tavazzi S, Grandori R. Mass spectrometry-based tear proteomics for noninvasive biomarker discovery. *Mass Spectrometry Reviews*. 2022;41(5):842–60. <https://doi.org/10.1002/mas.21691>
5. Jones G, Altman J, Ahmed S, Lee T, Zhi W, Sharma S, Sharma A. Unraveling the Intraday Variations in the Tear Fluid Proteome. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2024;65(3):2. <https://doi.org/10.1167/iov.65.3.2>
6. Чеснокова НБ, Павленко ТА, Безнос ОВ, Нодель МР. Слезная жидкость как источник биомаркеров нейродегенеративных процессов в центральной нервной системе. *Российский неврологический журнал*. 2023; 28(5):5–13. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Beznos OV, Nodel MR. Lacrimal fluid as a source of biomarkers of neurodegenerative processes in the central nervous system. *Russian neurological journal*. 2023; 28(5):5–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-5-13>
7. Сомов ЕЕ, Бржеский ВВ. Слез (физиология, методы исследования, клиника). СПб.: Наука, 1994. 156 с. Somov EE, Brzheskij VV. Tear (physiology, research methods, clinic). Saint-Peterburg: Nauka Publ.. 1994. 156 p. (In Russ.).
8. Pieczynski J, Szulc U, Harazna J, Szulc A, Kiewisz J. Tear fluid collection methods: Review of current techniques. *European Journal of Ophthalmology*. 2021;31(5):2245–51. <https://doi.org/10.1177/1120672121998922>
9. Van Haeringen N. Clinical biochemistry of tears. *Survey of ophthalmology*. 1981;26(2):84–96. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(81\)90145-4](https://doi.org/10.1016/0039-6257(81)90145-4)
10. Qin W, Zhao C, Zhang L, Wang T, Gao Y. A Dry Method for Preserving Tear Protein Samples. *Biopreserv Biobank*. 2017;15(5):417–21. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.06.042>

11. Barmada A, Shippy A. Quantifying Sample Collection and Processing Impacts on Fiber-Based Tear Fluid Chemical Analysis. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(10):23. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.10.23>
12. Suh A, Ong J, Waisberg E, Lee A. Neurostimulation as a technology countermeasure for dry eye syndrome in astronauts. *Life Sciences in Space Research*. 2024;42:37–9. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2024.04.003>
13. Lepine M, Zambito O, Sleno L. Targeted Workflow Investigating Variations in the Tear Proteome by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *ACS omega*. 2023;8(34):31168–77. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03186>
14. Shannon A, Adelman S, Hisey E, Potnis S, Rozo V, Yung M, Li J, Murphy C, Thomas S, Leonard B. Antimicrobial Peptide Expression at the Ocular Surface and Their Therapeutic Use in the Treatment of Microbial Keratitis. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:857735. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.857735>
15. Agha N, Baker F, Kunz H, Spielmann G, Mylabathula P, Rooney B, et al. Salivary antimicrobial proteins and stress biomarkers are elevated during a 6-month mission to the International Space Station. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(2):264–75. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00560.2019>
16. Козлов ИА, Харламова ИЕ. Натрийуретические пептиды: биохимия, физиология, клиническое значение. *Общая реаниматология*. 2009;5(1):89–97. Kozlov IA, Harlamova IE. Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, clinical significance. *General reanimatology*. 2009;5(1):89–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2009-1-89>
17. Коростышевская ИМ, Максимов ВФ. Где и когда в сердце секретируются натрийуретические пептиды. *Онтогенез*. 2012;43(3):217. Korostyshevskaja IM, Maksimov VF. Where and when natriuretic peptides are secreted in the heart. *Ontogenesis*. 2012;43(3):217 (In Russ.). EDN: [OXXYNR](https://doi.org/10.1590/0004-27302006000200006)
18. Maack T. The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2006;50:198–207. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000200006>
19. Levin E, Samad M, Malempati S, Restini C. Natriuretic Peptides as Biomarkers: Narrative Review and Considerations in Cardiovascular and Respiratory Dysfunctions. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 2023;96(1):137–49. <https://doi.org/10.59249/NCST6937>
20. Vesely D. Natriuretic peptides and acute renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2003;285(2):167–77. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00259.2002>
21. Fortney S. Development of lower body negative pressure as a countermeasure for orthostatic intolerance. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;31(10):888–92. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03644.x>
22. Kvetnansky R, Noskov V, Blazicek P, Macho L, Grigoriev A, Goldstein D, Kopin I. New approaches to evaluate sympathoadrenal system activity in experiments on Earth and in space. *Acta Astronautica*. 1994;34:243–54. [https://doi.org/10.1016/0094-5765\(94\)90261-5](https://doi.org/10.1016/0094-5765(94)90261-5)
23. Соснин ДЮ, Гаврилова ТВ, Ларин АЭ, Ненашева ОЮ, Кривцов АВ, Черешнева МВ. Концентрация мозгового натрийуретического пептида в слезе и сыворотке крови. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(12):719–24. Sosnin DU, Gavrilova TV, Larin AE, Nenasheva OU, Krivcov AV, Cheresheva MV. The concentration of the cerebral natriuretic peptide in the tear and blood serum. *Clinical laboratory diagnostics*. 2017;62(12):719–24 (In Russ.). EDN: [YMRWRX](https://doi.org/10.3390/jms23105680)
24. Omran F, Kyrou I, Osman F, Lim V, Randeva H, Chatha K. Cardiovascular Biomarkers: Lessons of the Past and Prospects for the Future. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(10):5680. <https://doi.org/10.3390/jms23105680>
25. Григорьев АИ, Ларина ИМ. Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии. *Нефрология*. 2001;5(3):7–18. Grigoriev AI, Larina IM. Water-salt metabolism and kidney function in humans with prolonged hypokinesia. *Nephrology*. 2001;5(3):7–18 (In Russ.). EDN: [XUQRTE](https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346)
26. Li X, Fu Y, Tong X, Zhang Y, Shan Y, Xu Y, et al. RAAS in diabetic retinopathy: mechanisms and therapies. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2024;68:e230292. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0292>
27. Пастушкова ЛХ, Доброхотов ИВ, Веселова ОМ, Тийс ИС, Кононихин АС, Новоселова АМ и др. Идентификация белков сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц в «сухой» иммерсии посредством изучения протеомного профиля мочи. *Физиология человека*. 2014;40(3):109. Pastushkova LH, Dobrohotov IV, Veselova OM, Tijs IS, Kononihin AS, Novoselova AM, et al. Identification of proteins of the cardiovascular system in healthy individuals in «dry» immersion by studying the proteomic profile of urine. *Human physiology*. 2014;40(3):109 (In Russ.). <https://doi.org/10.7868/S0131164614030126>
28. Pakharukova NA, Pastushkova LKh, Larina IM, Grigoriev AI. Changes of human serum proteome profile during 7-day «dry» immersion. *Acta Astronautica*. 2011;68(9–10):1523–28. <https://doi.org/10.1016/j.actaastro.2009.10.014>
29. Ларина ИМ, Попова ИА, Михайлов ВМ, Буравкова ЛБ. Гормональные механизмы обеспечения мышечной работы во время длительной антиортостатической гипокинезии. *Физиология человека*. 1999;25(3):117–24. Larina IM, Popova IA, Mihajlov VM, Buravkova LB. Hormonal mechanisms for ensuring muscle function during prolonged antiorthostatic hypokinesia. *Human physiology*. 1999;25(3):117–24 (In Russ.).
30. Choudhary R, Kapoor M, Singh A, Bodakhe S. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *Journal of current ophthalmology*. 2017;29(1):7–16. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.09.009>
31. Нероев ВВ, Чеснокова НБ, Охочимская ТД, Павленко ТА., Безнос ОВ, Фадеева ВА и др. Определение ангиотензина II в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;22(3):32–6. Neroev VV, Chesnokova NB, Ohocimskaja TD, Pavlenko TA, Beznos O V, Fadeeva VA, et al. Determination of angiotensin II in lacrimal fluid and blood serum in patients with diabetic retinopathy. *Tauride medical biological bulletin*. 2019;22(3):32–6 (In Russ.). EDN: [UGELFP](https://doi.org/10.1007/s40139-018-0173-y)
32. Reschke M, Clement G. Vestibular and sensorimotor dysfunction during space flight. *Current Pathobiology Reports*. 2018;6:177–83. <https://doi.org/10.1007/s40139-018-0173-y>
33. Seidler R, Mao X, Tays G, Wang T, Eulenburg P. Effects of space-flight on the brain. *The Lancet Neurology*. 2024; 23(8):826–35. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00224-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00224-2)
34. Цыбко АС, Ильчибаева ТВ, Попова НК. Влияние космического полета на экспрессию генов в головном мозге экспериментальных животных. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2016;20(2):172–9. Cybko AS, Ilchibaeva TV, Popova NK. The effect of space flight on gene expression in the brains of experimental animals. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2016;20(2):172–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/VJ16.134>
35. Ji W, Kang H, Song S, Jun W, Han K, Kim T, et al. The Dopaminergic Neuronal System Regulates the Inflammatory Status of Mouse Lacrimal Glands in Dry Eye Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(4):14. <https://doi.org/10.1167/iov.62.4.14>
36. Sharma N, Acharya S, Nair A, Matalia J, Shetty R, Ghosh A. Dopamine levels in human tear fluid. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2019;67(1):38–41. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_568_18
37. Larina O, Bekker A. Study of individual patterns of blood protein control during simulation of microgravity effects on humans. *Human Physiology*. 2012;38(7):753–6. <https://doi.org/10.1134/S0362119712070110>
38. Mantovani A, Garlanda C. Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(5):439–52. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2206346>
39. Ларина ОН, Беккер АМ. Влияние условий сухой иммерсии на содержание в крови человека глобулиновых белков острой фазы. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;6:29–31. Larina ON, Bekker AM. The effect of dry immersion conditions on the content of acute phase globulin proteins in human blood. *Bulletin of rehabilitation medicine*. 2008;6:29–31 (In Russ.). EDN: [MUOEGN](https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.09.009)

40. Ларина ОН, Беккер АМ, Тюрмин-Кузьмин АЮ. Ответ острой фазы в экспериментах с моделированием воздействия невесомости. *Интегративная физиология*. 2023;4(2):187. Larina ON, Bekker AM, Tjurmin-Kuzmin AU. The acute phase response in experiments with modeling the effects of weightlessness. *Integrative physiology*. 2023;4(2):187 (In Russ.). <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197>
41. Zhang Y, Wei X, Browning S, Scuderi G, Hanna L, Wei L. Targeted designed variants of alpha-2-macroglobulin (A2M) attenuate cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Research and Therapy*. 2017;19:1–11. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1363-4>
42. Sathe S, Sakata M, Beaton A, Sack R. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Current eye research*. 1998;17(4):348–62. <https://doi.org/10.1080/02713689808951215>
43. Bogdanov V, Kim A, Nodel M, Pavlenko T, Pavlova E, Blokhin V, et al. A Pilot Study of Changes in the Level of Catecholamines and the Activity of α -2-Macroglobulin in the Tear Fluid of Patients with Parkinsons Disease and Parkinsonian Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4736. <https://doi.org/10.3390/ijms22094736>
44. Иванов АП, Гончаров ИБ, Репенкова ЛГ. Изменения реологических показателей крови и гемодинамики в условиях 14-суточной антиортостатической гипокинезии. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1990;24(4):30. Ivanov AP, Goncharov IB, Repenkova LG. Changes in rheological parameters of blood and hemodynamics under conditions of 14-day antiorthostatic hypokinesia. *Space biology and aerospace medicine*. 1990;24(4):30 (In Russ.).
45. Атьков ОЮ, Бедненко АС. Гипокинезия, невесомость: клинические и физиологические аспекты. М.: Наука, 1989. 304 с. Atkov OU, Bednenko AS. Hypokinesia, weightlessness: clinical and physiological aspects. Moscow: Nauka Publ., 1989. 304 p. (In Russ.).
46. Marshall-Goebel K, Laurie S, Alferova I, Arbeille P, Aunon-Chancellor S, Ebert D, et al. Assessment of Jugular Venous Blood Flow Stasis and Thrombosis During Spaceflight. *JAMA Network Open*. 2019;2:e1915011. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.15011>
47. Tayal D, Jain P, Goswami B. D-dimer – a multifaceted molecule. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. 2024;45(2):75–84. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0093>
48. Найдич ВИ. Основные результаты научных исследований в области радиобиологии за 2018 год. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2019;59(4):431–46. Najdich VI. The main results of scientific research in the field of radiobiology in 2018. *Radiation biology. Radioecology*. 2019;59(4):431–46 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S086980311904009X>
49. Кузичкин ДС, Маркин АА, Журавлева ОА, Кривичина ЗА, Вострикова ЛВ, Заболотская ИВ и др. Влияние суммарной продолжительности и количества совершенных космических полетов на систему плазменного гемостаза человека. *Физиология человека*. 2019;45(6):133–6. Kuzichkin DS, Markin AA, Zhuravleva OA, Krivichina ZA, Vostrikova LV, Zabolotskaja IV, et al. The effect of the total duration and number of completed space flights on the human plasma hemostasis system. *Human physiology*. 2019;45(6):133–6 (In Russ.). <https://doi.org/10.1134/S0131164619050072>
50. Муха АЛ, Маркова ОА. О клиническом значении определения некоторых гемостатических показателей в слезной жидкости больных с сосудистыми заболеваниями сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 1994;1:19–20. Muha AL, Markova OA. On the clinical significance of determining some hemostatic parameters in the lacrimal fluid of patients with retinal vascular diseases. *Bulletin of Ophthalmology*. 1994;1:19–20 (In Russ.).
51. Мошетова ЛК, Косырев АБ, Цихончук ТВ, Яровая ГА, Туркина КИ, Нешкова ЕА. Оценка региональной фибринолитической активности слезной жидкости путем определения уровня D-димера у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Офтальмологические ведомости*. 2016;9(4):18–29. Moshetova LK, Kosyrev AB, Cihonchuk TV, Jarovaja GA, Turkina KI, Neshkova EA. Assessment of regional fibrinolytic activity of lacrimal fluid by determining the level of D-dimer in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmological reports*. 2016;9(4):18–29 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV9418-29>
52. Ong J, Tarver W, Brunstetter T, Mader T, Gibson C, Mason S, Lee A. Spaceflight associated neuro-ocular syndrome: proposed pathogenesis, terrestrial analogues, and emerging countermeasures. *British Journal of Ophthalmology*. 2023;107(7):895–900. <https://doi.org/10.1136/bjo-2022-322892>
53. Willcox M, Argueso P, Georgiev G, Holopainen J, Laurie G, Millar T, et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *The ocular surface*. 2017;15(3):366–403. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006>
54. Botelho S, Goldstein A, Rosenlund M. Tear sodium, potassium, chloride, and calcium at various flow rates: children with cystic fibrosis and unaffected siblings with and without corneal staining. *The Journal of Pediatrics*. 1973;83(4):601–6. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(73\)80221-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(73)80221-5)
55. Stern M, Gao J, Siemasko K, Beuerman R, Pflugfelder S. The role of the lacrimal functional unit in the pathophysiology of dry eye. *Experimental eye research*. 2004;78(3):409–6. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2003.09.003>
56. Eyal S. How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2020;16(5):353–6. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746763>
57. Seoane-Viano I, Ong J, Basit A, Goyanes A. To infinity and beyond: Strategies for fabricating medicines in outer space. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;4:100121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100121>
58. Ponzini E. Tear biomarkers. *Advances in Clinical Chemistry*. 2024;120:69–115. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2024.03.002>
59. Loescher M, Seiz C, Hurst J, Schnichels S. Topical drug delivery to the posterior segment of the eye. *Pharmaceutics*. 2022;14(1):134. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010134>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: М.О. Сенчилов — разработка концепции статьи, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста; Г.Ю. Васильева — анализ литературных источников, редактирование рукописи; О.М. Манько — сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи, окончательное одобрение рукописи.

ОБ АВТОРАХ

Сенчилов Михаил Олегович

<https://orcid.org/0000-0001-9364-6369>
m.senchilov@gmail.com

Манько Ольга Михайловна, д-р мед. наук

<https://orcid.org/0000-0002-0048-0425>
olgamanko@list.ru

Васильева Галина Юрьевна, канд. мед. наук

<https://orcid.org/0000-0003-0879-889X>
galvassilieva@mail.ru