

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КОСМОНАВТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ МИКРОГРАВИТАЦИИ

К. В. Латарцев^{1,2}✉, П. Н. Демина¹, В. А. Яшина^{1,2}, Р. Р. Каспранский¹

¹ Федеральный научно-клинический центр космической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

² Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Во время космического полета космонавты вынуждены приспосабливаться к новым специфическим условиям окружающей среды. Это приводит к накоплению изменений в организме, которые в конечном счете могут вызывать нежелательные последствия, способные оказывать негативное влияние на успех проводимой миссии. В обзоре рассмотрены публикации, посвященные функциональным и структурным изменениям головного мозга, происходящим во время космического полета. Основным фактором, вызывающим описываемые изменения, считается микрогравитация, приводящая к перераспределению жидкости в организме, а также обуславливающая адаптационные нейронные перестройки на микроструктурном уровне. Помимо этого, затрагиваются и другие факторы космического полета, способные оказывать влияние на головной мозг. Рассмотрены также публикации, на основе которых можно выдвигать предположения о конкретных причинах наблюдаемых морфофункциональных перестроек в головном мозге космонавтов.

Ключевые слова: микрогравитация, головной мозг, нейропластичность, функциональная связность, микроструктурные изменения, соматосенсорная адаптация, перераспределение жидкости

Финансирование: обзор выполнен за счет средств, предоставленных для выполнения государственного задания «Структурные и функциональные изменения головного мозга человека и их влияние на операторскую деятельность на различных сроках адаптации к условиям моделированной микрогравитации» (шифр «Церебрум-А»).

Вклад авторов: К. В. Латарцев — анализ источников, написание текста, редактирование; П. Н. Демина — поиск источников, анализ источников; В. А. Яшина — поиск источников, анализ источников; Р. Р. Каспранский — разработка концепции, поиск источников, редактирование рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Константин Владимирович Латарцев
ул. Щукинская, д. 5, ст. 2, г. Москва, 123182, Россия; k.latartsev@gmail.com

Статья получена: 19.01.2024 **Статья принята к печати:** 07.02.2024 **Опубликована онлайн:** 03.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.008

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES IN THE BRAIN OF COSMONAUTS UNDER THE INFLUENCE OF MICROGRAVITY

Latartsev KV^{1,2}✉, Demina PN¹, Yashina VA^{1,2}, Kaspranskiy RR¹

¹ Federal Research and Clinical Center of Space Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

During a space flight, cosmonauts have to adapt to new unique environmental conditions. As a result, they accumulate changes to their bodily systems that can eventually cause undesirable consequences potentially detrimental to the success of the mission. The review examines research papers investigating functional and structural changes occurring in the brain in the context of a spaceflight. Microgravity is believed to be the main factor behind the said changes: it causes redistribution of fluid in the body and conditions adaptive neural rearrangements at the microstructural level. Other elements peculiar to a spaceflight that can have this or that effect on the brain are also considered. In addition, this review scopes publications that allow assumptions about the specific causes of the registered morphofunctional alterations in the brain of cosmonauts.

Keywords: microgravity, brain, neuroplasticity, functional connectivity, microstructural changes, somatosensory adaptation, fluid redistribution

Funding: the review was supported financially under the State Task "Structural and functional changes in the human brain and their effect on operator actions at different timepoints of the term of adaptation to simulated microgravity" (code "Cerebrum A").

Author contribution: Latartsev KV — analysis of source materials, article authoring and editing; Demina PN — search for source materials, analysis thereof; Yashina VA — search for source materials, analysis thereof; Kaspransky RR — study conceptualization, search for source materials, manuscript editing.

✉ **Correspondence should be addressed:** Konstantin V. Latartsev
Shchukinskaya, 5, st. 2, Moscow, 123182, Russia; k.latartsev@gmail.com

Received: 19.01.2024 **Accepted:** 07.02.2024 **Published online:** 03.06.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.008

Во время космического полета головной мозг, как и другие органы и ткани (например, мышцы и кости), подвергается структурным и функциональным перестройкам в результате действия факторов космического полета [1]. На сегодняшний день известно, что микрогравитация, длительная изоляция, радиация, нарушение сна и циркадианных ритмов влияют на психофизиологию человека, нарушая функционирование различных отделов мозга [2–4]. Микрогравитацией называется состояние, при котором ускорение, вызванное гравитацией ближайшего космического объекта, крайне мало, при этом физические объекты кажутся невесомыми. Микрогравитация

подразумевает наличие устойчивого фонового ускорения порядка $1 \times 10^{-6} g$. К настоящему времени накоплено большое количество информации, полученной в ходе исследований влияния условий микрогравитации на физиологию головного мозга. Описывают как структурные, так и функциональные изменения, происходящие в головном мозге при воздействии данного фактора космического полета: нарушение вестибулярной функции, нейропластическая адаптация, а также перераспределение жидкости в организме, которая смещается в верхнюю часть тела, что приводит к увеличению внутричерепного давления (ВЧД) и многим сопутствующим эффектам.

Изменения в работе головного мозга, возникающие в результате адаптации к условиям космического полета, могут стать проблемой при экспедициях в дальний космос, поэтому изучение вопроса влияния микрогравитации как неотъемлемого явления и одного из основных компонентов космических полетов на головной мозг — это важная задача.

Влияние микрогравитации на объемные характеристики структур мозга

Перераспределение жидкости в организме космонавта — одна из основных проблем, возникающих во время космического полета. В условиях земной гравитации гидростатическое давление жидкости в организме человека распределено по градиенту и увеличивается в направлении от головы к нижним конечностям. При попадании в условия микрогравитации данный градиент пропадает, в результате более слабые силы, такие как поверхностное натяжение, становятся доминирующими и управляют поведением жидкости, обеспечивая ее перераспределение. Сосудистая сеть верхней части тела, спинномозговые оболочки, интерстициальные ткани и, возможно, лимфатическая система становятся, вероятно, хранилищами большей части перераспределенной жидкости [5]. Данный эффект приводит к различным изменениям, в том числе в центральной нервной системе. Так, было зафиксировано сужение ликворных пространств в областях центральной и шпорной борозды и смещение мозга вверх в пределах свода черепа [6]. В то же время сообщали о послеполюетном расширении ликворных пространств вдоль вентральной поверхности мозга и желудочков, уменьшении объема серого вещества, которое наблюдали в орбитофронтальной и височной коре головного мозга без изменений в общем объеме серого и белого веществ [7, 8], а также увеличении объема свободной воды в лобной, височной и затылочной долях после космического полета [9]. Более того, было выяснено, что длительный космический полет (ДКП) приводит к увеличению динамики спинномозговой жидкости (СМЖ) в области водопровода мозга, а также суммарному расширению мозга в целом и увеличению объемов СМЖ. Было показано, что ДКП сопровождаются прогрессирующим повышением среднего и пульсового ВЧД, вызванным, в свою очередь, увеличением суммарных объемов мозга и спинномозговой жидкости в черепе. Сообщали также о приросте объема белого вещества и деформации гипофиза у 6 из 11 членов экипажа после ДКП [10]. В одном из исследований, где оценивали количество и морфологию перивентрикулярного белого вещества (ПБС), было показано увеличение общего объема ПБС после полета у космонавтов, впервые отправлявшихся в экспедицию, тогда как у опытных членов экипажа этого не отмечали [11]. Эти наблюдения подтверждают другие исследования, в которых ученые обнаруживают связь между длительностью космических полетов и степенью увеличения желудочков мозга [12].

Однако перераспределение жидкости — не единственная причина, обеспечивающая изменения объемных характеристик головного мозга. Определенный вклад в данный эффект вносят микроструктурные изменения, речь о которых пойдет в последующих разделах.

Влияние микрогравитации на сенсорные системы

Продолжительное пребывание членов экипажа в условиях микрогравитации приводит к нарушению когнитивных

способностей человека, астении, а также искажению ориентации. Помимо этого, результаты послеполюетных и модельных исследований показывают снижение работоспособности и способности к обучению, в реализации которых задействованы высшие психические функции [13, 14]. Понятно, что сенсомоторный контроль человека развивался в условиях земной гравитации и ее резкое изменение может привести к негативным эффектам. Были проведены исследования влияния моделированной гипергравитации, а также реальной и моделированной микрогравитации, при которых были обнаружены различия по сравнению с земной гравитацией, заключающиеся в снижении точности и скорости движений рук, причем более заметные изменения фиксировали при движении руки вверх, нежели вниз. Было также показано изменение в активности мышц верхнего плечевого пояса, которое увеличивалось в соответствии с тем, насколько параллельно вектору силы тяжести направлено действие данной мышцы. Например, действие грудной мышцы направлено перпендикулярно силе тяжести, и в эксперименте гравитационные изменения влияли на нее меньше всего [15, 16]. Данные выводы были подтверждены в последующих исследованиях. Предположительно, сенсомоторная система могла воспринимать изменения веса, возникающие из-за изменений в силе тяжести, как увеличение или уменьшение массы предмета в руке, а также самой руки, хотя на самом деле масса оставалась неизменной. В случае микрогравитации это приводило к уменьшению ускорения и увеличению продолжительности движения, а в случае гипергравитации — к снижению точности и увеличению длительности движения, причем последний эффект, вероятно, был обусловлен увеличением степени когнитивного контроля. Такая увеличенная обратная связь, судя по всему, способствовала компенсации снижения точности [17]. Данные эксперименты показывают, что в условиях микрогравитации существует потребность в дополнительном когнитивном контроле движений, и это, судя по всему, приводит к нехватке нейронных ресурсов из-за сенсомоторной адаптации к микрогравитации. Данный процесс, в свою очередь, приводит к снижению способности одновременного выполнения когнитивной и моторной задач во время полета [18]. Результаты наземных аналогов, имитирующих отдельные эффекты состояния невесомости, также показывают перестройки в сенсомоторной и пространственной рабочей памяти, приводящие к снижению способности решения сложных заданий и сдвигам в психоэмоциональном состоянии [19, 20].

Влияние микрогравитации на структурные изменения в головном мозге

Процесс приспособления к особенностям движений и выполнения различных задач в условиях микрогравитации происходит вместе со структурными изменениями в отделах и путях головного мозга, связанных в основном с двигательной активностью. Так, с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии было установлено, что продолжительное нахождение человека в условиях невесомости способствует перестройкам в вестибулярной и двигательной областях головного мозга, показывая преимущественные изменения мозжечка, корковых сенсомоторных и соматосенсорных областей, а также вестибулярных путей, сопровождающиеся изменением количества синапсов и аксональной

дегенерацией [21, 22]. Оказалось также, что эффекты микрогравитации вызывают микроструктурные изменения мозга, в частности, в сенсомоторных трактах [23]. В 2016 г. ученые отметили уменьшение количества серого вещества в лобной и височной долях, в области орбитофронтальной коры, а также в билатеральных медиальных отделах средних ножек мозжечка, причем изменения в некоторых регионах мозга были значительно более выражены после ДКП [24]. Были также обнаружены изменения белого вещества в правом верхнем и нижнем продольных пучках, кортикоспинальном тракте и ножках мозжечка [9]. В 2022 г. были обнаружены значительные микроструктурные изменения в мозолистом теле, дугообразном пучке, кортикоспинальном, кортикостриарном и мозжечковом тракте [23]. Перечисленные открытия свидетельствуют о наличии механизмов адаптивной нейропластичности, которые включаются при попадании человека в измененные условия окружающей среды. Увеличение объема белого вещества в мозжечке после космического полета также служит четким свидетельством включения данных механизмов [25]. Более того, отечественными учеными также было продемонстрировано наличие адаптивной нейропластичности у российских космонавтов [26].

В то же время перестройки, происходящие в головном мозге во время ДКП, снижают приспособленность человека к условиям уже земной гравитации. Так, в ходе послеполетных исследований космонавтов выявлены нарушения в работе прецентральной и постцентральной извилин, отвечающих за произвольные движения и проприоцепцию, соответственно, а также в работе мозжечка, который ответственен за координацию движений. Поражение данных областей головного мозга приводит к соматосенсорным расстройствам, проблемам с точностью и скоростью произвольных движений, проблемам синхронизации движений [27]. Наблюдения космонавтов показывают, что в день приземления они испытывают атаксию, проявляющуюся в нарушениях координации движений и способности поддерживать позу, что указывает на дисфункцию вестибулярной системы и нарушенную проприорецепцию. Кроме того, нарушение координации движений фиксируют и через три дня после полета, но уже без головокружения [2]. После космического полета также наблюдаются хорошо документированные изменения сенсомоторных характеристик человека, включая послеполетное снижение двигательной активности, равновесия и мелкой моторики [18]. При изучении неблагоприятного воздействия микрогравитации, связанного с изменением соматосенсорных и вестибулярных сигналов, на сенсомоторную систему, обнаружили значительные изменения в объеме серого вещества головного мозга. Антиортостатическая гипокинезия способствовала увеличению серого вещества в заднетеменных и снижению — в лобных областях головного мозга. Данные структуры ответственны за контроль и координацию произвольных движений, сенсомоторную координацию и обработку сенсорной информации. Кроме того, наблюдали ухудшение функциональной подвижности и способности сохранять равновесие в положении стоя. Такие изменения связывают с увеличением серого вещества в отделе, включающем предклинье, прецентральную и постцентральную извилины, которые отвечают за сенсорное восприятие, двигательный контроль, а также ориентацию в пространстве и времени [28].

Влияние микрогравитации на функциональные изменения в головном мозге

Перечисленные адаптационные механизмы отражаются в изменении функциональной связанности отделов головного мозга после воздействия условий микрогравитации. Например, структурная связанность белого вещества изменяется в областях, участвующих в обработке зрительно-пространственных данных, вестибулярной функции и контроле движений, что позволяет предположить, что процессы, требующие префронтальной мультимодальной интеграции сенсорных сигналов, могут подвергаться риску во время космического полета [9]. Было продемонстрировано сохраняющееся снижение связанности в задней поясной коре и таламусе и сохраняющееся увеличение данного показателя в правой угловой извилине сразу и через 8 месяцев после ДКП. Связанность в двусторонней островковой коре головного мозга уменьшилась после космического полета, однако вернулась к нормальному состоянию при последующем наблюдении. Исследование показывает, что измененная гравитационная среда влияет на функциональную связанность в продольном направлении в мультимодальных мозговых центрах, отражая адаптацию к незнакомой и противоречивой сенсорной информации в условиях микрогравитации [26]. В другом исследовании было обнаружено снижение связанности для правой островковой доли, ассоциированной с афферентами отолитовых органов и полукружных каналов, а также между левым полушарием мозжечка и правой зоной моторной коры. Выводы о том, что моторная кора оказывается менее связанной во время покоя и больше активируется во время активной задачи, можно рассматривать как компенсаторно-адаптивную реакцию на микрогравитацию, а также на ранний период после приземления [27]. В то же время в одном из исследований ученые определяли корреляции изменений в мозге с изменениями в производительности пространственной рабочей памяти (ПРП) до и после полета, но никакого существенного влияния ДКП на производительность ПРП или активность мозга обнаружено не было, однако наблюдали значительные изменения в связях мозга до и после полета. Так, в верхней затылочной извилине отмечали снижение связи с остальным мозгом. Во время тестирования ПРП также наблюдали снижение связи между левой средней затылочной извилиной и левой парагиппокампулярной извилиной, левым мозжечком и левой латеральной затылочной корой [29]. Помимо этого, было показано снижение внутри- и межполушарных антикорреляций между височно-теменным сочленением и супрамаргинальными извилинами, что указывает на изменение как вестибулярных функций, так и функций, связанных с сознанием [30]. Длительное пребывание в антиортостатической гипокинезии приводило к снижению равновесия и двигательной активности, а также значительным изменениям в функциональной связанности моторной, соматосенсорной и вестибулярной областей головного мозга [31]. Более того, некоторые из этих изменений были в значительной степени связаны с перестройками в сенсомоторной и пространственной рабочей памяти, что позволяет предположить, что механизмы нейропластичности могут способствовать адаптации к моделированной микрогравитации [20]. Одна из наиболее важных проблем космонавтов, связанных с нарушениями сенсомоторных и когнитивных

функций, — это космическая болезнь движения, возникающая в период острой адаптации человека к микрогравитации. Исследование головного мозга во время тошноты, вызванной двумя различными видами раздражителей, показало наличие диполей в области коры головного мозга диаметром 2–3 см в нижней части лобной извилины, что свидетельствует об активации нейронов. При сильной тошноте наблюдали большее количество диполей, чем при более легкой тошноте. Таким образом, вызванная вестибулярным аппаратом тошнота влияет на те же префронтальные области мозга, которые связаны с вегетативной регуляцией эмоций, что подразумевает способность болезни движения влиять на префронтальные области мозга и нарушать вегетативные механизмы [32]. Разумеется, если проводящие пути мозга, связанные с познанием и обработкой сенсорной информации, испытывают преобразования, это может отрицательно сказаться на способностях пилотирования и стыковки космического аппарата либо выполнения других операций, которые также требуют пространственной памяти. В 2020 г. были проведены исследования, целью которых было определение влияния микрогравитации на высшие когнитивные функции. Однако результаты получились разрозненные: ряд исследователей заявили о снижении когнитивных способностей, другие — о росте, третьи — об отсутствии изменений [33]. Годом ранее было проведено исследование на астронавтах-близнецах, наблюдаемых до, во время и после годичного полета на Международной космической станции (МКС). В результате было показано, что эффективность решения когнитивных задач значительно снизилась лишь после полета, но в то же время была неизменна в более ранние периоды проведения эксперимента [34].

Причины и механизмы микроструктурных изменений в головном мозге

Исходя из анализа литературы, можно сделать вывод, что в научных работах выделяют адаптивную нейропластичность и перераспределение жидкости как два основных фактора, обеспечивающих микроструктурные изменения в головном мозге в условиях микрогравитации. Предположительно, именно изменения в системах, связанных с двигательной активностью, являются основными нейропластическими адаптациями. На основе уже существующей теории обработки информации, поступающей в мозжечок, можно предположить, почему происходят те или иные изменения в условиях микрогравитации.

Мозжечок млекопитающих объединяет информацию от множества сенсорных систем с двигательными командами и посылает проекции в моторные и премоторные области коры головного мозга, а также в ядра ствола мозга и спинной мозг. Многие области мозжечка получают входные сигналы напрямую от вестибулярных афферентов и вестибулярных ядер. Предположительно, в мозжечке осуществляется генерация внутренней модели, предсказывающей соматосенсорные последствия производимых движений, после чего происходит сравнение предсказанных и фактических последствий двигательного поведения. На данный момент полагают, что мозжечок вычисляет различия и генерирует сигнал ошибки, который управляет перекалибровкой двигательных центров [35]. На Земле организм подвержен постоянному воздействию силы тяжести, что приводит к непрерывному стимулированию отолитовых органов и

проприорецепторов. Исследования показывают, что часть клеток Пуркинье в мозжечке кодирует положения головы и их изменения относительно направления силы тяжести. Судя по всему, ориентирование в пространстве происходит с учетом постоянно действующей гравитации, поэтому исследователи полагают, что внутренняя модель движения, рассчитываемая внутри мозжечка, также учитывает влияние этой силы [35]. Однако во время космических полетов достигается состояние микрогравитации, что приводит к несоответствию между смоделированными мозгом сенсорными последствиями движений и реальными ощущениями. В результате это приводит к перестройкам в системе обработки вестибулярных сигналов с целью адаптации к новым условиям среды обитания. В связи с этим сообщали об увеличении массы отолитов и количества волосковых клеток в первые недели полета, о кратковременном повышении чувствительности вестибулярных путей с возвращением к норме с течением времени, а также изменениях в морфологии дендритов клеток Пуркинье и синаптической организации афферентных моховидных волокон [36].

С молекулярной точки зрения микроструктурные перестройки происходят под влиянием различных сигнальных белковых молекул. Один из ключевых белковых факторов, играющих роль в механизмах нейропластичности, — нейротрофический фактор головного мозга (BDNF), разные изоформы которого положительно и отрицательно способствуют поддержанию гомеостаза мозга. Например, про-BDNF стимулирует апоптоз и негативно влияет на ремоделирование нейронов, устраняя избыточное число созревающих или поврежденных клеток, а также неэффективные нейронные связи, в то время как m-BDNF (m от англ. mature — зрелый) поддерживает нейро- и глиогенез, ветвление дендритов и формирование дендритных отростков. Разнонаправленное влияние этих изоформ позволяет осуществлять точный контроль динамического баланса, что необходимо для поддержания гомеостаза головного мозга [37]. В эксперименте на крысах было обнаружено, что процесс обучения повышает уровень экспрессии изоформ BDNF, а также тирозинкиназного рецептора B (TrkB), который в основном выступает в роли рецептора BDNF [38].

Стоит учитывать тот факт, что космонавты на МКС выполняют регулярные физические упражнения. Имеется информация, согласно которой физические упражнения также положительно влияют на нейропластичность, вызывая повышение уровней экспрессии некоторых белков, в том числе высокоинтенсивные короткие тренировки приводят к усилению продукции BDNF, TrkB и pCREB [39]. Фосфорилированный транскрипционный фактор CREB активирует транскрипцию гена BDNF и выступает в качестве маркера активности LIM-киназы 1 (LIMK1), которая блокирует деполимеризацию актина, что вызывает перестройку шипиков дендритов и тем самым обеспечивает нейронную пластичность [40]. В других исследованиях было показано, что регулярные физические упражнения усиливают нейропластичность путем повышения уровня экспрессии инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), важного для развития и поддержания функций мозга, белка BDNF и положительно коррелирующего с ним фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который опосредует ангиогенез в головном мозге. Причем оказалось, что понижение экспрессии BDNF аналогичным образом действует на VEGF, в результате чего наблюдают замедление ангиогенеза [41].

Описанные изменения приводят к усиленному нейро-, ангио- и синаптогенезу и, судя по всему, служат причиной структурно-функциональных перестроек в головном мозге, к которым относят увеличение объемов серого вещества в мозжечке, гиппокампе, базальных ганглиях и некоторых отделах коры, а также изменения в белом веществе [42].

Помимо молекулярных, необходимо обратить внимание и на общефизиологические эффекты, опосредующие микроструктурные изменения в головном мозге. Например, было показано, что в имитированных условиях микрогравитации, созданных при помощи сухой иммерсии, уже через 5 дней наблюдали снижение регионального кровотока в 32 кортикальных и субкортикальных регионах [43]. Предположительно, такой эффект может происходить из-за сужения мозговых артерий, вызванного смещением жидкости головного мозга, когда в первые дни мозговой кровотока увеличивается вместе с внутричерепным давлением, что приводит к хронической вазоконстрикции артерий с их последующей гипертрофией. Длительная вазоконстрикция в сочетании с гистологическими изменениями, вероятно, отвечает за увеличение сопротивления сосудов и уменьшения общего кровотока в головном мозге [43]. Более того, есть данные, указывающие на уменьшение объема плазмы в условиях микрогравитации, что также способствует снижению мозгового кровотока [44]. Помимо общего снижения кровотока, наблюдают перераспределение кровоснабжения в различных участках мозга. В том числе зафиксировано снижение регионального кровотока в базальных ганглиях, что объясняют усиленной работой этих областей вследствие их центральной роли в обработке информации, однако также высказывают предположения о потенциальной модификации метаболизма нейромедиаторов, о котором пока мало что известно в условиях микрогравитации [43]. Подобные изменения в характере кровоснабжения, предположительно, тесно связаны со структурными изменениями в головном мозге. Было показано, что преобразования в первичной сенсомоторной коре, базальных ганглиях и мозжечке происходят без изменения доли свободной жидкости, что демонстрирует важность дополнительных исследований для полного выяснения точной природы воздействия космического полета на структуры мозга [21]. Стоит также учитывать, что существуют и другие факторы, оказывающие влияние на головной мозг космонавта. Так, было показано, что одно из условий космического полета — длительная изоляция — приводит к уменьшению объема гиппокампа, а также коррелирующему с ним снижению концентрации BDNF [45]. Более того, уменьшение объема зубчатой извилины гиппокампа также было связано со снижением когнитивных показателей в тестах пространственной обработки и избирательного внимания [45]. Кроме этого, известно, что члены экипажа МКС часто жалуются на головные боли, нарушения

зрения и когнитивных функций, которые коррелируют с уровнями CO_2 , и, судя по существующим исследованиям, перераспределение жидкостей при микрогравитации в комбинации с повышенным содержанием CO_2 в атмосфере оказывает влияние на нервные функции и когнитивную работоспособность [46]. В связи с этим стоит упомянуть, что у космонавтов на борту МКС увеличена экспрессия индуцируемого гипоксией фактора альфа-1 (HIF-1 α), что в свою очередь, вызывает повышение концентрации VEGF-1, белка, уровень экспрессии которого коррелирует с BDNF [47]. Это говорит о наличии широких сетевых взаимодействий молекулярно-генетических эффектов, возникающих в результате воздействия комплекса различных факторов космического полета, исследованием которых еще предстоит заняться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно говорить, что наблюдаемые у космонавтов функциональные и структурные преобразования в головном мозге — это следствие молекулярных, генетических, а также иных внутриклеточных изменений, которые, в свою очередь, вызваны измененными условиями обитания во время космического полета. Основным фактором, оказывающим наибольшее влияние, служит микрогравитация, вызывающая перераспределение жидкости в организме космонавтов и нейропластическую адаптацию сенсомоторных систем к измененным условиям. В то же время существуют другие факторы космического полета, которые также оказывают влияние на организм космонавта. Так, длительная изоляция приводит к уменьшению экспрессии BDNF, гипоксия, возникающая в застойных зонах МКС с повышенным содержанием CO_2 — к увеличению концентрации VEGF-1, который ассоциирован с BDNF. Разумеется, другие условия вызывают свои молекулярные эффекты, которые в то же время связаны между собой. Происходит комплексное взаимодействие по принципу разветвленной сети, где каждый внешний фактор вносит свой вклад. Определение конкретных ролей каждого из факторов космического полета — это чрезвычайно трудоемкая задача, которую только предстоит выполнить. Это позволит более точно и подробно изучать влияние факторов космического полета на центральную нервную систему человека, что необходимо, в первую очередь, для разработки мер профилактики, направленных на минимизацию негативных последствий полета. Изучение поднятых вопросов представляет интерес, поскольку именно повышение уровня здоровья и работоспособности членов экипажа в большей степени определяет успех и безопасность будущих экспедиций, включая полеты в дальний космос, к Марсу и астероидам, которые являются ближайшими целями, определенными в стратегии и концепции развития космической отрасли России.

Литература

1. Rabin R, et al. Effects of spaceflight on the musculoskeletal system: NIH and NASA future directions. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1993; 7 (5): 396–8.
2. Demertzi A, et al. Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight. *Brain Structure and function*. 2016; 221: 2873–6.
3. Рюмин О. О. Вопросы психологического обеспечения пилотируемых межпланетных полетов. *Авиакосм. и экол. мед.* 2017; 51 (4): 15.
4. Nasrini J, et al. Cognitive performance in long-duration Mars simulations at the Hawaii space exploration analog and simulation

- (HI-SEAS). NASA Human Research Program Investigators' Workshop. 2017; 1–2.
5. Nelson ES, Mulugeta L, Myers JG. Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. *Life*. 2014; 4 (4): 621–65.
 6. Roberts DR, et al. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (18): 1746–53.
 7. Van Ombergen A, et al. Brain tissue–volume changes in cosmonauts. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (17): 1678–80.
 8. Van Ombergen A, et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019; 116 (21): 10531–6.
 9. Lee JK, et al. Spaceflight-associated brain white matter microstructural changes and intracranial fluid redistribution. *JAMA neurology*. 2019; 76 (4): 412–9.
 10. Kramer LA, et al. Intracranial effects of microgravity: a prospective longitudinal MRI study. *Radiology*. 2020; 295 (3): 640–8.
 11. Hupfeld KE, et al. Longitudinal MRI-visible perivascular space (PVS) changes with long-duration spaceflight. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 7238.
 12. McGregor HR, et al. Impacts of spaceflight experience on human brain structure. *Scientific Reports*. 2023; 13 (1): 7878.
 13. Карпенко М. П., Давыдов Д. Г., Чмыхова Е. В. Обучение экипажей в ходе длительных космических полетов как средство поддержания социализации и когнитивных способностей космонавтов. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2018; 52 (6): 19–25.
 14. Kanas N, et al. Psychology and culture during long-duration space missions. Springer Berlin Heidelberg. 2013; 153–84.
 15. Jamšek M, et al. Effects of simulated microgravity and hypergravity conditions on arm movements in normogravity. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021; 15: 750176.
 16. Seidler RD, et al. Future research directions to identify risks and mitigation strategies for neurostructural, ocular, and behavioral changes induced by human spaceflight: A NASA-ESA expert group consensus report. *Frontiers in Neural Circuits*. 2022; 16: 876789.
 17. Kunavar T, et al. Effects of local gravity compensation on motor control during altered environmental gravity. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021; 15: 750267.
 18. Tays GD, et al. The effects of long duration spaceflight on sensorimotor control and cognition. *Frontiers in neural circuits*. 2021; 15: 723504.
 19. Strangman GE, Sipes W, Beven G. Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2014; 85 (10): 1033–48.
 20. Cassidy K, et al. Effects of a spaceflight analog environment on brain connectivity and behavior. *Neuroimage*. 2016; 141: 18–30.
 21. Stella AB, et al. Neurophysiological adaptations to spaceflight and simulated microgravity. *Clinical Neurophysiology*. 2021; 132 (2): 498–504.
 22. Koppelmans V, et al. Study protocol to examine the effects of spaceflight and a spaceflight analog on neurocognitive performance: extent, longevity, and neural bases. *BMC neurology*. 2013; 13: 1–15.
 23. Doroshin A, et al. Brain connectometry changes in space travelers after long-duration spaceflight. *Frontiers in neural circuits*. 2022; 16: 6.
 24. Koppelmans V, et al. Brain structural plasticity with spaceflight. *npj Microgravity*. 2016; 2 (1): 2.
 25. Jillings S, et al. Macro-and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight. *Science advances*. 2020; 6 (36): eaaz9488.
 26. Jillings S, et al. Prolonged microgravity induces reversible and persistent changes on human cerebral connectivity. *Communications Biology*. 2023; 6 (1): 46.
 27. Pechenkova E, et al. Alterations of functional brain connectivity after long-duration spaceflight as revealed by fMRI. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10: 761.
 28. Li K, et al. Effect of simulated microgravity on human brain gray matter and white matter—evidence from MRI. *PloS one*. 2015; 10 (8): e0135835.
 29. Salazar AP, et al. Changes in working memory brain activity and task-based connectivity after long-duration spaceflight. *Cerebral Cortex*. 2023; 33 (6): 2641–54.
 30. Van Ombergen A, et al. Intrinsic functional connectivity reduces after first-time exposure to short-term gravitational alterations induced by parabolic flight. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3061.
 31. Koppelmans V, et al. Brain plasticity and sensorimotor deterioration as a function of 70 days head down tilt bed rest. *PloS one*. 2017; 12 (8): e0182236.
 32. Miller AD, et al. Human Cortical Activity during Vestibular-and Drug-Induced Nausea Detected Using MSI a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996; 781 (1): 670–2.
 33. Mammarella N. The effect of microgravity-like conditions on high-level cognition: a review. *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*. 2020; 7: 6.
 34. Garrett-Bakelman FE, et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019; 364 (6436): eaau8650.
 35. Cullen KE. Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019; 20 (6): 346–63.
 36. Carriot J, Mackrous I, Cullen KE. Challenges to the vestibular system in space: how the brain responds and adapts to microgravity. *Frontiers in neural circuits*. 2021; 15: 760313.
 37. Kowiański P, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*. 2018; 38: 579–93.
 38. Silhol M, et al. Spatial memory training modifies the expression of brain-derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience*. 2007; 146 (3): 962–73.
 39. Okamoto M, et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. *Cerebral Cortex*. 2021; 31 (9): 4386–97.
 40. Каминская А. Н. и др. Обучение и формирование памяти в сопоставлении с распределением pCREB и белковых агрегатов в нейромышечных контактах у *Drosophila melanogaster* при полиморфизме *limk1*. *Генетика*. 2015; 51 (6): 685.
 41. Lin CY, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochemical pharmacology*. 2014; 91 (4): 522–33.
 42. El-Sayes J, et al. Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *The Neuroscientist*. 2019; 25 (1): 65–85.
 43. Guillon L, et al. Reduced Regional Cerebral Blood Flow Measured by 99mTc-Hexamethyl Propylene Amine Oxime Single-Photon Emission Computed Tomography in Microgravity Simulated by 5-Day Dry Immersion. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 789298.
 44. Ogoh S, et al. Internal carotid, external carotid and vertebral artery blood flow responses to 3 days of head-out dry immersion. *Experimental Physiology*. 2017; 102 (10): 1278–87.
 45. Stahn AC, et al. Brain changes in response to long Antarctic expeditions. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (23): 2273–5.
 46. Mahadevan AD, et al. Head-down-tilt bed rest with elevated CO₂: effects of a pilot spaceflight analog on neural function and performance during a cognitive-motor dual task. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 654906.
 47. Luxton JJ, et al. Telomere length dynamics and DNA damage responses associated with long-duration spaceflight. *Cell Reports*. 2020; 33 (10): 108457.

References

1. Rabin R, et al. Effects of spaceflight on the musculoskeletal system: NIH and NASA future directions. *FASEB journal*: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1993; 7 (5): 396–8.

2. Demertzi A, et al. Cortical reorganization in an astronaut's brain after long-duration spaceflight. *Brain Structure and function*. 2016; 221: 2873–6.
3. Ryumin OO. Some issues of the psychological support to piloted interplanetary missions. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2017; 51 (4): 15. Russian.
4. Nasrini J, et al. Cognitive performance in long-duration Mars simulations at the Hawaii space exploration analog and simulation (HI-SEAS). *NASA Human Research Program Investigators' Workshop*. 2017; 1–2.
5. Nelson ES, Mulugeta L, Myers JG. Microgravity-induced fluid shift and ophthalmic changes. *Life*. 2014; 4 (4): 621–65.
6. Roberts DR, et al. Effects of spaceflight on astronaut brain structure as indicated on MRI. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377 (18): 1746–53.
7. Van Ombergen A, et al. Brain tissue–volume changes in cosmonauts. *New England Journal of Medicine*. 2018; 379 (17): 1678–80.
8. Van Ombergen A, et al. Brain ventricular volume changes induced by long-duration spaceflight. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2019; 116 (21): 10531–6.
9. Lee JK, et al. Spaceflight-associated brain white matter microstructural changes and intracranial fluid redistribution. *JAMA neurology*. 2019; 76 (4): 412–9.
10. Kramer LA, et al. Intracranial effects of microgravity: a prospective longitudinal MRI study. *Radiology*. 2020; 295 (3): 640–8.
11. Hupfeld KE, et al. Longitudinal MRI-visible perivascular space (PVS) changes with long-duration spaceflight. *Scientific Reports*. 2022; 12 (1): 7238.
12. McGregor HR, et al. Impacts of spaceflight experience on human brain structure. *Scientific Reports*. 2023; 13 (1): 7878.
13. Karpenko MP, Davydov DG, Chmykhova EV. Crew training in the course of long-duration space missions as a way to maintain cosmonauts' socialization and cognitive abilities. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2018; 52 (6): 19–25. Russian.
14. Kanas N, et al. Psychology and culture during long-duration space missions. *Springer Berlin Heidelberg*. 2013; 153–84.
15. Jamšek M, et al. Effects of simulated microgravity and hypergravity conditions on arm movements in normogravity. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021; 15: 750176.
16. Seidler RD, et al. Future research directions to identify risks and mitigation strategies for neurostructural, ocular, and behavioral changes induced by human spaceflight: A NASA-ESA expert group consensus report. *Frontiers in Neural Circuits*. 2022; 16: 876789.
17. Kunavar T, et al. Effects of local gravity compensation on motor control during altered environmental gravity. *Frontiers in Neural Circuits*. 2021; 15: 750267.
18. Tays GD, et al. The effects of long duration spaceflight on sensorimotor control and cognition. *Frontiers in neural circuits*. 2021; 15: 723504.
19. Strangman GE, Sipes W, Beven G. Human cognitive performance in spaceflight and analogue environments. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2014; 85 (10): 1033–48.
20. Cassidy K, et al. Effects of a spaceflight analog environment on brain connectivity and behavior. *Neuroimage*. 2016; 141: 18–30.
21. Stella AB, et al. Neurophysiological adaptations to spaceflight and simulated microgravity. *Clinical Neurophysiology*. 2021; 132 (2): 498–504.
22. Koppelmans V, et al. Study protocol to examine the effects of spaceflight and a spaceflight analog on neurocognitive performance: extent, longevity, and neural bases. *BMC neurology*. 2013; 13: 1–15.
23. Doroshin A, et al. Brain connectometry changes in space travelers after long-duration spaceflight. *Frontiers in neural circuits*. 2022; 16: 6.
24. Koppelmans V, et al. Brain structural plasticity with spaceflight. *npj Microgravity*. 2016; 2 (1): 2.
25. Jillings S, et al. Macro-and microstructural changes in cosmonauts' brains after long-duration spaceflight. *Science advances*. 2020; 6 (36): eaaz9488.
26. Jillings S, et al. Prolonged microgravity induces reversible and persistent changes on human cerebral connectivity. *Communications Biology*. 2023; 6 (1): 46.
27. Pechenkova E, et al. Alterations of functional brain connectivity after long-duration spaceflight as revealed by fMRI. *Frontiers in Physiology*. 2019; 10: 761.
28. Li K, et al. Effect of simulated microgravity on human brain gray matter and white matter—evidence from MRI. *PloS one*. 2015; 10 (8): e0135835.
29. Salazar AP, et al. Changes in working memory brain activity and task-based connectivity after long-duration spaceflight. *Cerebral Cortex*. 2023; 33 (6): 2641–54.
30. Van Ombergen A, et al. Intrinsic functional connectivity reduces after first-time exposure to short-term gravitational alterations induced by parabolic flight. *Scientific Reports*. 2017; 7 (1): 3061.
31. Koppelmans V, et al. Brain plasticity and sensorimotor deterioration as a function of 70 days head down tilt bed rest. *PloS one*. 2017; 12 (8): e0182236.
32. Miller AD, et al. Human Cortical Activity during Vestibular-and Drug-Induced Nausea Detected Using MSI a. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1996; 781 (1): 670–2.
33. Mammarella N. The effect of microgravity-like conditions on high-level cognition: a review. *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*. 2020; 7: 6.
34. Garrett-Bakelman FE, et al. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019; 364 (6436): eaau8650.
35. Cullen KE. Vestibular processing during natural self-motion: implications for perception and action. *Nature Reviews Neuroscience*. 2019; 20 (6): 346–63.
36. Carriot J, Mackrous I, Cullen KE. Challenges to the vestibular system in space: how the brain responds and adapts to microgravity. *Frontiers in neural circuits*. 2021; 15: 760313.
37. Kowiański P, et al. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cellular and molecular neurobiology*. 2018; 38: 579–93.
38. Silhol M, et al. Spatial memory training modifies the expression of brain-derived neurotrophic factor tyrosine kinase receptors in young and aged rats. *Neuroscience*. 2007; 146 (3): 962–73.
39. Okamoto M, et al. High-intensity intermittent training enhances spatial memory and hippocampal neurogenesis associated with BDNF signaling in rats. *Cerebral Cortex*. 2021; 31 (9): 4386–97.
40. Kaminskaya AN, et al. Influence of limk1 Gene Polymorphism on Learning Acquisition and Memory Formation with pCREB Distribution and Aggregate Formation in Neuromuscular Junctions in *Drosophila melanogaster*. *Russian J. Genetics*. 2015; 51 (6): 685. Russian.
41. Lin CY, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases vascular endothelial growth factor expression and enhances angiogenesis in human chondrosarcoma cells. *Biochemical pharmacology*. 2014; 91 (4): 522–33.
42. El-Sayes J, et al. Exercise-induced neuroplasticity: a mechanistic model and prospects for promoting plasticity. *The Neuroscientist*. 2019; 25 (1): 65–85.
43. Guillon L, et al. Reduced Regional Cerebral Blood Flow Measured by 99mTc-Hexamethyl Propylene Amine Oxime Single-Photon Emission Computed Tomography in Microgravity Simulated by 5-Day Dry Immersion. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 789298.
44. Ogoh S, et al. Internal carotid, external carotid and vertebral artery blood flow responses to 3 days of head-out dry immersion. *Experimental Physiology*. 2017; 102 (10): 1278–87.
45. Stahn AC, et al. Brain changes in response to long Antarctic expeditions. *New England Journal of Medicine*. 2019; 381 (23): 2273–5.
46. Mahadevan AD, et al. Head-down-tilt bed rest with elevated CO₂: effects of a pilot spaceflight analog on neural function and performance during a cognitive-motor dual task. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 654906.
47. Luxton JJ, et al. Telomere length dynamics and DNA damage responses associated with long-duration spaceflight. *Cell Reports*. 2020; 33 (10): 108457.