

УДК 612.172.2+611.08

## ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ КОНТУРОВ РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ В УСЛОВИЯХ 5-СУТОЧНОЙ “СУХОЙ” ИММЕРСИИ

© 2022 г. В. Б. Русанов<sup>1</sup> \*, А. М. Носовский<sup>1</sup>, Л. Х. Пастушкова<sup>1</sup>,  
И. М. Ларина<sup>1</sup>, О. И. Орлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

\*E-mail: vasilyrusanov@gmail.com

Поступила в редакцию 23.03.2022 г.

После доработки 10.06.2022 г.

Принята к публикации 24.06.2022 г.

Сложные взаимодействия между контурами регуляции кровообращения определяются множеством разнонаправленно действующих факторов в системе, поддерживающей гомеостаз на оптимальном уровне. В данном исследовании использован важный методологический подход, раскрывающий новые возможности для анализа закономерностей в межсистемных взаимодействиях регуляторных контуров и процессов, имеющих нелинейный характер и находящихся в состоянии устойчивого неравновесия. В эксперименте с 5-суточной “сухой” иммерсией (СИ) авторы впервые попытались определить степень синхронизации и сроки включения в адаптационный процесс регуляторных контуров системы кровообращения, которые оценивались на основе анализа вариабельности сердечного ритма (нервный контур регуляции), биохимических параметров крови (гуморальный контур регуляции) и протеомного профиля мочи (метаболический контур регуляции). СИ – это модель, наиболее часто используемая в гравитационной физиологии для изучения влияния невесомости на физиологические системы организма. В исследовании принимали участие 11 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте  $28 \pm 4$  лет. Для анализа регуляторных взаимодействий на всех стадиях СИ использовали метод главных компонент. Функциональность каждого контура анализировалась в целом, что позволило выявить скрытые закономерности в данных, которые не выявляются при анализе отдельных переменных. Продемонстрировано соответствие результатов оценки направления, а также времени ответной реакции различных контуров регуляции кровообращения, которые отражают их реактивность как показателя адаптивных возможностей организма. Показано, что результаты оценки направленности, а также времени отклика различных регуляторных контуров оказались согласованными.

*Ключевые слова:* система кровообращения, механизмы регуляции, протеомика, иммерсия.

DOI: 10.31857/S0131164622100289

Регуляция адаптационных процессов в системе кровообращения реализуется за счет многопараметрического взаимодействия между регуляторными контурами, изменчивость которых обеспечивает гибкость, позволяющая быстро справляться с неопределенной и изменяющейся средой [1, 2]. С позиции теории функциональных систем [3] сложный многоуровневый комплекс различных регуляторных процессов с большим количеством внешних и внутренних связей условно объединен в нелинейную и хаотически детерминированную систему вегетативного управления с центральными нейрогуморальным и метаболическим контурами регуляции. Эти взаимодействия являются сложными и постоянно меняющимися, что позволяет регуляторным механизмам сердечно-сосудистой системы (ССС) быстро приспособивать-

ся к внешним условиям и поддерживать гомеостаз.

Поскольку в биологических системах реализуются неоднородные пространственно-временные соотношения, это проявляется в неоднородности развития ответных реакций различных контуров регуляции (феномен гетерохронии) в ответ на какое-либо воздействие. В эксперименте с 5-суточной “сухой” иммерсией (СИ) мы впервые попытались определить степень синхронизации и сроки включения в адаптационный процесс нервного, гуморального и метаболического контуров регуляции кровообращения.

СИ была выбрана в связи с тем, что это наиболее часто используемая в гравитационной физиологии модель для изучения эффектов воздействия невесомости на системы организма,

максимально точно воспроизводящая изменения физиологических функций, выявляемые в космическом полете (КП) [4, 5].

СИ индуцирует изменения в системе кровообращения на вегетативном, циркуляторном и метаболическом уровнях [6]. Эти изменения, с одной стороны характеризуются быстрым возникновением, с другой стороны – быстрым возвращением к исходным параметрам [7].

Что касается модулирующих влияний вегетативной нервной системы (ВНС), в ходе СИ было показано их смещение в сторону симпатического компонента [8, 9]. Это сопровождалось изменениями в метаболизме, о чем свидетельствовало снижение активности креатинфосфокиназы, изменение уровня кортизола, триглицеридов, инсулина и неорганического фосфата в плазме крови [10]. При этом метаболическая рефлекторная регуляция показателей кровообращения не менялась [11]. Изменение биохимических параметров крови характеризовалось снижением функциональной активности системы антиоксидантной защиты [12], активности антитромбина III (АТIII), протеина С и плазминогена [13]. Метаболические эффекты СИ, прежде всего, были связаны с вынужденным ограничением двигательной активности, что ухудшало метаболизм глюкозы и липидный профиль, вызывая уменьшение чувствительности к инсулину и дислипидемию [7]. После СИ выявлялось достоверное снижение активности креатинфосфокиназы, изоксидрогеназы, лактатдегидрогеназы и тенденция к повышению активности глутаматдегидрогеназы и щелочной фосфатазы крови. При этом концентрации общего белка и альбумина оставались неизменными [14].

Протеомный профайлинг, проведенный в СИ, выявил изменения протеомного профиля биологических жидкостей организма. В первую очередь, менялась экспрессия белков системы комплемента, высокомолекулярных кининогена и фибриногена [15]. Было выявлено 9 белков, осуществляющих свои функции в сердечно-сосудистой системе [16]. К ним относились сывороточный альбумин, фетuin А, цистатин-С, Е-кадгерин, витамин D-связывающий белок, перлекан, калликреин-1, эпидермальный фактор роста. Частота выявления в образцах характеризовалась различной динамикой в ходе эксперимента. У части белков динамика выявления зависела от модификаций, под действием факторов СИ, функций почек (селективности гломерулярного барьера, процессов реабсорбции натрия и воды, регуляции почечной гемодинамики). У другой части белков частота выявления свидетельствовала о развитии дисфункции эндотелия сосудов.

Таким образом, изменения гомеостаза в СИ включало в себя процессы, затрагивающие различные регуляторно-метаболические уровни.

Изучение динамики развития регуляторных изменений имеет большое значение для общей теории адаптации, а также для определения эффективных подходов к профилактике влияний экстремальных факторов на организм человека [17]. Исходя из этого положения, цель нашего исследования состояла в определении совместной изменчивости регуляторных контуров кровообращения, не с точки зрения редукционистской физиологии, когда параметры физиологических систем анализируются отдельно, а затем предпринимается попытка найти взаимосвязь между ними с использованием корреляционных моделей, а с современных позиций системной физиологии, когда анализируются системные процессы [18].

В этой статье представлен один из возможных методологических подходов к анализу физиологических данных в разноудаленных системах. Используемый подход демонстрирует, как ведет себя система в целом, на разных этапах эксперимента, позволяя выявить критические точки. Таким образом, можно сравнивать процессы, происходящие как в данном случае, в системах, сравнение которых другими методами не даст результатов.

## МЕТОДИКА

Исследования проводили на стенде “сухая иммерсия” в ГНЦ РФ – ИМБП РАН (г. Москва), с участием 11 здоровых добровольцев-мужчин в возрасте от  $28 \pm 4$  лет. Все добровольцы были допущены к проведению испытаний врачебно-экспертной комиссией. Моделирование условий микрогравитации и ее физиологических эффектов в СИ описаны Е.С. Томиловской и др. [5]. В иммерсионном эксперименте, в ходе которого выполнены наши исследования, добровольцы не подвергались ни фармакологическим, ни каким-либо иным дополнительным воздействиям, направленным на предупреждение развивающихся адаптивных сдвигов в физиологических системах.

Регуляторно-метаболические процессы в системе кровообращения оценивали на основе анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР), биохимических параметров венозной крови и протеомного профиля мочи.

Показатели ВСР отражают нервный контур регуляции, биохимические показатели – соответственно биохимический, а молекулярный уровень физиологической регуляции находит свое отражение в белковом составе жидкостей, в нашем случае, протеоме мочи [5].

Регистрация ЭКГ и забор венозной крови осуществляли за 2-е суток до начала эксперимента, на 1-е, 3-и, 5-е сутки иммерсионного воздействия и на 1-е сутки после его окончания. Образцы мочи были собраны также за 2-е суток до экспери-

мента, 2-е, 4-е сутки СИ и на 1-е сутки завершения эксперимента.

Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) проводили в положении сидя после 15-минутного отдыха. Для регистрации использовали прибор “Карди-2” (ООО “Медицинские компьютерные системы”, Россия). Анализировали 5-минутные записи ЭКГ. Оценка полученных данных осуществляли на основе рекомендаций, разработанных Европейским кардиологическим и Северо-Американским электрофизиологическим Обществами. Для обработки полученного массива длительностей кардиоинтервалов использовали программное обеспечение “Иским-6” (ООО “Институт Внедрения Новых Медицинских Технологий “Рамена”, г. Рязань). Для анализа динамики регуляторных процессов использовали показатели ВСР, отражающие симпатическое или парасимпатическое модулирующее влияние [19, 20].

Материалом для биохимических исследований служила венозная кровь, взятая по стандартной методике (данные предоставлены сотрудниками Университета Анже профессором М.-А. Кусто и А. Наваселовой). Определяли набор из 22 биохимических показателей: концентрации альдостерона, ренина плазмы, мозгового натрийуретического пептида, натрия, хлора, калия, осмотически активных веществ, мочевины, креатинина, общего белка; общего кальция, углекислого газа в крови, С-реактивного белка, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности в крови, триглицеридов в крови, лептина в крови, уровень инсулина, соотношение натрия/калий, соотношение эпинефрин/норэпинефрин, соотношение норэпинефрин/дофамин.

Изменения белкового состава внеклеточной жидкости оценивали при исследовании протеома мочи. Сбор мочи осуществляли в дневное время, в виде свободно отделяемой 2-й утренней фракции, которая в дальнейшем была подготовлена для масс-спектрометрического анализа, согласно стандартному протоколу [21]. Образцы мочи подвергали пробоподготовке, состоящей из этапов восстановления, алкилирования, осаждения белка и протеолиза с использованием трипсина.

Для полуколичественного анализа полученной полипептидной смеси использовали подход *short-gun* протеомики. Смесь разделяли при помощи жидкостной хроматографии (*Agilent 1100, Agilent Technologies Inc.*, США) в трех повторах и анализировали на гибридном масс-спектрометре *LTO-FT Ultra (Thermo, Германия)*, ионного циклотронного резонанса, совмещенном с линейной квадрупольной ионной ловушкой. Для хроматографии использовали колонку с обращенной фазой *ReproSil-Pur C18* (диаметр частиц 3 мкм, диаметр пор 100 Å, *Dr. Maisch GmbH*, Германия),

изготовленную с использованием капилляра-эммитера (*Pico-tip, New Objective Inc.*, США).

Результаты масс-спектрометрического анализа смеси пептидов анализировали с помощью программы *Xcalibur (Thermo Electron, Германия)* в 2-стадийном режиме. С помощью программы *MaxQuant* проводили идентификацию белков по базе данных *SwissProt*. Дальнейшему анализу подвергали только белки, которые идентифицировались минимум по 2 пептидным фрагментам, один из которых должен был быть уникальным для данного белка. После хромато-масс-спектрометрического анализа всех образцов мочи по номенклатуре *UniProtKB* было идентифицировано 256 различных белков.

Для статистического анализа и разбивки на группы применяли метод главных компонент [22]. Использование этого статистического метода было основным этапом анализа данных. С его помощью анализировали вариативность всей системы регуляции, а также процессы, происходящие в ней на всех этапах воздействия (в данном случае, иммерсионного). Используя такой подход, мы полностью нивелировали “неидеальность” выбора анализируемых параметров, т.к. отдельные параметры и их изменчивость не имели значения, поскольку анализировалась функциональность системы в целом, что позволило обнаружить скрытые закономерности в данных, которые не выявлялись при анализе отдельных переменных.

Выделение главных компонент (фрактальной размерности) предполагает переход к новой системе координат  $u_1, \dots, u_p$  в исходном пространстве признаков  $x_1, \dots, x_p$  и происходит следующим образом:

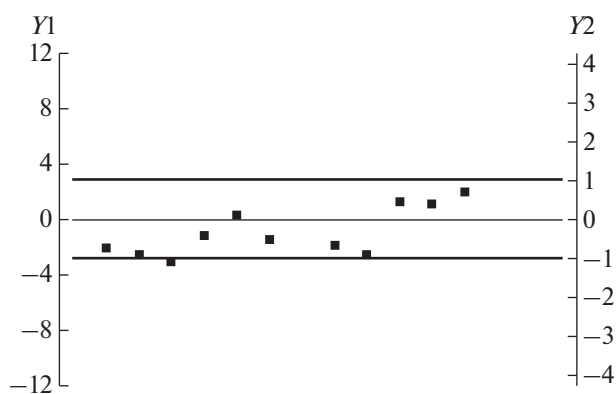
1) ищется центр облака данных, и туда переносится новое начало координат (центр эллипсоида рассеяния);

2) выбирается направление максимального изменения исходных данных и проводится прямая линия регрессии — это первая главная компонента РС1. На нее проецируются все исходные точки и анализируются их отклонения;

3) если данные описаны не полностью (отклонения от РС1 велики), выбирается еще одно направление, перпендикулярное к первому, и через центр эллипсоида проводится прямая — вторая главная компонента РС2, так, чтобы описать оставшееся изменение в данных и т.д. (число  $u_1, \dots, u_p$  не превышает число  $x_1, \dots, x_p$ );

4) новые показатели (главные компоненты) — независимы друг от друга и  $u_1, \dots, u_p$  представляют собой нормировано-центрированные линейные комбинации исходных признаков  $x_1, \dots, x_p$ , коррелированных между собой и полученных из нормальной генеральной совокупности.

Затем проверяли статистическую гипотезу о том, что рассматриваемая выборка соответствует



**Рис. 1.** Параметры variability сердечного ритма (BCP).

По левой вертикальной оси ординат (Y1) – первая главная компонента (PC1); по правой вертикальной оси ординат (Y2) – стандартное отклонение первой главной компоненты.

нормальному распределению. Для этого применяли статистический критерий Шапиро-Уилка [23].

Нахождение значения различий между выборками выполняли с помощью критерия достоверной значимой разности Тьюки. Для выбора наиболее информативных показателей использовали методы кластерного и дискриминантного анализа [24].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

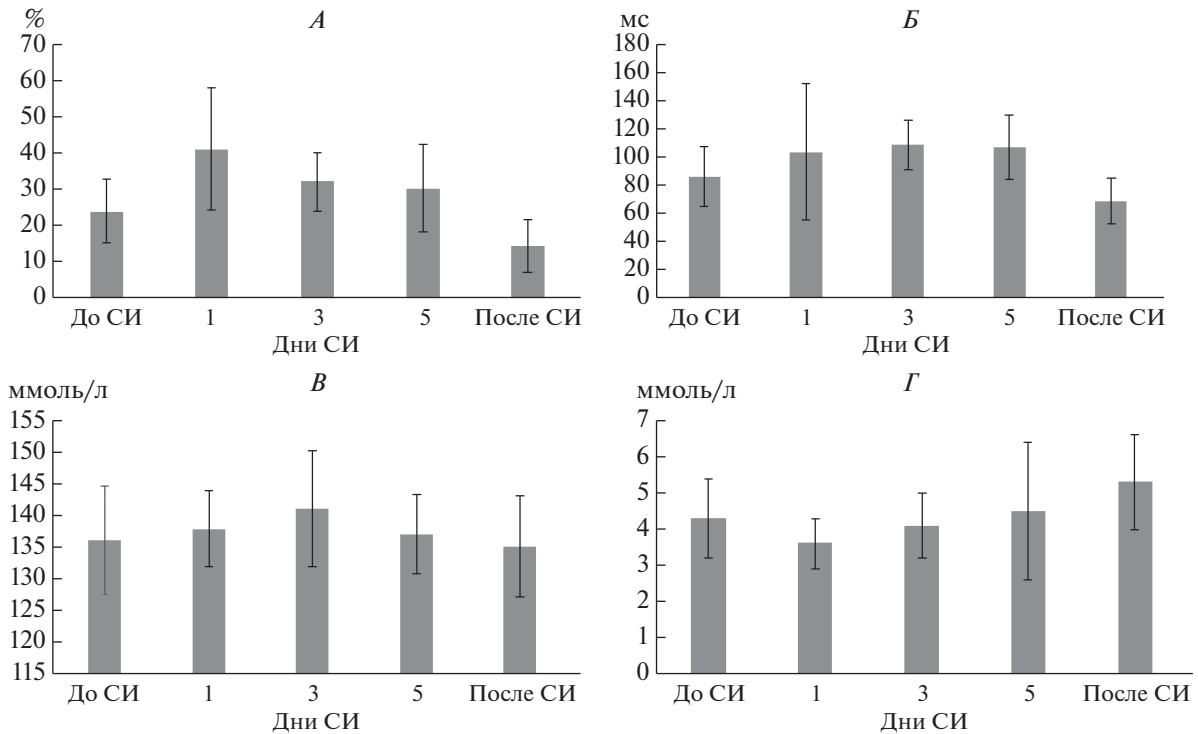
Общеизвестен факт, что во время КП воздействие микрогравитации оказывает непосредственное влияние на систему кровообращения [25, 26]. При этом поддержание нормального уровня функционирования происходит за счет изменения активности регуляторных механизмов [27]. Однако направленность этих изменений во многом определяется вегетативным статусом. Для оценки физиологической однородности группы текущего функционального состояния и понимания механизмов, определяющих цену механизмов адаптации к иммерсионным условиям в нашем исследовании, использованы показатели BCP, которые являются интегральной характеристикой, отражающей не только активность координирующей системы, но и вегетативный гомеостаз [28, 29]. Математический алгоритм метода главных компонент и фрактальная модель анализа данных [30] позволили установить, что разброс проанализированных параметров BCP находится в диапазоне  $\pm 2\delta$ , что свидетельствует об идентичных физиологических процессах, отраженных в системе вегетативной регуляции (рис. 1).

С помощью кластерного и дискриминантного анализа были определены классификационные

функции, в которые вошли наиболее информативные биохимические показатели и показатели BCP: концентрация натрия и мочевины, рNN50 (число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс, в % к общему числу кардиоинтервалов в массиве, отражает парасимпатические влияния, %) и SDNN (стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, отражает общую BCP, мс). Их динамика в ходе СИ представлена на рис. 2. Как видно из рис. 2 выраженность изменений отдельных показателей BCP биохимических параметров имела сходный временной диапазон. Это подтверждает ранее сформулированную и подтвержденную гипотезу о том, что изменения водно-электролитного баланса, возникающие при иммерсионном воздействии, являются причинным фактором и первым этапом наблюдаемых в дальнейшем изменений вегетативной регуляции [31].

Из 265 идентифицированных белков было выявлено шесть, отражающих процессы регуляции в системе кровообращения на уровне метаболизма: молекулы клеточной адгезии 4 (*CADM4*), иммуноглобулин тяжелый константный альфа 1 (*IGHA1*), серотрансферрин (*TF*), тирозинкиназный рецептор UFO (*AXL*), галектин-3-связывающий белок (*Gal-3BP*) и матрица, связанная с ремоделированием белка 8 (*MXRA8*). В более раннем исследовании мы также характеризовали их модулирующее влияние на BCP [32].

Однако для выяснения степени синхронизации и сроков включения в адаптационный процесс различных контуров регуляции кровообращения анализа отдельных показателей явно недостаточно. Необходимы подходы, позволяющие анализировать всю совокупность получаемых данных. Во многом это определяется тем, что регуляция является многоконтурной динамически меняющейся системой. Это позволяет ее механизмам быстро приспосабливаться к внешним условиям и поддерживать гомеостаз, но при этом затрудняет анализ особенностей взаимодействия ее компонентов, что связано, в первую очередь, с тем, что части системы вступают в многомерные взаимодействия, формируя определенную геометрию пространства. По степени деформирования этого пространства можно количественно судить о чувствительности физиологической системы, ее способности сохранять паттерн многомерных взаимоотношений или изменять свою реакцию в ответ на воздействующие факторы. Этот принцип основывается на представлениях о целостности организма, его пространственно-временной определенности и многофакторности его взаимодействия с окружающей средой. Очевидно, преимущество такого подхода является возможность сопоставления реакции различных систем организма на те или иные воздействия в единой системе координат [22, 33].



**Рис. 2.** Динамика наиболее информативных показателей нервного и биохимического контуров регуляции в ходе “сухой” иммерсии (СИ).

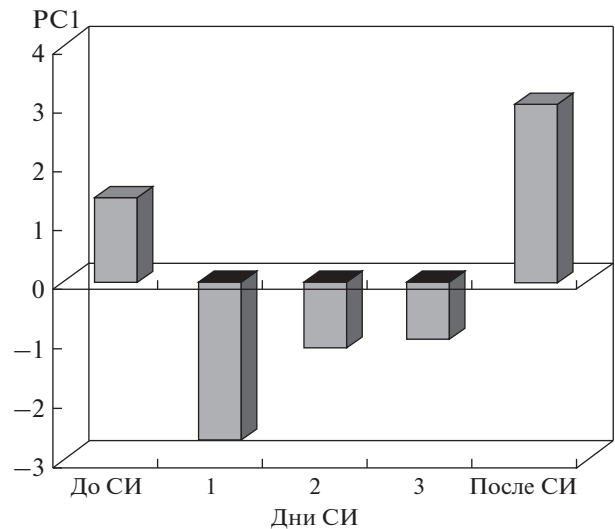
А – PNN50 (%); Б – SDNN (мс); В – концентрация натрия (ммоль/л); Г – концентрация мочевины (ммоль/л).

Проведенный нами анализ взаимодействия между контурами регуляции кровообращения, отражающими их динамику в ходе 5-суточной СИ, с использованием метода главных компонент, позволил определить сроки их включения в адаптационные процессы к условиям микрогравитации.

При оценке активности нервного контура регуляции кровообращения (рис. 3) на основе динамики показателей, характеризующих модулирующее влияние симпатического и парасимпатического отделов ВНС, было отмечено, что активация регуляторных механизмов происходила очень активно, уже на первые сутки СИ, в результате взаимодействия гомеостатических и адаптационных механизмов, с целью повышения адаптационных возможностей и мобилизации функциональных резервов. На протяжении всего эксперимента механизмы нервного контура регуляции адаптационных процессов, связанные с активацией высших нервных центров и модулирующим влиянием ВНС, активно обеспечивали системный гомеостаз.

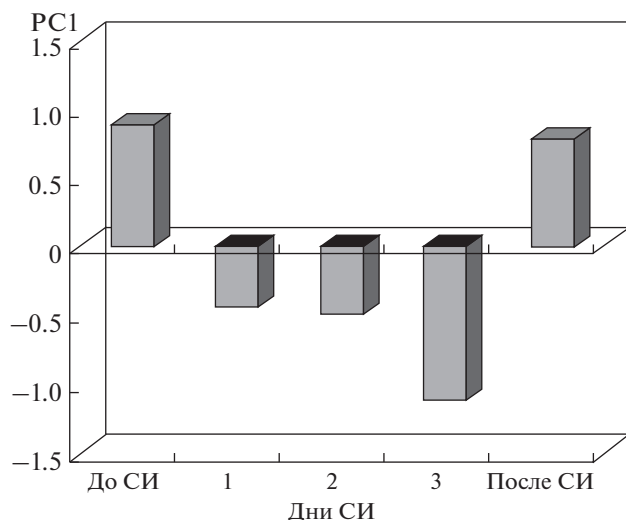
Аналогичную направленность изменений демонстрировал и гуморально-биохимический контур регуляции, вероятно, обеспечивая дополнительные адаптационные реакции к условиям СИ (рис. 4). При этом мощность влияния данного

контура регуляции нарастала от первых суток СИ к пятым.

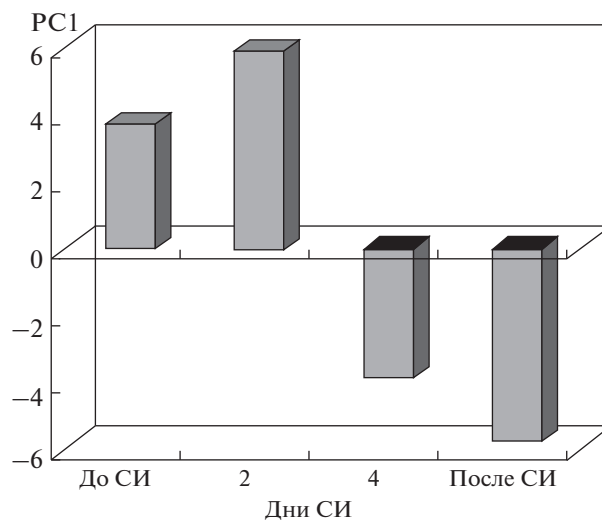


**Рис. 3.** Динамика активности нервного контура регуляции кровообращения в ходе “сухой” иммерсии (СИ) (представлены данные при суммировании взаимной дисперсии переменных).

По оси абсцисс – дни проведения исследований; по оси ординат – первая главная компонента (PC1).



**Рис. 4.** Динамика активности гуморально-биохимического контура регуляции кровообращения в ходе “сухой” иммерсии (СИ) (представлены данные при суммировании взаимной дисперсии переменных). Пояснения про оси см. рис. 3.



**Рис. 5.** Динамика активности метаболического контура регуляции кровообращения в ходе СИ (представлены данные при суммировании взаимной дисперсии переменных). Пояснения про оси см. рис. 3.

Одной из систем регуляции является метаболическая система, которая оказывает воздействие через активность циркулирующих в жидкостях и тканях организма биологически активных веществ белковой природы (протеинов). Проведенный нами анализ активности этого регуляторного контура показывает очень медленные изменения процессов в этой системе (рис. 5). Возможно, это связано с тем, что метаболический контур, являясь эволюционно более древним, генетически детерминированным, устойчив и требует большего времени для своей стимуляции экстремальными условиями жизнедеятельности, что приведет к выраженной активации. В связи с этим представляется закономерным тот факт, что 5-суточная продолжительность иммерсии не изменяет метаболические механизмы системы регуляции кровообращения, отраженные в протеомном профиле мочи.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях СИ происходит изменение регуляторных механизмов системы кровообращения, обусловленное влиянием моделируемой микрогравитации, и связанное, в первую очередь, с устранением реакции опоры, перераспределением жидкостных объемов тела и, вследствие этого, потерей воды организмом (и сосудистым руслом), что вызывает энерго-метаболические сдвиги, требующие активации соответствующих регуляторных механизмов [31]. Это аналогично физиологическим эффектам, наблюдаемым в раннем периоде КП. Большинство этих изменений

характеризуются очень быстрыми как развитием, так и восстановлением при возвращении к нормальным условиям — вследствие чего считается, что микрогравитация вызывает в сердечно-сосудистой системе функциональные изменения, носящие адаптивный характер [34, 35]. В исследованиях функций органов ССС при иммерсионном воздействии выявлена картина последовательного включения в реакцию электрических, а затем энерго-метаболических процессов в миокарде [36]. Это дает основание для обсуждения гипотезы об энерго-метаболическом генезе наблюдаемых реакций.

В предыдущих исследованиях было показано, что регуляторные изменения, происходящие в СИ, отражаются в белковом составе жидкостей тела. Проведенный нами анализ изменений в пятисуточной СИ, позволил выделить белки, ассоциированные с регуляцией ССС [32]. По нашему мнению, эта комбинация обеспечивает баланс сердечно-сосудистого гомеостаза, и связана со сложными взаимодействующими процессами регуляции атерогенеза, неоангиогенеза, активизации кальциевых каналов, и трансмембранных свойств, метаболизмом внеклеточного матрикса. На тканевом уровне сигнальные белки участвуют в изменении жесткости сосудистой стенки и свойств эндотелия, отражающихся на периферическом сосудистом сопротивлении. Совместно с показателями ВСП сигнальные молекулы протеома отражают состояние механизмов регуляции и осуществляют гомеостатическую роль, а направленность изменений тех и других параметров определяет стратегию механизмов адаптации си-

стемы кровообращения в остром периоде приспособления организма при имитации условий и физиологических эффектов микрогравитации.

В настоящем исследовании использован важный методологический подход, раскрывающий новые возможности для анализа закономерностей в межсистемных взаимодействиях регуляторных контуров и процессов, имеющих нелинейный характер, находящихся в состоянии устойчивого неравновесия. Продемонстрировано соответствие результатов оценки направления, а также оценки времени ответной реакции различных контуров регуляции кровообращения, которые отражают реактивность систем регуляции как показателя адаптивных возможностей организма.

Результаты данного исследования показывают, что перестройка гемодинамики при гипогравитации в течение 5 сут начинается со срочного включения “нервного контура регуляции”, а для проявлений на уровне белкового состава жидкостей тела активации метаболического контура регуляции – этого срока, очевидно, недостаточно. Полученные данные требуют продолжения исследований для уточнения сроков, на которых выявляется включение метаболического контура регуляции. В рамках единой концепции об иерархии уровней управления в биологических системах важна оценка динамики протеома биологических жидкостей организма человека, в частности мочи, как наиболее доступной из них для исследования применительно к контролирующим механизмам регуляции.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

**Финансирование работы.** Работа выполнена в рамках базовых тем РАН 64.1 и 65.3 на 2013–2023 гг.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность отделу ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Москва) под руководством к.б.н. Е.С. Томиловской за организацию эксперимента “Сухая иммерсия”. Коллегам из Университета г. Анже (Франция) профессору М.-А. Кусто и доктору А. Наваселовой за возможность использования в

материалах статьи данных о биохимических показателях участников эксперимента. Отдельная благодарность рецензентам статьи, за поддержку и конструктивные комментарии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Goldberger A.L.* Is the normal heartbeat chaotic or homeostatic? // *News Physiol. Sci.* 1991. V. 6. P. 87.
2. *Beckers F., Verheyden B., Aubert A.E.* Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. V. 290. № 6. P. H2560.
3. *Анохин П.К.* Принципиальные вопросы общей теории функциональных систем. Принципы системной организации функций. М.: Наука, 1973. 61 с.
4. *Navasiolava N.M., Custaud M.A., Tomilovskaya E.S. et al.* Long-term dry immersion: review and prospects // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011. V. 111. № 7. P. 1235.
5. *Tomilovskaya E., Shigueva T., Sayenko D. et al.* Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. P. 284.
6. *De Abreu S., Amirova L., Murphy R. et al.* Multi-System Deconditioning in 3-Day Dry Immersion without Daily Raise // *Front. Physiol.* 2017. V. 10. P. 284.
7. *Coupe M., Tomilovskaya E., Larcher F. et al.* Fluid Changes, Cardiovascular Deconditioning and Metabolic Impairment Are Reversed 24 Hours after a 5-Day Dry Immersion // *Open J. Nephrol.* 2013. V. 3. № 1. P. 13.
8. *Ешманова А.К., Лучицкая Е.С., Баевский Р.М.* Исследование вегетативной регуляции кровообращения при воздействии 7-суточной “сухой” иммерсии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 5. С. 45.
9. *Ешманова А.К., Иванов Г.Г., Кабулова А.З. и др.* Показатели ЭКГ высокого разрешения и дисперсионного картирования ЭКГ при воздействии амлодипина и миостимуляции на фоне 7-суточной “сухой” иммерсии // *Авиакосм. и экол. мед.* 2009. Т. 43. № 1. С. 40.
10. *Буравкова Л.Б., Ларина И.М., Попова И.А.* Особенности метаболизма у людей, выполняющих пробу с физической нагрузкой после 7-дневной сухой иммерсии // *Физиология человека.* 2003. Т. 29. № 5. С. 82.  
*Buravkova L.B., Larina I.M., Popova I.A.* Specific features of metabolism in humans performing a physical exercise test after 7-day Dry Immersion // *Human Physiology.* 2003. V. 29. № 5. P. 588.
11. *Бравый Я.Р., Берсенов Е.Ю., Миссина С.С. и др.* Влияние “сухой” иммерсии на механизмы метаболической регуляции параметров гемодинамики при мышечной работе // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 5. С. 40.
12. *Журавлева О.А., Моруков Б.В., Маркин А.А. и др.* Интенсивность перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты в условиях трехсуточной “сухой” иммерсии // *Физиология человека.* 2012. Т. 38. № 5. С. 120.  
*Zhuravleva O.A., Morukov B.V., Markin A.A. et al.* Lipid peroxidation rate and the antioxidant protection system

- during a three-day dry immersion experiment // *Human Physiology*. 2012. V. 38. № 5. P. 555.
13. Кузичкин Д.С., Морукон В.В., Маркин А.А. и др. Показатели системы гемостаза после кратковременных космических полетов и в эксперименте с 7-дневной “сухой” иммерсией // *Физиология человека*. 2010. Т. 36. № 4. С. 125.  
*Kuzichkin D.S., Morukov V.V., Markin A.A. et al.* Hemostasis system indices after short-term space flights and during 7-day “dry” immersion experiment // *Human Physiology*. 2010. V. 36. № 4. P. 478.
  14. Пастушкова Л.Х., Пахарукова Н.А., Новоселова Н.М. и др. Прямое протеомное профилирование мочи и сыворотки крови человека в эксперименте с 5-суточной “сухой” иммерсией // *Авиакосм. и экол. мед.* 2012. Т. 46. № 4. С. 31.  
*Pastushkova L.K., Pakharukova N.A., Trifonova O.P. et al.* Direct proteome profiling of human blood serum in an experiment with five-day immersion // *Human Physiology*. 2014. V. 40. № 7. P. 732.
  15. Пастушкова Л.Х., Доброхотов И.В., Веселова О.М. и др. Идентификация белков сердечно-сосудистой системы у здоровых лиц в “сухой” иммерсии посредством изучения протеомного профиля мочи // *Физиология человека*. 2014. Т. 40. № 3. С. 109.  
*Pastushkova L.K., Dobrokhotoy I.V., Veselova O.M. et al.* Identification of proteins of cardiovascular system in healthy subjects' urine during “dry” immersion // *Human Physiology*. 2014. V. 40. № 3. P. 330.
  16. Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований // *Авиакосм. и экол. мед.* 2008. Т. 42. № 5. С. 3.
  17. Ларина И.М., Носовский А.М., Русанов В.Б. Холизм и редукционизм в физиологии // *Физиология человека*. 2022. Т. 48. № 3. С. 127.  
*Larina I.M., Nosovsky A.M., Rusanov V.B.* Holism and reductionism in physiology // *Human Physiology*. 2022. V. 48. № 3. P. 346.
  18. *Pastushkova L.H., Rusanov V.B., Goncharova A.G. et al.* Urine proteome changes associated with autonomic regulation of heart rate in cosmonauts // *BMC Syst. Biol.* 2019. V. 13. Suppl 1. P. 17.
  19. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Eur. Heart J.* 1996. V. 17. № 3. P. 334.
  20. Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // *Вестник аритмологии*. 2001. № 24. С. 65.
  21. *Nkui-pou-Kenfack E., Koeck T., Mischak H. et al.* Proteome analysis in the assessment of ageing // *Ageing Res. Rev.* 2014. V. 18. P. 74.
  22. *Nosovsky A., Vassilieva G., Kaminskaya E.* Application of multidimensional projections in the practice of medical and biological research // *Norw. J. Devel. Int. Sci.* 2018. № 15–1. P. 9.
  23. *Shapiro S.S., Wilk M.B.* An analysis of variance test for normality // *Biometrika*. 1965. V. 52. № 3. P. 591.
  24. *Кобзарь А.И.* Прикладная математическая статистика. М.: Физматлит, 2006. С. 403.
  25. *Lees P.J.* Cardiology in Space // *Hellenic J. Cardiol.* 2005. V. 46. № 5. P. 320.
  26. *Shen M., Frishman W.H.* Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health // *Cardiol. Rev.* 2019. V. 27. № 3. P. 122.
  27. *Otsuka K., Cornelissen G., Kubo Y. et al.* Circadian challenge of astronauts' unconscious mind adapting to microgravity in space, estimated by heart rate variability // *Sci. Rep.* 2018. V. 8. № 1. P. 10381.
  28. *Thayer J.F., Ahs F., Fredrikson M. et al.* A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012. V. 36. № 2. P. 747.
  29. *Beissner F., Meissner K., Bär K.J., Napadow V.* The autonomic brain: an activation likelihood estimation meta-analysis for central processing of autonomic function // *J. Neurosci.* 2013. V. 33. № 25. P. 10503.
  30. *Носовский А.М., Русанов В.Б., Пастушкова Л.Х., Черникова А.Г.* Фрактальная модель анализа данных в практике медико-биологических исследований // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2019. Т. 22. № 5. С. 34.
  31. *Ларина И.М., Баевский Р.М., Пастушкова Л.К. и др.* Взаимосвязь между изменениями водно-электролитного баланса и реакциями сердечно-сосудистой системы в эксперименте с 7-суточной “сухой” иммерсией // *Физиология человека*. 2011. Т. 37. № 5. С. 100.  
*Larina I.M., Baevsky R.M., Pastushkova L.K. et al.* Seven-day dry immersion: Interrelationship between the changes in the water-electrolyte balance and cardiovascular responses // *Human Physiology*. 2011. V. 37. № 5. P. 602.
  32. *Русанов В.Б., Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г. и др.* Отражение особенностей физиологической регуляции сердечного ритма в протеоме мочи практически здоровых молодых мужчин // *Физиология человека*. 2020. Т. 46. № 2. С. 84.  
*Rusanov V.B., Pastushkova L.H., Goncharova A.G. et al.* Reflection of the heart rate physiological regulation parameters in the urinary proteome of healthy young males // *Human Physiology*. 2020. V. 46. № 2. P. 182.
  33. *Носовский А.М., Ларина И.М., Григорьев А.И.* Применение принципа инвариантных отношений для разработки количественных методов оценки параметров гомеостаза организма человека // *Технологии живых систем*. 2009. Т. 6. № 5. С. 33.
  34. *Aubert A.E., Larina I., Momken I. et al.* Towards human exploration of space: the THESEUS review series on cardiovascular, respiratory, and renal research priorities // *NPJ Microgravity*. 2016. V. 2. P. 16031.
  35. *Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J. et al.* The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight // *Science*. 2019. V. 364. № 6436. P. eaau8650.
  36. *Ivanov G.G., Baevsky R.M., Bersenev E.Y. et al.* Indices of electrocardiogram dispersion mapping during five-day exposure to dry immersion // *Human Physiology*. 2014. V. 40. № 7. P. 727.



## The Sequence of Inclusion of Circulatory System Regulation Circuits in Adaptation Mechanisms during Simulation of Microgravity Effects in 5-Day Dry Immersion

V. B. Rusanov<sup>a, \*</sup>, A. M. Nosovsky<sup>a</sup>, L. H. Pastushkova<sup>a</sup>, I. M. Larina<sup>a</sup>, O. I. Orlov<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

*\*E-mail: vasilyrusanov@gmail.com*

Complex interactions between the circuits of blood circulation regulation are determined by a variety of multidirectional factors in the system that maintains homeostasis at an optimal level. The present study uses an important methodological approach that opens up new opportunities for analyzing patterns in intersystem interactions of regulatory circuits and processes that are non-linear and are in a state of stable non-equilibrium. In an experiment with a 5-day dry immersion (DI), we tried to determine the degree of synchronization and timing of inclusion in the adaptation process of the regulatory circuits of the circulatory system, which were evaluated based on the analysis of heart rate variability (nerve circuit regulation), biochemical blood parameters (humoral circuit regulation) and urine proteomic profile (metabolic circuit of regulation). DI is the model most commonly used in gravitational physiology to study the effect of weightlessness on the physiological systems of the body. The study involved 11 healthy male volunteers aged  $28 \pm 4$  years. To analyze regulatory interactions at all stages of DI, the method of principal components was used. The functionality of each circuit was analyzed as a whole, which made it possible to reveal hidden patterns in the data that are not revealed when analyzing individual variables. Correspondence of the results of an assessment of the direction, as well as the response time of various circuits of blood circulation regulation, which reflect their reactivity as an indicator of the adaptive capabilities of the body, has been demonstrated. It is shown that the results of the assessment of directivity, as well as the response time of various regulatory circuits, were consistent.

*Keywords:* circulatory system, regulation mechanisms, proteomics, dry immersion.