

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ В КОНТЕКСТЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ РИСКОВ ЗДОРОВЬЮ КОСМОНАВТОВ

К. В. Латарцев^{1,2}✉, Р. Р. Каспранский^{1,2}

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

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

Генетические исследования сегодня позволяют получить достаточно большое количество информации о человеке, на основе которой иногда возможно прогнозировать риски возникновения определенных заболеваний. Это дает основания полагать, что подобное тестирование можно применять и в области пилотируемых космических полетов с целью выявления кандидатов, наиболее приспособленных к специфическим рискам. В статье рассмотрены публикации, посвященные генетическим полиморфизмам и их влиянию на фенотип носителя, а именно на проявления, представляющие интерес в контексте рисков, возникающих во время длительных космических полетов. Перечислены конкретные гены и приведены примеры аллельных вариантов. Уделено также внимание публикациям, описывающим новые молекулярные методы наблюдения за здоровьем человека, определены биомаркеры, которые могут быть использованы для исследований в интересах регулярного обследования действующих космонавтов.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, молекулярные маркеры, риски длительных космических полетов, отбор космонавтов

Финансирование: обзор выполнен за счет средств, предоставленных для выполнения государственного задания «Изучение состояния здоровья космонавтов, завершивших летную деятельность» (шифр «Долголетие-3»).

Вклад авторов: К. В. Латарцев — поиск и анализ источников, написание текста, редактирование; Р. Р. Каспранский — разработка концепции, редактирование рукописи.

✉ **Для корреспонденции:** Константин Владимирович Латарцев
ул. Щукинская, д. 5, стр. 4, г. Москва, 123182, Россия; k.latartsev@gmail.com

Статья получена: 16.11.2023 **Статья принята к печати:** 20.12.2023 **Опубликована онлайн:** 04.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.002

MOLECULAR GENETIC STUDIES IN THE CONTEXT OF BIOMEDICAL RISKS FOR COSMONAUTS' HEALTH

Latartsev KV^{1,2}✉, Kaspranskiy RR^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution "Federal Research and Clinic Center of Space Medicine" of the Federal Biomedical Agency

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Today, genetic studies yield quite a large amount of information about a person, which, in many cases, allows predicting the risks of certain diseases. This gives grounds to believe that such testing can also be applied in the field of manned spaceflights in order to identify candidates best adapted to specific risks. The article examines publications on genetic polymorphisms and their effects on the carrier phenotype, namely, on such manifestations that are of interest in the context of risks arising during long-term space flights. Specific genes are listed and examples of allelic variants are given. Publications describing new molecular methods of monitoring human health are also considered, biomarkers that can be used for research in the interests of regular examination of active astronauts are identified.

Keywords: genetic predisposition, molecular markers, long-term spaceflight risks, cosmonaut selection

Funding: the study was supported by the RSF grant (project № 22-25-20145 "Exploring the Mechanisms Underlying the Effects of Tolerance to Food Antigens on the Glucose Utilization").

Author contributions: Latartsev KV — search and analysis of sources, article authoring, editing; Kaspranskiy RR — concept development, article editing.

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

Received: 16.11.2023 **Accepted:** 20.12.2023 **Published online:** 04.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.002

За последние годы методы лабораторной диагностики шагнули вперед и на сегодняшний день позволяют достаточно быстро проводить полногеномное секвенирование ДНК с последующим анализом полученных последовательностей. В теории, если знать, каким образом каждый из аллелей в генотипе влияет на фенотип организма по отдельности, а также в совокупности с другими аллелями, то можно прогнозировать множество важных показателей, таких как степень приспособленности к тем или иным условиям, степень предрасположенности к различным заболеваниям, а также реакцию организма на определенные воздействия. Интерес представляет исследование возможности отбора кандидатов, которые на основе данных генетического анализа будут определены как наиболее приспособленные к условиям космического полета и наименее подверженные рискам, возникающим в результате воздействия его факторов. Следовательно, для таких людей период профессионального долголетия может

быть заметно увеличен. Однако количество аллелей, роль которых в формировании фенотипа исследована, пока остается ограниченным, поэтому полные данные, которые дали бы исчерпывающее представление о характеристиках организма, на сегодняшний день получить практически невозможно. Несмотря на это, уже сейчас накоплено достаточно информации, на основе которой можно выбрать аллели, предположительно дающие преимущество в контексте устойчивости к классифицированным, а также иным факторам космического полета. Кроме того, известны гены, для которых влияние аллельных вариантов на фенотип пока не выяснено. Однако в будущем эта информация может оказаться актуальной, а значит, возможно дополнительное изучение данного вопроса. Были также рассмотрены публикации, в которых описаны молекулярные исследования, рекомендуемые нами для проведения до и после полета, а также на всем его протяжении, чтобы получать наиболее полную

информацию как о состоянии здоровья космонавта, так и о специфических процессах, происходящих в его организме.

При изучении аллельных вариантов различных генов было решено разделить их на группы в зависимости от рисков при длительных космических полетах, в контексте которых рассматриваемые полиморфизмы могут снижать, либо наоборот, увеличивать подверженность данным рискам. Для этого были изучены как литература отечественного происхождения, так и зарубежные источники, ссылки на которые в основном были взяты при анализе всех представленных на сайте Human research roadmap NASA (HRP NASA) документов, подтверждающих риск (Risk Evidence Documents). Как следствие, часть статей имеет возраст более 10 лет, несмотря на это, коллектив авторов посчитал нужным включить их в обзор. Кроме того, были использованы дополнительные источники литературы, что в итоге позволило выявить гены, вариации которых могут влиять на степень подверженности факторам космического полета будущих космонавтов, а, следовательно, и на их профессиональное долголетие.

Генетические полиморфизмы в контексте рисков, возникающих при длительных космических полетах

В области оценки и смягчения риска неблагоприятных когнитивных или поведенческих состояний и психических расстройств в космическом полете были выявлены полиморфизмы в циркадных генах *CLOCK* и *NPAS2*, которые, как было показано, могут быть ответственны за нарушение сна [1, 2], что служит одним из дополнительных факторов развития депрессии. Был обнаружен значимый полиморфизм в промоторной области, связанной с транспортером серотонина (5-HTTLPR). Показано, что лица с S-аллелем имеют более высокий риск развития депрессии, когда сталкиваются с жизненными трудностями [3]. Аллельные вариации генов некоторых ионотропных каналов, таких как ионотропный глутаматный рецептор AMPA3 или АТФ-зависимый селективный кальциевый канал P2RX7, могут увеличивать риск возникновения суицидальных мыслей во время приема антидепрессантов и повышать уровни депрессии соответственно [4, 5]. Было также обнаружено, что ген метилентетрагидрофолатредуктазы, участвующей в метаболизме фолиевой кислоты, при определенном гаплотипе может положительно коррелировать с депрессивными состояниями [6].

В части, касающейся риска снижения производительности и появления неблагоприятных последствий для здоровья в результате недосыпания, циркадных нарушений и переутомления наиболее часто встречались полиморфизмы циркадных генов, таких как *CLOCK*, *NPAS2* и *PERIOD3*, в которых определенные вариации могут ассоциироваться с нарушениями сна, а также, в случае *PERIOD3*, способствовать дифференциальной нейроповеденческой уязвимости к острой тотальной депривации сна [7–10]. Было обнаружено, что фермент катехол-О-метилтрансфераза (COMT), модулирующий дофаминергический катаболизм в префронтальной коре, демонстрирует трех-четырёхкратное снижение активности при наличии замены Val158Met в аминокислотной последовательности, что приводит к большей доступности дофамина на рецепторах и более высокой концентрации кортикального дофамина. Этот полиморфизм COMT функционально предсказывает

менее эффективное функционирование префронтальной коры и плохие показатели рабочей памяти у здоровых испытуемых с высокоактивным аллелем Val [11]. Дополнительно, у людей с генотипом Met/Met наблюдают более быстрое снижение маркеров гомеостатического давления сна. В то же время все генотипы демонстрировали сопоставимое снижение когнитивной работоспособности и увеличение физиологической сонливости при хронической частичной депривации сна [9, 10]. С различными нарушениями связаны полиморфизмы в таких генах, как ген аденозиндезминазы (*ADA*), рецептора аденозина (*ADORA2A*), а также лейкоцитарного антигена человека (*DQB1*). Последний оказался тесно связан с нарколепсией, расстройством сна, характеризующимся чрезмерной дневной сонливостью, фрагментированным сном и укороченной задержкой быстрого сна. Носители полиморфизма *DQB1*0602* гена *DQB1* демонстрируют более резкое снижение гомеостатического давления во время сна, в целом большую сонливость и утомляемость. Однако как носители, так и не носители данного аллеля демонстрировали сопоставимое снижение когнитивных способностей и увеличение физиологической сонливости при хронической частичной депривации сна. Ген аденозиндезминазы, как оказалось, связан с изменением длительности медленноволнового сна, способствуя межиндивидуальной вариабельности исходного уровня сна, а полиморфизм в гене рецептора аденозина — с объективными и субъективными различиями в воздействии кофеина на сон после острой тотальной депривации сна [9, 10].

Касательно оценки и смягчения риска, связанного с использованием неэффективных или токсичных лекарств во время длительного космического полета, наиболее важную роль играет статус метаболизатора, то есть скорость, с которой данный индивид может метаболизировать тот или иной лекарственный препарат. В зависимости от этого организму может потребоваться доза препарата, отличная от нормальной, причем как в меньшую, так и в большую сторону. Игнорирование особенностей метаболизма может увеличивать риск передозировок, либо наоборот, приводить к тому, что терапевтический уровень препарата не будет достигнут. Статус метаболизатора зависит от множества аллельных вариантов генов, которые кодируют ферменты, а также белки-переносчики, участвующие в метаболизме и выведении лекарственных средств.

Ключевую роль в процессах метаболизма лекарственных препаратов играют ферменты суперсемейства цитохромов P450, они присутствуют во многих тканях, но наиболее распространены в печени. Основные ферменты из данного суперсемейства — это белки CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4. Они участвуют в переработке основной доли применяемых сегодня лекарственных препаратов, и для их генов найдены десятки аллелей, которые способны влиять на ферментативную кинетику, то есть скорость протекания химической реакции, результатом которой является расщепление либо модификация молекул лекарственных препаратов. Таким образом, диапазон скоростей работы изоформ ферментов может быть весьма широким, начиная с практически полной потери активности и заканчивая так называемыми «ультрабыстрыми» вариантами [12–15].

Поскольку в аптечке на американском сегменте Международной космической станции (МКС) есть два вида антидепрессантов, были также рассмотрены гаплотипы, влияющие на степень выраженности эффектов при

приеме данных препаратов. Так, исследователями было показано, что некоторые из аллельных вариантов последовательностей промотора гена белка-переносчика серотонина 5-HTTLPR и гена рецептора серотонина 5HT_{1A} ассоциированы с лучшим ответом на антидепрессанты, некоторые же, наоборот, с худшей переносимостью препаратов [16, 17].

В области оценки и смягчения риска сердечно-сосудистых адаптаций были обнаружены значимые полиморфизмы, ассоциированные с различными сердечно-сосудистыми патологиями. Так, оказалось, что полиморфизм *C1561T* гена *GCP11* служит независимым фактором риска ишемической болезни сердца и вызывает увеличение вероятности развития данного заболевания в 2,71 раза, в то же время полиморфизм *C1420TT* гена *sSHMT* снижает риск практически вдвое [18]. Для гена метионинсинтазоредуктазы (*MTRR*) эта же группа ученых обнаружила ассоциацию одного из аллельных вариантов в гомозиготном состоянии с увеличением окислительного стресса, что также приводит к увеличению риска ишемической болезни сердца. Было показано общегеномное значимое взаимодействие полиморфизмов в локусах генов *HCN4* и *SLC28A1*, связанное с повышенным риском развития фибрилляции предсердий [19]. На риск развития сердечно-сосудистых патологий оказывает влияние и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности, а также общий уровень холестерина. Группа ученых обнаружила, что изоформы аполипопротеина E (ApoE), белка, участвующего в метаболизме жиров в организме млекопитающих, ассоциированы с изменениями показателей холестерина в крови испытуемых, причем в зависимости от наличия тех или иных аллелей показатели были повышены или понижены относительно средних величин по популяции [20].

Затрагивая вопрос оценки и смягчения риска повышенного внутричерепного давления и нейроокулярного синдрома, связанных с космическим полетом, стоит упомянуть исследования, авторы которых опирались на данные о выявлении в крови у астронавтов, подверженных риску нейроокулярного синдрома, более высоких концентраций одноуглеродных метаболитов, таких, как, например, цистеин. Исходя из этого, ученые выдвинули предположение, что генетические вариации в генах одноуглеродного метаболизма могут способствовать восприимчивости астронавтов к офтальмологическим изменениям. В результате было обнаружено, что полиморфизмы генов *MTRR* и *SHMT1420* значительно влияют на то, в какой степени длительное пребывание на МКС будет воздействовать на состояние зрительного анализатора [21]. В другом исследовании были приведены данные, согласно которым носители полиморфизма *MTNFR677TT* в гене *MTNFR* чаще страдают от идиопатической внутренней гипертензии [22].

При поиске генетических вариантов, имеющих связь с риском радиационного канцерогенеза, удалось найти мутацию, которая встречается у 0,4% европейской популяции в гетерозиготном варианте. В данном случае речь идет о мутации в гене мутантного при атаксии-телеангиэктазии белка (*ATM*, серин/треониновая протеинкиназа, которая рекрутируется и активируется двунитевыми разрывами ДНК), при которой наблюдают статистически значимое превышение частоты рака молочной железы у женщин-гетерозиготных носителей мутации. Повышен также общий риск развития рака у носителей *ATM* по сравнению с общей популяцией, который

был несколько выше у женщин-носителей [23]. В целом, идея поиска гаплотипов, носители которых будут меньше подвержены риску возникновения злокачественных опухолей, на данный момент выглядит тяжело реализуемой в силу сложности и многофакторности заболеваний данного типа. Однако в будущем космонавтов начнут отправлять в долгосрочные экспедиции, в первую очередь марсианские, при которых риск возникновения и развития злокачественных опухолей будет значительно выше, чем сейчас. В связи с этим данные о предпочтительных гаплотипах могут оказаться чрезвычайно полезными, поэтому стоит продолжать поиски и в этом направлении.

Помимо перечисленных, также существуют неклассифицированные риски, которые, несмотря на это, стоит принять во внимание. Так, известны данные, согласно которым полиморфизмы в гене белка теплового шока *Hsp70* могут как предохранять носителя от потери слуха, вызванной продолжительным шумовым воздействием, так и повышать чувствительность носителя к данному фактору окружающей среды [24, 25]. Предположительно, белок теплового шока *Hsp70* может выделяться в том числе в ответ на воздействие громкого шума и предохранять волосковые клетки во внутреннем ухе от повреждения и последующей гибели, однако точный механизм защиты до сих пор неизвестен. Помимо шумового, в космосе присутствует радиационное воздействие, от которого, предположительно, могут в некоторой степени защищать определенные аллели гена аполипопротеина [26, 27], а также аллель *HLA-DRB1*11* гена главного комплекса гистосовместимости [28].

Впрочем, существуют аллельные варианты генов, влияние которых на подверженность рискам, сопряженным с факторами космического полета, еще предстоит изучить. В их число входят различные замены в последовательности гена каталазы (*CAT*). Выявленные на данный момент полиморфизмы оказывали противоположный эффект в разных популяциях, однако они достоверно влияют на степень потери слуха [29]. Предстоит также исследовать гены, полиморфизмы в которых могут повлиять на предрасположенность человека к саркопении, в их число входят такие кандидаты, как *ACE*, *ACTN3*, *MSTN*, *CNTF*, *VDR*, *IGF1* [30]. Наконец, предстоит выявить связь между определенными гаплотипами различных генов и скоростью прогрессирования остеопороза у людей. В силу того, что остеопороз — чрезвычайно сложное с точки зрения количества включенных генов заболевание [31], до сих пор не удается выявить генетические варианты или их комбинации, которые достоверно бы снизили скорость потери костной массы при остеопорозе. Однако на данный момент найдены гены-кандидаты, которые можно исследовать, и этот список продолжает пополняться [32].

Биомаркеры, которые могут быть использованы для наблюдения за состоянием организма действующих космонавтов

Помимо предложений по модификации процесса отбора космонавтов на основе их генотипа, также существует потребность в расширении способов мониторинга здоровья космонавтов с целью увеличения их профессионального долголетия. Далее будут приведены рассуждения, цель которых — представление биомаркеров. Их мониторинг позволит получать более полную информацию о состоянии здоровья космонавтов.

Исследования теломер

Предположительно, динамика длины теломер служит информативным биомаркером здоровья людей, в том числе космонавтов, поскольку отражает степень влияния воздействий, которым космонавт подвергается во время космического полета. Индивидуальные генетические особенности, пищевые, психологические и физические стрессовые воздействия, уникальные условия окружающей среды, такие как микрогравитация, космическая радиация, измененная атмосфера на космической станции, — все эти факторы оказывают влияние на космонавта, которое отражается в изменении длины его теломер.

Исследования показывают, что длина теломер, на которую способны влиять различные факторы образа жизни, может свидетельствовать о повышенных темпах старения и возникновения возрастных заболеваний и отрицательно коррелирует с возрастом. Экспрессия биомаркеров теломерной дисфункции и повреждения ДНК, таких как статмин (регулирует динамику микротрубочек, нарушения в его работе могут приводить к неконтролируемой сборке митотических веретен деления) и EF1-а (опосредует поступление аминокислот в рибосому), увеличивается с возрастом [33]. При длительном наблюдении (более 5 лет) было обнаружено, что люди с более короткими теломерами имеют достоверно более низкую выживаемость, что связано с повышенной частотой сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [34]. Нестабильность ДНК, связанная с дисфункцией теломер (сильным укорочением) — раннее событие в онкогенезе. Было обнаружено, что у пациентов, страдающих раковыми заболеваниями, статистически значимо более короткие теломеры по сравнению с контрольной группой [35]. В целом на длину теломер влияет множество факторов, включая пол, факторы образа жизни, диету, психологический стресс, хронический стресс и болезни. Теломеры также отражают воздействие окружающей среды на организм, поскольку на их длину влияют загрязнение воздуха, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение [36], более того, их принято считать отличительными признаками радиочувствительности [37]. Теломеры тяжело секвенировать короткими прочтениями из-за того, что они, по сути, представляют собой tandemные повторы, однако недавно стало возможно их секвенировать при помощи длинных прочтений, тем самым определяя их длину и локализацию неканонических повторов [38].

Исследования одиннадцати астронавтов показали, что их теломеры короче, а теломераза менее активна, чем у наземного контроля, как до, так и после космического полета, однако во время космического полета длина их теломер значительно возростала. Было также показано, что хронический окислительный стресс во время полета коррелирует с динамикой длины теломер. Концентрации воспалительных цитокинов (интерлейкинов, IL4, IL10, IL5, IL1a, IL2) и хемокинов (CCL5, CCL4, CXCL5), а также фактора роста эндотелия сосудов 1 (VEGF-1) сильно коррелировали с длинами теломер до, во время и после полета [39]. На протяжении всей годовой миссии на МКС в плазме крови космонавтов была повышена концентрация VEGF-1, что, вероятно, связано с увеличенной экспрессией индуцируемого гипоксией фактора альфа-1 (HIF-1a), который также участвует в повышенной регуляции и активации hTERT, каталитической субъединицы теломеразы человека [40], что может объяснить увеличение длины теломер во время космического полета.

Исследования экзосом

Экзосомы — внеклеточные везикулы, выделяемые клетками во внешнее межклеточное пространство и содержащие белки, РНК, пептиды и фрагменты ДНК (cell-free DNA). Количество внеклеточной ДНК — динамичный и весьма отзывчивый показатель, который может служить индикатором степени повреждений ДНК, роста опухолей, регуляторных изменений РНК, а также иммунного ответа при инфекциях [41].

Следует отметить, что cfDNA содержит следы нуклеосом, особенности которых позволяют отслеживать ткань происхождения cfDNA в норме и при заболеваниях посредством анализа ядерной архитектуры, структуры генов и экспрессии. В частности, позиционирование нуклеосом может указывать на следы связывания факторов транскрипции, промоторной активности и сплайсинга, в конечном счете информируя о процессах регуляции генов в ткани/клетке происхождения [42].

Было проведено исследование на монозиготных близнецах мужского пола, один из которых совершил полет на МКС длительностью 340 суток. Анализ cfDNA не показал достоверной разницы в концентрации и распределении длины ДНК между полетными и наземными образцами близнецов, а также контролем [41]. Однако в ходе исследования было обнаружено, что в крови астронавта на протяжении всего полета рос уровень внеклеточной митохондриальной ДНК. В ходе анализа экзосом, циркулирующих в плазме крови, также было обнаружено высокое содержание убиквитин-независимых протеасомных белков в образцах, полученных от совершившего полет близнеца. Помимо этого, маркер провоспалительных моноцитов CD14 был обнаружен в экзосомах полетных образцов, также содержащих белки бацигин и интегрин $\beta 1$, которые коррелируют с развитием раковых опухолей и воспалением и не были обнаружены в экзосомах контрольных образцов [43, 44]. Более того, внутри экзосом, полученных из плазмы крови близнеца, совершившего полет в космос, были выделены такие белки, как специфичный для мозга, ассоциированный с ингибитором ангиогенеза 1 белок 2 (BAIAP2) и специфичный для мозга, ассоциированный с ингибитором ангиогенеза 1 белок 2-подобный белок 1 (BAIAP2L1). Они не были обнаружены в контрольных образцах, содержавших большее количество белков, связанных с регуляцией апоптоза и биосинтезом АТФ. Через три года после полета субъекта исследования была обнаружена корреляция между содержанием 20S протеасом и концентрацией экзосом в плазме крови астронавта. Данный белок служит важным компонентом механизма деградации в условиях окисления, и при наличии окислительного стресса его количество может увеличиваться [45, 46]. Кроме того, увеличение количества 20S протеасом в экзосомах плазмы коррелирует с патологическими процессами, такими как канцерогенез, повреждение сосудов, вирусные инфекции и аутоиммунные заболевания. Анализ экзосом плазмы, выделенных после возвращения на Землю, выявил уникальные изменения у совершившего полет близнеца по сравнению с нелетавшим братом и здоровым контролем: резкое увеличение количества циркулирующих частиц, а также изменения типов содержащихся в них белков [41]. Поскольку большинство циркулирующих в плазме экзосом происходят из иммунных клеток, вполне вероятно, что эти изменения отражают иммунную дисфункцию, связанную с космическим полетом и

возвращением к гравитации. Авторы исследования предполагают, что попадание в периферическую кровь экзосом со специфичными для мозга белками может свидетельствовать о влиянии космического полета на плотные контакты в гематоэнцефалическом барьере, как это было ранее обнаружено для эпителиальных клеток кишечника [47].

Исследования клонального гемопоэза

Клональный гемопоэз — это процесс, при котором клетки, содержащие определенные мутации, размножаются быстрее остальных, вследствие чего повышается риск развития онкогематологии и сердечно-сосудистых заболеваний. В результате исследования астронавтов-близнецов в их крови были обнаружены гемопоэтические клоны, несущие мутации в генах *TET2* (катализирует превращение метилцитозина в 5-гидроксиметилцитозин) и *DNMT3A* (фермент, катализирующий перенос метильных групп к сайтам метилирования CpG в ДНК) [48]. Оба белка участвуют в эпигенетической регуляции, а мутации в их генах часто нарушают аминокислотную последовательность и наблюдаются при гематологических раковых заболеваниях [49]. Стоит отметить, что подобные мутации обычно возникают в пожилом возрасте, в то время как у исследуемых астронавтов они были обнаружены на два десятилетия раньше ожидаемого срока. Факторы, вызывающие раннее возникновение мутаций, доподлинно не известны, но, вероятно, они включают известные условия работы на МКС и космического полета. Отдельно стоит обратить внимание на тот факт, что у одного из близнецов на протяжении полета наблюдали признаки сосудистого ремоделирования сонной артерии. У данного астронавта была обнаружена мутация в *TET2*, гене, который (при мутации) также создает значительный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, мониторинг клонов клонального гемопоэза, наряду со всеми остальными параметрами здоровья, также может быть включен как часть общей оценки состояния здоровья космонавтов.

Исследования влияния космического полета на критически важные физиологические системы космонавтов

Для более полного молекулярного обследования космонавтов, разумеется, необходимо рассматривать как можно большее число информативных маркеров, которые позволили бы оценить состояние всех систем организма. Так, при поиске молекул-индикаторов состояния сердечно-сосудистой системы было обнаружено, что концентрация миелоидного белка нейтрофилов S100A9, играющего важную роль в регуляции провоспалительных реакций и иммунного ответа, повышена у космонавтов, причем данный белок рассматривают как новый предиктор инфаркта миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом. Повышенный уровень гетеродимера S100A8/9 в плазме указывает на увеличенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, также было показано, что уровни экспрессии S100A8/9 увеличиваются в атеросклеротических артериях человека. Предполагают, что белок S100A9 может сигнализировать о повреждении эндотелиальных клеток сосудистого монослоя и индуцировании провоспалительных реакций в эндотелиальных клетках, о которых также свидетельствует обнаружение в плазме крови белков, ассоциированных с

повреждениями сосудов и оказывающих протективный эффект по отношению к клеткам эндотелия [50, 51].

При изучении влияния космического полета на иммунную систему обнаруживают высокую вариабельность показателей, что указывает на индивидуальную предрасположенность к развитию иммунных сдвигов при воздействии на организм факторов космического полета. Несмотря на это, было отмечено снижение соотношения ИФН- γ /ИЛ-10, влияющих на Th1 и Th2-клетки, нарушение соотношений которых может приводить к подавлению иммунного ответа. Отмечали также увеличение концентрации в крови космонавтов после полета белка HSP70, который массово экспрессируется при воздействии различных стрессовых факторов на организм и оказывает протективное действие на клетки моноцитарно-гранулоцитарного ряда [52, 53].

В процессе исследования ремоделирования костной ткани у космонавтов было выявлено, что наиболее чувствительные к микрогравитации испытуемые имеют повышенное содержание КФарт в крови и пониженное содержание остеопротегерина (OPG). По данным маркерам можно судить о степени костной резорбции: КФарт отражает активность остеокластов, а OPG — ингибитор остеокластогенеза [54].

Не меньший интерес представляют молекулярные маркеры, связанные с повреждением центральной нервной системы (ЦНС). Было показано влияние радиационного облучения на секрецию нейротрофинов, состав спинномозговой жидкости, а также метаболизм микроРНК, которые играют большую регуляторную роль в нервной системе. МикроРНК также содержатся в экзосомах, секретлируемых астроцитами, что имеет важное значение в межклеточных взаимодействиях ЦНС [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышесказанное, считаем необходимым отметить, что приведенный перечень молекулярно-генетических маркеров не является, в силу постоянно проводимых исследований, полным. Однако он затрагивает наиболее важные и глубоко изученные участки генома, которые коррелируют с предрасположенностями человека к тем или иным заболеваниям, сопряженным с факторами космического полета, а также иные биологические маркеры, мониторинг которых позволил бы более детально оценивать состояние здоровья космонавтов. В дальнейшем, разумеется, появятся новые данные и перечень будет необходимо расширить. Возможно, когда-нибудь удастся сформулировать целые гаплотипы, наиболее подходящие для космических экспедиций, а с опорой на них можно будет обсуждать усовершенствование и самого процесса отбора кандидатов. Перечисленные рекомендации в первую очередь преследуют цель увеличить профессиональное долголетие космонавтов, и в будущем этот перечень будет увеличиваться. Стоит обратить внимание на то, что изучение данных вопросов — это важная задача в контексте стратегии и концепции развития космической отрасли России, которые включают создание технологического задела для осуществления межпланетных перелетов к Марсу и астероидам, что также подразумевает разработку системы оценки медицинских рисков для экипажа, методов и средств для их купирования. Значимость подобных исследований резко увеличивается, когда речь заходит о пилотируемых экспедициях в дальний космос, где сила и продолжительность воздействий

факторов космического полета увеличены относительно пребывания на низкой околоземной орбите. Таким образом, изучение поднятых вопросов представляет

собой перспективное направление, которое в дальнейшем станет намного более важным, поэтому основы для его формирования необходимо создавать уже сейчас.

Литература

1. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008; 23 (7): 571–85.
2. Johansson C, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (4): 734–9.
3. Gotlib IH, et al. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biological psychiatry*. 2008; 63 (9): 847–51.
4. Laje G, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164 (10): 1530–8.
5. Hejjas K, et al. Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009; 150 (2): 295–9.
6. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*. 2008; 23 (10): 993–1000.
7. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008; 23 (7): 571–85.
8. Johansson C, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (4): 734–9.
9. Goel N, Dinges DF. Predicting risk in space: genetic markers for differential vulnerability to sleep restriction. *Acta astronautica*. 2012; 77: 207–13.
10. Goel N, et al. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013; 119: 155–90.
11. Dickinson D, Elvevåg B. Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*. 2009; 164 (1): 72–87.
12. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *International review of psychiatry*. 2013; 25 (5): 534–53.
13. Rudberg I, et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19* 17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 83 (2): 322–7.
14. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 96 (3): 340–8.
15. Lee KC, Ma JD, Kuo GM. Pharmacogenomics: bridging the gap between science and practice. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2010; 50 (1): e1–e17.
16. Lee SH, et al. Association between the 5-HT6 receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005; 59 (2): 140–5.
17. Helton SG, Lohoff FW. Serotonin pathway polymorphisms and the treatment of major depressive disorder and anxiety disorders. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (5): 541–53.
18. Vijaya Lakshmi SV, et al. Oxidative stress is associated with genetic polymorphisms in one-carbon metabolism in coronary artery disease. *Cell biochemistry and biophysics*. 2013; 67: 353–61.
19. Lin H, et al. Gene-gene interaction analyses for atrial fibrillation. *Scientific reports*. 2016; 6 (1): 35371.
20. Eisenberg DTA, Kuzawa CW, Hayes MG. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *American journal of physical anthropology*. 2010; 143 (1): 100–11.
21. Zwart SR, et al. Genotype, B-vitamin status, and androgens affect spaceflight-induced ophthalmic changes. *The FASEB Journal*. 2016; 30 (1): 141.
22. Glueck CJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005; 145 (2): 72–82.
23. Thompson D, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97 (11): 813–22.
24. Yang M, et al. Association of hsp70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers. *Cell stress & chaperones*. 2006; 11 (3): 233.
25. Konings A, et al. Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *European Journal of Human Genetics*. 2009; 17 (3): 329–35.
26. Villasana L, et al. Passive avoidance learning and memory of 56Fe sham-irradiated and irradiated human apoE transgenic mice. *Radiation Environment and Biophysics*. 2008; 48 (2): 167–70.
27. Liu CC, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9 (2): 106–18.
28. Уткин К. В. и др. Установление генетических маркеров устойчивости и чувствительности человека к радиационному воздействию. *Иммунология*. 2013; 34 (2): 80–4.
29. Yuan J, et al. Advanced genetic approaches in discovery and characterization of genes involved with osteoporosis in mouse and human. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10: 288.
30. Tan LJ, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Human genetics*. 2012; 131: 1–31.
31. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2010; 31 (5): 629–62.
32. Judex S, et al. Genetic loci that control the loss and regain of trabecular bone during unloading and reambulation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013; 28 (7): 1537–49.
33. Shammas MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011; 14 (1): 28.
34. Cawthon RM, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*. 2003; 361 (9355): 393–5.
35. Wu X, et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *Journal of the national cancer institute*. 2003; 95 (16): 1211–8.
36. Epel ES, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (49): 17312–5.
37. Ayoub A, et al. Telomeres: hallmarks of radiosensitivity. *Biochimie*. 2008; 90 (1): 60–72.
38. Grigorev K, et al. Haplotype diversity and sequence heterogeneity of human telomeres. *Genome research*. 2021; 31 (7): 1269–79.
39. Luxton JJ, et al. Telomere length dynamics and DNA damage responses associated with long-duration spaceflight. *Cell Reports*. 2020; 33 (10).
40. Nishi H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates upregulation of telomerase (hTERT). *Molecular and cellular biology*. 2004; 24 (13): 6076–83.
41. Bezdán D, et al. Cell-free DNA (cfDNA) and exosome profiling from a year-long human spaceflight reveals circulating biomarkers. *Iscience*. 2020; 23 (12).
42. Snyder MW, et al. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell*. 2016; 164 (1): 57–68.
43. Yoshioka Y, et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nature communications*. 2014; 5 (1): 3591.
44. Hoshino A, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015; 527 (7578): 329–35.
45. Kumar Deshmukh F, et al. The contribution of the 20S proteasome

- to proteostasis. *Biomolecules*. 2019; 9 (5): 190.
46. Кудряева А. А., Белогуров А. А. Протеасома: наномашинерия созидательного разрушения. *Биохимия*. 2019; 84: 159–92.
 47. Alvarez R, et al. A simulated microgravity environment causes a sustained defect in epithelial barrier function. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 17531.
 48. Mencia-Trinchant N, et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell reports*. 2020; 33 (10).
 49. Genovese G, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (26): 2477–87.
 50. Пастушкова Л. Х. и др. Изменения протеома крови космонавтов с микро- и макрососудистыми травмами при перегрузках на заключительном этапе длительных космических полетов. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020; 54 (5): 5–14.
 51. Каширина Д. Н. и др. Изменение белкового состава плазмы космонавтов после космического полета и его значение для функций эндотелия. *Физиология человека*. 2019; 45 (1): 88–96.
 52. Морукон Б. В. и др. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у космонавтов после длительных космических полетов на Международной космической станции. *Физиология человека*. 2010; 36 (3): 19–30.
 53. Рыкова М. П. Иммунная система у российских космонавтов после орбитальных полетов. *Физиология человека*. 2013; 39 (5): 126–126.
 54. Новиков В. Е. и др. Минеральная плотность костной ткани и молекулярно-генетические маркеры ее ремоделирования в крови у космонавтов после длительных полетов на международной космической станции. *Физиология человека*. 2017; 43 (6): 88–94.
 55. Сапецкий А. О. и др. Радиационная нейробиология дальних космических полетов. *Успехи современной биологии*. 2017; 137 (2): 165–94.

References

1. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008; 23 (7): 571–85.
2. Johansson C, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (4): 734–9.
3. Gotlib IH, et al. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biological psychiatry*. 2008; 63 (9): 847–51.
4. Laje G, et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2007; 164 (10): 1530–8.
5. Hejjas K, et al. Association between depression and the Gln460Arg polymorphism of P2RX7 gene: a dimensional approach. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*. 2009; 150 (2): 295–9.
6. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *International Journal of Geriatric Psychiatry*: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences. 2008; 23 (10): 993–1000.
7. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008; 23 (7): 571–85.
8. Johansson C, et al. Circadian clock-related polymorphisms in seasonal affective disorder and their relevance to diurnal preference. *Neuropsychopharmacology*. 2003; 28 (4): 734–9.
9. Goel N, Dinges DF. Predicting risk in space: genetic markers for differential vulnerability to sleep restriction. *Acta astronautica*. 2012; 77: 207–13.
10. Goel N, et al. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013; 119: 155–90.
11. Dickinson D, Elvevåg B. Genes, cognition and brain through a COMT lens. *Neuroscience*. 2009; 164 (1): 72–87.
12. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *International review of psychiatry*. 2013; 25 (5): 534–53.
13. Rudberg I, et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19* 17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 83 (2): 322–7.
14. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 96 (3): 340–8.
15. Lee KC, Ma JD, Kuo GM. Pharmacogenomics: bridging the gap between science and practice. *Journal of the American Pharmacists Association*. 2010; 50 (1): e1–e17.
16. Lee SH, et al. Association between the 5-HT6 receptor C267T polymorphism and response to antidepressant treatment in major depressive disorder. *Psychiatry and clinical neurosciences*. 2005; 59 (2): 140–5.
17. Helton SG, Lohoff FW. Serotonin pathway polymorphisms and the treatment of major depressive disorder and anxiety disorders. *Pharmacogenomics*. 2015; 16 (5): 541–53.
18. Vijaya Lakshmi SV, et al. Oxidative stress is associated with genetic polymorphisms in one-carbon metabolism in coronary artery disease. *Cell biochemistry and biophysics*. 2013; 67: 353–61.
19. Lin H, et al. Gene-gene interaction analyses for atrial fibrillation. *Scientific reports*. 2016; 6 (1): 35371.
20. Eisenberg DTA, Kuzawa CW, Hayes MG. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *American journal of physical anthropology*. 2010; 143 (1): 100–11.
21. Zwart SR, et al. Genotype, B-vitamin status, and androgens affect spaceflight-induced ophthalmic changes. *The FASEB Journal*. 2016; 30 (1): 141.
22. Glueck CJ, et al. Idiopathic intracranial hypertension, polycystic-ovary syndrome, and thrombophilia. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2005; 145 (2): 72–82.
23. Thompson D, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005; 97 (11): 813–22.
24. Yang M, et al. Association of hsp70 polymorphisms with risk of noise-induced hearing loss in Chinese automobile workers. *Cell stress & chaperones*. 2006; 11 (3): 233.
25. Konings A, et al. Variations in HSP70 genes associated with noise-induced hearing loss in two independent populations. *European Journal of Human Genetics*. 2009; 17 (3): 329–35.
26. Villasana L, et al. Passive avoidance learning and memory of 56Fe sham-irradiated and irradiated human apoE transgenic mice. *Radiationnaia Biologiya, Radioecologia*. 2008; 48 (2): 167–70.
27. Liu CC, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*. 2013; 9 (2): 106–18.
28. Utkin KV, et al. Ustanovlenie geneticheskikh markerov ustoychivosti i chuvstvitel'nosti cheloveka k radiatsionnomu vozdeystviyu. *Immunologiya*. 2013; 34 (2): 80–4. Russian.
29. Yuan J, et al. Advanced genetic approaches in discovery and characterization of genes involved with osteoporosis in mouse and human. *Frontiers in Genetics*. 2019; 10: 288.
30. Tan LJ, et al. Molecular genetic studies of gene identification for sarcopenia. *Human genetics*. 2012; 131: 1–31.
31. Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2010; 31 (5): 629–62.
32. Judex S, et al. Genetic loci that control the loss and regain of trabecular bone during unloading and reambulation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013; 28 (7): 1537–49.
33. Shammass MA. Telomeres, lifestyle, cancer, and aging. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2011; 14 (1): 28.
34. Cawthon RM, et al. Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older. *The Lancet*. 2003; 361 (9355): 393–5.
35. Wu X, et al. Telomere dysfunction: a potential cancer predisposition factor. *Journal of the national cancer institute*. 2003; 95 (16): 1211–8.

36. Epel ES, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004; 101 (49): 17312–5.
37. Ayoubz A, et al. Telomeres: hallmarks of radiosensitivity. *Biochimie*. 2008; 90 (1): 60–72.
38. Grigorev K, et al. Haplotype diversity and sequence heterogeneity of human telomeres. *Genome research*. 2021; 31 (7): 1269–79.
39. Luxton JJ, et al. Telomere length dynamics and DNA damage responses associated with long-duration spaceflight. *Cell Reports*. 2020; 33 (10).
40. Nishi H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 mediates upregulation of telomerase (hTERT). *Molecular and cellular biology*. 2004; 24 (13): 6076–83.
41. Bezdán D, et al. Cell-free DNA (cfDNA) and exosome profiling from a year-long human spaceflight reveals circulating biomarkers. *Iscience*. 2020; 23 (12).
42. Snyder MW, et al. Cell-free DNA comprises an in vivo nucleosome footprint that informs its tissues-of-origin. *Cell*. 2016; 164 (1): 57–68.
43. Yoshioka Y, et al. Ultra-sensitive liquid biopsy of circulating extracellular vesicles using ExoScreen. *Nature communications*. 2014; 5 (1): 3591.
44. Hoshino A, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*. 2015; 527 (7578): 329–35.
45. Kumar Deshmukh F, et al. The contribution of the 20S proteasome to proteostasis. *Biomolecules*. 2019; 9 (5): 190.
46. Kudriaeva AA, Belogurov AA. Proteasome: a Nanomachinery of Creative Destruction. *Biochemistry*. 2019; 84: 159–92. Russian.
47. Alvarez R, et al. A simulated microgravity environment causes a sustained defect in epithelial barrier function. *Scientific reports*. 2019; 9 (1): 17531.
48. Mencia-Trinchant N, et al. Clonal hematopoiesis before, during, and after human spaceflight. *Cell reports*. 2020; 33 (10).
49. Genovese G, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *New England Journal of Medicine*. 2014; 371 (26): 2477–87.
50. Pastushkova LKh, et al. Changes in blood proteome of cosmonauts with microand macrovascular injuries due to g-loads at the final stage of long-duration space missions. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2020; 54 (5): 5–14. Russian.
51. Kashirina DN, et al. Changes in the Plasma Protein Composition in Astronauts after Space Flight and its Significance for Endothelial Functions. *Human Physiology*. 2019; 45 (1): 88–96. Russian.
52. Morukov VB, et al. Indicators of innate and adaptive immunity of cosmonauts after long-term space flight to international space station. *Human Physiology*. 2010; 36 (3): 19–30. Russian.
53. Rykova MP. Immune system in Russian cosmonauts after orbital space flights. *Human Physiology*. 2013; 39 (5): 126–126. Russian.
54. Novikov VE, et al. Mineral'naya plotnost' kostnoy tkani i molekulyarno-geneticheskie markery ee remodelirovaniya v krovi u kosmonavtov posle dlitel'nykh poletov na mezhdunarodnoy kosmicheskoy stantsii. *Human Physiology*. 2017; 43 (6): 88–94. Russian.
55. Sapetsky AO, et al. Radiation neurobiology of long-term space flights. *Biology Bulletin Reviews*. 2017; 137 (2): 165–94. Russian.