



УДК: 577

EDN ZMYDRP

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197>

## Ответ острой фазы в экспериментах с моделированием воздействия невесомости

О. Н. Ларина<sup>✉1</sup>, А. М. Беккер<sup>1</sup>, А. Ю. Тюрин-Кузьмин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт медико-биологических проблем РАН, 123007, Россия, г. Москва, Хорошёвское шоссе, д. 76А

### Сведения об авторах

Ольга Николаевна Ларина, ORCID: 0000-0002-2827-3428, e-mail: [olarina@imbp.ru](mailto:olarina@imbp.ru)

Анна Марковна Беккер, e-mail: [am\\_bekker@mail.ru](mailto:am_bekker@mail.ru)

Алексей Юрьевич Тюрин-Кузьмин, SPIN-код: 9959-9916, [alturkuz@mail.ru](mailto:alturkuz@mail.ru)

**Для цитирования:** Ларина, О. Н., Беккер, А. М., Тюрин-Кузьмин, А. Ю. (2023) Ответ острой фазы в экспериментах с моделированием воздействия невесомости. *Интегративная физиология*, т. 4, № 2, с. 187–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197> EDN ZMYDRP

**Получена** 17 марта 2023; прошла рецензирование 22 июня 2023; принята 25 июня 2023.

**Финансирование:** Работа выполнена в рамках тематики РАН 65.1.

**Права:** © О. Н. Ларина, А. М. Беккер, А. Ю. Тюрин-Кузьмин (2023). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях лицензии [CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

**Аннотация.** Исследование параметров ответа острой фазы (ООФ), развивающегося под влиянием экстремальных внешних воздействий, позволяет получить новые данные об адапционных перестройках при изменении условий среды. ООФ — неспецифическая врожденная защитная системная реакция, индуцируемая воспалением, которая характеризуется изменениями гепатического синтеза белков крови, относимых к группе белков острой фазы. Целью работы явилось исследование признаков развития ООФ при адаптации к условиям иммерсии по результатам определения статистических характеристик объединенных выборок значений плазматических концентраций белков острой фазы, полученных в серии иммерсионных экспериментов. Обследуемая группа — испытуемые мужского пола, возраст 18–48 лет ( $28,1 \pm 6,1$ ), рост  $1,76 \pm 0,05$  м, вес  $71,8 \pm 9,1$  кг, индекс массы тела  $23,0 \pm 2,4$ . В течение первых четырех суток пребывания в иммерсии с помощью иммунотурбидиметрических методов измерены плазматические концентрации позитивных белков острой фазы  $\alpha 1$ -антитрипсина ( $\alpha 1$ -АТ),  $\alpha 1$ -кислого гликопротеина ( $\alpha 1$ -АГР), церулоплазмينا (Сер), гаптоглобина (Нр),  $\alpha 2$ -макроглобулина ( $\alpha 2$ -М). За исключением церулоплазмينا, содержание в крови исследованных белков статистически достоверно увеличивалось, возрастание уровней белков становилось заметным на вторые сутки иммерсии. В период наблюдения увеличение средней концентрации  $\alpha 1$ -АТ по отношению к фоновым значениям достигало 40%,  $\alpha 1$ -АГР — 16%, Нр — 37% и  $\alpha 2$ -М — 43%. В реакциях со стороны системы синтеза белков острой фазы проявлялась значительная межиндивидуальная вариабельность. Отмеченные эффекты указывают на развертывание ООФ на ранних стадиях адаптации к условиям иммерсии. Переход к условиям имитируемой невесомости вызывает существенные отклонения состояния организма от гомеостатического равновесия, требующих участия дополнительных неспецифических защитных механизмов помимо стрессорной реакции.

**Ключевые слова:** «сухая» иммерсия, невесомость, человек, адаптация, ответ острой фазы

# Acute phase response in experiments with simulated weightless environment

O. N. Larina<sup>✉1</sup>, A. M. Bekker<sup>1</sup>, A. Yu. Tyurin-Kuzmin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences, 76A Khoroshevskoe Highway, Moscow 123007, Russia

## Authors

Olga N. Larina, ORCID: 0000-0002-2827-3428, e-mail: [olarina@imbp.ru](mailto:olarina@imbp.ru)

Anna M. Bekker, e-mail: [am\\_bekker@mail.ru](mailto:am_bekker@mail.ru)

Aleksey Yu. Tyurin-Kuzmin, SPIN: 9959-9916, e-mail: [alturkuz@mail.ru](mailto:alturkuz@mail.ru)

**For citation:** Larina, O. N., Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu. (2023) Acute phase response in experiments with simulated weightless environment. *Integrative Physiology*, vol. 4, no. 2, pp. 187–197. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2023-4-2-187-197> EDN ZMYDRP

**Received** 17 March 2023; reviewed 22 June 2023; accepted 25 June 2023.

**Funding:** The work was carried out as part of RAS Topic 65.1.

**Copyright:** © O. N. Larina, A. M. Bekker, A. Yu. Tyurin-Kuzmin (2023). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

**Abstract.** The study of acute phase response (APR) induced by extreme impacts enables to obtain new data on adaptive events in altered environmental conditions. APR is an innate nonspecific systemic protective reaction caused by inflammation, which is characterized by changes in hepatic synthesis of blood proteins named acute phase proteins. A series of experiments with dry immersion were conducted to measure plasma concentrations of acute phase proteins as markers of APR development. The aim of the work was to study the indices of APR development during adaptation to immersion based on the results of statistic analysis of samples of plasma concentrations of acute phase proteins obtained in a series of immersion experiments. The surveyed sample included male subjects, aged 18–48 (28.1±6.1), height 1.76±0.05 m, weight 71.8±9.1 kg, body mass index 23.0±2.4. Throughout the first four days of immersion, the immunoturbidimetric method was used to measure plasma concentrations of positive acute phase proteins  $\alpha$ 1-antitrypsin ( $\alpha$ 1-AT),  $\alpha$ 1-acid glycoprotein ( $\alpha$ 1-AGP), ceruloplasmin (Cer), haptoglobin (Hp), and  $\alpha$ 2-macroglobulin ( $\alpha$ 2-M). With the exception of ceruloplasmin, there was a reliable increase in protein levels. An increase in average protein levels became noticeable on the second immersion day. The highest increment in average concentration amounted to 40% ( $\alpha$ 1-AT), 16% ( $\alpha$ 1-AGP), 37% (Hp), and 43% ( $\alpha$ 2-M). The acute phase protein synthesis showed considerable variation between individuals. The above effects evidence APR development as an adaptation to immersion. The transition to simulated weightlessness causes considerable disruption of the body's homeostatic equilibrium which evokes additional nonspecific defense mechanisms besides the stress response.

**Keywords:** dry immersion, weightlessness, human, adaptation, acute phase response

## Введение

Движение космического корабля по орбитальной траектории позволяет компенсировать действие силы гравитационного притяжения Земли и создает условия динамической невесомости как для самого летательного аппарата, так и для перемещающихся вместе с ним объектов. Пребывание в космическом полете влияет на функциональный статус многих систем организма, а переход от земной силы тяжести к невесомости является индуктором значительных адаптационных перестроек. Наряду с космической радиацией, измененной продолжительностью «светлого» и «темного» времени суток, условиями обитаемости в замкнутом пространстве космического корабля и социальной изоляцией, невесомость известна как один

из факторов, вызывающих неспецифическую адаптивную реакцию в виде стресса (Rooney et al. 2019).

Существуют экспериментальные модели, позволяющие в наземных условиях имитировать физиологические эффекты невесомости, среди которых наибольшее распространение получили антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) и «сухая» иммерсия. В исследованиях с АНОГ испытуемый находится в покое на постельном режиме при отрицательном угле наклона головного конца тела шесть-восемь градусов. Условия «сухой» иммерсии достигаются при погружении испытуемого в водную среду с использованием водонепроницаемого гибкого материала, не препятствующего поддержанию испытуемого в свободно взвешенном состоянии и одновременно исключающего контакт с водой.

При помощи данных методов могут быть воспроизведены такие эффекты невесомости, как централизация жидких сред организма, весовая разгрузка и гипокinezия. Изменения социальной среды, режима труда-отдыха, питания, составляющих в обычных условиях значительную часть образа жизни, сопровождают как космические полеты, так и модельные эксперименты, и так же, как изменение самой среды обитания, являются предпосылкой возникновения экологического стресса. Важной особенностью иммерсионной модели является создание «безопорного» пространства для испытуемого, где так же, как в невесомости, не действует сила реакции опоры.

Эксперименты с иммерсией показали, что на ранних этапах адаптации к моделируемым условиям невесомости происходит активация механизмов ответа острой фазы (ООФ) (Bekker et al. 2016; Larina, Bekker 2012; Larina et al. 2011) — неспецифической врожденной защитной системной реакции, индуцируемой воспалением, которая характеризуется изменениями гепатического синтеза белков крови, относимых к группе белков острой фазы (Cecilian et al. 2002; Naegufar, Bergzi 2001; Koj 1996). Основными агентами индукции ООФ являются клетки системы врожденного (неспецифического) иммунитета — макрофаги в тканях и моноциты в крови. Они продуцируют воспалительные цитокины интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Пептидные медиаторы воспаления взаимодействуют с клетками печени и изменяют скорость синтеза секреторных белков крови. На этапе развертывания ООФ происходит увеличение в крови концентраций позитивных и снижение уровней негативных белков острой фазы. Позитивные белки острой фазы сильно различаются как по степени изменений их содержания в крови, так и по скорости выведения из циркуляции. В среднем белки острой фазы демонстрируют быстрый рост плазматических концентраций, которые достигают максимума в течение 48 часов, но повышение уровня некоторых белков с длительным периодом полувыведения и менее выраженной реакцией на стимул может продолжаться до трех-пяти дней (Speelman et al. 2022).

Изменения синтеза белков острой фазы при ООФ зависят от интенсивности воздействующего фактора и модифицируются возрастом, физиологическим состоянием и генетическими особенностями индивидуума (Aleshkin et al. 1988). Набор индивидуальных белков острой фазы, подверженных концентрационным изменениям в период развертывания острофаз-

ного ответа, зависит от состояния организма (Ehltling et al. 2021): например, изучен паттерн изменений белкового спектра крови, характерных для инфаркта миокарда (Ahmed et al. 2012).

Проведение модельных экспериментов с участием человека требует скоординированного научного и инфраструктурного сопровождения, которое может быть модифицировано в зависимости от решаемых в эксперименте задач, обуславливая некоторую вариабельность условий для испытуемых в период исследований. Объединение данных, полученных в нескольких экспериментах, позволяет нивелировать возможный вклад эффектов, обусловленных организационными условиями выполнения отдельных исследований. Целью работы было исследование признаков развития ООФ при адаптации к условиям иммерсии по результатам определения статистических характеристик объединенных выборок значений плазматических концентраций белков острой фазы, полученных в пяти экспериментах.

## Методы

### *Стендовая система «Сухая иммерсия»*

Эксперименты с иммерсией проводили на стендовой базе Института медико-биологических проблем РАН. Устройство для сухой иммерсии (Grigor'ev, Kozlovskaya 2011) — иммерсионная ванна (рис. 1) с водой при глубине заполнения не менее 0,7 м, в которой поверхность воды изолирована с помощью пленочной водонепроницаемой мембраны. Размеры мембраны значительно превышают площадь ванны и подбираются таким образом, чтобы во время нахождения испытуемого в иммерсии и при изменениях формы мембраны не создавалось барьеров для перемещений водной среды и сохранялось равновесное состояние, обеспечивающее компенсацию веса тела испытуемого.

Испытуемый находится в ванне в горизонтальном положении (рис. 2). В соответствии с техническими характеристиками иммерсионного стенда соблюдаются предельные значения по антропометрическим показателям обследуемых (рост 1,90 м, вес 85 кг). Ванна оснащена встроенным автоматизированным подъемным устройством для погружения и поднятия человека в горизонтальном положении. Температура водной среды во время эксперимента поддерживается на уровне  $33 \pm 1$  °С.





Рис. 1. Проведение эксперимента с «сухой» иммерсией (Институт медико-биологических проблем РАН).  
Фото О. Воложина, 2016

Fig. 1. A dry immersion experiment (Institute of Biomedical Problems, RAS). Photo by O. Volozhin, 2016

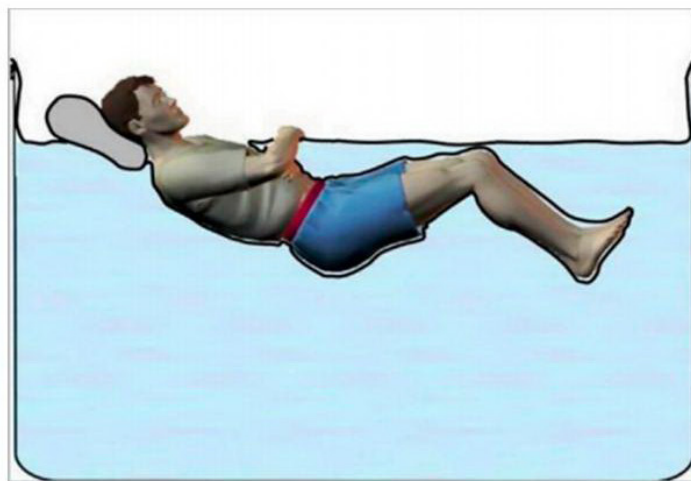


Рис. 2. Положение тела во время иммерсии (Plehuna et al. 2022)

Fig. 2. Body position during immersion (Plehuna et al. 2022)

*Режим проведения экспериментов с «сухой» иммерсией*

В экспериментах с иммерсией действует требование по ограничению количества движений: запрещается активно двигать конечностями, проводить разминку, опираться и отталкиваться от бортов ванны. Непрерывная регистрация объема двигательной активности осуществляется с помощью актографов, находящихся на конечностях испытуемого.

Распорядок дня максимально приближен к протоколу, применяемому в космических полетах, и включает восьмичасовой сон, трехразовое питание, мероприятия по медицинскому контролю и экспериментальные исследования. Для проведения санитарно-гигиенических мероприятий один раз в сутки испытателей извлекают из ванны на 15–20 минут. Во время гигиенического туалета испытуемого исключены периоды вертикализации, все манипуляции проводятся по возможности в горизонтальном положении.

*Обследуемая группа*

В серии иммерсионных экспериментов участвовали испытуемые мужского пола в возрасте 18–48 лет (табл. 1). Средние значения антропометрических показателей в массиве данных, объединяющем выборки 5 экспериментов, были следующие: возраст  $28,1 \pm 6,1$  лет, рост  $1,76 \pm 0,05$  м, вес  $71,8 \pm 9,1$  кг, индекс массы тела  $23,0 \pm 2,4$ . Все испытуемые имели положительное заключение медицинской комиссии о возможности участия в иммерсии и оформляли добровольное письменное информированное согласие на выполнение обследований. Иммерсионные исследования одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН.

*Измерение плазматических концентраций белков острой фазы*

Концентрации белков определяли в сыворотке венозной крови иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе «Колибри»

Табл. 1. Антропометрические показатели испытуемых в экспериментах с иммерсией

	Продолжительность эксперимента (дни)	Число обследуемых	Возраст (лет)	Рост (м)	Вес (кг)	Индекс массы тела
Эксперимент 1	7	14	$24,8 \pm 3,7$	$1,78 \pm 0,06$	$73,7 \pm 9,8$	$23,4 \pm 2,7$
Эксперимент 2	5	8	$21,5 \pm 3,4$	$1,74 \pm 0,05$	$68,7 \pm 4,4$	$22,7 \pm 1,1$
Эксперимент 3	5	12	$33,9 \pm 6,4$	$1,77 \pm 0,04$	$70,2 \pm 9,1$	$22,3 \pm 2,4$
Эксперимент 4	21	13	$29,2 \pm 3,7$	$1,77 \pm 0,04$	$73,0 \pm 10,5$	$23,4 \pm 2,8$
Эксперимент 5	7	8	$30,5 \pm 4,9$	$1,76 \pm 0,06$	$71,9 \pm 8,9$	$23,2 \pm 2,2$

Table 1. Anthropometric indicators of subjects in immersion experiments

	Experiment duration (days)	Number of people examined	Age (years)	Height (m)	Weight (kg)	Body mass index
Experiment 1	7	14	$24.8 \pm 3.7$	$1.78 \pm 0.06$	$73.7 \pm 9.8$	$23.4 \pm 2.7$
Experiment 2	5	8	$21.5 \pm 3.4$	$1.74 \pm 0.05$	$68.7 \pm 4.4$	$22.7 \pm 1.1$
Experiment 3	5	12	$33.9 \pm 6.4$	$1.77 \pm 0.04$	$70.2 \pm 9.1$	$22.3 \pm 2.4$
Experiment 4	21	13	$29.2 \pm 3.7$	$1.77 \pm 0.04$	$73.0 \pm 10.5$	$23.4 \pm 2.8$
Experiment 5	7	8	$30.5 \pm 4.9$	$1.76 \pm 0.06$	$71.9 \pm 8.9$	$23.2 \pm 2.2$

(«Техномедика»). Наборы реактивов Sentinel использовали для определения  $\alpha$ 1-антитрипсина ( $\alpha$ 1-АТ),  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина ( $\alpha$ 1-АГР), церулоплазмينا (Сer), гаптоглобина (Hr),  $\alpha$ 2-макроглобулина ( $\alpha$ 2-М).

Взятие крови для анализа осуществляли в утренние часы натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи один раз до иммерсии и во время иммерсии с 24 ч до 96 ч воздействия.

### Статистический анализ

Для статистической обработки результатов применяли t-критерий для независимых переменных, программное обеспечение Statistica.

### Результаты

Сухая иммерсия представляет собой модельную экспериментальную систему с доказанной эффективностью в имитировании воздействия невесомости на многие системы организма (Tomilovskaya 2019). По сравнению с натурными исследованиями в космическом полете наземные эксперименты предоставляют более широкие возможности в применении исследовательских методик и сборе материала для лабораторного анализа. Измерение плазматических концентраций белков острой фазы проводили в серии из пяти иммерсионных экспериментов. Общая продолжительность пребывания испытуемых в иммерсии, набор применяемых функциональных методов исследований и временные точки взятия биоматериала определялись задачами конкретного эксперимента.

В выборках, полученных при объединении результатов исследований в экспериментах с иммерсией, содержатся данные по плазматическим

концентрациям белков, относящихся к категории позитивных белков острой фазы. За исключением церулоплазмينا концентрации изученных белков в иммерсии увеличивались, соответствуя динамике, присущей острофазному ответу, при этом наиболее значительными были изменения гаптоглобина,  $\alpha$ 1-антитрипсина и  $\alpha$ 2-макроглобулина.

Возрастание концентрации Hr наблюдалось со вторых суток пребывания в иммерсии, и через три дня превышение базального уровня составляло в среднем 37% (рис. 3). При этом у двоих обследуемых содержание гаптоглобина превысило границы нормального диапазона. У четырех индивидуумов концентрация Hr в течение 96-часового воздействия не изменялась или даже снижалась.

Во время иммерсии концентрации ингибиторов протеолиза —  $\alpha$ 1-АТ и  $\alpha$ 2-М также значительно увеличивались. Реакция со стороны гепатического синтеза  $\alpha$ 1-антитрипсина проявилась в повышении уровня этого белка в начальные сроки иммерсии, причем после 48-часового пребывания в условиях эксперимента изменения приобрели признаки статистической значимости (рис. 4). Максимальное значение концентрации  $\alpha$ 1-АТ отмечалось в точке 72 ч, превышая исходный уровень в среднем на 40%. В течение первых четырех суток иммерсионного воздействия у восьми обследуемых наблюдались концентрации  $\alpha$ 1-АТ, выходявшие за пределы физиологической нормы. Статистически достоверное повышение концентрации  $\alpha$ 2-макроглобулина было зарегистрировано после двухдневного пребывания в иммерсии, а в конце четвертых суток средние изменения уровня белка по сравнению с фоновым периодом достигли 43% (рис. 5).

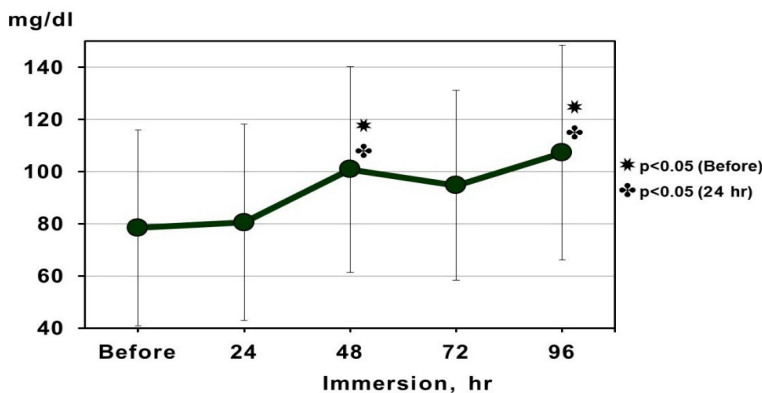


Рис. 3. Концентрация гаптоглобина в плазме крови

Fig. 3. Plasma concentration of haptoglobin

Статистически значимые, но менее рельефные (до 16% по отношению к исходному уровню) изменения были показаны для плазматической концентрации  $\alpha 1$ -кислого гликопротеина (рис. 6).

В каждом из пяти иммерсионных исследований отмечался статистически достоверный

подъем концентрации Сер, достигавший у некоторых обследуемых 37%. При агрегации данных по данному белку в едином массиве сохранялась такая же тенденция (рис. 7), но различия между содержанием Сер в фоновом периоде и во время иммерсии были недостоверны.

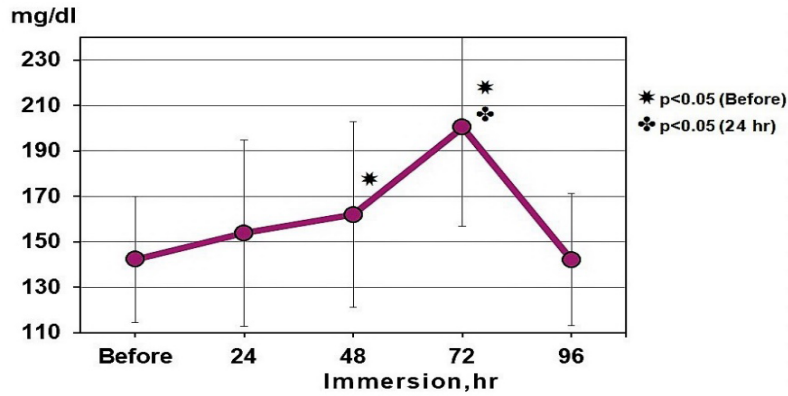


Рис. 4. Плазматическая концентрация  $\alpha 1$ -антитрипсина

Fig. 4. Plasma concentration of  $\alpha 1$ -antitrypsin

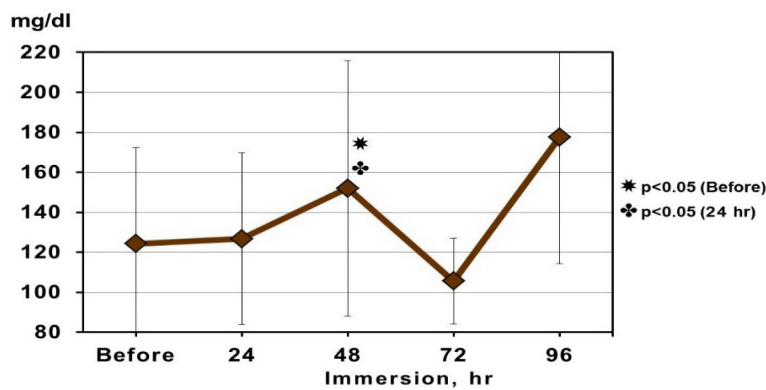


Рис. 5. Концентрация  $\alpha 2$ -макроглобулина

Fig. 5. Concentration of  $\alpha 2$ -macroglobulin

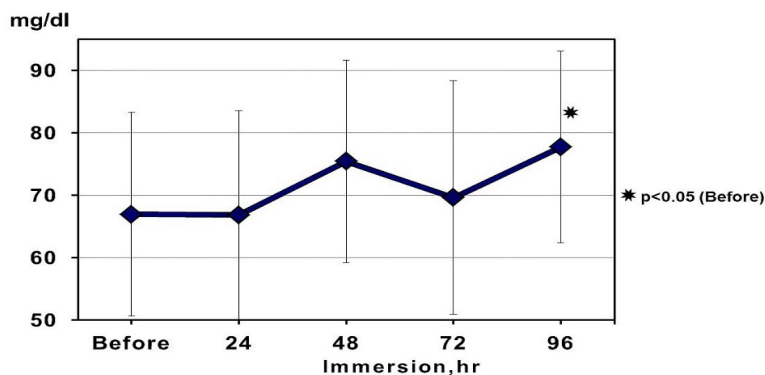


Рис. 6. Концентрация  $\alpha 1$ -кислого гликопротеина

Fig. 6. Concentration of  $\alpha 1$ -acid glycoprotein



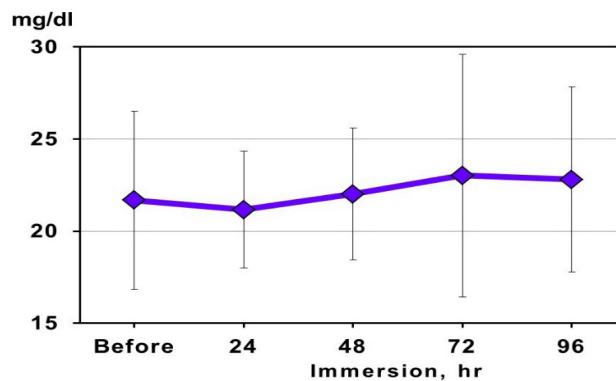


Рис. 7. Концентрация церулоплазмينا

Fig. 7. Ceruloplasmin concentration

Изменения синтеза белков острой фазы являются центральным событием острофазного ответа и рассматриваются в качестве защитного механизма, направленного на восстановление состояния гомеостаза (Ehltling et al. 2021). Среди изученных свойств белков острой фазы можно выделить функции, имеющие непосредственную связь с компенсацией нарушений, обусловленных экстремальными воздействиями. Например, благодаря связыванию Hр с гемоглобином, высвобождающимся при гемолизе, происходит ингибирование его окислительной активности. Образовавшиеся комплексы поглощаются клетками печени, что предотвращает отложение свободных молекул гемоглобина в почечных канальцах и потерю организмом содержащихся в нем молекул железа. Противовоспалительное действие Hр проявляется в подавлении метаболизма нейтрофилов (Oh et al. 1990).

Защитные свойства  $\alpha 1$ -АТ и  $\alpha 2$ -М непосредственно связаны с их способностью ингибировать протеолитические ферменты.  $\alpha 1$ -антитрипсин образует трудно диссоциируемые надмолекулярные комплексы с сериновыми протеазами, регулируя таким образом протеолитическую активность крови. Физиологическое значение  $\alpha 1$ -АТ с наибольшей очевидностью проявляется в защите нижних отделов дыхательных путей от повреждения лейкоцитарной эластазой.

$\alpha 2$ -макроглобулин, протеазный ингибитор с широким спектром активностей, является одним из наиболее крупных белков плазмы крови. Блокирование эндопептидаз всех каталитических типов происходит в результате захвата молекулы фермента тетрамерным комплексом  $\alpha 2$ -М и образования ковалентной связи.  $\alpha 2$ -М физически экранирует протеолитический фермент от крупных белковых субстратов, в то время как активный центр про-

теаза остается в интактном состоянии и сохраняет способность расщеплять пептиды. При воспалении  $\alpha 2$ -М уменьшает повреждение структурных белков протеазами, высвобождаемыми из активированных лейкоцитов (Zhang et al. 2017).

$\alpha 1$ -кислый гликопротеин оказывает ингибирующее действие на иммунные клетки, обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, ингибирует агрегацию тромбоцитов. Имеет высокоаффинный сайт, связывающий эндогенные и экзогенные лиганды (Ruiz 2021).

Церулоплазмин является оксидазой, осуществляющей окисление субстратов по механизму четырехэлектронного переноса (Osaki 1966). Благодаря этому свойству окисление ионов двухвалентного железа происходит без образования кислородных радикалов, что определяет антиоксидантную (Bakhautdin et al. 2014) и противовоспалительную (Bakhautdin et al. 2013) активность церулоплазмينا. Церулоплазмин также выполняет функции сквенджера кислородсодержащих радикалов (Goldstein et al. 1979). Ион меди, связанный с низкоаффинным сайтом Cer, обуславливает противоположно направленное, прооксидантное действие этого белка (Mukhopadhyay et al. 1997).

Из рисунков 3–6 видно, что рост концентраций  $\alpha 1$ -АТ, Hр,  $\alpha 1$ -AGP и  $\alpha 2$ -М становится заметным после 24-часового пребывания в иммерсии. Ранее в экспериментах с иммерсией и в исследованиях с антиортостатическим положением ( $-15^\circ$ ) в течение первых суток воздействия было показано увеличение содержания в крови провоспалительных цитокинов-медиаторов ООФ (Larina et al. 2011), свободнорадикальных соединений кислорода (Bekker et al. 2016), нейтрофильной эластазы (Larina, Bekker



2019), указывающее на активацию лейкоцитов и участие врожденного (неспецифического) иммунитета в адаптации к воздействиям, моделирующим эффекты невесомости.

Наблюдаемые в экспериментах с иммерсией изменения синтеза плазматических белков острой фазы являются индикатором процесса развертывания острофазного ответа, необходимой предпосылкой которого является наличие воспаления. Воспаление представляет собой завершающее звено в ряду неспецифических адаптивных реакций, направленных на защиту тканевого гомеостаза. Система (организм, ткани, клетки) находится в гомеостатическом состоянии, когда значения регулируемых переменных находятся в приемлемом динамическом диапазоне. Когда возможности гомеостатического регулирования недостаточны для поддержания этих значений (например, при внешних возмущениях), включается стрессорная реакция. Если стресс-реакции недостаточно для защиты гомеостаза, индуцируется воспалительная реакция. И стресс-реакция, и воспаление индуцируются для устранения стрессора (то есть источника возмущения), способствуют адаптации к стрессору, и, в конечном итоге, возврату системы в гомеостатическое состояние (Chovatiya, Medzhitov 2014). Активация механизмов ответа острой фазы указывает на наличие глубоких функциональных перестроек в организме на ранних этапах пребывания в условиях иммерсии. Вместе с выявлением стереотипного, наиболее характерного паттерна развертывания ООФ в условиях иммерсии анализ объединенных выборок данных также помогает идентифицировать индивидуальные реакции системы синтеза белков острой фазы на воздействие, что может иметь значение для типирования адаптационных реакций на воздействие имитируемых условий невесомости.

### Выводы

Начальные этапы адаптации к моделируемому воздействию невесомости сопровождаются активацией механизмов ответа острой фазы.

Индукция воспалительных процессов свидетельствует о том, что изменения гравитационной среды вызывают более значительные отклонения от состояния гомеостаза, чем при стрессорной реакции.

Увеличение синтеза белковых ингибиторов протеолиза при развертывании ООФ способствует компенсации избыточной активности протеаз, секретируемых лейкоцитами на стадии инициации острофазного ответа.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что исследование было проведено в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могут быть истолкованы как потенциальный или явный конфликт интересов.

### Conflict of Interest

The authors declare that in the course of the study they did not pursue any commercial or financial aims that could be construed as a potential or apparent conflict of interest.

### Соответствие принципам этики

Все испытуемые давали письменное информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Программы исследований рассмотрены и Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН. Получено письменное информированное согласие испытуемых на публикацию любых идентифицируемых изображений или данных, включенных в эту статью.

### Ethics Approval

All subjects gave a written informed consent in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Research programs were reviewed by the Commission on Biomedical Ethics of the Institute of Biomedical Problems of RAS. Subjects' written informed consent was obtained for the publication of any identifiable images or data included in this article.

### Вклад авторов

- а) Ларина Ольга Николаевна — разработка дизайна исследования и первоначальной версии статьи;
- б) Беккер Анна Марковна — подготовка исследования, сбор исследуемого материала, биохимический и статистический анализ, редактирование рукописи;
- в) Тюрин-Кузьмин Алексей Юрьевич — исследование биохимических показателей, статистический анализ результатов исследования.

### Author Contributions

- а) Olga N. Larina developed the study design and drafted the first version of the article;

- b) Anna M. Bekker prepared the study, collected the evidence, conducted biochemical and statistical analysis, edited the manuscript;
- c) Aleksey Yu. Tyurin-Kuzmin conducted the study of biochemical parameters and statistical analysis of the study results.

### Список сокращений

ООФ — ответ острой фазы,  $\alpha 1$ -AGP —  $\alpha 1$ -кислый гликопротеин,  $\alpha 1$ -AT —  $\alpha 1$ -антитрипсин,  $\alpha 2$ -M —  $\alpha 2$ -макроглобулин, Cer — церулоплазмин, Hp — гаптоглобин, IL-1 $\beta$  — интерлейкин 1 $\beta$ , IL-6 — интерлейкин 6, TNF $\alpha$  — фактор некроза опухолей  $\alpha$ .

### Abbreviations

APR—acute phase response,  $\alpha 1$ -AGP— $\alpha 1$  acid glycoprotein,  $\alpha 1$ -AT— $\alpha 1$  antitrypsin,  $\alpha 2$ -M— $\alpha 2$  -macroglobulin, Cer—ceruloplasmin, Hp—haptoglobin, IL-1 $\beta$ —interleukin 1 $\beta$ , IL-6—interleukin 6, TNF $\alpha$ —tumor necrosis factor  $\alpha$ .

### References

- Ahmed, M. S., Jadhav, A. B., Hassan, A., Meng, Q. H. (2012) Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *ISRN Inflammation*, vol. 2012, article 953461. <https://doi.org/10.5402/2012/953461> (In English)
- Aleshkin, V. A., Novikova, L. I., Lyutov, A. G., Aleshkina, T. N. (1988) Belki ostroj fazy vospaleniya i ikh klinicheskoe znachenie [Proteins of the acute phase of inflammation and their clinical significance]. *Klinicheskaya meditsina*, vol. 66, no. 8, pp. 39–48. (In Russian)
- Bakhautdin, B., Febbraio, M., Goksoy, E. et al. (2013) Protective role of macrophage-derived ceruloplasmin in inflammatory bowel disease. *Gut*, vol. 62, no. 2, pp. 209–219. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300694> (In English)
- Bakhautdin, B., Bakhautdin, E. G., Fox, P. L. (2014) Ceruloplasmin has two nearly identical sites that bind myeloperoxidase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 453, no. 4, pp. 722–727. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.09.134> (In English)
- Bekker, A. M., Tyurin-Kuzmin, A. Yu., Larina, O. N. (2016) Aktivnost' ekspressii plazmaticheskikh belkov ostroj fazy pri adaptatsii k usloviyam immersii svyazana s izmeneniyami produktsii superoksidnykh anion-radikalov v lejkotsitakh krovi [The expression of plasmatic acute phase proteins at the adaptation to immersion conditions is associated with the changes of superoxide production by blood leukocytes]. In: *Materialy XVI konferentsii po kosmicheskoy biologii i meditsine s mezhdunarodnym uchastiem [Proceedings of the XVI Conference on Space Biology and Medicine with International Participation]*. Moscow: [s. n.], pp. 20–21. (In Russian)
- Cecilian, F., Giordano, A., Spagnolo, V. (2002) The systemic reaction during inflammation: The acute-phase proteins. *Protein and Peptide Letters*, vol. 9, no. 3, pp. 211–223. <https://doi.org/10.2174/0929866023408779> (In English)
- Chovatiya, R., Medzhitov, R. (2014) Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Molecular Cell*, vol. 54, no. 2, pp. 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.030> (In English)
- Ehrling, C., Wolf, S. D., Bode, J. G. (2021) Acute-phase protein synthesis: A key feature of innate immune functions of the liver. *Biological Chemistry*, vol. 402, no. 9, pp. 1129–1145. <https://doi.org/10.1515/hsz-2021-0209> (In English)
- Grigor'ev, A. I., Kozlovskaya, I. B. (2011) *Polimernoe pokrytie i ustrojstvo sukhoj immersii. Patent RU2441713 [Polymer coating and dry immersion device. Patent RU2441713]*. Register date 17.01.2011. (In Russian)
- Goldstein, I. M., Kaplan, H. B., Edelson, H. S., Weissmann, G. (1979) Ceruloplasmin. A scavenger of superoxide anion radicals. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 254, no. 10, pp. 4040–4045. PMID: 220229 (In English)
- Haeryfar, S. M., Berczi, I. (2001) The thymus and the acute phase response. *Cellular and Molecular Biology*, vol. 47, no. 1, pp. 145–156. PMID: 11292249 (In English)
- Koj, A. (1996) Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1317, no. 2, pp. 84–94. [https://doi.org/10.1016/s0925-4439\(96\)00048-8](https://doi.org/10.1016/s0925-4439(96)00048-8) (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M., Repenkova, L. G. et al. (2011) Plazmaticheskie pokazateli ekspressii mediatorov reaktsii ostroj fazy v nachal'nye sroki adaptatsii k antiortostaticheskomu polozheniyu [Plasma indicators of the acute phase reaction mediators expression in the initial stages of adaptation to antiorthostatic (head-down tilt) position]. *Cytokines and Inflammation*, vol. 10, no. 1, pp. 3–5. (In Russian)
- Larina, O. N., Bekker, A. M. (2012) Study of individual patterns of blood protein control during simulation of microgravity effects on humans. *Human Physiology*, vol. 38, no. 7, pp. 753–756. <https://doi.org/10.1134/S0362119712070110> (In English)
- Larina, O. N., Bekker, A. M. (2019) Proteaznaya aktivnost' krovi pri razvitii otveta ostroj fazy, indutsirovannogo ekstremal'nymi vozdeystviyami [Protease activity of the blood during the development of the acute phase response induced by extreme impacts]. In: *Materialy XIII Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferentsii*

- “*Pilotiruemye polety v kosmos*” [Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference “Manned Space Flights”]. Zvezdnyj gorodok: Yu. A. Gagarin Research & Test Cosmonaut Training Center Publ., pp. 320–321. (In Russian)
- Mukhopadhyay, C. K., Mazumder, B., Lindley, P. F., Fox, P. L. (1997) Identification of the prooxidant site of human ceruloplasmin: A model for oxidative damage by copper bound to protein surfaces. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 94, no. 21, pp. 11546–11551. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.21.11546> (In English)
- Oh, S.-K., Pavlovsky, N., Tauber, A. I. (1990) Specific binding of haptoglobin to human neutrophils and its functional consequences. *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 47, no. 2, pp. 142–148. <https://doi.org/10.1002/jlb.47.2.142> (In English)
- Osaki, S. (1966) Kinetic studies of ferrous ion oxidation with crystalline human ferroxidase (ceruloplasmin). *Journal of Biological Chemistry*, vol. 241, no. 21, pp. 5053–5059. PMID: 5925868 (In English)
- Plehuna, A., Green, D. A., Amirova, L. E. et al. (2022) Dry immersion induced acute low back pain and its relationship with trunk myofascial viscoelastic changes. *Frontiers in Physiology*, vol. 13, article 1039924. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1039924> (In English)
- Rooney, B. V., Crucian, B. E., Pierson, D. L. et al. (2019) Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on Earth. *Frontiers in Microbiology*, vol. 10, article 16. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00016> (In English)
- Ruiz, M. (2021) Into the labyrinth of the lipocalin  $\alpha$ 1-acid glycoprotein. *Frontiers in Physiology*, vol. 12, article 686251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.686251> (In English)
- Speelman, T., Dale, L., Louw, A., Verhoog, N. J. D. (2022) The association of acute phase proteins in stress and inflammation-induced T2D. *Cells*, vol. 11, no. 14, article 2163. <https://doi.org/10.3390/cells11142163> (In English)
- Tomilovskaya, E., Shigueva, T., Sayenko, D. et al. (2019) Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects. *Frontiers in Physiology*, vol. 10, article 284. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00284> (In English)
- Zhang, Y., Wei, X., Browning, S. et al. (2017) Targeted designed variants of alpha-2-macroglobulin (A2M) attenuate cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection. *Arthritis Research and Therapy*, vol. 19, article 175. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1363-4> (In English)