

УДК 616-092

Оценка отсроченных эффектов моделируемых факторов космического полета

Лебедева М.А.^{1,2}, Медведева Ю.С.¹, Баранов М.В.², Арутюнян А.В.³, Золотов Н.Н.⁴, Карганов М.Ю.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России.

123098, Москва, ул. Живописная, д. 46.

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкр. Орлова роца, д. 1

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

В настоящее время в области космической медицины остро стоит проблема обеспечения безопасности экипажа длительных космических миссий за пределами околоземной орбиты, его защита от возможных экстремальных воздействий, а также предупреждения отдаленных последствий неблагоприятного влияния космической среды.

Цель: смоделировать действия основных факторов космического полета (микрогравитации и ионизирующего излучения), проанализировать долгосрочные последствия (до 6 месяцев) и динамику развития обнаруженных изменений в организме экспериментальных животных.

Методы: моделирование микрогравитации путем 2-недельного антиортостатического вывешивания (АОВ); моделирование космической радиации путем воздействия гамма-излучением в острой дозе 1,5 Гр; лазерная корреляционная спектроскопия; электрокардиография; подсчет лейкоцитарной формулы крови; определение уровня сывороточного кортикостерона. Долгосрочные эффекты облучения анализировали в течение 6 недель после воздействия, антиортостатического вывешивания – в течение 6 месяцев.

Результаты: моделируемая микрогравитация привела к снижению иммунологической реактивности организма крыс, нарастанию продуктов клеточной деструкции в сыворотке крови. Субфракционный состав сыворотки крови после действия моделируемой микрогравитации полностью восстанавливался через 1 месяц, через 6 недель после облучения нормализации сывороточного гомеостаза не происходит. Моделируемые факторы космического полета привели к неспецифическим изменениям электрической проводимости миокарда, проявляющимся в отдаленный период реадaptации. В течение 2 недель после окончания АОВ наблюдали удлинение интервалов QT и QTc, через 2 и 3 месяца – укорочение среднего RR-интервала и увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Облучение в большей степени повлияло на состояние миокарда крыс, вызывая электрофизиологические нарушения, состоящие в снижении амплитуды зубца P, укорочении длительности R-зубца, удлинении среднего RR-интервала, и снижении ЧСС. Наблюдаемые сдвиги описаны в течение всех 6 недель эксперимента. В течение 3-6 недель регистрировали увеличение длительности интервала PQ, свидетельствующее о замедлении атриовентрикулярной проводимости. Небольшие нарушения сердечного ритма выявили в течение 6 недель после облучения. Уширение комплекса QRS, удлинение интервала QT и QTc наблюдали в течение месяца после воздействия. Таким образом, выявленные в работе эффекты моделируемых факторов космического полета показали, что большинство из них были обратимы, однако некоторые нарушения электрической проводимости миокарда носили долгосрочный характер.

Заключение: изменения, происходящие в организме экспериментальных животных, при моделировании отдельных факторов космического полета, имеют долгосрочный характер. В связи с этим можно рекомендовать проводить скрининговые тесты и серии наблюдений за состоянием здоровья на протяжении всей жизни космонавтов и астронавтов для своевременного выявления возможных нарушений физиологических функций, возникающих в отдаленные периоды после окончания космических миссий. Метод лазерной корреляционной спектроскопии может быть использован в качестве дополнительного интегрального подхода к оценке долгосрочных последствий действия факторов космического полета.

Ключевые слова: факторы космического полета; долгосрочные последствия; антиортостатическое вывешивание; ЭКГ; лазерная корреляционная спектроскопия.

Для цитирования: Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Арутюнян А.В., Золотов Н.Н., Карганов М.Ю. Оценка отсроченных изменений в организме, произошедших под действием моделируемых факторов космического полета. Патогенез. 2021; 19(1): 37-49.

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.37-49

Для корреспонденции: Лебедева Марина Андреевна, e-mail: ma_lebedeva@mail.ru

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 23.11.2020.

Delayed effects of simulated space flight factors

Lebedeva M.A.^{1,2}, Medvedeva Yu.S.¹, Baranov M.V.², Arutyunyan A.V.³, Zolotov N.N.⁴, Karganov M.Yu.^{1,2}

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency of Russia.
Zhivopisnaja Str. 46, Moscow 123098, Russian Federation

³ B.P. Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics,
microdistrict Orlova Roshcha 1, Gatchina of Leningrad Region 188300, Russian Federation

⁴ V.V. Zakusov Institute of Pharmacology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Currently, in the field of space medicine, there is an acute problem of ensuring crew safety during long-term space missions beyond near-earth orbit. The crew must be protected from potential extreme conditions, as well as preventing long-term consequences of adverse effects of the space environment.

Objective: To simulate in rats responses to the main factors of space flight, i.e., microgravity and ionizing radiation; to analyze at 6 mos and at 6 wks the long-term consequences of exposure to these factors; to study the dynamics of the detected changes.

Methods: Simulation of microgravity by 2-wk anti-orthostatic hanging (AOH); simulation of cosmic radiation by exposure to gamma radiation with an acute dose of 1.5 Gy; laser correlation spectroscopy; electrocardiography; calculation of blood leukocytes; measurement of serum corticosterone. The long-term effects of radiation exposure were analyzed 6 wks after exposure, and the anti-orthostatic effects were analyzed at 6 mos.

Results: Simulated microgravity led to a decrease in the immunological reactivity and an increase in the products of cellular destruction in the blood serum. The subfractional composition of the blood serum after simulated microgravity was completely restored at 1 mo, but at 6 wks after irradiation, normalization of serum homeostasis had not occurred. The simulated factors of space flight led to non-specific changes in myocardial electrical conductivity that were manifested during the long-term period of readaptation. Within 2 weeks after the end of AOH the QT and QTc intervals were lengthened, and after 2 and 3 mos, the average RR interval was shortened and the heart rate was increased. Irradiation had a greater effect on the myocardium, causing electrophysiological disorders, consisting of a decrease in the amplitude of the P-wave, a shortening of the duration of the R-wave, an elongation of the average RR interval, and a decrease in heart rate. These shifts occurred during all 6 wks of the experiment. During 3-6 wks, an increase in the duration of the PQ interval was recorded, indicating a slowing of atrioventricular conduction. Minor cardiac arrhythmias were detected within 6 wks after radiation exposure. Broadening of the QRS complex and prolongation of the QT and QTc intervals were observed within 1 mo after exposure. Thus, this study of the effects of simulated space flight factors showed that most effects were reversible, but some damage to myocardial electrical conductivity persisted.

Conclusion: A rat model of individual factors of space flight showed that some resulting changes are prolonged. In this regard, it can be recommended that screening tests be conducted and that the health of astronauts be monitored throughout their life for timely detection of possible alterations of physiological functions that might occur during extended periods following space missions. Laser correlation spectroscopy can be used as an additional integral method for assessing the long-term effects of space flight factors.

Key words: spaceflight factors; long-term effects; hindlimb unloading; ECG; laser correlation spectroscopy.

For citation: Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Arutyunyan A.V., Zolotov N.N., Karganov M.Yu. [Delayed effects of simulated space flight factors]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 37-49. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.37-49

For correspondence: Lebedeva Marina Andreevna, e-mail: ma_lebedeva@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 23.11.2020

Введение

Действие микрогравитации и космического излучения относят к основным экстремальным воздействиям на организм человека в течение космических миссий. Факторы космического полета (КП) вызывают перестройки функционального состояния организма на различных его уровнях, протекающие с разной скоростью и приводящие к неоднозначным последствиям [1-3].

Обобщенные знания о влиянии микрогравитации на сердечно-сосудистую систему, гравитационная зависимость которой значительно выражена, включают в себя гемодинамический сдвиг в краниальном направлении, изменения морфологических параметров и автономной регуляции сердца, развитие аритмий и ортостатической непереносимости [4]. Недавние исследования показали, что сердечно-сосудистая система может быть более чувствительной к ионизирующему излучению, чем счи-

талось ранее [5]. Так, в отчете [6] были рассмотрены все случаи смерти, вызванные развитием сердечно-сосудистой патологии у астронавтов. Их анализ и дополнительные экспериментальные исследования на мышах позволили заключить, что причиной более высокой смертности астронавтов «Аполлона» являлась космическая радиация. Хотя этот вывод и оспаривается другими исследователями [7], радиация может потенцировать процессы поражения сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на то, что освоение космоса длится уже более полувека, механизмы негативного влияния факторов КП на физиологические функции еще недостаточно изучены. Кроме того, увеличение продолжительности и дальности космических миссий, таких как полет на Луну и Марс, может повлечь за собой более выраженный характер отклонений в состоянии здоровья космо-

навтов и астронавтов в течении КП и вызывать функциональные нарушения в послеполетный период [2, 3].

Целью настоящего исследования было моделирование действия основных факторов КП: микрогравитации и ионизирующего излучения, анализ долгосрочных последствий и динамики развития обнаруженных изменений в организме экспериментальных животных.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на крысах-самцах Вистар ($n = 141$), масса составляла 261 ± 19 г, возраст – 3-4 мес. Для анализа изменений, происходящих под действием основных факторов КП, были смоделированы два воздействия: микрогравитация и ионизирующее излучение. Для моделирования микрогравитации применяли антиортостатическое вывешивание (АОВ) крыс, которое осуществляли стандартным методом [8] в течение двух недель при угле наклона -30° . Моделирование действия космического излучения проводили реализуемым в наземных условиях методом: экспериментальную группу крыс подвергали однократному острому гамма-облучению на кобальтовом облучателе на базе НИЦ «Курчатовский институт», суммарная доза составила 1,5 Гр (мощность 0,01 Гр/мин).

Животных разделили на 3 группы: группа 1 – интактные животные (Контроль, $n = 67$); группа 2 – группа крыс, подвергшаяся моделированию микрогравитации (АОВ, $n = 62$); группа 3 – группа крыс, подвергшаяся воздействию гамма-излучения (Облучение, $n = 12$).

В течение эксперимента отслеживали изменения массы тела крыс (г), клеточного состава периферической крови (содержание в % лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов), на основе которого были рассчитаны индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) и лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) [9], концентрации сывороточного кортикостерона (нг/мл), сдвигов гомеостаза сыворотки крови (вклад в % частиц различного гидродинамического радиуса в светорассеяние сыворотки крови), ЭКГ (амплитудно-временные характеристики PQRST-комплекса, ритмограмма), массы миокарда (г).

Исследование изменений изучаемых параметров после действия моделируемой микрогравитации проводили в течение 6 месяцев, после воздействия ионизирующим излучением – в течение 6 недель. Массу тела измеряли до воздействий, в течение суток после окончания воздействий, через 1, 2, 3, 4 и 6 недель. Далее взвешивание крыс групп Контроль и АОВ проводили через 2, 3 и 6 месяцев. Для группы АОВ образцы крови для составления лейкоцитарной формулы получали после окончания АОВ, через 1 и 2 недели, для измерения концентрации сывороточного кортикостерона – в день окончания АОВ и через 2 недели, для проведения лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) – в день окончания АОВ, через 2 и 4 недели. ЭКГ регистрировали после окончания АОВ, через 1, 2 и 4 недели, 2, 3, и 6 ме-

сяцев. Взвешивание миокарда проводили в четырех точках, после эвтаназии: сразу после окончания АОВ, через 1, 2 и 4 недели. Регистрация ЭКГ для группы Облучение проводили через 1 сутки, 1, 2, 3, 4, 6 недель после воздействия ионизирующим излучением. Образцы для проведения ЛКС, измерения концентрации кортикостерона и массы миокарда получали при эвтаназии животных – через 6 недель после облучения.

За два часа до взвешивания крыс лишали корма. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением препарата Золетил-100 («Virbac», 2019, Франция) в дозе 55 мг/кг. ЭКГ регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» («Нейрософт», 2010, Россия) в I, II, III и avl стандартных отведениях в течение 2 мин, используя игольчатые электроды. Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета программ «Нейрософт». В работе приведены результаты измерений в I и II отведениях, как более показательных. Эктопические нарушения не включали в анализ ритмограммы. После регистрации ЭКГ проводили забор крови из латеральной хвостовой вены для подсчета лейкоцитарной формулы крови. Определение соотношения (в %) клеток крови проводили при иммерсионной микроскопии окрашенных по методу Паппенгейма мазков (краситель Май-Грюнвальда «МиниМед», 2019, Россия; краситель Романовского-Гимзы «ПанЭко», 2019, Россия). По полученным результатам были посчитаны гематологические индексы по формулам (1, 2).

$$\text{ИСЛК} = (\text{Эозинофилы}\% + \text{Базофилы}\% + \text{Нейтрофилы}\%) + (\text{Моноциты}\% + \text{Лимфоциты}\%) \quad (1)$$

$$\text{ЛИИ} = (\text{Нейтрофилы}\%) \cdot (\text{Моноциты}\% + \text{Лимфоциты}\% + \text{Эозинофилы}\% + \text{Базофилы}\%) \quad (2)$$

Поэтапный вывод животных из эксперимента групп Контроль и АОВ осуществляли в течение всего времени наблюдения для отслеживания динамики происходящих изменений: в день окончания АОВ, через 1, 2, 4 недели и через 6 месяцев. Для группы крыс, подвергшейся действию гамма-излучения, эвтаназию проводили в конце эксперимента, через 6 недель после облучения. Для подтверждения формирования острого и отсроченного стрессового состояния у животных определяли концентрацию кортикостерона в сыворотке крови. Забор крови для определения уровня сывороточного кортикостерона и лазерной корреляционной спектроскопии осуществляли приблизительно в одно и то же время суток при декапитации наркотизированных животных с последующим получением сыворотки. Измерение содержания кортикостерона в сыворотке крови проводили унифицированным методом определения по флуоресценции в серно-спиртовом реактиве по стандартной методике (Спектрофлуорометр «Perkin-Elmer LS-5B», 1997, USA). Исследование изменений субфракционного состава сыворотки крови крыс проводили

на лазерном корреляционном спектрометре (ООО «Интокс», 2012, Россия) [10]. После декапитации миокард извлекали, промывали в физиологическом растворе, взвешивали и вычисляли массовый индекс сердца (отношение массы сердца к массе тела крыс в %). Все временные точки, обозначенные на рисунках и в таблицах, отсчитываются от окончания воздействия (АОВ или облучения).

Этическая экспертиза исследования проведена Комиссией по биомедицинской этике НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (протокол №3 от 16 апреля 2019 г). Работа с животными осуществлена в соответствии с Директивой ЕС о защите животных, используемых в научных целях – EU Directive 2010/63/EU от 22 сентября 2010 г. и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 8.0» (StatSoft, USA). Применяли непараметрический анализ Краскела-Уоллиса с апостериорным сравнением по Z^2 -критерию, позволяющему определить значимые различия по уровню распределения признака между тремя и более группами. Для сравнения двух групп применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки достоверных различий между процентными долями выборок применяли точный критерий Фишера. Основные данные представлены в виде медиан с квартилями (Q25; Q75). Данные по ЛКС представлены в виде средних значений для возможности сохранения 100% суммарного вклада в светорассеяние частиц крови.

Результаты исследования

Масса тела крыс.

Контрольная группа плавно набирала массу тела в течение всего эксперимента (рис. 1). Группа крыс АОВ, подвергаясь действию моделированной микрогравитации, теряла массу тела в течение двух недель вывешивания, что привело к значимому снижению массы после окончания воздействия. Через две недели после АОВ исследуемый параметр нормализовался, более того, через 3 месяца масса тела крыс возрастала и была достоверно выше, чем в контрольной группе. Острое облучение в дозе 1,5 Гр не привело к статистически значимому изменению массы тела.

Лейкоцитарная формула крови и гематологические индексы.

Анализ лейкоцитарной формулы крови (табл. 1) показал различия в процентном соотношении клеток через одну и две недели после окончания АОВ. Через одну неделю после вывешивания обнаружили относительную лимфопению и нейтрофилез, через две недели к данным изменения прибавились уменьшение содержания моноцитов и увеличение процента эозинофилов. Также, в отсроченные сроки после АОВ, через 1 и 2 недели, наблюдали изменение гематологических индексов: повышение ИСЛК и ЛИИ.

Концентрация сывороточного кортикостерона.

Двухнедельное АОВ привело к повышению содержания кортикостерона в сыворотке крыс с восстановлением концентрации стресс-гормона до нормальных

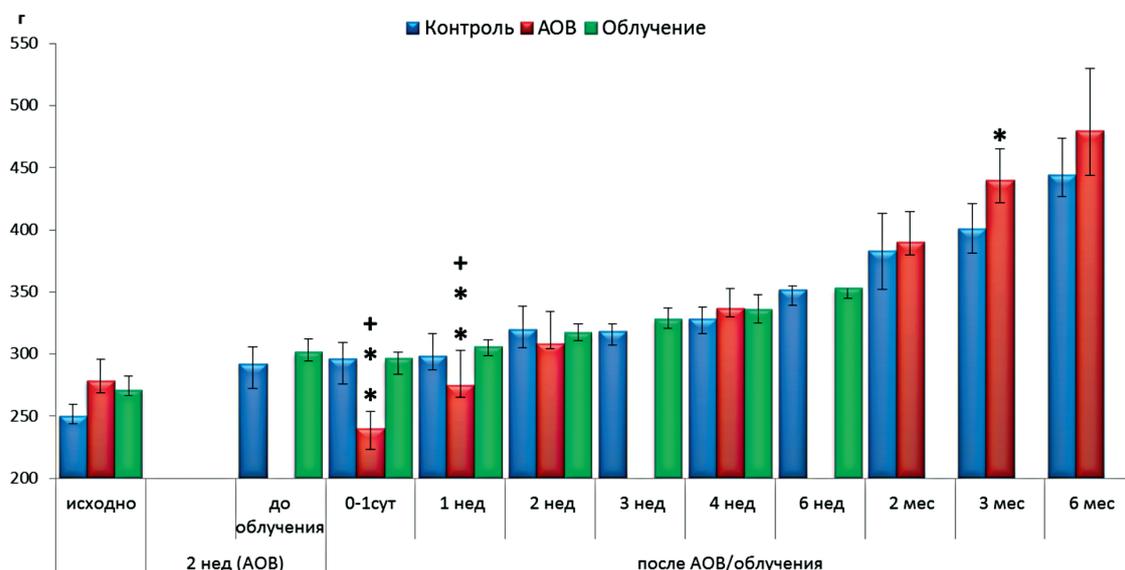


Рис. 1. Масса тела крыс разных групп в динамике (г). Группы животных: Контроль – исходно, 0-1 сутки ($n = 41$), 1 неделя ($n = 36$), 2 недели ($n = 31$), 3 недели ($n = 12$), 4 недели ($n = 26$), 6 недель ($n = 12$), 2 месяца ($n = 15$), 3 месяца ($n = 18$), 6 месяцев ($n = 15$); АОВ – исходно, 0-1 сутки ($n = 62$), 1 неделя ($n = 29$), 2 недели ($n = 33$), 1 месяц ($n = 18$), 2, 3, 6 месяцев ($n = 9$); Облучение ($n = 12$). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z^2 : * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ по сравнению с группой Контроль; + – $p < 0,001$ по сравнению с группой Облучение. Данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом [Q25; Q75].

значений в течение последующих двух недель реадaptации (рис. 2, А). Облучение, в свою очередь, вызвало стойкое и длительное повышение уровня сывороточно-го кортикостерона в течение 6 недель (рис. 2, Б).

Лазерная корреляционная спектроскопия.

Исследование сыворотки крови крыс методом ЛКС (рис. 3) показало, что двухнедельное АОВ привело к повышению процентного вклада в светорассеяние частиц крупного гидродинамического радиуса около 223 нм ($p = 0,007$) и в меньшей степени – малого (4-6 нм). Через 2 недели увеличен сдвиг субфракционного состава сыворотки крови в сторону нарастания средних частиц радиусом в области 67 ($p = 0,015$) и 91 нм ($p = 0,086$), и со-

хранен увеличенный вклад в светорассеяние частиц крупного гидродинамического радиуса около 165-223 нм ($p_{165} = 0,059, p_{223} = 0,028$). Через 4 недели после окончания АОВ субфракционный состав сыворотки крови нормализовался и не имел значимых отличий от контрольных значений. В группе Облучение через 6 недель повышен вклад в светорассеяние частиц радиусом около 67-91 нм ($p_{67} = 0,064, p_{91} = 0,008$).

Электрокардиография.

Результаты ЭКГ-измерений после АОВ представлены в табл. 2. Наиболее яркие изменения состояли в удлинении интервалов QT и QTc в течение двух недель после окончания АОВ. В этот же промежуток времени реа-

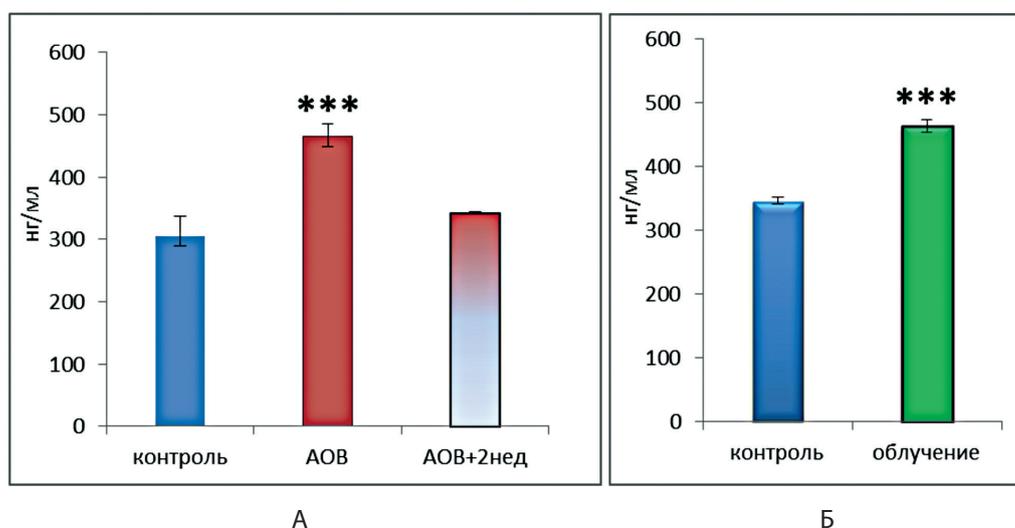


Рис. 2. Концентрация сывороточного кортикостерона крыс после воздействий. А – после АОВ: сразу после снятия ($n = 12$), через 2 недели ($n = 6$), Б – через 6 недель после облучения ($n = 12$). Контроль: 0-2 недели ($n = 17$), 6 недель ($n = 5$). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z: *** – $p < 0,001$, отличия от группы Контроль. Данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом [Q25; Q75].

Таблица 1

Лейкоцитарная формула крови крыс после антиортостатического вывешивания.

Показатели	Контроль	АОВ		
		0 суток	1 неделя	2 недели
Лимфоциты, %	76,5 [71,5; 80,0]	73,5 [71,0; 80,5]	51,3 ***!! [37,8; 63,3]	47 ***!! [39,0; 53,5]
Нейтрофилы, %	18,0 [14,5; 24,0]	22,5 [17,0; 23,0]	41,5 ***! [29,0; 54,8]	49,0 ***! [43,5; 54,5]
Моноциты, %	4,5 [2,5; 5,5]	2,5 [2,0; 4,0]	4,0 [3,3; 5,8]	1,5 ** [0,5; 2,0]
Эозинофилы, %	1,5 [0,5; 2,5]	0,5 [0; 2,5]	3,0 [1,5; 4,0]	3,5 ***!! [3,0; 5,5]
Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)	0,23 [0,20; 0,35]	0,30 [0,20; 0,36]	0,80 ***! [0,46; 1,42]	1,08 ***!! [0,80; 1,38]
Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)	0,22 [0,17; 0,32]	0,29 [0,20; 0,30]	0,72 ***! [0,41; 1,21]	0,96 ***! [0,77; 1,20]

Примечания. Группы животных: 0 суток: Контроль ($n = 12$), АОВ ($n = 11$); через 1 неделю: Контроль ($n = 4$), АОВ ($n = 9$); через 2 недели: Контроль ($n = 9$), АОВ ($n = 9$). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой Контроль; ! – $p < 0,05$; !! – $p < 0,01$ по сравнению с группой АОВ на сроке 0 сут. Данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом [Q25; Q75].

даптации наблюдали укорочение длительности R-зубца. Через 2 и 3 месяца после АОВ регистрировали снижение среднего RR интервала и, соответственно, увеличение ЧСС. Через 6 месяцев наблюдали обратную тенденцию ($p = 0,096$) в изменении среднего RR интервала. В течение шести месяцев наблюдали небольшой % нарушений ритма сердца, проявляющихся значительными колебаниями длительности среднего RR-интервала и нерегулярным возникновением экстрасистол, не достигающего уровня статистической значимости.

После облучения (Табл. 3) в течение 6 недель обнаружено снижение амплитуды зубца Р в I и II стандартных отведениях, зубца R – в II отведении, начиная с третьей недели после облучения, укорочение длительности R-зубца. Облучение привело к увеличению среднего RR интервала и снижению ЧСС на протяжении всего эксперимента. В течение первых 3 недель наблюдали удлинение интервалов QT и QTс, в течение месяца – уширение комплекса QRS. К концу эксперимента, начиная с 3 недель после воздействия, было обнаружено увеличение продолжительности интервала PQ. В течение 6 недель регистрировали небольшой процент аритмий, не достигающих уровня статистической значимости.

В опытной группе после облучения выявили появление отрицательного зубца Q в I отведении в течение трех недель, через 4 недели данное нарушение проводимости достигало наибольшего значения и встречалось у 25% животных опытной группы ($p = 0,06$, точный критерий Фишера).

Индекс массы миокарда.

Моделирование микрогравитации приводит к снижению массы сердца с восстановлением данного показателя

до контрольных значений ко 2-й неделе (рис. 4, А). При этом сразу после окончания АОВ индекс массы миокарда был достоверно выше, чем в контроле (рис. 4, Б) и полностью восстанавливался через 4 недели после окончания двухнедельного АОВ. Облучение вызвало долгосрочный эффект, состоящий в снижении массового индекса сердца даже через 6 недель после воздействия (рис. 4, Б).

Обсуждение

Наблюдаемое снижение массы тела у крыс в течение АОВ и медленное восстановление данного параметра в ранний период реадaptации (рис. 1) связаны с изменениями, происходящими под действием моделируемой микрогравитации. Как показано другими авторами, вследствие действия микрогравитации происходит атрофия скелетных мышц, уменьшение массы жировой ткани и дегидратация организма [1, 2, 8]. Зарегистрированное в настоящем эксперименте увеличение массы тела в отсроченный период – через 3 месяца, может быть результатом гиперкомпенсации после экстремального воздействия. Похожие данные по тенденции к увеличению массы тела были получены на космонавтах в отдаленные сроки после окончания космических полетов [11]. Вместе со снижением массы тела крыс после окончания АОВ наблюдали уменьшение массы миокарда (рис. 4, А), которая восстанавливалась до контрольных значений, как и масса тела крыс, через 2 недели после реадaptации. Облучение в дозе 1,5 Гр не привело к статистически значимому изменению массы тела крыс. В дальнейшем в работе анализировали индекс массы сердца для выявления происходящих

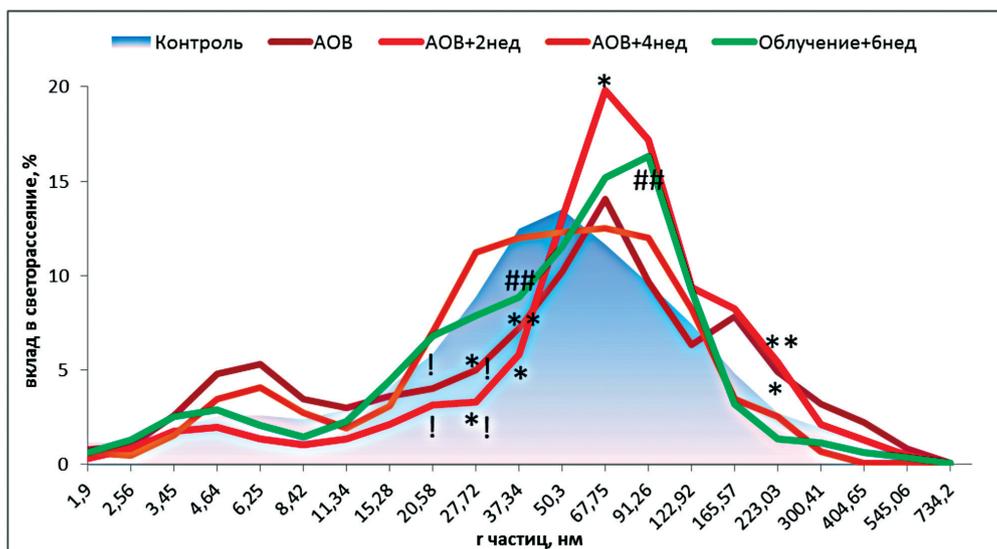


Рис. 3. Субфракционный сдвиг в сыворотке крови крыс. По оси абсцисс – радиус частиц, нм. По оси ординат – вклад частиц в светорассеяние сыворотки крови, %. Группы: закрашенный профиль – Контроль ($n = 33$), группа АОВ – сразу после АОВ ($n = 13$), через 2 недели ($n = 6$), через 4 недели ($n = 9$); группа Облучение ($n = 12$). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, отличия от группы Контроль; ! – $p < 0,01$, отличия от группы АОВ+4нед, критерий Z¹; ## – $p < 0,01$ отличия от группы Контроль, критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде средних значений.

структурных перестроек в миокарде, свидетельствующих о его ремоделировании.

Сдвиги в клеточном составе системы крови под действием облучения хорошо изучены. Ионизирующее излучение приводит к развитию лимфопении и нейтрофилеза. Микрогравитация также оказывает влияние на клеточный состав крови и иммунологический статус организма. Полученные изменения в содержании клеток крови после АОВ (табл. 1): уменьшение процента лимфоцитов, моноцитов и увеличение нейтрофилов, можно связать со снижением иммунологической реактивности организма крыс, а также с развитием стресс-реакции в ответ на экстремальный стимул. Увеличение ИСЛК и ЛИИ свидетельствуют о возможных нарушениях иммунологической реактивности, активации воспалительных процессов, наличии эндогенной интоксикации и тканевой деградации [9]. Наблюдаемое нами (табл. 1) повышение гематологических индексов в отсроченные сроки после АОВ свидетельствуют об изме-

нении гомеостаза системы крови и нарушении компенсаторных механизмов, поддерживающих его, что может привести к снижению иммунологической реактивности организма крыс. Полученные результаты согласуются с данными космических экспериментов серий «Космос» и «БИОН» [1, 12], где было показано снижение клеточного и гуморального звеньев иммунной системы под действием факторов КП.

С другой стороны, лимфопению вместе с нейтрофилезом крови можно рассматривать как неспецифическое проявление стресс-реакции в ответ на действие микрогравитации. В связи с этим исследовали изменения содержания стресс-гормона кортикостерона в крови крыс (рис. 2). Двухнедельное АОВ приводило к увеличению содержания кортикостерона, что свидетельствовало о выраженности стрессовых реакций.

Снижение концентрации сывороточного кортикостерона до контрольных значений через 2 недели после окончания вывешивания можно рассматривать как

Таблица 2

Изменение ЭКГ крыс в течение 6 месяцев после антигортостатического вывешивания

		0-1 сут	1 нед	2 нед	4 нед	2 мес	3 мес	6 мес
Контроль	R, мс I отв.	20,5 [19;22]	21,0 [20;21,5]	21,0 [19,5;21,5]	20,0 [19;20]	20,0 [19;20]	20,0 [19;21]	20,0 [19;21]
		19** [19;20]	20,0 [19;20]	19** [18;20]	19,0 [19;20]	19,0 [19;20]	18** [18;19]	19,0 [19;20]
Контроль	R, мс II отв.	20,0 [19;22]	20,0 [20;21,5]	20,0 [20;21]	20,0 [18;20]	19,0 [19;19]	19,5 [19;20]	20,0 [20;21]
		20** [19;20]	20,0 [19;21]	19** [19;20]	19,0 [19;20]	20,0 [19;20]	19,0 [19;20]	20,0 [20;20]
Контроль	ЧСС, уд/мин.	506 [477;529]	510 [491;525]	509 [495;528]	496 [474;513]	464 [459;481]	484 [462;491]	467 [457;475]
		507 [482;521]	485 [475;501]	491 [458;518]	499 [477;525]	505* [480;522]	499* [483;513]	452 [433;560]
Контроль	QT, мс	72 [66;76]	74 [70;78,5]	71,5 [66,5;74,5]	78 [72;82]	80 [76;82]	80 [75,5;83]	82 [78;86]
		77** [71,5;79,5]	79* [76;82]	78*** [74;84,5]	77 [70;80]	76 [71;79]	75 [71;76]	84 [80;87]
Контроль	QTс, мс	80,8 [75,4;84,1]	84,3 [80,8;86,2]	80,8 [74,8;83,6]	86,1 [82,4;87,6]	87,0 [83;87,6]	87,5 [83,9;89]	87,7 [85,1;90]
		85,6*** [82,2;88,6]	87,2* [85,6;90,6]	87,3*** [82,5;90]	85,2 [80,3;87,3]	84,1 [83;85,3]	83,9 [79,9;85]	87,6 [86;91,5]
Контроль	RR ср., мс	119 [115;126]	116,5 [114;123]	118 [114;121,5]	121 [117;127]	129 [125;131]	124 [123;130]	128 [126;131]
		118,5 [115;124]	124,0 [120;126]	122,0 [116;131]	120,5 [114;126]	119* [115;125]	120* [117;124]	133,0 [130;138]

Примечания. Группы животных: Контроль – 0-1сут (n = 51), через 1 нед (n = 16), через 2 нед (n = 20), через 4 нед (n = 17), через 2 мес (n = 13), через 3 мес (n = 12), через 6 мес (n = 13); АОВ – 0-1сут (n = 61), через 1 нед (n = 23), через 2 нед (n = 32), через 4 нед (n = 18), через 2, 3, 6 мес (n = 9). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z': * – p < 0,05; ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 от группы Контроль. Данные указаны в виде медиан с межквартильным размахом.

Изменение ЭКГ крыс в течение 6 недель после облучения

		0-1 сут	1 нед	2 нед	3 нед	4 нед	6 нед
Контроль	P, мВ I отв.	0,01 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,025]	0,01 [0,01;0,02]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	0,02 [0,01;0,02]
Облучение		0,01 [0,0;0,01]	0,005* [0,0;0,01]	0,01 [0,0;0,01]	0,01* [0,01;0,01]	0,0* [0,0;0,01]	0,01** [0,0;0,01]
Контроль	P, мВ II отв.	0,03 [0,02;0,03]	0,03 [0,02;0,04]	0,03 [0,02;0,03]	0,03 [0,01;0,03]	0,03 [0,03;0,03]	0,03 [0,025;0,03]
Облучение		0,03 [0,015;0,03]	0,015* [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,015* [0,01;0,03]	0,015** [0,01;0,02]
Контроль	R, мВ II отв.	0,29 [0,21;0,35]	0,30 [0,24;0,4]	0,24 [0,2;0,3]	0,30 [0,25;0,34]	0,30 [0,26;0,33]	0,28 [0,24;0,31]
Облучение		0,26 [0,23;0,28]	0,23 [0,21;0,26]	0,24 [0,2;0,27]	0,23* [0,2;0,27]	0,245* [0,2;0,27]	0,22* [0,21;0,24]
Контроль	R, мс I отв.	20,5 [19;22]	21,0 [20;21,5]	21,0 [19,5;21,5]	21,0 [19,5;22]	20,0 [19;20]	20,0 [19,5;21,5]
Облучение		19** [18;19,5]	20,0 [19;20]	18,5*** [17,5;20]	19,5* [18,5;20]	18,5 [18;20,5]	19* [18;19]
Контроль	R, мс II отв.	20,0 [19;22]	20,0 [20;21,5]	20,0 [20;21]	21,0 [20;22]	20,0 [18;20]	20,0 [20;20,5]
Облучение		20,0 [19;20]	20,0 [19;20]	19** [18,5;20]	20,0 [19;20]	20,0 [19,5;20]	19,5 [19;20]
Контроль	ЧСС, уд/ мин.	506 [477;529]	510 [491;525]	509 [495;528]	505 [499;523]	496 [474;513]	511 [499;533]
Облучение		469* [466;493]	485 [478;490]	476* [473;494]	477,5** [460;489]	478 [460;489]	479,5* [470;509]
Контроль	P-R (P-Q), мс	43 [40;46]	40 [38;43]	41,5 [38,5;46,5]	39,5 [38;40]	40 [38;42]	40 [39,5;41]
Облучение		43 [42;44,5]	42 [40,5;44]	42 [40;44]	44** [42;45,5]	44* [42;45,5]	44** [42;45]
Контроль	QRS, мс	30 [29;31]	30 [29,5;31]	30 [28;30]	30 [29;31]	30 [29;31]	30 [30;32]
Облучение		32** [32;34]	31 [30;32]	31 [30;33]	32** [31;33]	32* [31;33]	31 [30;32]
Контроль	QT, мс	72 [66;76]	74 [70;78,5]	71,5 [66,5;74,5]	74 [70;75]	78 [72;82]	72 [71,5;75]
Облучение		80** [75;82]	80,5* [79;83,5]	81,5*** [76,5;82]	80*** [76;83,5]	80 [76;83,5]	76 [71,5;80]
Контроль	QTc, мс	80,8 [75,4;84,1]	84,3 [80,8;86,2]	80,8 [74,8;83,6]	82,7 [79,8;84,9]	86,1 [82,4;87,6]	82,2 [81;83,4]
Облучение		85,9*** [82,1;88,2]	88,7** [88;89,9]	89,3*** [84,6;89,9]	86,7** [85,5;89,9]	84,8 [82,8;89,1]	82,9 [80,5;86,8]
Контроль	RR ср, мс	119 [115;126]	116,5 [114;122,5]	118 [114;121,5]	118,5 [115;120]	121 [117;127]	117,5 [114,5;120]
Облучение		128* [122;129]	124 [122,5;125,5]	126* [121,5;127]	126*** [122,5;130,5]	130 [122,5;138,5]	125,5* [118;127,5]

Примечания. Группы животных: Контроль – 0-1сут (n = 51), через 1 нед (n = 16), через 2 нед (n = 20), через 3 нед (n = 10), через 4 нед (n = 17), через 6 нед (n = 12); Облучение (n = 12). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z: * – p < 0,05; ** – p < 0,01, *** – p < 0,001 от группы Контроль. Данные указаны в виде медиан с межквартильным размахом.

нормализацию функциональной активности коры надпочечников после моделирования микрогравитации (рис. 2, А). Ионизирующая радиация, влияя на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вызывает повышенную секрецию кортикостероидов, что было показано и в настоящей работе (рис. 2, Б). Повышение содержания кортикостерона в течение длительного времени после облучения рассматривают как один из неблагоприятных прогностических признаков восстановления организма, ведущий, возможно, к нарушениям метаболизма и напряжению адаптационных возможностей нейроэндокринной системы [13].

Лазерная корреляционная спектроскопия позволила оценить степень нарушений гомеостаза системы крови и отследить динамику его изменений под действием моделируемых факторов КП (рис. 3). Ранее нами было показано, что АОВ вызывает повышение вклада частиц малого гидродинамического радиуса в плазме крови мышей [10]. В данном эксперименте были получены схожие изменения, в виде тенденций, в сыворотке крови крыс сразу после окончания вывешивания. Повышение процента частиц малого размера (4–8 нм) могло происходить за счет увеличения уровня альбумин-глобулиновой фракции крови и накопления белков небольшого размера, появляющихся в крови при активации клеточных дистрофических процессов, наличии воспалительного процесса, развитии стресс-реакции и общей интоксикации [14]. Увеличение вклада в светорассеяние высокомолекулярной фракции частиц (около 223 нм) как в ранние, так и в более отдаленные сроки после АОВ, характерно при появлении в крови высокомолекулярных иммунных комплексов. Повы-

шение доли частиц в области 67–91 нм в группе АОВ через 2 недели реадaptации и в группе крыс через 6 недель после облучения может свидетельствовать о выходе нуклеопротеидов в кровеносное русло, что часто встречается после радиационного воздействия в различных дозах и связано с клеточной деструкцией [10, 15]. Выявленное изменение гомеостаза системы крови в сторону увеличения крупномолекулярной фракции частиц может быть признаком наличия дисбаланса в иммунном статусе крыс и может привести к негативным последствиям в долгосрочной перспективе. Однако, через 1 месяц после окончания АОВ субфракционный состав сыворотки крови нормализовался и не отличался от контрольных значений.

Риск развития сердечно-сосудистой патологии в течение космической миссии и после её окончания становится более существенным с увеличением дальности и длительности совершаемого полета. Нарушения электрофизиологической функции сердца под влиянием длительного воздействия микрогравитации до сих пор недостаточно изучены. Есть только единичные сведения о том, что в космосе могут наблюдаться изменения длительности интервала QT. Так, процесс реполяризации желудочков, представленный скорректированными интервалами QTc, был незначительно увеличен у 7 астронавтов после длительного космического полета [4]. Зарегистрированные в нашей работе нарушения электрической проводимости миокарда после воздействия микрогравитации (Табл. 2), проявляющиеся в замедлении реполяризации желудочков (удлинение интервалов QT и QTc) могут быть признаками ишемического повреждения миокарда [16]. Такие изменения

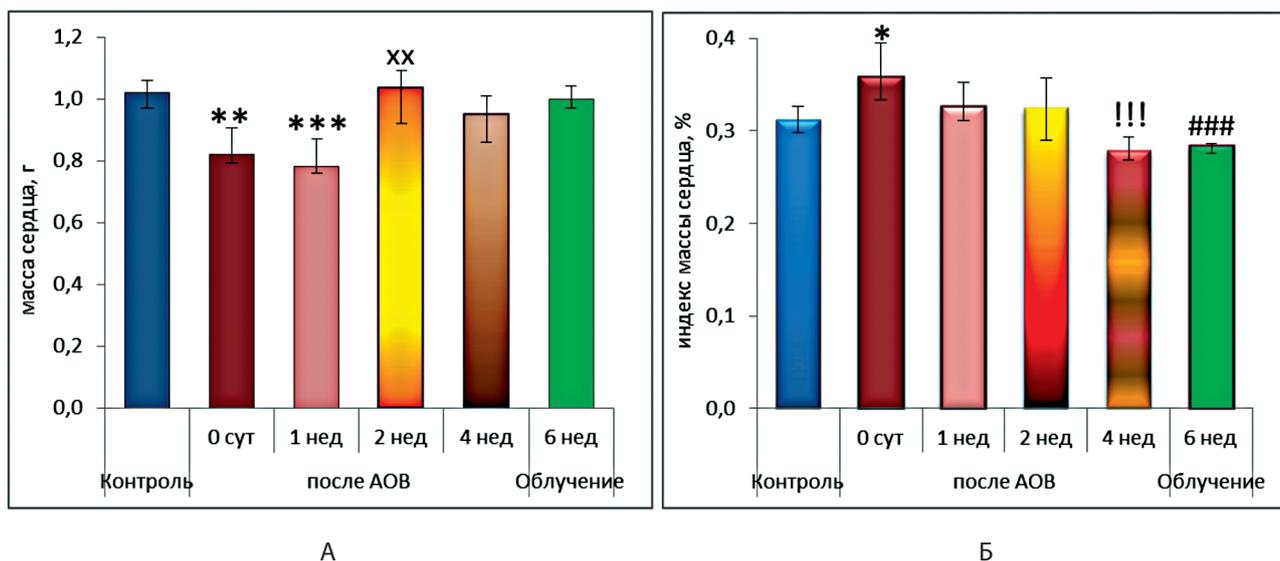


Рис. 4. Изменение массы миокарда. А – масса сердца, г. Б – масса миокарда по отношению к массе тела крысы, %. Группы животных: Контроль – после ($n = 38$), АОВ – 0 сут ($n = 12$), 1 неделя ($n = 11$), 2 недели ($n = 6$), 4 недели ($n = 9$), Облучение ($n = 12$). Обозначения статистической значимости межгрупповых различий по критерию Z¹ * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с группой Контроль, !!! – $p < 0,001$ по сравнению с группой АОВ+ 0 суток, xx – $p < 0,01$ по сравнению с группой АОВ+1 нед; по критерию Манна-Уитни: ### – $p < 0,001$ по сравнению с группой Контроль. Данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом.

способствуют повышению риска возникновения аритмий [17]. Небольшой процент аритмий был обнаружен в течение всего эксперимента. Снижение среднего RR интервала может свидетельствовать об увеличении вклада симпатических влияний в регуляцию сердечного ритма. Такие изменения могли возникнуть в результате электрического ремоделирования миокарда за счет активации адаптационных реакций в ответ на действие моделируемой микрогравитации. Тенденция к изменению среднего RR и единичные нарушения сердечного ритма, проявляющиеся в отсроченный период – через 6 месяцев – могут быть показателем того, что восстановление функционирования сердечно-сосудистой системы произошло не в полной мере.

Сердечно-сосудистая система, будучи подвергнутой декондиционированию, вследствие адаптации к микрогравитации, может быть чрезмерно уязвима к космическому излучению [3]. Поэтому действие космического излучения в дальних КП может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых патологий [5]. В нашем исследовании облучение вызвало более значительные изменения амплитудно-временных параметров ЭКГ, имеющие долгосрочную основу (табл. 3). Найденные изменения амплитуды и длительности зубцов P и R после облучения входят в границы ЭКГ-нормы, однако важно отметить, что они достоверно отличались от контрольных значений. Увеличение длительности комплекса QRS (табл. 3) может быть связано с появлением после облучения патологического зубца Q. В норме у крыс отрицательный зубец Q не регистрируют в стандартных отведениях от конечностей. Известно, что у крыс зубец Q может появляться в результате стресс-индуцированных повреждений миокарда [16]. Вместе с тем, увеличение длительности комплекса QRS, интервалов PQ, QTc после действия ионизирующего излучения может свидетельствовать о замедлении электрической проводимости миокарда и его функциональной несостоятельности. При этом увеличение длительности среднего RR интервала может быть признаком нарушения процессов регуляции сердечного ритма и смещения вегетативного баланса в сторону преобладания парасимпатического звена. Замедление предсердно-желудочковой проводимости вместе с одиночными появлениями патологического зубца Q, замедление реполяризации желудочков и снижение амплитуды P-зубца могут быть неспецифическими признаками нарушений проводимости и возможного радиационного повреждения миокарда. Зарегистрированные ЭКГ-изменения в течение 6 недель после облучения имеют признаки ишемического повреждения миокарда и дисрегуляции сердечной проводимости, схожие с изменениями ЭКГ, полученными после моделирования микрогравитации в более ранние сроки. Механизм развития пострадиационной патологии миокарда в большей степени связывают с дисфункцией эндотелия. Радиационно-индуцированное повреждение ДНК может приводить к снижению жизнеспособности и пролиферации эндотелиальных клеток.

В ответ на двухцепочечные разрывы ДНК активируется киназа ATM. Воздействие ионизирующего излучения вызывает окислительный стресс, активирует фактор транскрипции NF- κ B через передачу сигналов от ATM, что приводит к снижению уровня NO, изменению продукции и/или секреции вазоактивных соединений, вследствие чего происходит вазодилатация с последующей вазоконстрикцией. Возникающая в результате сосудосуживающая, провоспалительная, прокоагулянтная, протромботическая и прогипертрофическая среда может инициировать развитие ряда сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Для дальнейшей оценки изменений, происходящих в миокарде, был проанализирован индекс массы сердца. Сразу после окончания АОВ индекс массы миокарда был достоверно выше, чем в контроле (рис. 4, Б), что может быть связано с развитием обратимой гипертрофии сердца после АОВ. Ремоделирование сердца – изменение его размеров, геометрии, объема камер происходит в ответ на изменение нагрузки на миокард как в реальном КП, так и в моделируемых условиях микрогравитации [4]. Но пока не ясно, приводят ли структурные изменения к функциональным изменениям после завершения полета. Существует несколько основных сигнальных молекул, предположительно участвующих в ремоделировании миокарда и снижении сердечной функции, при имитации микрогравитации, включая HDAC 4 (гистондеацетилаза), AMP-активированную протеинкиназу (AMPK), киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK1/2) и мембраносвязанный белок аутофагии LC3-II [19]. В нашей работе облучение вызвало долгосрочный эффект, состоящий в снижении массового индекса сердца через 6 недель после воздействия (рис. 4, Б), что может свидетельствовать о существенном нарушении метаболизма миокарда.

При анализе амплитудно-временных характеристик PQRST-комплекса и сердечного ритма после моделирования микрогравитации выявили удлинение интервалов QTc, укорочение среднего RR-интервала, электрическое ремоделирование миокарда; после радиационного воздействия – снижение амплитуды P-зубца, удлинение интервалов PR(PQ), QRS, QTc, и среднего RR-интервала, гипотрофию миокарда. В работах по исследованию влияния облучения и моделируемой микрогравитации показано, что данные факторы КП могут приводить к необратимым нарушениям электрической проводимости миокарда. Облучение может индуцировать воспаление эндотелия, за счет высвобождения фрагментов поврежденных клеток, ухудшать сосудистый тонус, вызывать развитие пострадиационной ишемии [18]; моделируемая микрогравитация может приводить к изменению иннервации миокарда, нарушениям проводящей системы сердца, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Возникающие патологические сдвиги в ответ на

действие экстремальных факторов могут проявляться и в отдаленные сроки [5].

Заключение

Выявленные в работе изменения состояния организма экспериментальных животных после моделирования действия факторов космического полета показали, что большинство из них носят обратимый характер. Однако, в долгосрочной перспективе (до полугодия) сохраняется достаточный риск развития патологий миокарда, активации воспалительных и деструктивных процессов эндотелия. Механизмы появления отсроченных последствий через годы после совершения КП до конца не ясны. Здесь могут играть роль индивидуальные особенности организма космонавтов и астронавтов, к которым относят степень напряжения основных регуляторных систем, уровень мобилизации ресурсов, степень произошедшей дезадаптации к земным условиям. Исходя из анализа данных последних лет, произошедшие изменения в течение КП и в период реадaptации не вызывают увеличение смертности космонавтов и астронавтов от сердечно-сосудистых заболеваний, однако риск развития этих заболеваний после КП остается существенным.

Выводы

Моделируемая микрогравитация приводит к дисбалансу системы крови в течение двух недель после окончания воздействия, проявляющемуся в повышении гематологических индексов и увеличении доли частиц крупного гидродинамического радиуса в сыворотке крови.

Двухнедельное антиортостатическое вывешивание приводит к нарушениям электрической проводимости миокарда в виде удлинения интервалов QT, QTc, и к изменениям сердечного ритма как в острые, так и в отдаленные сроки (до полугодия) после окончания воздействия.

Действие острого гамма-излучения в общей дозе 1,5 Гр в течение 6 недель негативно влияет на метаболизм и электрическую проводимость миокарда, а в некоторых случаях может приводить к периодическому появлению патологического зубца Q. Так, в течение месяца после облучения регистрировали удлинение среднего RR, удлинение интервалов QT, QTc и уширение комплекса QRS, через 6 недель – сохранение изменений среднего RR интервала вместе с удлинением интервала PQ и снижение индекса массы миокарда.

Список литературы

1. Качаева Е.В., Ушаков И.Б., Шенкман Б.С. Функции протеолитических систем скелетных мышц в условиях гравитационной разгрузки: факты и гипотезы. *Успехи физиологических наук*. 2012; 43(3): 3-20.

2. Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В., Шпаков А.В., Тарасенков Г.Г. Вызовы космической медицине при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018; 3: 109-123. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17222
3. Hughson R.L., Helm A., Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15(3): 167-180. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.157
4. Shen M., Frishman W.H. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health. *Cardiol. Rev.* 2019; 27(3): 122-126. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000236
5. Boerma M., Nelson G.A., Sridharan V., Mao X-W., Koturbash I., Hauer-Jensen M. Space radiation and cardiovascular disease risk. *World J. Cardiol.* 2015; 7(12): 882-888. DOI: 10.4330/wjc.v7.i12.882
6. Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L., Globus R.K. Ghosh P. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium. *Sci. Rep.* 2016; 6: 29901. DOI: 10.1038/srep29901
7. Reynolds R.R., Bukhtiyarov I.V., Tikhonova G.I., Day S.M., Ushakov I.B., Gorchakova T.Yu. Contrapositive logic suggests space radiation not having a strong impact on mortality of US astronauts and Soviet and Russian cosmonauts. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8583. DOI: 10.1038/s41598-019-44858-0
8. Астахов Д.А., Баранов М.В., Панченков Д.Н. Физиологические эффекты микрогравитации как факторы риска заболеваний в космическом полете. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2012; 56(2): 70-76.
9. Краснолобова Е.П., Череменина Н.А., Ковалев С.П. Диагностическое значение лейкоцитарных индексов у животных. *Международный вестник ветеринарии*. 2018; 4: 140-143.
10. Медведева Ю.С., Яковенко Е.Н., Алчинова И.Б. Оценка радиационно-индуцированного апоптоза в клетках костного мозга и сдвигов в составе плазмы крови мышей после экспозиции на субмагнитосферной орбите (биоспутник БИОН-М №1). *Патогенез*. 2016; 14(2): 38-42.
11. Воронков Ю.И., Кузьмин М.П., Крылова В.Ю., Кривичина З.А., Смирнов О.А., Тизул А.Я., Толмачевская О.А., Филатова Л.М., Яковлева И.Я. Результаты длительного наблюдения за состоянием здоровья космонавтов. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2002; 36(1): 41-44.
12. Булекбаева Л.Э., Демченко Г.А., Ильин Е.А., Ерофеева Л.М. Структурно-функциональное состояние лимфоидной ткани лимфатических узлов мышей после 30-суточного космического полета на борту космического аппарата «БИОН-М1». *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015; 49(4): 9-14.
13. Игнатов А.А., Игнатова А.В., Пахомова Ю.В., Пустоветова М.Г., Самохин А.Г., Самсонов А.В. Изменение концентрации кортикостерона, инсулина и индекса гормональной адаптации в крови и лимфе крыс в остром периоде после общей управляемой гипертермии. *Вестник новых медицинских технологий*. 2007; 14(3): 48-49.
14. Гараев Г.Ш., Гафарова Ж.Р., Джафарова Р.Э. Изменения состава белков в крови в период синдрома ишемии-реперфузии, моделированного нарушением кровотока в печени. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 2(62): 110-114.
15. Алчинова И.Б., Хлебникова Н.Н., Карганов М.Ю. Информативность теста с радиоадаптивным ответом при оценке функционального состояния летчиков. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2012; 46(3): 56-63.
16. Привалова И.Л., Шевелев О.А., Ходорович Н.Я., Кузнецова Т.Ш., Глотова И.В., Легостаева Т.Н., Озерова И.Ю. Электрокардиография у крыс в экспериментальных исследованиях (обзор литературы). *Генетика и разведение животных*. 2019; 2: 108-120. DOI: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120
17. Воробьев Л.В. Функциональные нарушения работы AV соединения. *Успехи современного естествознания*. 2015; 4: 19-23.

18. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(4): 699-728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z
19. Zhong G., Li Y., Li H., Sun W., Cao D., Li J., Zhao D., Song J., Jin X., Song H., Yuan X., Wu X., Li Qi, Xu Q., Kan G., Cao H., Ling Sh., Li Y. Simulated microgravity and recovery-induced remodeling of the left and right ventricle. *Front. Physiol.* 2016; 7: 274. DOI: 10.3389/fphys.2016.00274
20. Hatzistergos K., Jiang Z., Valasaki K., Takeuchi L.M., Balkan W., Atluri P., Saur D., Seidler B., Tsinoremas N., DiFede D.L., Hare J.M. Simulated Microgravity Impairs Cardiac Autonomic Neurogenesis from Neural Crest Cells. *Stem Cells Dev.* 2018; 27(12): 819-830. DOI: 10.1089/scd.2017.0265

References

1. Kachaeva E.V., Ushakov I.B., Shenkman B.S. [Activity of the skeletal muscle proteolytic systems during functional unloading]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in Physiological Sciences]*. 2012; 43(3): 3-20. (in Russian)
2. Baranov V.M., Katuncev V.P., Baranov M.V., Shpakov A.V., Tarasenkov G.G. [Challenges for space medicine in human development of the Moon: risks, adaptation, health, workability]. *Ulyanovskii mediko-biologicheskii zhurnal [Ulyanovsk Medico-Biological Journal]*. 2018; 3: 109-123. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17222 (in Russian)
3. Hughson R.L., Helm A., Durante M. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* 2018; 15(3): 167-180. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.157
4. Shen M., Frishman W.H. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health. *Cardiol. Rev.* 2019; 27(3): 122-126. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000236
5. Boerma M., Nelson G.A., Sridharan V., Mao X-W., Koturbash I., Hauer-Jensen M. Space radiation and cardiovascular disease risk. *World J. Cardiol.* 2015; 7(12): 882-888. DOI: 10.4330/wjc.v7.i12.882
6. Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L., Globus R.K., Ghosh P. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium. *Sci. Rep.* 2016; 6: 29901. DOI:10.1038/srep29901
7. Reynolds R.R., Bukhtiyarov I.V., Tikhonova G.I., Day S.M., Ushakov I.B., Gorchakova T.Yu. Contrapositive logic suggests space radiation not having a strong impact on mortality of US astronauts and Soviet and Russian cosmonauts. *Sci. Rep.* 2019; 9(1): 8583. DOI: 10.1038/s41598-019-44858-0
8. Astahov D.A., Baranov M.V., Panchenkov D.N. [Physiological effects of microgravity as risk factors of diseases during space flight]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 2012; 56(2): 70-76. (in Russian)
9. Krasnolobova E.P., Cheremenina N.A., Kovalev S.P. [Diagnostic value of leukocyte indices in animals]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii [International bulletin of Veterinary Medicine]*. 2018; 4: 140-143. (in Russian)
10. Medvedeva Yu.S., Yakovenko E.N., Alchinova I.B. [Evaluation of radiation-induced apoptosis in bone marrow cells and changes in composition of the blood plasma of mice after exposure to submagnetosphere orbit (biosatellite BION-M №1)]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2016; 14(2): 38-42. (in Russian)
11. Voronkov Yu.I., Kuz'min M.P., Krylova V.Yu., Krivicina Z.A., Smirnov O.A., Tizul A.Ya., Tolmachevskaya O.A., Filatova L.M., YAKovleva I.Ya. [Longitudinal studies of cosmonauts' health]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2002; 36(1): 41-44. (in Russian)
12. Bulekbaeva L.E., Demchenko G.A., Il'in E.A., Erofeeva L.M. [Structural-functional status of the lymph tissue of mice lymphatic nodes following]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2015; 49(4): 9-14. (in Russian)
13. Ignatov A.A., Ignatova A.V., Pahomova Yu.V., Pustovetova M.G., Samohin A.G., Samsonov A.V. [Changes of concentration corticosterone, insulin and the index of hormonal adaptation in blood and the lymph of rats in the acute period after whole body hyperthermia]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii [Journal of New Medical Technologies]*. 2007; 14(3): 48-49. (in Russian)
14. Garaev G.Sh., Gafarova Zh.R., Dzhafarova R.E. [Changes in the composition of proteins in the blood during the period of ischemia-reperfusion syndrome, modeled by a violation of blood flow in the liver]. *Vestnik Rossiyskoi Voenno-meditsinskoi akademii [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]*. 2018; 2(62): 110-114. (in Russian)
15. Alchinova I.B., Hlebnikova N.N., Karganov M.Yu. [Information capability of the test with radioadaptive response in functional evaluation of pilots]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2012; 46(3): 56-63. (in Russian)
16. Privalova I.L., Shevelev O.A., Hodorovich N.A., Kuznecova T.Sh., Glotova I.V., Legostaeva T.N., Ozerova I.Yu. [Electrocardiography in rats in experimental studies (review of the literature)]. *Genetika i razvedeniye zhivotnykh [Genetics and Animal Breeding]*. 2019; 2: 108-120. DOI: 10.31043/2410-2733-2019-2-108-120 (in Russian)
17. Vorob'ev L.V. [Functional disorders of operation of the AV connection]. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences]*. 2015; 4: 19-23. (in Russian)
18. Baselet B., Sonveaux P., Baatout S., Aerts A. Pathological effects of ionizing radiation: endothelial activation and dysfunction. *Cell Mol. Life Sci.* 2019; 76(4): 699-728. DOI: 10.1007/s00018-018-2956-z
19. Zhong G., Li Y., Li H., Sun W., Cao D., Li J., Zhao D., Song J., Jin X., Song H., Yuan X., Wu X., Li Qi, Xu Q., Kan G., Cao H., Ling Sh., Li Y. Simulated microgravity and recovery-induced remodeling of the left and right ventricle. *Front. Physiol.* 2016; 7: 274. DOI: 10.3389/fphys.2016.00274
20. Hatzistergos K., Jiang Z., Valasaki K., Takeuchi L.M., Balkan W., Atluri P., Saur D., Seidler B., Tsinoremas N., DiFede D.L., Hare J.M. Simulated Microgravity Impairs Cardiac Autonomic Neurogenesis from Neural Crest Cells. *Stem Cells Dev.* 2018; 27(12): 819-830. DOI: 10.1089/scd.2017.0265

Сведения об авторах:

Лебедева Марина Андреевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; старший научный сотрудник Центра космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0002-4601-8762>

Медведева Юлия Сергеевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научно-исследовательского учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-0414-8427>

Баранов Михаил Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель директора Центра космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0002-6300-6392>

Арутюнян Александр Владимирович — научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»

Золотов Николай Николаевич — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории психофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»; <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>

Карганов Михаил Юрьевич — доктор биологических наук, профессор, и.о. заведующего лабораторией физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; заведующий отделом экспериментальной биологии и клеточной физиологии Центра космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>