

УДК 616-092

Физиологическая адаптация клеток сердечно-сосудистой системы к условиям микрогравитации

Метелкин А.А.¹, Соколовская А.А.², Сергеева Е.А.², Зыбин Д.И.¹, Попов М.А.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского».

129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Во время космического полета космонавты подвергаются длительному состоянию микрогравитации (МКГ), которое вызывает множество физиологических адаптаций, таких как потеря костной массы, мышечная атрофия, смещение жидкости и уменьшение объема плазмы, а также нарушение работы сердечно-сосудистой системы. Сердечно-сосудистая система более восприимчива к опасностям космических полетов и, следовательно, более подвержена патофизиологическим изменениям. Необходимо понимать, какие молекулярные изменения происходят в клетках сердечно-сосудистой системы и как эти клетки адаптируются к условиям невесомости. Наземные платформы МКГ расширяют возможности изучения влияния невесомости на организм или культуру клеток, а также необходимы для разработки соответствующих инструментов и выработки единой стратегии профилактики патологических изменений, связанных с воздействием микрогравитации. В данном обзоре представлены исследования морфологии, функции и молекулярной физиологии клеток сердечно-сосудистой системы в условиях МКГ, а также обозначены возможные направления профилактики неблагоприятных изменений, связанных с воздействием невесомости.

Ключевые слова: миокард; кардиомиоциты; микрогравитация

Для цитирования. Метелкин А.А., Соколовская А.А., Сергеева Е.А., Зыбин Д.И., Попов М.А. Физиологическая адаптация клеток сердечно-сосудистой системы к условиям микрогравитации. *Патогенез*. 2022; 20(2): 4-10.

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.4-10

Для корреспонденции: Метелкин Аркадий Андреевич, e-mail: armetelkin@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 01.06.2022

Physiological adaptation of cardiovascular system cells to microgravity

Metelkin A.A.¹, Sokolovskaya A.A.², Sergeeva E.A.², Zybin D.I.¹, Popov M.A.¹

¹ Vladimirsky Moscow Regional Scientific Research Clinical Institute,
Shchepkina St. 61/2, Moscow 129110, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

Astronauts experience long-term impact of microgravity (MCG) during spaceflights, which causes multiple physiological adaptations, such as bone loss, muscle atrophy, fluid displacement, and reduction of plasma volume as well as cardiovascular disorders. The cardiovascular system is more vulnerable to space flight hazards and, therefore, more susceptible to pathophysiological changes. It is also important to understand what molecular changes occur in cardiovascular system cells and how these cells adapt to MCG. Ground-based MCG platforms allow investigating the effect of weightlessness on the body or cell culture, and they are also essential for the development of appropriate tools and a unified strategy for prevention of pathological changes associated with the weightlessness. This review presents studies of morphology, function, and molecular physiology of the cardiovascular system cells in the conditions of MCG and describes possible directions in prevention of adverse effects of weightlessness.

Keywords: myocardium; cardiomyocytes; microgravity.

For citation: Metelkin A.A., Sokolovskaya A.A., Sergeeva E.A., Zybin D.I., Popov M.A. [Physiological adaptation of cardiovascular system cells to microgravity]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 4-10. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.4-10

For correspondence: Metelkin Arkady Andreevich, e-mail: armetelkin@gmail.com

Financing. The study has no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Received: 01.06.2022

Введение

Жизнь на Земле миллионы лет развивалась в условиях постоянной гравитации. Все системы живых организмов приспособлены к стабильному земному тяготению, и даже кратковременное её изменение или исчезновение приводит к немедленному нарушению функций клеток и тканей.

С началом эры космических полетов человечество столкнулось с различными неблагоприятными факторами, одним из которых является отсутствие гравитации. Невесомость в космических кораблях отрицательно влияет на органы и системы, в том числе, сердечно-сосудистую систему. Вместе с тем невесомость является наиболее важным фактором космической миссии, модулирующим пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, внутриклеточные сигнальные взаимодействия [1].

Известно, что у космонавтов под действием невесомости снижается частота сердечных сокращений и артериальное давление [2, 3]. В свою очередь, под влиянием невесомости у мышей происходит истончение папиллярных мышц, изменение саркомеров [4, 5], объёмной плотности митохондрий [6] и нарушение строения цитоскелета [7, 8]. Длительное воздействие микрогравитации снижает среднее артериальное давление, а сердечный выброс и ударный объём увеличиваются [9].

Международная космическая станция (МКС) предоставляет исследователям лучшую и хорошо продуманную платформу для изучения воздействия космической среды на человеческий организм. Однако не все эксперименты можно проводить в космосе из-за ограничений по времени, стоимости, оборудованию, и рабочей силы. Различные наземные приборы, позволяют имитировать невесомость, которая вызывает физические, биологические, психические и эмоциональные воздействия на тело, подобные тем, которые испытывает человек в космосе [10]. К таковым относят левитацию в магнитном поле, двумерные и трёхмерные клиностабы, сосуды с вращающимися стенками (RWV) и машины случайного позиционирования (RPM) [11]. Для исследования влияния гравитации на клеточные культуры кардиомиоцитов широко используют RPM, которая обеспечивает постоянное и случайное изменение вектора гравитации, что при длительном воздействии приводит к уменьшению воздействия вектора гравитации до нуля [12].

Такие приборы позволяют исследователям изучать влияние нормальной и моделированной микрогравитации на сердечно-сосудистую систему человека *in vitro* [13, 14]. Вместе с тем, для оценки влияния гравитации на организм используют метод разгрузки нижних конечностей, для которого подопытных животных, чаще всего, мышей или крыс, подвешивают за хвост. В условиях отсутствия опоры и притока крови к передней части тела в мышечной ткани возникают те же изменения, что и в условиях невесомости [15, 16]. Для человека микрогравитацию моделируют с помощью перманент-

ного постельного режима под углом к горизонту (-6°) (антиортостатическая гипокинезия (АНОГ)) в условиях стационара.

В нашем обзор рассмотрено, какие именно изменения происходят в клетках сердечно-сосудистой системы в условиях отсутствия гравитации.

Молекулярная физиология клеток сердечно-сосудистой системы в условиях микрогравитации

Исследование влияния микрогравитации (МКГ) на облученные фибробласты плода мыши с помощью RPM показали, что изменения клеточного цикла, вызванные облучением, были одинаковыми для клеток, подвергшихся или не подвергавшихся воздействию МКГ, но моделированная МКГ изменяла фибробласты плода независимо от радиации. Авторы показали, что фибробласты плода, подвергшиеся воздействию МКГ, индуцированного RPM, имели значительно сниженную активность каспазы-3 (активация каспаз играет центральную роль в фазе исполнения клеточного апоптоза) при всех дозах облучения по сравнению с контролем с нормальной силой тяжести [17].

Эндотелиальные клетки (ЭК), подвергнутые воздействию RPM, имели эксцентричные ядра, признаки дезорганизации цитоскелета, большую проницаемость клеточных мембран. Кроме того, эти изменения были практически необратимыми [18, 19].

Наземные исследования на животных продемонстрировали индуцированное МКГ ремоделирование гладкомышечных клеток (VSMC) в общих сонных и базиллярных артериях у крыс, подвешенных за хвост и подвергнутых разгрузке задних конечностей. Это позволило сделать вывод, что моделированная МКГ подавляет пролиферацию и миграцию VSMC, усиливает апоптоз клеток, стимулирует высвобождение NO и повреждает клеточный цитоскелет [20].

Кардиомиоциты также изменяются в условиях МКГ. При воздействии МКГ на линию кардиомиоцитов HL-1 в 2D клиностабе наблюдалась атрофия кардиомиоцитов и изменение спонтанной передачи сигналов, опосредованной кальцием. Измененная спонтанная кальциевая сигнализация была обозначена значительным увеличением базального цитозольного кальция и увеличением спонтанных кальциевых колебаний после 48 часов МКГ по сравнению с контрольной группой. Это показывает, что передача сигналов внутриклеточного кальция может усиливаться за счет МКГ. После 48 часов применения МКГ кардиомиоциты были значительно меньше и атрофированы по сравнению с контрольной группой. Кроме того, было отмечено повышенное фосфорилирование Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы II δ (Thr287) и гистондеацетилазы 4 после 48-ми часов, индуцированных МКГ [21].

Кальций является важнейшим регулятором сердечной деятельности. Ионы кальция необходимы

для сокращения кардиомиоцитов. При их сокращении концентрация внутриклеточного кальция вначале возрастает, затем снижается до фоновых значений. При нарушении механизма его утилизации избыточный кальций начинает накапливаться в клетке, что и приводит к апоптозу [22]. Изучение влияния невесомости на механизмы обмена ионов кальция в клетке может указывать на возможные способы противодействия этим эффектам. Одной из перспективных терапевтических мишеней является убиквитин-белковая лигаза E3 WWP1. В организмах мышей под влиянием микрогравитации растет продукция данного белка, вызывая увеличение убиквитин опосредованного распада белка в протеасомах. После прекращения его синтеза путем направленной инактивации гена WWP1, атрофия была выражена в значительно меньшей степени [23].

Другой возможной мишенью являются кальпаины – сигнальные белки, ответственные в том числе и за апоптоз. У генетически измененных мышей со специфической делецией гена *Calpn1*, ответственного за синтез данных белков, атрофия миокарда и нарушение его функции в условиях искусственной невесомости были выражены в меньшей степени в сравнении с контрольной группой [24].

Известно, что белок SKIP-1 (SK2-interacting protein-1), взаимодействующий с киназой-2 (SK2/CSNK2), препятствует ремоделированию миокарда в условиях перегрузки давлением [25]. Недавнее исследование показало, что он также препятствует ремоделированию миокарда в условиях МКГ. У генетически модифицированных мышей с повышенной экспрессией гена данного белка ремоделирование сердца и уменьшение общей массы миокарда было выражено в значительно меньшей степени в сравнении с мышью с неизменным генотипом [26, 27].

Избыточный кальций не только вызывает ремоделирование миокарда, но и способен быть причиной нарушения ритма сердца [28, 29]. Было доказано, что избыток кальция в кардиомиоцитах вызван повышенным фосфорилированием рианодинных рецепторов типа 2 (RyR2). В условиях МКГ эти каналы вызывают утечку ионов кальция из саркоплазматического ретикула в цитоплазму, что приводит к нарушениям ритма и, в дальнейшем, к ремоделированию миокарда [30].

Не только кальций является причиной ремоделирования и повреждения миокарда. Исследование, проведенное на клеточной линии H9C2, полученной из эмбриональных сердец крыс показало, что под воздействием МКГ наблюдается значительное накопление активных форм кислорода в цитозоле клеток. Использование антиоксиданта N-ацетилцистеина снижало эффект МКГ, восстанавливая метаболическую активность кардиомиоцитов, что доказывает участие активных форм кислорода в изменениях, вызываемых невесомостью в миокарде [31].

Насколько опасно воздействие МКГ на сердце? Может ли состояние невесомости привести к очевидным

негативным последствиям, или эти изменения заметны только при тщательном исследовании? Влияние моделированной МКГ на восприимчивость миокарда к ишемически-реперфузионному повреждению было изучено на изолированных сердцах мышей с перфузией по Лангендорфу. Для имитирования инфаркта миокарда была окклюзирована передняя межжелудочковая артерия с последующей реперфузией. Было оценено систолическое и диастолическое давление, а также размер зоны инфаркта, которые оказались значительно выше в сердцах мышей, подвергнутых воздействию МКГ. Уровни креатинкиназы и лактатдегидрогеназы также оказались выше, что свидетельствует о повышенной чувствительности миокарда к ишемии в условиях невесомости [32].

Профилактика ремоделирования миокарда с помощью лекарственных средств

Общеизвестные препараты для лечения хронической сердечной недостаточности могут с успехом применяться для предотвращения эффектов, вызванных невесомостью. Так, в эксперименте на крысах было выяснено, что в условиях МКГ в сердце увеличивается выработка ангиотензина II, из-за чего, по данным эхокардиографии, уменьшалась масса миокарда. Введение лозартана – блокатора рецепторов ангиотензина II – эффективно сохраняло размер кардиомиоцитов и улучшало функцию миокарда [33].

Моделью для следующего эксперимента послужили кардиомиоциты человека, полученные из плюрипотентных стволовых клеток (hiPSC). В условиях продолжительного влияния параболического полета, который вызывает эффект, приближенный к невесомости, частота сердечных сокращений возрастала до 140%. В присутствии блокатора кальциевых каналов нифедипина такой эффект не возникает [34].

Плейотропные эффекты ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, или статинов, широко применяются в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Как было убедительно доказано, препараты этой группы эффективны и для профилактики ремоделирования миокарда, вызванного невесомостью. У крыс в условиях МКГ уменьшение массы миокарда и поперечного сечения кардиомиоцитов было выражено в значительно меньшей степени при введении аторвастатина в сравнении с контрольной группой. Этот эффект, вероятно, связан с ингибированием сигнального белка Ras1, что, в свою очередь, ингибирует активацию НАДФН-оксидазы и снижает окислительный стресс в кардиомиоцитах [35].

Ведутся исследования и в отношении препаратов, не связанных напрямую с сердечно-сосудистой системой. Известно, что избыток оксида азота снижает сократительную функцию, силу и частоту сердечных сокращений, уменьшая при этом потребление миокардом кислорода [36]. Было отмечено значительное повышение содержания оксида азота в кардиомиоцитах крыс в условиях искусственной гравитации и доказано, что

применение ингибиторов протеинкиназы С – кальфостина С и стауроспорина, снижает уровень оксида азота и частично ингибирует эффект искусственной микрогравитации [37].

Немедикаментозные способы противодействия ремоделированию сердца в условиях невесомости

Искусственная гравитация может быть перспективным методом, снижающим влияние невесомости на кардиомиоциты. Подопытных крыс, постоянно находившихся в условиях МКГ, помещали в условия искусственной гравитации (2G) создаваемой с помощью центрифуги. В этих условиях в кардиомиоцитах возникает компенсаторная гипертрофия, которая предупреждает развитие изменений, вызванных невесомостью. При этом эффект гипертрофии не возникал у крыс, не подвергнутых МКГ [38].

Необязательно создавать искусственную гравитацию на борту космической станции, достаточно имитировать ее эффект на организм. Был разработан особый комбинезон, создающий осевую нагрузку от плеч до ступней, что имитирует земную гравитацию. У группы добровольцев в условиях симулированной МКГ путем антиортостатической гипокинезии применение данного комбинезона улучшало показатели ЭКГ и артериального давления. Такой эффект был достигнут за счет активации симпатической системы [39].

Другое исследование включало в себя использование специальной диеты для лабораторных мышей. Доступ к пище у мышей в условиях искусственной невесомости был ограничен 8 часами в день. Такая диета не вызвала значимой разницы в снижении массы миокарда по сравнению с контрольной группой, однако благодаря ей значительно улучшилась сократительная функция кардиомиоцитов и утилизация ими глюкозы за счет повышения экспрессии фактора роста фибробластов 21 (FGF21). У мышей, у которых был выключен ген данного белка, кардиопротективное действие ограниченного по времени кормления не проявлялось [40].

Заключение

Исследование влияния невесомости на физиологические процессы организма человека и, в частности, на кардиомиоциты, открывает для человечества возможности для освоения космоса. Учитывая последние тенденции к туристическим космическим полетам, определенно будут и туристы с заболеваниями сердца. Перед тем, как отправлять космонавтов в длительный полет, необходимо тщательно изучить и научиться предупреждать негативные последствия невесомости.

Активно ведутся исследования причин, вызывающих ремоделирование миокарда в условиях невесомости, как и методов противодействия этому процессу. Необходимо дальнейшее изучение этого феномена и вы-

работки единой стратегии профилактики изменений, связанных с воздействием невесомости.

Список литературы

1. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: ground-based and flight experiments. *Acta Astronaut.* 2005; 57(2–8): 67–74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
2. Fritsch-Yelle J.M., Charles J.B., Jones M.M., Wood M.L. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1996; 80(3): 910–914. DOI: 10.1152/jappl.1996.80.3.910
3. Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D., Buckley J.C., Blomqvist C.G., Zerwekh J.E., Peshock R.M., Weatherall P.T., Levine B.D. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001; 91(2): 645–653. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.645. PMID: 11457776
4. Goldstein M.A., Edwards R.J., Schroeter J.P. Cardiac morphology after conditions of microgravity during COSMOS 2044. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992; 73(2 Suppl): 94–100. DOI doi:10.1152/jappl.1992.73.2.S94
5. Yu Z.B., Bao J.X., Ma J., Zhang L.F., Jin J.P. Changes in myocardial contractility and contractile proteins after four weeks of simulated [correction of simulate] weightlessness in rats. *J. Gravit. Physiol.* 2000; 7(2): 147–148.
6. Barańska W., Skopiński P., Kaplański A. Morphometrical evaluation of myocardium from rats flown on biosatellite Cosmos-1887. *Mater. Med. Pol.* 1990; 22(4): 255–257.
7. Yao Y.H., Yan H., Xiong J.H. Image analysis of cardiac muscle cytoskeleton under simulated microgravity based on gray-level co-occurrence matrix (GLCM). *Space Med. Med. Eng. (Beijing)*. 2003; 16(6): 422–425.
8. Yao Y.H., Xiong J.H., Liang Z.G., Yan H., Li Y.H. Gray characteristic analysis of microtubules in cardiac myocytes. *Space Med. Med. Eng. (Beijing)*. 2004; 17(5): 322–325.
9. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J., Gur R.C., Lin L., Macias B.R., McKenna M.J., Meydan C., Mishra T., Nasrini J., Piening B.D., Rizzardi L.F., Sharma K., Siamwala J.H., Taylor L., Vitaterna M.H., Afkarian M., Afshinnekoo E., Ahadi S., Ambat, A., Turek F.W. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science*. 2019; 364: 6436. DOI: 10.1126/science.aau8650
10. DiFrancesco J.M., Olson J.M. The Economics of Microgravity Research. *NPI Microgravity*. 2015; 1: 15001. DOI:10.1038/npijmgrav.2015.1
11. Сергеева Е.А., Соколовская А.А., Кубатиев А.А. Физиологические особенности биологии клеток в условиях моделированной микрогравитации. *Патогенез*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22
12. Beysens D.A., van Loon J.J.W.A. *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth*. Delft: River Publishers, 2015. 318 p. DOI: 10.13052/rp-9788793237544
13. Grimm D., Egli M., Krüger M., Riwaldt S., Corydon T.J., Kopp S., Wehland M., Wise P., Infanger M., Mann V., Sundaresan A. Tissue Engineering Under Microgravity Conditions-Use of Stem Cells and Specialized Cells. *Stem Cells Dev.* 2018; 27(12): 787–804. DOI: 10.1089/scd.2017.0242
14. Grimm D., Wehland M., Corydon T. J., Richter P., Prasad B., Bauer J., Egli M., Kopp S., Lebert M., Krüger M. The effects of microgravity on differentiation and cell growth in stem cells and cancer stem cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9(8): 882–894. DOI: 10.1002/sctm.20-0084
15. Cogoli M. The fast-rotating clinostat: a history of its use in gravitational biology and a comparison of ground-based and flight experiment results. *ASGSB Bull.* 1992; 5(2): 59–67.
16. Simske S., Soms C., Gayles E., Stodieck L., Wachtel H., Luttges-Mouse M.W. Mouse Tall-Suspension as a Model of Microgravity: Effects on Skeletal, Neural and Muscular Systems. *SAE Technical Paper*. 1989: 891489. DOI: 10.4271/891489.
17. Bondar R.L. The Neurolab Spacelab Mission: Neuroscience Research in Space: Results from the STS-90, Neurolab Spacelab Mission. *Arch. Neurol.* 2005; 62(8): 1314–1315. DOI: 10.1001/archneur.62.8.1314-b
18. Капитонова М.Ю., Кузнецов С.Л., Фромминг Г.Р.А., Муид С., Нор-Ашикин М.Н.К., Отман С., Шахир А.Р.М., Навави Х. Влияние факторов космического полета на морфофункцио-

- нальные особенности эндотелиальных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 154(12): 766–771. DOI: 10.1007/s10517-013-2059-7
19. Versari S., Longinotti G., Barenghi L., Maier J.A., Bradamante S. The challenging environment on board the International Space Station affects endothelial cell function by triggering oxidative stress through thioredoxin interacting protein overexpression: the ESA-SPHINX experiment. *FASEB J.* 2013; 27(11): 4466–4475. DOI: 10.1096/fj.13-229195
 20. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol/ Rev.* 2004; 84(3): 767–801. DOI: 10.1152/physrev.00041.2003
 21. Liu C., Zhong G., Zhou Y., Yang Y., Tan Y., Li Y., Gao X., Sun W., Li J., Jin X., Cao D., Yuan X., Liu Z., Liang S., Li Y., Du R., Zhao Y., Xue J., Zhao D., Song J., Ling S., Li Y. Alteration of calcium signalling in cardiomyocyte induced by simulated microgravity and hypergravity. *Cell Prolif.* 2020; 53(3): 12783. DOI: 10.1111/cpr.12783
 22. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. *Иммунологические проблемы апоптоза*. М.: Эдиториал УПСС, 2002. 320 с.
 23. Zhong G., Zhao D., Li J., Liu Z., Pan J., Yuan X., Xing W., Zhao Y., Ling S., Li Y. WWP1 Deficiency Alleviates Cardiac Remodeling Induced by Simulated Microgravity. *Front Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 739944. DOI: 10.3389/fcell.2021.739944
 24. Liang L., Li H., Cao T., Qu L., Zhang L., Fan G.C., Greer P.A., Li J., Jones D.L., Peng T. Calcipain activation mediates microgravity-induced myocardial abnormalities in mice via p38 and ERK1/2 MAPK pathways. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(49): 16840–16851. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011890
 25. Ling S., Sun Q., Li Y., Zhang L., Zhang P., Wang X., Tian C., Li Q., Song J., Liu H., Kan G., Cao H., Huang Z., Nie J., Bai Y., Chen S., Li Y., He F., Zhang L., Li Y. CKIP-1 inhibits cardiac hypertrophy by regulating class II histone deacetylase phosphorylation through recruiting PP2A. *Circulation.* 2012; 126(25): 3028–3040. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102780
 26. Ling S., Li Y., Zhong G., Zheng Y., Xu Q., Zhao D., Sun W., Jin X., Li H., Li J., Sun H., Cao D., Song J., Liu C., Yuan X., Wu X., Zhao Y., Liu Z., Li Q., Li Y. Myocardial CKIP-1 Overexpression Protects from Simulated Microgravity-Induced Cardiac Remodeling. *Front. Physiol.* 2018; 9: 40. DOI: 10.3389/fphys.2018.00040
 27. Zhao Y., Zhong G., Du R., Zhao D., Li J., Li Y., Xing W., Jin X., Zhang W., Sun W., Liu C., Liu Z., Yuan X., Kan G., Han X., Li Q., Chang Y.-Z., Li Y., Ling S. Ckip-1 3'-UTR Attenuates Simulated Microgravity-Induced Cardiac Atrophy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 9: 796902. DOI: 10.3389/fcell.2021.796902
 28. Leguay G., Seigneuric A. Cardiac arrhythmias in space. Role of vagotonia. *Acta Astronaut.* 1981; 8(7): 795–801. DOI: 10.1016/0094-5765(81)90019-9
 29. D'Aunno D.S., Dougherty A.H., DeBlock H.F., Meck J.V. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 494–497. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03259-9
 30. Respress J.L., Gershovich P.M., Wang T., Reynolds J.O., Skapura D.G., Sutton J.P., Miyake C.Y., Wehrens X.H. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(3): 994–1000. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.138
 31. Guarnieri S., Morabito C., Bevere M., Lanuti P., Mariggiò M.A. A Protective Strategy to Counteract the Oxidative Stress Induced by Simulated Microgravity on H9C2 Cardiomyocytes. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021: 9951113. DOI: 10.1155/2021/9951113
 32. Lu Y.M., Jiao B., Lee J., Zhang L., Yu Z.B. Simulated microgravity increases myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury via a deficiency of AMP-activated protein kinase. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95(1): 59–71. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0456
 33. Liang L., Yuan W., Qu L., Li H., Zhang L., Fan G.C., Peng T. Administration of losartan preserves cardiomyocyte size and prevents myocardial dysfunction in tail-suspended mice by inhibiting p47phox phosphorylation, NADPH oxidase activation and MuRF1 expression. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 279. DOI: 10.1186/s12967-019-2021-1
 34. Acharya A., Brungs S., Lichterfeld Y., Hescheler J., Hemmersbach R., Boeuf H., Sachinidis A. Parabolic, Flight-Induced, Acute Hypergravity and Microgravity Effects on the Beating Rate of Human Cardiomyocytes. *Cells.* 2019; 8(4): 352. DOI: 10.3390/cells8040352
 35. Li H., Cao T., Ding W., Liang L., Fan G.-C., Qu L., Peng T. Pharmacological inhibition of Rac1 attenuates myocardial abnormalities in tail-suspended mice [published online ahead of print, 2022 Jan 28]. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2022; DOI: 10.1007/s12265-021-10197-7
 36. Khadour F. H., Panas D., Ferdinandy P., Schulze C., Csont T., Lallu M.M., Wildhirt S.M., Schulz R. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoxemic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283(3): 1108–1115. DOI: 10.1152/ajpheart.00549.2001
 37. Xiong J., Li Y., Nie J. Effects of simulated microgravity on nitric oxide level in cardiac myocytes and its mechanism. *Sci. China C. Life Sci.* 2003; 46(3): 302–309. DOI: 10.1360/03yc9032. PMID: 18763145
 38. Вареник Е.Н., Липина Т.В., Шорникова М.В., Краснов И.Б., Ченцов Ю.С. Структура миокарда левого желудочка крыс в условиях моделирования эффектов невесомости и искусственной силы тяжести. *Доклады Академии наук*. 2010; 433(3): 423–425.
 39. Shankwar V., Singh D., Deepak K.K. Effect of countermeasure bodygear on cardiac-vascular-respiratory coupling during 6-degree head-down tilt: An earth-based microgravity study. *Life Sci. Space Res (Amst).* 2022; 32: 45–53. DOI: 10.1016/j.lssr.2021.10.004
 40. Wang X.P., Xing C.Y., Zhang J.X., Zhou J.H., Li Y.C., Yang H.Y., Zhang P.F., Zhang W., Huang Y., Long J.G., Gao F., Zhang X., Li J. Time-restricted feeding alleviates cardiac dysfunction induced by simulated microgravity via restoring cardiac FGF21 signaling. *FASEB J.* 2020; 34(11): 15180–15196. DOI: 10.1096/fj.202001246RR

References

1. Buravkova L., Romanov Y., Rykova M., Grigorieva O., Merzlikina N. Cell-to-cell interactions in changed gravity: ground-based and flight experiments. *Acta Astronaut.* 2005; 57(2–8): 67–74. DOI: 10.1016/j.actaastro.2005.03.012
2. Fritsch-Yelle J.M., Charles J.B., Jones M.M., Wood M.L. Microgravity decreases heart rate and arterial pressure in humans. *J. Appl. Physiol. (1985).* 1996; 80(3): 910–914. DOI: 10.1152/jappl.1996.80.3.910
3. Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D., Buckley J.C., Blomqvist C.G., Zerwekh J.E., Peshock R.M., Weatherall P.T., Levine B.D. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2001; 91(2): 645–653. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.645. PMID: 11457776
4. Goldstein M.A., Edwards R.J., Schroeter J.P. Cardiac morphology after conditions of microgravity during COSMOS 2044. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1992; 73(2 Suppl): 94–100. DOI doi:10.1152/jappl.1992.73.2.S94
5. Yu Z.B., Bao J.X., Ma J., Zhang L.F., Jin J.P. Changes in myocardial contractility and contractile proteins after four weeks of simulated [correction of simulate] weightlessness in rats. *J. Gravit. Physiol.* 2000; 7(2): 147–148.
6. Barańska W., Skopiński P., Kaplański A. Morphometrical evaluation of myocardium from rats flown on biosatellite Cosmos-1887. *Mater. Med. Pol.* 1990; 22(4): 255–257.
7. Yao Y.H., Yan H., Xiong J.H. Image analysis of cardiac muscle cytoskeleton under simulated microgravity based on gray-level co-occurrence matrix (GLCM). *Space Med. Med. Eng. (Beijing).* 2003; 16(6): 422–425.
8. Yao Y.H., Xiong J.H., Liang Z.G., Yan H., Li Y.H. Gray characteristic analysis of microtubules in cardiac myocytes. *Space Med. Med. Eng. (Beijing).* 2004; 17(5): 322–325.
9. Garrett-Bakelman F.E., Darshi M., Green S.J., Gur R.C., Lin L., Macias B.R., McKenna M.J., Meydan C., Mishra T., Nasrini J., Piening B.D., Rizzardi L.F., Sharma K., Siamwala J.H., Taylor L., Vitaterna M.H., Afkarian M., Afshinnekoo E., Ahadi S., Ambat, A., Turek F.W. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. *Science.* 2019; 364: 6436. DOI: 10.1126/science.aau8650
10. DiFrancesco J.M., Olson J.M. The Economics of Microgravity Research. *NPJ Microgravity.* 2015; 1: 15001. DOI:10.1038/npjmicrograv.2015.1
11. Sergeeva E.A., Sokolovskaya A.A., Kubatiev A.A. [Physiological properties of cells under microgravity conditions]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(4): 15–22. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.04.15-22 (in Russian)
12. Beysens D.A., van Loon J.J.W.A. *Generation and Applications of Extra-Terrestrial Environments on Earth*. Delft: River Publishers, 2015. 318 p. DOI: 10.13052/tp-9788793237544
13. Grimm D., Egli M., Krüger M., Riwaldt S., Corydon T.J., Kopp S., Wehland M., Wise P., Infanger M., Mann V., Sundaresan A. Tis-

- sue Engineering Under Microgravity Conditions—Use of Stem Cells and Specialized Cells. *Stem Cells Dev.* 2018; 27(12): 787–804. DOI: 10.1089/scd.2017.0242
14. Grimm D., Wehland M., Corydon T. J., Richter P., Prasad B., Bauer J., Egli M., Kopp S., Lebert M., Krüger M. The effects of microgravity on differentiation and cell growth in stem cells and cancer stem cells. *Stem Cells Transl. Med.* 2020; 9(8): 882–894. DOI: 10.1002/sctm.20-0084
 15. Cogoli M. The fast-rotating clinostat: a history of its use in gravitational biology and a comparison of ground-based and flight experiment results. *ASGSB Bull.* 1992; 5(2): 59–67.
 16. Simske S., Soms C., Gayles E., Stodieck L., Wachtel H., Luttgese-Mouse M.W. Mouse Tall-Suspension as a Model of Microgravity: Effects on Skeletal, Neural and Muscular Systems. *SAE Technical Paper.* 1989: 891489. DOI: 10.4271/891489.
 17. Bondar R.L. The Neurolab Spacelab Mission: Neuroscience Research in Space: Results from the STS-90, Neurolab Spacelab Mission. *Arch. Neurol.* 2005; 62(8): 1314–1315. DOI: 10.1001/archneur.62.8.1314-b
 18. Kapitonova M.Y., Kuznetsov S.L., Froemming G.R., Muid S., Nor-Ashikin M.N., Otman S., Shahir A.R., Nawawi H. [Effects of space mission factors on the morphology and function of endothelial cells]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013; 154(6): 796–801. DOI: 10.1007/s10517-013-2059-7
 19. Versari S., Longinotti G., Barenghi L., Maier J.A., Bradamante S. The challenging environment on board the International Space Station affects endothelial cell function by triggering oxidative stress through thioredoxin interacting protein overexpression: the ESA-SPHINX experiment. *FASEB J.* 2013; 27(11): 4466–4475. DOI: 10.1096/fj.13-229195
 20. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol/ Rev.* 2004; 84(3): 767–801. DOI: 10.1152/physrev.00041.2003
 21. Liu C., Zhong G., Zhou Y., Yang Y., Tan Y., Li Y., Gao X., Sun W., Li J., Jin X., Cao D., Yuan X., Liu Z., Liang S., Li Y., Du R., Zhao Y., Xue J., Zhao D., Song J., Ling S., Li Y. Alteration of calcium signalling in cardiomyocyte induced by simulated microgravity and hypergravity. *Cell Prolif.* 2020; 53(3): 12783. DOI: 10.1111/cpr.12783
 22. Baryshnikov A.Y., Shishkin Y.V. [Immunological problems of apoptosis]. Moscow.: Editorial URSS, 2002. 320 p. (in Russian)
 23. Zhong G., Zhao D., Li J., Liu Z., Pan J., Yuan X., Xing W., Zhao Y., Ling S., Li Y. WWP1 Deficiency Alleviates Cardiac Remodeling Induced by Simulated Microgravity. *Front Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 739944. DOI: 10.3389/fcell.2021.739944
 24. Liang L., Li H., Cao T., Qu L., Zhang L., Fan G.C., Greer P.A., Li J., Jones D.L., Peng T. Calpain activation mediates microgravity-induced myocardial abnormalities in mice via p38 and ERK1/2 MAPK pathways. *J. Biol. Chem.* 2020; 295(49): 16840–16851. DOI: 10.1074/jbc.RA119.011890
 25. Ling S., Sun Q., Li Y., Zhang L., Zhang P., Wang X., Tian C., Li Q., Song J., Liu H., Kan G., Cao H., Huang Z., Nie J., Bai Y., Chen S., Li Y., He F., Zhang L., Li Y. CKIP-1 inhibits cardiac hypertrophy by regulating class II histone deacetylase phosphorylation through recruiting PP2A. *Circulation.* 2012; 126(25): 3028–3040. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.102780
 26. Ling S., Li Y., Zhong G., Zheng Y., Xu Q., Zhao D., Sun W., Jin X., Li H., Li J., Sun H., Cao D., Song J., Liu C., Yuan X., Wu X., Zhao Y., Liu Z., Li Q., Li Y. Myocardial CKIP-1 Overexpression Protects from Simulated Microgravity-Induced Cardiac Remodeling. *Front. Physiol.* 2018; 9: 40. DOI: 10.3389/fphys.2018.00040
 27. Zhao Y., Zhong G., Du R., Zhao D., Li J., Li Y., Xing W., Jin X., Zhang W., Sun W., Liu C., Liu Z., Yuan X., Kan G., Han X., Li Q., Chang Y.-Z., Li Y., Ling S. Ckip-1 3'-UTR Attenuates Simulated Microgravity-Induced Cardiac Atrophy. *Front. Cell Dev. Biol.* 2022; 9: 796902. DOI: 10.3389/fcell.2021.796902
 28. Leguay G., Seigneuric A. Cardiac arrhythmias in space. Role of vagotonia. *Acta Astronaut.* 1981; 8(7): 795–801. DOI: 10.1016/0094-5765(81)90019-9
 29. D'Aunno D.S., Dougherty A.H., DeBlock H.F., Meck J.V. Effect of short- and long-duration spaceflight on QTc intervals in healthy astronauts. *Am. J. Cardiol.* 2003; 91: 494–497. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03259-9
 30. Respress J.L., Gershovich P.M., Wang T., Reynolds J.O., Skapura D.G., Sutton J.P., Miyake C.Y., Wehrens X.H. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(3): 994–1000. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.138
 31. Guarnieri S., Morabito C., Bevere M., Lanuti P., Marigliò M.A. A Protective Strategy to Counteract the Oxidative Stress Induced by Simulated Microgravity on H9C2 Cardiomyocytes. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021: 9951113. DOI: 10.1155/2021/9951113
 32. Lu Y.M., Jiao B., Lee J., Zhang L., Yu Z.B. Simulated microgravity increases myocardial susceptibility to ischemia-reperfusion injury via a deficiency of AMP-activated protein kinase. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2017; 95(1): 59–71. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0456
 33. Liang L., Yuan W., Qu L., Li H., Zhang L., Fan G.C., Peng T. Administration of losartan preserves cardiomyocyte size and prevents myocardial dysfunction in tail-suspended mice by inhibiting p47phox phosphorylation, NADPH oxidase activation and MuRF1 expression. *J. Transl. Med.* 2019; 17(1): 279. DOI: 10.1186/s12967-019-2021-1
 34. Acharya A., Brungs S., Lichtenfeld Y., Hescheler J., Hemmersbach R., Boeuf H., Sachinidis A. Parabolic, Flight-Induced, Acute Hypergravity and Microgravity Effects on the Beating Rate of Human Cardiomyocytes. *Cells.* 2019; 8(4): 352. DOI: 10.3390/cells8040352
 35. Li H., Cao T., Ding W., Liang L., Fan G.-C., Qu L., Peng T. Pharmacological inhibition of Rac1 attenuates myocardial abnormalities in tail-suspended mice [published online ahead of print, 2022 Jan 28]. *J Cardiovasc Transl Res.* 2022; DOI: 10.1007/s12265-021-10197-7
 36. Khadour F. H., Panas D., Ferdinandy P., Schulze C., Csont T., Lallu M.M., Wildhirt S.M., Schulz R. Enhanced NO and superoxide generation in dysfunctional hearts from endotoxemic rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283(3): 1108–1115. DOI: 10.1152/ajpheart.00549.2001
 37. Xiong J., Li Y., Nie J. Effects of simulated microgravity on nitric oxide level in cardiac myocytes and its mechanism. *Sci. China C. Life Sci.* 2003; 46(3): 302–309. DOI: 10.1360/03yc9032. PMID: 18763145
 38. Varenik E.N., Lipina T.V., Shornikova M.V., Krasnov I.B., Chentzov Y.S. [The structure of the rat left ventricular myocardium in models of microgravity and artificial gravitation]. *Dokl. Biol. Sci.* 2010; 433: 286–288. DOI: 10.1134/S0012496610040149
 39. Shankhwar V., Singh D., Deepak K.K. Effect of countermeasure bodygear on cardiac-vascular-respiratory coupling during 6-degree head-down tilt: An earth-based microgravity study. *Life Sci. Space Res (Amst).* 2022; 32: 45–53. DOI: 10.1016/j.lssr.2021.10.004
 40. Wang X.P., Xing C.Y., Zhang J.X., Zhou J.H., Li Y.C., Yang H.Y., Zhang P.F., Zhang W., Huang Y., Long J.G., Gao F., Zhang X., Li J. Time-restricted feeding alleviates cardiac dysfunction induced by simulated microgravity via restoring cardiac FGF21 signaling. *FASEB J.* 2020; 34(11): 15180–15196. DOI: 10.1096/fj.202001246RR

Сведения об авторах:

Метёлкин Аркадий Андреевич — ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; <https://orcid.org/0000-0001-8018-4978>

Соколовская Алиса Анатольевна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-0112-2734>

Сергеева Екатерина Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории регуляции агрегатного состояния крови Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-4690-6900>

Зыбин Дмитрий Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением кардиохирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Попов Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения кардиохирургии, врач, сердечно-сосудистый хирург Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского»; <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>