

УДК 616-092

## Оценка сочетанного влияния ионизирующего излучения и микрогравитации на развитие отсроченного экспериментального инфаркта миокарда

Лебедева М.А.<sup>1,2</sup>, Медведева Ю.С.<sup>1</sup>, Баранов М.В.<sup>2</sup>, Алчинова И.Б.<sup>1,2</sup>, Деморжи М.С.<sup>1</sup>,  
Золотов Н.Н.<sup>3</sup>, Арутюнян А.В.<sup>4</sup>, Карганов М.Ю.<sup>1,2</sup>

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

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 23, к. 2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»,

125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б.П. Константинова» Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

188300, Ленинградская обл., Гатчина, мкрн. Орлова роща, д. 1

*Основные факторы космической среды, а именно микрогравитация и космическая радиация, оказывают негативное воздействие на здоровье человека, и рассматриваются как угроза для пилотируемых межпланетных миссий. Наземные эксперименты могут способствовать выяснению комбинированных эффектов факторов космического полета (КП) на сердечно-сосудистую систему (ССС). Однако остается вопрос, может ли влияние этих факторов ухудшить течение заболеваний ССС, возникающих или проявляющихся в отдаленной перспективе.*

**Цель:** исследовать особенности развития изопротеренол-индуцированного инфаркта миокарда (ИМ) в условиях, моделирующих отсроченные последствия КП на организм экспериментальных животных.

**Методы:** моделирование микрогравитации путем двухнедельного антиортостатического вывешивания, моделирование космической радиации путем воздействия гамма-излучением в острой дозе 1,5 Гр, моделирование ИМ, электрокардиография, определение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) плазмы крови, лазерная корреляционная спектроскопия, гистологическое исследование.

**Результаты:** в зависимости от природы предшествующего развитию ИМ фактора КП были найдены различные изменения вариабельности и частоты нарушений ритма, метаболических сдвигов субфракционного состава плазмы и сыворотки крови. В группе крыс с отсроченным ИМ, которому предшествовало моделирование сочетанного влияния факторов КП, наблюдали наиболее ранние реакции со стороны вегетативной регуляции сердечного ритма, наибольший процент встречаемости зубца Q, небольшое повышение активности ЛДГ крови и минимальные изменения субфракционного состава плазмы и сыворотки. Однако морфологическая картина изопротеренол-индуцированных повреждений ткани миокарда была схожа между опытными группами.

**Заключение:** факторы КП могут по-разному модулировать патологические изменения исследуемых систем организма, при развитии отсроченного ИМ в течение 4 месяцев.

**Ключевые слова:** моделирование факторов космического полета; долгосрочные эффекты; изопротеренол-индуцированный инфаркт миокарда; ЭКГ; лазерная корреляционная спектроскопия.

**Для цитирования:** Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Алчинова И.Б., Деморжи М.С., Золотов Н.Н., Арутюнян А.В., Карганов М.Ю. Оценка сочетанного влияния ионизирующего излучения и микрогравитации на развитие отсроченного экспериментального инфаркта миокарда. *Патогенез.* 2023; 21(2): 31-40.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2023.02.31-40

**Для корреспонденции:** Лебедева Марина Андреевна, e-mail: ma\_lebedeva@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 03.12.2022

# Evaluation of the combined effect of ionizing radiation and microgravity on the development of delayed experimental myocardial infarction

Lebedeva M.A.<sup>1,2</sup>, Medvedeva Yu.S.<sup>1</sup>, Baranov M.V.<sup>2</sup>, Alchinova I.B.<sup>1,2</sup>, Demorzhi M.S.<sup>1</sup>, Zolotov N.N.<sup>3</sup>, Arutyunyan A.V.<sup>4</sup>, Karganov M.Yu.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific Clinical Center for Space Medicine,  
Gamalei Str. 23 Bld. 2, Moscow 123098, Russian Federation

<sup>3</sup> V.V. Zakusov Institute of Pharmacology,  
Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

<sup>4</sup> B.P. Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics, Microdistrict Orlova Roshcha 1, Gatchina of the Leningrad Region  
188300, Russian Federation

*The main factors of the space environment, namely microgravity and space radiation, have a negative impact on human health, and are considered as a threat to manned interplanetary missions. Ground-based simulations may help elucidate the combined effects of space flight factors (SF) on the cardiovascular system (CVS). However, the question remains whether the influence of these factors can worsen the course of CVS diseases that occur or manifest themselves in the long term.*

**Aim:** To study the features of the development of isoproterenol-induced myocardial infarction (MI) under the simulated conditions of delayed effects of SP on the body of experimental animals.

**Methods:** Two-week anti-orthostatic suspension (AOS) as a model of simulated microgravity, simulation of cosmic radiation by exposure to gamma radiation at an acute dose of 1.5 Gy, experimental MI, electrocardiography, determination of blood plasma lactate dehydrogenase (LDH) activity, laser correlation spectroscopy, histological examination.

**Results:** Depending on the nature of the SP factor preceding the development of MI, various changes in the variability and frequency of rhythm disturbances and in metabolic shifts of the subfractional composition of plasma and blood serum were found. In the group with delayed MI preceded by modeling the combined effect of SP factors, the earliest responses of the autonomic regulation of heart rate, the highest percentage of Q wave occurrence, a slight increase in blood LDH activity, and minimal changes in the subfractional composition of plasma and serum were observed. However, the morphological picture of isoproterenol-induced damage to myocardial tissue was similar between the experimental groups.

**Conclusion:** SP factors can differently modulate pathological changes in the studied body systems during the development of delayed isoproterenol-induced MI within 4 months.

**Keywords:** simulation of space flight factors; long-term effects; isoproterenol-induced myocardial infarction; ECG; laser correlation spectroscopy.

**For citation:** Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Alchinova I.B., Demorzhi M.S., Zolotov N.N., Arutyunyan A.V., Karganov M.Yu. [Evaluation of the combined effect of ionizing radiation and microgravity on the development of delayed experimental myocardial infarction]. *Patogenez [Patogenesis]*. 2023; 21(2): 31-40. (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2023.02.31-40

**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:** 03.12.2022

## Введение

Основные факторы космической среды, а именно микрогравитация и космическая радиация, оказывают негативное воздействие на здоровье человека, и рассматриваются как угроза для межпланетных пилотируемых миссий [1]. Влияние факторов космического полета (КП) приводит к возникновению отсроченных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (ИМ), сердечная недостаточность, а также может вызывать патологические изменения сосудов и даже повышать риск смерти [2, 3]. Кроме того, при длительном космическом полете и после возвращения к земным условиям, у космонавтов могут развиваться различные заболевания, течение которых может быть осложнено долгосрочными влияниями факторов космического полета. Наземные эксперименты могут способствовать выяснению комбинированных эффектов факторов КП на сердечно-сосудистую систему. Однако остается

вопрос, может ли влияние этих факторов ухудшить течение заболеваний ССС, возникающих или проявляющихся в отдаленной перспективе. Актуальной задачей представляется исследование особенностей развития возможных сердечно-сосудистых патологий в условиях, моделирующих отсроченные последствия КП на организм экспериментальных животных.

## Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 104 крысах-самцах группы Wistar, масса  $289 \pm 28$  г ( $M \pm SD$ ), возрастом 3-4 месяца. Животные были разделены на 8 групп: интактная группа (Контроль,  $n = 25$ ); группа, подвергшаяся двухнедельному антиортостатическому вывешиванию (АОВ,  $n = 20$ ); крысы, подвергшиеся воздействию гамма-излучения (Облучение ( $\gamma$ ),  $n = 12$ ) (в течение эксперимента в данных трёх группах осуществляли вывод животных

из эксперимента в нескольких точках); группа с моделированием сочетанного действия облучения и микрогравитации (Облучение+АОВ ( $\gamma$ +АОВ),  $n = 9$ ); группа с изопротеренол-индуцированным ИМ (Изопротеренол (Изо),  $n = 10$ ); группа с моделированием ИМ через 4 месяца после двухнедельного антиортостатического вывешивания (АОВ+Изопротеренол (АОВ+Изо),  $n = 9$ ); группа с экспериментальным ИМ через 4 месяца после радиационного воздействия (Облучение+Изопротеренол ( $\gamma$ +Изо),  $n = 10$ ); группа с моделированием ИМ через 4 месяца после моделирования комбинированного действия факторов КП (Облучение+АОВ+Изопротеренол ( $\gamma$ +АОВ+Изо),  $n = 9$ ). Длительность наблюдения составила 8,5 месяцев.

В начале эксперимента моделировали факторы КП: действие микрогравитации – путем антиортостатического вывешивания (АОВ) в течение двух недель [4], и ионизирующего излучения (ИИ) – в виде однократного острого гамма-облучения (кобальтовый облучатель «ГУТ200» на базе НИЦ «Курчатовский институт») по отдельности и в комбинации. В исследованиях зачастую используют дозы, превышающие максимальные расчётные, так как при дальних пилотируемых миссиях непредсказуемые события будут ещё больше усугублять радиационную обстановку, в связи с этим нами была выбрана суммарная поглощенная доза 1,5 Гр (мощность 0,01 Гр/мин) [5]. Через 4 месяца после воздействия факторов КП моделировали диффузно-очаговый ИМ крыс путём двукратного введения агониста  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренола («Sigma-Aldrich», China) подкожно в дозе по 20 мг/кг с интервалом 24 часа, и отслеживали особенности его развития, течения и отсроченных последствий в течение 4 месяцев, анализируя изменения интегральных показателей состояния организма и сердечно-сосудистой системы. Массу тела измеряли до воздействия, в течение первых суток после, далее ежемесячно. Через 2 недели и 4 месяца после моделирования ИМ проводили забор крови из хвостовой латеральной вены для анализа изменений субфракционного состава плазмы и сыворотки крови методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) [6], через 2 недели определяли активность общей ЛДГ плазмы крови крыс в кинетическом режиме при длине волны 340 нм на спектрофотометре DU-50 (Beckman-Coulter, США). Регистрацию ЭКГ (компьютерный электрокардиограф «Полиспектр-8/В», «Нейрософт», Россия) наркотизированных животных проводили через 1 неделю и 4 месяца после индукции ИМ в течение 2 мин в стандартных отведениях от конечностей. Анализировали изменения амплитудно-временных показателей PQRST комплекса и параметров variability сердечного ритма (BCP). У бодрствующих крыс регистрировали ЭКГ через сутки, через 1 и 3 месяца после индукции ИМ, длительность ЭКГ-записи составляла 5 мин, из которой для анализа выбирали 2-минутный сегмент, исключая нарушения ритма различного генеза. Для спектрального анализа исполь-

зовали следующие частотные диапазоны: VLF 0,06–0,2; LF 0,2–0,8; HF 0,8–3,5 Гц. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) вычисляли по стандартной формуле по Р.М. Баевскому [7].

Эвтаназию наркотизированных крыс проводили через 4 месяца после ИМ, т.е. через 8 месяцев после моделирования факторов КП. Далее проводили извлечение сердца для определения его массы, после чего орган фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина с дальнейшей заливкой в парафин и изготовлением серийных поперечных срезов толщиной 5 мкм на микротоме МНС-2 по общепринятым методикам. Срезы выполнены на расстоянии 6 мм от верхушки сердца и окрашены для обзорных целей гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону.

Этическая экспертиза исследования проведена Комиссией по биомедицинской этике НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (протокол №3 от 16 апреля 2019 г).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica8.0». Применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса ANOVA с последующим использованием критерия множественного сравнения ( $Z'$ -критерий), для оценки достоверных различий между долями выборок применяли точный критерий Фишера ( $F$ -критерий), для сопоставления динамических изменений внутри одной выборки – критерий Вилкоксона ( $T$ -критерий) и критерий Фридмана ANOVA ( $\chi_r^2$ -критерий). Основные данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом, результаты по ЛКС представлены в виде средних значений.

## Результаты исследования

Исходно все группы крыс несколько различались по массе. За 4 месяца до введения изопротеренола наблюдали снижение массы тела в группах после АОВ (1-е сутки после АОВ), описанное нами ранее [8], в группе Облучение+АОВ в течение полугода наблюдали сниженную массу тела по сравнению с другими группами.

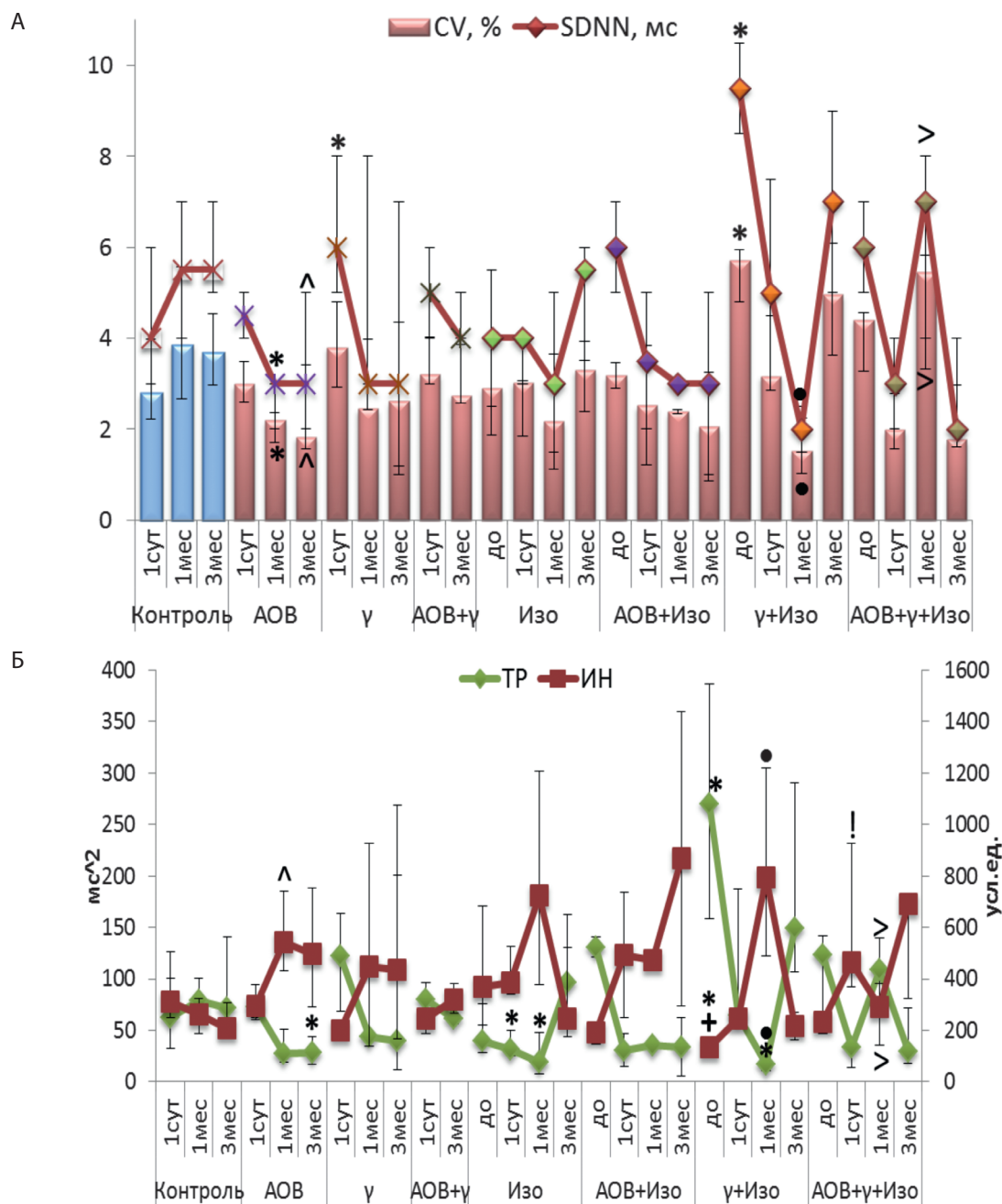
После введения изопротеренола во всех опытных группах наблюдали высокий процент смертности в течение первых суток развития экспериментального ИМ: 60, 78, 60, 67 % соответственно. В связи с этим в экспериментальных группах осталась малая выборка животных ( $n = 4, 2, 4, 3$  соответственно), позволяющая выявлять лишь направленность тех или иных изменений исследуемых параметров. Развитие ИМ привело к кратковременной ( $p = 0,068$ ,  $T$ -критерий) потере массы тела в опытных группах в течение первых суток с полной её нормализацией через одну неделю.

Анализ variability сердечного ритма в течение 4 месяцев наблюдения после развития ИМ показал следующие изменения: в группе АОВ без введения изопротеренола через 1 и 3 месяца выявили снижение показателей variability сердечного ритма: SDNN

и коэффициента вариации (CV, %) (рис. 1, А), а также снижение общей мощности (TP) спектра и рост ИН (рис. 1, Б). Для крыс, которым после моделирования микрогравитации вводили изопротеренол, были характерны схожие сдвиги. В группе Изопротеренол через сутки и через 1 месяц наблюдали снижение TP и рост ИН, а через 3 месяца происходило восстановление уровня общей спектральной мощности и снижение ИН до контрольных значений.

Изменения PQRST-комплекса регистрировали только через 1 неделю в виде увеличения длительности интервала PQ. В группе Облучение без введения β-адреномиметика, значительных изменений обнаружено не было. При этом в группе Облучение+Изопротеренол анализ PQRST-комплекса показал тенденцию к уширению комплекса QRS через 1 неделю после ИМ.

Через 1 месяц после индукции ИМ выявили значительные изменения ВСР по сравнению с исходными



**Рис. 1.** Изменения variability сердечного ритма в течение 3 месяцев после ИМ. А – изменение показателей SDNN, CV. Б – изменение суммарной мощности спектр ВСР (TP) и ИН. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий:  $\wedge$   $p < 0,1$ , \*  $p < 0,05$  – отличие от группы Контроль, !  $p < 0,05$  – отличие от группы АОВ, +  $p < 0,05$  – отличие от группы Облучение (γ), >  $p < 0,05$  – отличие от группы Облучение+Изопротеренол (γ+Изо), критерий Z; •  $p < 0,05$  – различия внутри групп, критерий  $\chi^2$ .

значениями, проявляющиеся в резком снижении общей мощности спектра, SDNN (рис. 1, А), CV и повышении ИН (рис. 1, Б). Обнаружено также снижение показателя активности парасимпатической регуляции RMSSD ( $p = 0,04$ , критерий Z') по сравнению с группой Контроль. Восстановление адекватного уровня вегетативной регуляции в этой группе происходило к третьему месяцу наблюдений после ИМ. В группе АОВ+Облучение+Изопротеренол выявили снижение показателей SDNN и CV уже на следующие сутки после экспериментального ИМ (рис. 1, А), вместе с небольшим снижением TP и ростом ИН. При дальнейшем наблюдении показатели ВСР были близки к контрольным значениям (рис. 1, Б).

Во всех опытных группах вплоть до 4 месяцев регистрировали довольно большой процент встречаемости аритмий различного генеза (табл. 1), проявляющийся в наибольшей степени в группах с ИМ, в этих же группах регистрировали появление патологического зубца Q. Более высокая частота встречаемости отрицательного зубца Q и наименьший процент встречаемости аритмий в конце эксперимента были характерны для группы Облучение+АОВ+Изопротеренол.

В процессе адаптации организма к изменениям окружающей среды, к которым можно отнести и АОВ, и действие ИИ, происходит модификация системы гомеостаза, направление которой зависит от природы соответствующего действующего фактора. Методом ЛКС оценивали интегральные сдвиги гомеостаза плазмы и сыворотки крови вследствие развития отсроченного ИМ после действия факторов КП по отдельности и вместе. Анализ метаболических сдвигов сывороточного гомеостаза плазмы показал характерные изменения для групп с ИМ в зависимости от вида моделируемых факторов КП, при том, что в этой временной точке различий в субфракционном составе плазмы крови в группах без ИМ не обнаружили (рис. 2, А). Через 2 недели после индукции экспериментального ИМ (рис. 2, Б), в плазме крови крыс групп Изопротеренол и АОВ+Изопротеренол выявили повышение

вклада в светорассеяние частиц крупного гидродинамического радиуса – 67–123 нм. Для группы Облучение+Изопротеренол было характерно превалирование процента частиц среднего размера в районе 11–28 нм и увеличение процентного вклада в светорассеяние малых частиц радиусом около 1,9 нм. В группе Облучение+АОВ+Изопротеренол значимых отличий не обнаружили. Через 8 месяцев после моделирования факторов КП (рис. 2, В), что соответствует 4 месяцам после ишемического повреждения миокарда, в группах АОВ и Облучение+АОВ регистрировали повышенный вклад в светорассеяние частиц радиусом около 67–122 нм, в группе АОВ+Изопротеренол (рис. 2, Г) был сохранен метаболический сдвиг гомеостаза сыворотки крови в сторону увеличения процентного вклада в светорассеяние более крупных частиц, в группе Облучение+АОВ+Изопротеренол и Изопротеренол зафиксировали нарастание процента частиц малого гидродинамического радиуса, имеющее характер катаболическиподобного сдвига сывороточного гомеостаза.

Изопротеренол, являясь агонистом  $\beta$ -адренергических рецепторов, широко используется для индукции повреждения миокарда, приводящего к морфологическим и биохимическим изменениям в сердце, сходным с изменениями у людей. В наших экспериментах было показано значительное увеличение концентрации ЛДГ в группе Изопротеренол ( $p < 0,05$ , критерий Z') через 2 недели после индукции отсроченного ИМ и тенденцию к такому изменению в группе Облучение+АОВ+Изопротеренол ( $p = 0,08$ , критерий Z').

Через 4 месяца масса сердца в группах с ИМ не имела отличий по сравнению с контрольными значениями и соответствующими опытными группами крыс без введения изопротеренола. Проведенное гистологическое исследование выявило схожие повреждения субэндокардиальной зоны миокарда, характерные для изопротеренол-индуцированного ИМ, во всех опытных группах, независимо от влияния предшествующих факторов

Таблица 1

Частота встречаемости (%) аритмий и патологического зубца Q

Время после ИМ	Группы							
	Контроль	АОВ	Облучение ( $\gamma$ )	$\gamma$ + АОВ	Изо	АОВ+ Изо	$\gamma$ + Изо	$\gamma$ +АОВ +Изо
	аритмии, %							
1 сут	6	11	50 *	29	25	50	75 *	33
1 нед	0	25	6	25	33	0	33	0
1 мес	0	0	33		25	50	25	0
3 мес	0	0	33	25	50	50	100 *	67
4 мес	0	25	50	0	100 *	100	33	0
	Q, %							
1 нед	0	0	0	0	50 *	50	0	67 *
4 мес	0	0	0	0	50	50	25	67 *

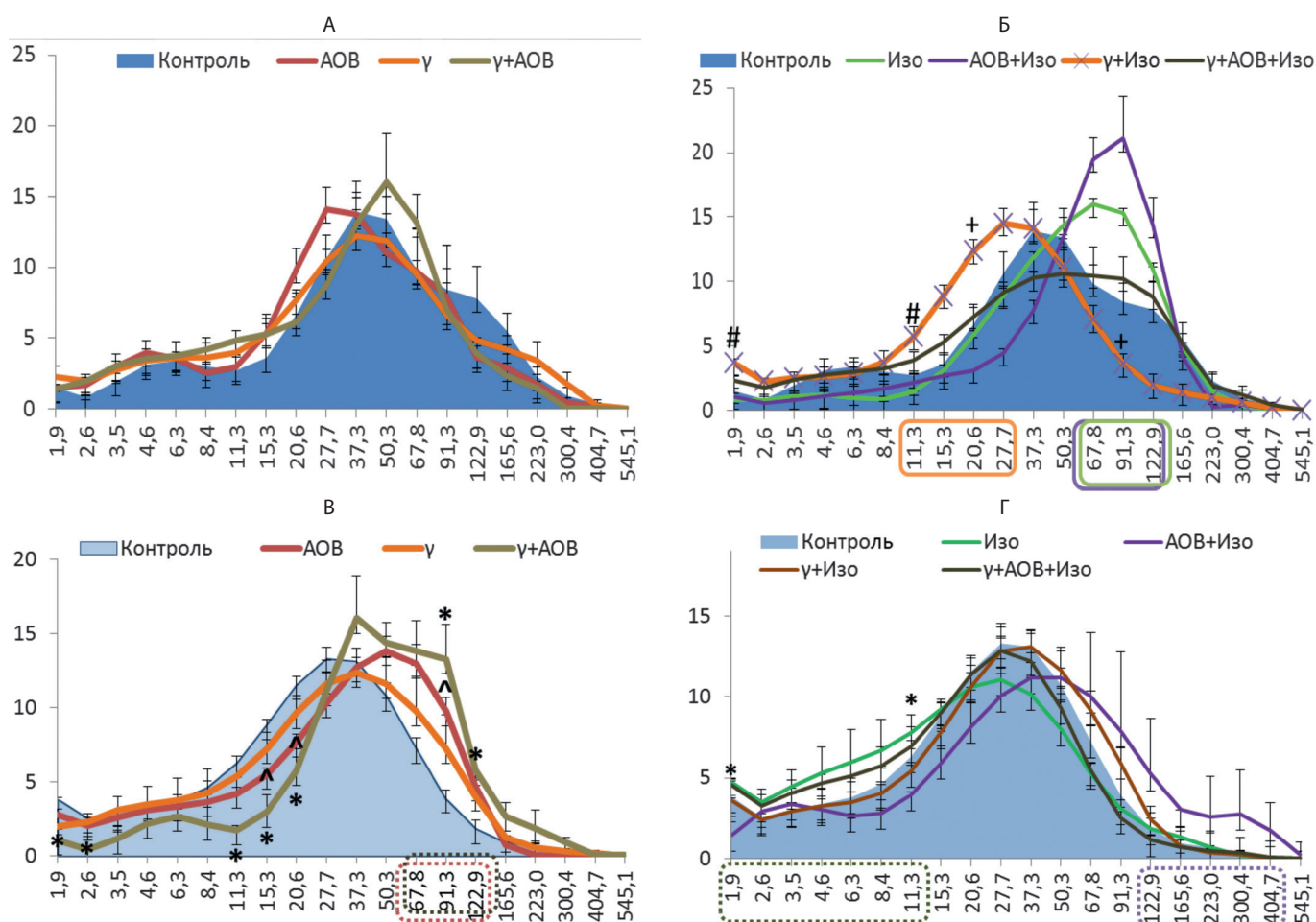
Примечание: \* $p < 0,05$  – сравнение с группой Контроль, критерий F. Длина ЭКГ-записи через 1 сут, 1 мес, 3 мес – 5 мин, через 1 нед, 4 мес – 2 мин.

КП (рис. 3). Наблюдали значительное отложение коллагена, диффузно располагающегося преимущественно в левом желудочке (Рис. 3, А, Б) с участками, заполненными фибрином (Рис. 3, Б), а также нарушение структурной целостности миофибрилл в виде их разволокнения (Рис. 3, В). Кроме того, обнаружено увеличение толщины и плотности коллагенового слоя вокруг мелких интрамуральных коронарных артериол, гипертрофия мышечных стенок этих сосудов (Рис. 3, Г). В группах АОВ и Облучение также выявили усиление отложения коллагенового слоя вокруг мелких и средних интрамуральных сосудов, но без увеличения мышечного слоя их стенок. А в группе Облучение через 8 месяцев наблюдали нарушения структурной целостности кардиомиофибрилл, как и в группах с ИМ.

### Обсуждение

Эффекты микрогравитации и ионизирующего космического излучения могут быть вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование

развития диффузного ишемического повреждения в условиях, моделирующих отсроченные последствия космического полета, позволило выявить ряд особенностей. Вегетативные нарушения у бодрствующих экспериментальных животных в течение месяца после введения изопротеренола были представлены в виде значительного снижения общего уровня автономной регуляции сердечного ритма. Детальный спектральный анализ показал, что такое изменение обусловлено уменьшением вклада в общую мощность спектра всех исследованных диапазонов частот, что может отражать вегетативные нарушения сердечной регуляции вследствие изменения интракардиальных процессов в опытных группах с введением  $\beta$ -адреномиметика. Найденные через неделю изменения PQRST-комплекса в группах Изопротеренол и Облучение+Изопротеренол можно рассматривать как последствия ишемического повреждения миокарда [9, 10]. Через 1 месяц в группе Облучение+Изопротеренол изменения ВСР свидетельствовали о снижении вагусных влияний на ритм сердца, однако через 3 месяца мы наблюдали вос-



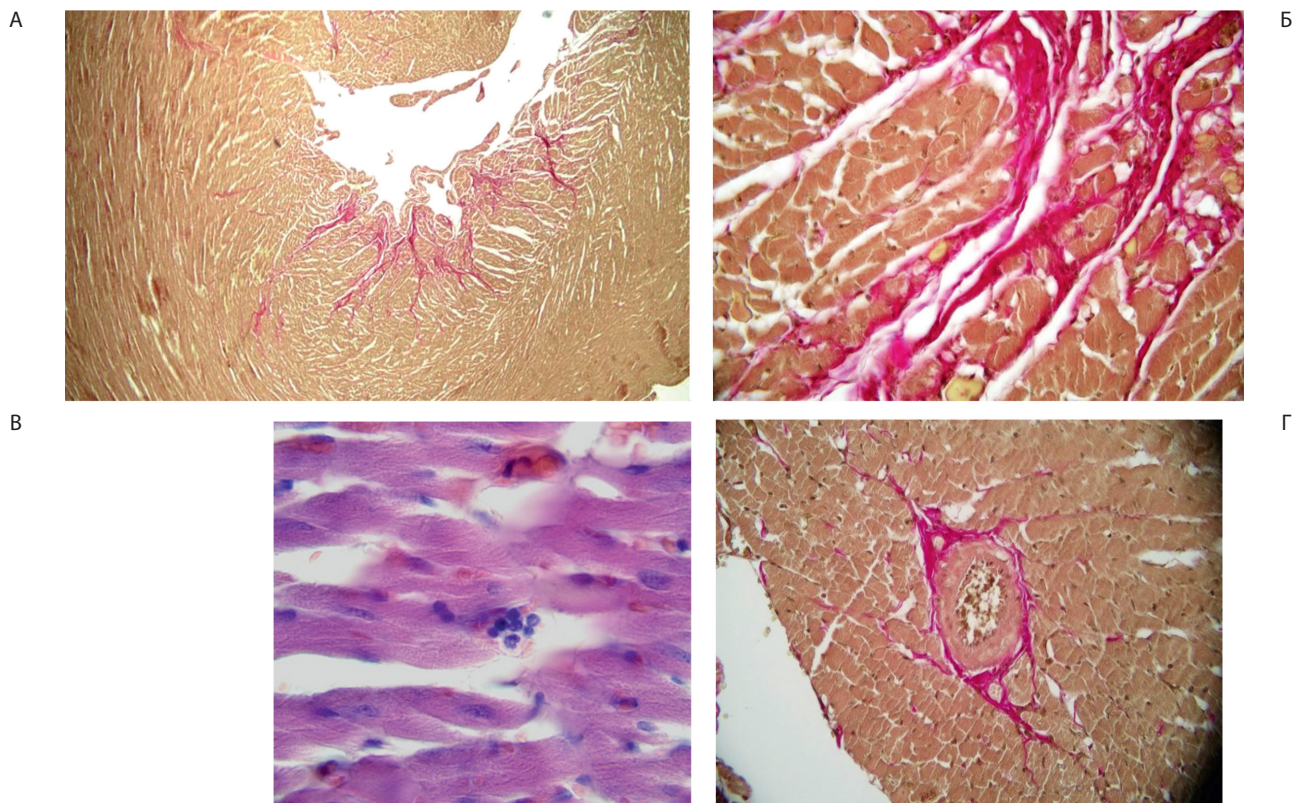
**Рис. 2.** Изменения субфракционного состава плазмы и сыворотки крови. По оси абсцисс –  $r$  частиц, нм; по оси ординат – вклад в светорассеяние, %. А – через 4 месяца после моделирования факторов КП. Б – через 2 недели после ИМ. В – через 8 месяцев после моделирования факторов КП. Г – через 4 месяца после ИМ. Обозначения статистической значимости межгрупповых различий:  $\wedge p < 0,1$ , \*  $p < 0,05$  – отличие от группы Контроль, !  $p < 0,05$  – отличие от группы АОВ, #  $p < 0,05$  – отличие от группы Изопротеренол, +  $p = 0,057$  – отличие от группы Облучение ( $\gamma$ ), критерий Z.

становление параметров до контрольных значений, как и в группе Изопротеренол.

В группе Облучение+АОВ+Изопротеренол снижение показателей ВСП фиксировали в более ранние сроки (первые сутки). Только для данной опытной группы было характерно изменение относительного уровня активности регуляторных систем через 1 неделю после ИМ, заключающееся в снижении процентного вклада VLF, LF диапазонов ВСП и повышении высокочастотного компонента variability, с тенденцией к восстановлению адекватной вегетативной регуляции сердечного ритма через 1 месяц, но без полной нормализации показателей через 3 месяца после индукции экспериментального ИМ. Важно заметить, что для крыс данной группы характерна более высокая частота встречаемости отрицательного зубца Q и наименьший процент встречаемости аритмий в конце эксперимента по сравнению со всеми крысами, перенесшими ИМ.

На данный момент достаточно много работ посвящено влиянию факторов КП и их моделирования на живой организм, но полученные данные имеют противоречивый характер. Однако в результате проводимых анализов становится ясно, что и факторы КП, и их моделирование приводят к отклонениям в иммунной системе и вызывают энергетические и метаболические сдвиги в организме человека и животных [11, 12], зафиксированные нами методом ЛКС. При этом экс-

периментальный ИМ, безусловно, вносит ощутимый вклад в изменения сывороточного и плазменного гомеостаза крови: его развитие активирует каскады патологически направленных биохимических, биофизических и иммунных реакций, приводящих к воспалительным, дистрофическим и некротическим процессам. Все это, в конечном итоге, будет отражено в субфракционном составе плазмы и сыворотки крови даже в долгосрочной перспективе, что мы и наблюдали в настоящей работе. Через 2 недели после индукции экспериментального ИМ в плазме крови крыс групп Изопротеренол и АОВ+Изопротеренол выявили повышение вклада в светорассеяние частиц крупного гидродинамического радиуса, для группы Облучение+Изопротеренол – превалирование процента частиц среднего размера, такую же тенденцию мы наблюдали через 2 недели после моделирования хирургического ИМ методом окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии [13]. В группе АОВ+Изопротеренол был сохранен подобный метаболический сдвиг и через 4 месяца. Такое изменение субфракционного состава плазмы и сыворотки крови можно связать с анаболическиподобным сдвигом, возможно, связанным с дисрегуляторными изменениями иммунной системы под влиянием действия микрогравитации, приводящими к повышенной выработке аутоантител и активации процессов аллергизации [14], или повышенным содержанием в крови



**Рис. 3.** Репрезентативные микрофотографии субэндокарда левого желудочка крыс через 4 месяца после ИМ. А – отложения коллагена в субэндокарде левого желудочка, окраска по Ван-Гизону, 4 × 10. Б – отложения коллагена и фибрина, окраска по Ван-Гизону, 40 × 10. В – нарушение целостности миофибрилл, окраска гематоксилин-эозином, 40 × 10. Г – сосудистые изменения, окраска по Ван-Гизону, 4 × 10.

мембранных частиц (диаметром около 400–600 нм), обладающих прокоагуляционными свойствами, как это выявлено в клинических исследованиях у пациентов с заболеваниями ССС [15].

В раннее проведенных экспериментальных исследованиях [16] по моделированию действия микрогравитации с последующим изопротеренол-индуцированным ИМ на ранних сроках были получены схожие изменения в субфракционном составе сыворотки крови – повышение процентного вклада в светорассеяние частиц крупного гидродинамического радиуса. В группе Облучение+АОВ+Изопротеренол значимых отличий не обнаружили, однако в данной группе и в группе Изопротеренол прослеживали увеличение содержания ЛДГ в плазме крови, связанное с острым или хроническим повреждением тканей. В клинической практике и в эксперименте выявлена значительная положительная корреляция между повышенным уровнем ЛДГ в крови и ишемическим повреждением миокарда [17].

Через 8 месяцев после действия факторов КП, что соответствует 4 месяцам после ишемического повреждения миокарда, в группах АОВ и Облучение+АОВ регистрировали однотипные сдвиги сывороточного гомеостаза, что может быть следствием выхода в кровь нуклеопротеидов, имеющих гидродинамический радиус 80–100 нм, в результате деструкции клеток [6], а также накоплением липопротеиновых комплексов, вследствие нарушения липидного обмена, выявляемого в постполетный период и при действии моделируемой микрогравитации. В группе Облучение+АОВ+Изопротеренол и Изопротеренол сдвиг сывороточного гомеостаза имел характер катаболическиподобного, что можно объяснить увеличением процентного вклада в светорассеяние белков малого гидродинамического радиуса, относящихся к глобулиновой фракции крови, выходящих в кровеносное русло при ишемических повреждениях ткани [18] и при наличии воспалительной реакции, которая вместе с апоптотической гибелью кардиомиоцитов (КМЦ) играет ключевую роль в развитии и прогрессировании ИМ, а также в постишемическом ремоделировании сердца [17, 19]. Субэндокардиальный слой миокарда левого желудочка испытывает в систолу более высокое давление, что приводит к его большей потребности в кислороде и делает его наиболее восприимчивым к ишемии.

Проведенное гистологическое исследование показало, что ремоделирование сердца имело схожие признаки у всех опытных групп, характерные для изопротеренол-индуцированного ИМ [17], соответствующие значительному диффузному замещению КМЦ соединительной тканью в субэндокардиальном слое миокарда левого желудочка, уменьшая, таким образом, растяжимость и увеличивая жесткость камер сердца. Сосудистые изменения, в частности увеличение жесткости сосудистой стенки, могут ограничивать коронарный кровоток и приводить к сердечной недостаточности.

## Заключение

Выявлены динамические различия в развитии и течении отсроченного изопротеренол-индуцированного ИМ (двукратное п/к введение 20 мг/кг с интервалом 24 часа) у животных, подвергшихся предварительному влиянию различных групп факторов КП или их комбинации. Так, в группе с сочетанным воздействием ИИ и АОВ, наблюдали наиболее ранние нарушения вегетативной регуляции, а уже через неделю – увеличение парасимпатической активности, предположительно вызванной компенсаторными реакциями ССС, при этом через 2 недели еще наблюдали тенденцию к повышению ЛДГ, в субфракционном составе сыворотки крови выявили отклонение в сторону катаболическиподобного сдвига через 4 месяца после ИМ. По нашему представлению, в патологических изменениях интегральных показателей организма более значимую роль играют долгосрочные эффекты двухнедельного антиортостатического вывешивания. Несмотря на эти различия, в итоге, через 4 месяца, выявляли схожие морфологические изменения ткани миокарда, соответствующие значительному диффузному кардиосклерозу.

## Авторский вклад

Концепция и дизайн исследования – Карганов М.Ю., Баранов М.В.; сбор и обработка материала – Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Арутюнян А.В.; анализ активности ЛДГ – Золотов Н.Н., проведение гистологического исследования – Алчинова И.Б., Деморжи М.С.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Медведева Ю.С., Алчинова И.Б.; написание текста – Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Алчинова И.Б.; редактирование – Карганов М.Ю.; утверждение окончательного варианта статьи – все авторы.

## Список литературы

1. Yatagai F., Honma M., Dohmae N., Ishioka N. Biological effects of space environmental factors: a possible interaction between space radiation and microgravity. *Life Sci Space Res. (Amst)*. 2019; 20: 113–123. DOI: 10.1016/j.lssr.2018.10.004
2. Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L., Globus R.K., Ghosh P. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible deep spaceradiation effects on the vascular endothelium. *Sci Rep*. 2016; 6: 29901. DOI: 10.1038/srep29901
3. Bishawi M., Lee F.H., Abraham D.M., Glass C., Blocker S.J., Cox D.J., Brown Z.D., Rockman H.A., Mao L., Slaba T.C., Dewhirst M.W., Truskey G.A., Bowles D.E. Late onset cardiovascular dysfunction in adult mice resulting from galactic cosmic ray exposure. *Science*. 2022; 25(4): 104086. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104086
4. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных экспериментах с крысами. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1980; 14(3): 79–80.
5. Сычев В.Н., Ильин Е.А., Ярманова Е.Н., Раков Д.В., Ушаков И.Б., Кирилин А.Н., Орлов О.И., Григорьев А.И. Проект «Бион-М1»: общая характеристика и предварительные итоги. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2014; 48(1): 7–14.
6. Карганов М.Ю., Киселев М.Ф., Комаров Г.Д., Куинжи Н., Курнешова Л., Кучма В., Ланда С.Б., Носкин В.А., Носкин Л.А., Пивоваров В.В., Сухарева Л.М., Степанова М.И. *Полисемный саногенетический мониторинг*. М.: МИПКРО, 2001. 343 с.



7. Курьянова Е.В. Основные типы стресс-индуцированных изменений Вариабельности сердечного ритма и интенсивности свободнорадикальных процессов у нелинейных крыс в условиях острого напряжения. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2011; 31(6): 47–55.
8. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Алчинова И.Б., Деморжи М.С., Золотов Н.Н., Арутюнян А.В., Карганов М.Ю. Сочетанное влияние микрогравитации и ионизирующего излучения на организм крыс в наземном эксперименте. *Патогенез*. 2022; 20(1): 29–41. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.29-41
9. Ермолаев П.А., Храмых Т.П., Баярская Л.О. Изменение показателей электрокардиограммы после предельно допустимой резекции печени у крыс. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2014; 127(4): 48–52.
10. Almer J., Jennings R.B., Maan A.C., Ringborn M., Maynard C., Pahlm O., Arheden H., Wagner G.S., Engblom H. Ischemic QRS prolongation as a biomarker of severe myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.* 2016; 49(2): 139–147. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.12.010
11. Моруков Б.В., Рыкова М.П., Антропова Е.Н., Берендеева Т.А., Пономарев С.А., Ларина И.М. Показатели врожденного и адаптивного иммунитета у космонавтов после длительных космических полетов на международно-космической станции. *Физиология человека*. 2010; 36(3): 19–30.
12. Smith J.K. IL-6 and the dysregulation of immune, bone, muscle, and metabolic homeostasis during spaceflight. *NPJ Microgravity*. 2018; 4: 24. DOI: 10.1038/s41526-018-0057-9
13. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Алчинова И.Б., Полякова М.В., Яковенко Е.Н., Арутюнян А.В., Баранов М.В., Карганов М.Ю. Молекулярные корреляты острого инфаркта миокарда в эксперименте и клинике. *Патогенез*. 2018; 16(3): 50–56. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.50-56
14. Crucian B., Babiak-Vazquez A., Johnston S., Pierson D.L., Ott C.M., Sams C. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight. *Int. J. Gen. Med.* 2016; 9: 383–391. DOI: 10.2147/IJGM.S114188
15. Антонова О.А., Голубева Н.В., Якушкин В.В., Зюряев И.Т., Кривошея Е.Н., Комаров А.Л., Мартынюк Т.В., Мазуров А.В. Коагуляционная активность циркулирующих мембранных микрочастиц. *Биомедицинская химия*. 2022; 68(4): 288–296. DOI: 10.18097/PBMC20226804288
16. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Золотов Н.Н., Арутюнян А.В., Карганов М.Ю. Особенности развития экспериментального инфаркта миокарда в течение месяца после действия моделированной микрогравитации. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2022; 66(3): 34–44. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.34-44
17. Suchal K., Malik S., Gamad N., Malhotra R. K., Goyal S. N., Bhatia J., Arya D.S. (2016). Kampeferol protects against oxidative stress and apoptotic damage in experimental model of isoproterenol-induced cardiac toxicity in rats. *Phytomedicine*. 2016; 23(12): 1401–1408. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.015
18. 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.
19. Воронина Л.П., Полунина О.С., Мухамбетова Г.Н., Прокофьева Т.В., Полунина Е.А. Взаимосвязь структурно-функциональных показателей миокарда и биомаркеров апоптоза у пациентов, перенесших в прошлом инфаркт миокарда. *Забайкальский медицинский вестник*. 2021; 4: 37–46. DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_37
- function in adult mice resulting from galactic cosmic ray exposure. *Science*. 2022; 25(4): 104086. DOI: 10.1016/j.isci.2022.104086
4. П'ин В.А., Новиков В.Е. [Stand for modeling the physiological effects of weightlessness in laboratory experiments with rats]. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina [Space Biology and Aerospace Medicine]*. 1980; 14(3): 79–80. (in Russian)
5. Sychev V.N., Ilyin E.A., Yarmanova E.N., Rakov D.V., Ushakov I.B., Kirilin A.N., Orlov O.I., Grigoriev A.I. [The BION-M1 project: overview and first results]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2014; 48(1): 7–14. (in Russian)
6. Karganov M.Yu., Kiselev M.F., Komarov G.D., Kuinzhin N., Kurne-shova L., Kuchma V., Landa S.B., Noskin V.A., Noskin L.A., Pivo-varov V.V., Sukhareva L.M., Stepanova M.I. [Polysystemic sanogenetic monitoring]. M.: MIPKRO, 2001. 343 p. (in Russian)
7. Kur'yanov E.V. [Basic types of stress-induced changes of heart rate variability and peroxidation intensity at inbred rats under the sharp stress]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoi akademii meditsinskikh nauk [The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences]*. 2011; 31(6): 47–55. (in Russian)
8. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Alchinova I.B., Demorzi M.S., Zolotov N.N., Arutyunyan A.V., Karganov M.Yu. [The combined effects of microgravity and ionizing radiation on the body of rats in a ground-based study]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(1): 29–41. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.29-41 (in Russian)
9. Ermolaev P.A., Kramykh T.P., Barskaya L.O. [Changes of parameters of the electrocardiogram after the maximum permissible resection of the liver in rats]. *Sibirskii medicinskii jurnal (Irkutsk) [Siberian Medical Journal (Irkutsk)]*. 2014; 127(4): 48–52. (in Russian)
10. заменить ссылку на: Almer J., Jennings R.B., Maan A.C., Ringborn M., Maynard C., Pahlm O., Arheden H., Wagner G.S., Engblom H. Ischemic QRS prolongation as a biomarker of severe myocardial ischemia. *J. Electrocardiol.* 2016; 49(2): 139–147. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2015.12.010
11. Morukov B., Rykova M., Antropova E., Berendeeva T., Ponomaryov S., Larina I. [Indicators of innate and adaptive immunity of cosmonauts after longterm space flight to international space station]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*. 2010; 36(3): 19–30. (in Russian)
12. Smith J.K. IL-6 and the dysregulation of immune, bone, muscle, and metabolic homeostasis during spaceflight. *NPJ Microgravity*. 2018; 4: 24. DOI: 10.1038/s41526-018-0057-9
13. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Alchinova I.B., Polyakova M.V., Yakovenko E.N., Arutyunyan A.V., Baranov M.V., Karganov M.Yu. [Molecular correlates of acute myocardial infarction in experiments and clinical setting]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 50–56. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.50-56 (in Russian)
14. Crucian B., Babiak-Vazquez A., Johnston S., Pierson D.L., Ott C.M., Sams C. Incidence of clinical symptoms during long-duration orbital spaceflight. *Int. J. Gen. Med.* 2016; 9: 383–391. DOI: 10.2147/IJGM.S114188
15. Antonova O.A., Golubeva N.V., Yakushkin V.V., Zyuryaev I.T., Krivosheeva E.N., Komarov A.L., Martynuk T.V., Mazurov A.V. [Coagulation activity of circulating membrane microparticles in patients with cardiovascular diseases]. *Biomeditsinskaya himiya [Biomedical Chemistry]*. 2022; 68(4): 288–296. DOI: 10.18097/PBMC20226804288 (in Russian)
16. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Zolotov N.N., Arutyunyan A.V., Karganov M.Yu. [Peculiarities of experimental myocardial infarction development during one month after simulated microgravity]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2022; 66(3): 34–44. DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.34-44 (in Russian)
17. Suchal K., Malik S., Gamad N., Malhotra R. K., Goyal S. N., Bhatia J., Arya D.S. (2016). Kampeferol protects against oxidative stress and apoptotic damage in experimental model of isoproterenol-induced cardiac toxicity in rats. *Phytomedicine*. 2016; 23(12): 1401–1408. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.015
18. Garaev G.Sh., Gafarova Zh.R., Dzhaferova 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)
19. Voronina L.P., Polunina O.S., Mukhambetova G.N., Prokofieva T.V., Polunina E.A. [Analysis of correlations of echocardiography parameters with biomarkers of apoptosis in patients with a previous myocardial infarction]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2021; 4: 37–46. DOI 10.52485/19986173\_2021\_4\_37 (in Russian)

## References

1. Yatagai F., Honma M., Dohmae N., Ishioka N. Biological effects of space environmental factors: a possible interaction between space radiation and microgravity. *Life Sci. Space Res (Amst)*. 2019; 20: 113–123. DOI: 10.1016/j.lssr.2018.10.004
2. Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L., Globus R.K., Ghosh P. Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible deep spaceradiation effects on the vascular endothelium. *Sci Rep*. 2016; 6: 29901. DOI: 10.1038/srep29901
3. Bishawi M., Lee F.H., Abraham D.M., Glass C., Blocker S.J., Cox D.J., Brown Z.D., Rockman H.A., Mao L., Slaba T.C., Dewhirst M.W., Truskey G.A., Bowles D.E. Late onset cardiovascular dys-

---

### **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»; ведущий научный сотрудник отдела управления рисками здоровью и работоспособности космонавтов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» 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 научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0003-0414-8427>

*Баранов Михаил Викторович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела разработки инновационных средств и методов медицинского обеспечения космических полетов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0002-6300-6392>

*Алчинова Ирина Борисовна* — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; ведущий научный сотрудник отдела управления рисками здоровью и работоспособности космонавтов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0001-5294-7317>

*Деморжи Марина Сергеевна* — младший научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0001-7190-4304>

*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>

*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»

*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 управления рисками здоровью и работоспособности космонавтов Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» Федерального медико-биологического агентства России; <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>