

УДК 616-092

Влияние сочетанного воздействия моделированной микрогравитации и ионизирующего излучения на развитие экспериментального инфаркта миокарда у крыс в течение двух недель

Лебедева М.А.^{1,2}, Медведева Ю.С.¹, Баранов М.В.², Арутюнян А.В.³, 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 «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» Федерального медико-биологического агентства России.

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

³ 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

В течение космических миссий на живой организм действует большое количество новых стрессоров, ранее не встречавшихся на Земле. Ионизирующее космическое излучение (ИИ) и микрогравитацию считают основными факторами космического полета (КП), влияющими на весь организм в целом и вызывающими усиление работы компенсаторно-приспособительных механизмов, сдвиги в системе гомеостаза, что, в конечном итоге, может приводить к долгосрочным структурно-функциональным изменениям, возникновению заболеваний, в том числе и в сердечно-сосудистой системе. Модель изопротеренолового инфаркта миокарда (ИМ) у крыс позволяет индуцировать повреждения сердечной мышцы, аналогичные тем, которые наблюдаются у человека. Комплекс изопротеренол-индуцированных нарушений приводит к прогрессирующей дисфункции миокарда и в дальнейшем – к хронической сердечной недостаточности.

Цель: Оценить влияние моделированных факторов космического полета (ИИ и микрогравитация) в двух комбинациях на развитие экспериментального ИМ у крыс в течение двух недель.

Методы: Двухнедельное антиортостатическое вывешивание (АОВ), однократное острое гамма-облучение (γ) в дозе 2 Гр, ЭКГ, лазерная корреляционная спектроскопия, экспериментальный ИМ, измерение массы тела и сердца крыс.

Результаты. На снижение массы тела в течение двух недель наблюдений в большей степени повлияло АОВ. Анализ характеристик PQRST комплекса выявил увеличение амплитуд следующих зубцов: P2 в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ, R1 в группах АОВ+ γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ на следующие сутки, а также T2 через 1 и 2 недели после последней инъекции изопротеренола. Через 2 недели в группе АОВ+ γ +ИМ наблюдали повышение амплитуды R2, увеличение продолжительности интервала QTc в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ, снижение ЧСС у всех опытных групп. В группе крыс γ +АОВ+ИМ регистрировали более высокий процент встречаемости аритмий, в γ +ИМ – отрицательного зубца Q. Анализ спектральных характеристик variability сердечного ритма (VSR) показал увеличение относительного вклада VLF% диапазона во всех опытных группах в первые сутки наблюдений и смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии в группе γ +АОВ+ИМ, а через неделю обнаружили лишь некоторое повышение процентного вклада LF и снижение HF волн. Наибольшие изменения сывороточного гомеостаза присутствовали в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ: увеличение процентного вклада в светорассеяние частиц радиусом 20–28 нм. В группе АОВ+ γ +ИМ был увеличен процент частиц большего гидродинамического радиуса в диапазоне 67–122 нм.

Заключение: Действие моделируемых факторов КП играло основную роль в снижении прироста массы тела в опытных группах и вызывало специфические для каждой комбинации сдвиги сывороточного гомеостаза и электрофизиологические изменения. В зависимости от последовательности факторов КП было обнаружено, что изменения спектральных показателей VSR, удлинение интервала QTc и частота нарушений ритма были более выражены в группе γ +АОВ+ИМ, в группе АОВ+ γ +ИМ более длительно сохранялось повышение амплитуды зубца R2. Зафиксированное увеличение амплитудных характеристик зубцов P, R, T в группах крыс с сочетанным воздействием моделированной микрогравитации, ионизирующего излучения и последующего ИМ может быть следствием более значительных изменений электрической проводимости и проявлений гипертрофии миокарда по сравнению с группой ИМ.

Ключевые слова: факторы космического полета; изопротеренол-индуцированный ИМ; ЭКГ; лазерная корреляционная спектроскопия.

Для цитирования: Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Арутюнян А.В., Карганов М.Ю. Влияние сочетанного воздействия моделированной микрогравитации и ионизирующего излучения на развитие экспериментального инфаркта миокарда у крыс в течение двух недель. *Патогенез*. 2023; 21(4): 39–47

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.39-47

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

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «ФНКЦ КМ» ФМБА России и частично в рамках государственного задания «Оценка адаптивных реакций организма на действие физико-химических и экологических факторов среды» (№ FGFU-2022-0010) ФГБНУ «НИИОПП».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 14.09.2023.

The effect of combined impact of simulated microgravity and ionizing radiation on the development of experimental myocardial infarction in rats for two weeks

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

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation

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

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

During space missions, a large number of new stressors, not previously encountered on Earth, act on a living organism. Ionizing cosmic radiation (IR) and microgravity are considered to be the main factors of space flight (SF), affecting the entire organism as a whole and causing an increase of compensatory and adaptive mechanisms, shifts in the homeostasis system, which ultimately can lead to long-term structural and functional changes, the occurrence of diseases, including those in the cardiovascular system. The rat model of isoproterenol myocardial infarction (MI) allows inducing heart damage similar to that observed in humans. The complex of isoproterenol-induced disorders leads to progressive myocardial dysfunction and to chronic heart failure later.

Purpose: To evaluate the influence of simulated factors of space flight (IR and microgravity) in two combinations on the development of experimental MI in rats for two weeks.

Methods: Two-week hindlimb unloading (HU), single acute gamma irradiation (γ) at a dose of 2 Gy, ECG, laser correlation spectroscopy, experimental MI, measurement of body and heart weight of rats.

Results: The decrease in body weight during 2 weeks of observation was more influenced by HU. Analysis of the characteristics of the PQRST complex revealed an increase in the amplitude of the following waves: P2 in the groups γ +MI and γ +HU+MI, R1 in the groups HU+ γ +MI and γ +HU+MI groups on the next day, as well as T2 1 and 2 weeks after the last injection of isoproterenol. After 2 weeks in the HU+ γ +MI group an increase in R2 wave amplitude, an increase in the duration of the QTc interval in the groups γ +MI and γ +HU+MI, and a decrease in heart rate in all experimental groups were observed. A higher percentage of arrhythmias were recorded in the γ +HU+MI group, a negative Q wave was recorded in the γ +MI group. Analysis of the spectral characteristics of heart rate variability (HRV) showed an increase in VLF% waves in all experimental groups on the first day of observations and a shift in the autonomic balance towards sympathicotonia in the group γ +HU+MI, and a week later only a slight increase in the percentage contribution of LF and a decrease of HF waves were found. The greatest changes in serum homeostasis were present in the γ +MI and γ +HU+MI groups: an increase in the percentage contribution to the light scattering of particles with a radius of 20-28 nm. In the HU+ γ +MI group, the percentage of particles with a larger hydrodynamic radius in the range of 67-122 nm was increased.

Conclusion: The effects of the simulated SP factors played a major role in reducing body weight gain in the experimental groups, caused shifts in serum homeostasis specific to each combination and electrophysiological changes. Depending on the sequence of SP factors was found that changes in the spectral parameters of HRV, prolongation of the QTc and the frequency of rhythm disturbances were more pronounced in the γ +HU+MI group, and in the HU+ γ +MI group the increase in R2 wave amplitude persisted for a longer period. The recorded increase in the amplitude characteristics of the P, R, T waves in groups of rats with combined exposure to simulated microgravity and ionizing radiation followed by MI may be a consequence of more significant changes in electrical conductivity and manifestations of myocardial hypertrophy compared to the MI group.

Key words: space flight factors; isoproterenol-induced MI; ECG; laser correlation spectroscopy.

For citation: Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Arutyunyan A.V., Karganov M.Yu. [The effect of combined impact of simulated microgravity and ionizing radiation on the development of experimental myocardial infarction in rats for two weeks]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(4): 39–47 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.04.39-47

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

Funding. The work was carried out within the framework of the state task of the Federal Research and Clinical Center of Space Medicine and partly within the framework of the state task "Assessment of the body's adaptive responses to the action of physicochemical and environmental factors" (№ FGFU-2022-0010) of the Institute of General Pathology and Pathophysiology.

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

Received: 14.09.2023.

Введение

В течение космических миссий на живой организм действует большое количество новых стрессоров, ранее не встречавшихся на Земле. Ионизирующее космическое излучение (ИИ) и микрогравитацию считают основными факторами космического полета (КП), оказывающими влияние на весь организм в целом и вызывающими усиление работы компенсаторно-приспособительных механизмов, сдвиги в системе гомеостаза, что, в конечном итоге, может приводить к долгосрочным структурно-функциональным изменениям, в том числе и в сер-

дечно-сосудистой системе (ССС) [1]. К радиоиндуцированным нарушениям относят активацию окислительного стресса и воспаления, дисфункцию эндотелия, развитие пострadiационной ишемии и фиброза миокарда, что увеличивает риск развития заболеваний ССС [2]. Индуцированное микрогравитацией ремоделирование сердца и уменьшение метаболических потребностей вызывают снижение функциональной активности сердца [3] и могут приводить к ортостатической неустойчивости [4]. Кроме того, вегетативный дисбаланс, микроциркуляторная дисфункция и ремоделирование сосудов повышают риски возникновения серьезных сердечно-сосудистых на-

рушений [5]. Наиболее частой причиной смерти космонавтов в постполётный период является развитие болезней ССС [6]. Можно предположить, что предшествующее действие факторов КП будет увеличивать степень тяжести заболеваний ССС при их возникновении в постполётный период.

Модель изопротеренолового инфаркта миокарда (ИМ) крыс позволяет индуцировать повреждения миокарда, аналогичные тем, которые наблюдаются у человека, и приводящие к развитию диффузно-очагового некроза в области субэндокарда желудочков и межжелудочковой перегородки. Вследствие ишемии миокарда и окисления катехоламинов происходит образование токсичных свободных радикалов, развивается окислительный стресс, что ведет к повреждению мембран клеток и митохондрий [7]. Изопротеренол приводит к чрезмерной стимуляции адренергических рецепторов, что влечет за собой нарушение транспорта кальция в кардиомиоцитах (КМЦ), снижение выработки АТФ также приводит к накоплению ионов кальция и натрия [8, 9]. В результате развивается комплекс изменений (кальциевая триада) и возникают некробиоз и выраженные нарушения сокращения и расслабления миокарда. Параллельная активация таких сигнальных путей, как транскрипционный фактор NF κ B и митоген-активируемые протеинкиназы, способствует ещё большей некротической гибели КМЦ [7]. Произошедшие изменения приводят к прогрессирующей дисфункции миокарда и в дальнейшем – к хронической сердечной недостаточности.

Цель: оценить влияние моделированных факторов космического полета (ИИ и микрогравитации) в двух комбинациях на развитие экспериментального инфаркта миокарда у крыс в течение двух недель.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 71 крысе-самце Wistar массой 254 ± 20 (M \pm SD), возрастом около трёх месяцев, содержащихся в подразделении «Клиника подопытных животных» ФГБНУ «НИИОПП». Животные были разделены на группы по характеру воздействия: Контроль ($n = 21$) – интактные животные; ИМ ($n = 25$) – крысы с изопротеренол-индуцированным инфарктом миокарда (ИМ); γ +ИМ ($n = 11$) – ИМ после острого гамма-облучения (γ); АОВ+ γ +ИМ ($n = 5$) – моделирование сочетанного воздействия факторов КП: микрогравитации и космического излучения с последующим ИМ; γ +АОВ+ИМ ($n = 9$) – моделирование сочетанного действия факторов КП в другой последовательности с последующим ИМ.

Моделирование факторов КП проводили путём двухнедельного антиортостатического вывешивания (АОВ) – для имитации эффектов микрогравитации [10], и острого гамма-облучения до средней поглощенной дозы 2 Гр (кобальтовый облучатель «ГУТ200» на базе НИЦ «Курчатовский институт») – для моделирования дей-

ствия ИИ в течение нескольких лет космического полета. Индукцию экспериментального ИМ у крыс проводили путём двукратного введения агониста β -адренорецепторов изопротеренола («Sigma-Aldrich», China) в дозе 80 мг/кг, подкожно.

В течение двух недель отслеживали изменения интегральных показателей: массы тела и сердца, субфракционного состава сыворотки крови (метод лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС)); и состояния сердечно-сосудистой системы: анализ ЭКГ и спектральных характеристик variability сердечного ритма (ВСР) с помощью компьютерного электрокардиографа «Полиспектр-8/В» (Нейрософт, Россия) в стандартных отведениях от конечностей в течение 2 мин при наркотизации животных (Золетил-100 («Virbac», Франция), 55 мг/кг, в/бр).

Забор крови для проведения ЛКС с последующим забором сердца проводили после эвтаназии наркотизированных животных путем декапитации через две недели после введения изопротеренола. Более подробно методы описаны ранее [11, 12].

Этическая экспертиза исследования проведена Комиссией по биомедицинской этике НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (протокол №3 от 16.04.19).

Статистическую обработку данных проводили по алгоритмам программы «Statistica 8.0». По результатам проверки гипотезы о нормальном характере распределения данных (W-тест) применяли параметрический метод двухфакторный дисперсионный анализ Two Way ANOVA с последующим post hoc сравнением по тесту Ньюмена–Кейлса (q-критерий) или непараметрический метод анализа множественного сравнения (Z'-критерий). Для оценки различий в проценте встречаемости патологических изменений применяли точный метод Фишера (F-критерий). Для изучения взаимосвязей между показателями и группой действующих факторов применяли многофакторный дисперсионный анализ (Factorial ANOVA). При использовании параметрических критериев данные представлены в виде M \pm SEM (за исключением результатов ЛКС для важности сохранения 100% распределения), непараметрических критериев – в виде Me [Q25; Q75].

Результаты исследования

Во время АОВ происходило снижение массы тела крыс в опытных группах, при этом прирост массы оставался ниже контрольных значений в течение всего времени наблюдения (рис. 1). Введение изопротеренола в группе ИМ привело к снижению темпа набора массы, имеющего отличия от контроля лишь ко 2-ой неделе, при этом в группе γ +ИМ прирост массы тела крыс не имел отличий от контрольных значений. В двух группах с действием сочетанных факторов наблюдали наибольшее снижение массы тела (ANOVA, $p < 0,001$).

При анализе амплитудно-временных характеристик PQRST комплекса регистрировали увеличение ампли-

туды зубца P2 в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ в первые сутки, увеличение амплитуды зубца T2 в группах с сочетанным воздействием факторов КП через 1 и 2 недели (рис. 2, А). В группах γ +АОВ+ИМ и АОВ+ γ +ИМ обнаружили увеличение амплитуды R зубца в первые сутки в двух отведениях по сравнению с контролем и группой ИМ, сохраняющееся в группе АОВ+ γ +ИМ и через 2 недели (рис. 2, Б). Кроме того, в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ была увеличена продолжительность интервала QTс (рис. 2, В). Проведение многофакторного дисперсионного анализа подтвердило потенцирование электрокардиографических изменений при развитии экспериментальном ИМ в течение первых суток под действием сочетанных факторов КП (ANOVA, $p < 0,001$). У всех опытных групп регистрировали однонаправленные изменения ЧСС, заключающиеся в снижении данного показателя (рис. 2, Г). Данное изменение было зафиксировано и ранее в группах с сочетанным воздействием двух факторов КП (АОВ+Облучение) [11].

В течение двух недель после индукции ИМ выявляли появление аритмий различного генеза и отрицательного зубца Q в первом и/или втором стандартных отведениях во всех опытных группах (табл. 1), причем в группе γ +АОВ+ИМ через 1-2 недели встречаемость аритмий была несколько выше. В группе крыс γ +ИМ регистрировали увеличение встречаемости отрицательного зубца Q ($< -0,02$ мВ), достигавшей ко второй неделе значимых отличий от контроля. Масса миокарда

через 2 недели после введения изопротеренола между группами отличий не имела.

Анализ спектральных характеристик ВСР показал увеличение процентного вклада очень низкочастотных волн спектра (VLF) в трех опытных группах в первые сутки наблюдений по сравнению с контрольными значениями (рис. 3, А), наиболее выраженный эффект наблюдали в группе γ +АОВ+ИМ (ANOVA, $p < 0,001$). В этой же группе фиксировали изменения относительного вклада спектральных компонентов ВСР, выраженного в нормализованных единицах (рис. 3, Б), приведших к смещению вегетативного баланса в сторону симпатикотонии по сравнению с группой ИМ (рис. 3, В). Через неделю все еще обнаруживали некоторое повышение процентного вклада LF волн и снижение процентного вклада высокочастотных волн спектра (HF) (рис. 3, А). Через 2 недели достоверных отличий не фиксировали.

Анализ изменений субфракционного состава сыворотки крови методом ЛКС (рис. 4) показал, что наибольшие изменения сывороточного гомеостаза присутствовали в группах γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ, и характеризовались увеличенным вкладом в светорассеяние частиц с гидродинамическим радиусом около 20-28 нм. Для группы АОВ+ γ +ИМ выявили тенденцию к увеличению процентного вклада в светорассеяние частиц радиусом в диапазоне 67-122 нм. Увеличение доли частиц малого гидродинамического радиуса фиксировали

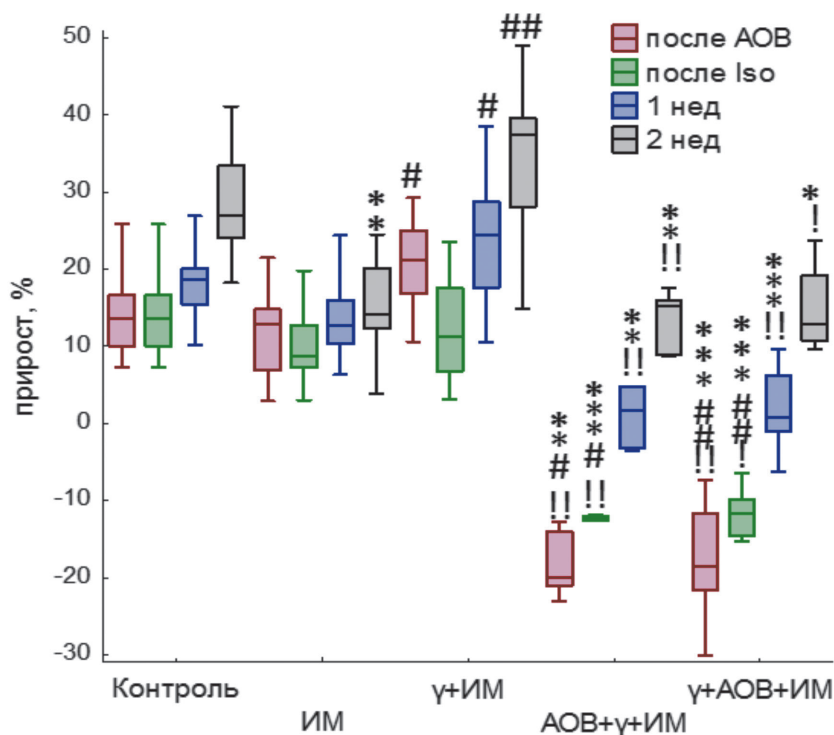


Рис. 1. Изменение прироста массы тела крыс (%). Где * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – сравнение с группой Контроль, # $p < 0,01$, ## $p < 0,01$ – сравнение с группой ИМ, ! $p < 0,01$, !! $p < 0,001$ – сравнение с группой γ +ИМ (Z'-критерий).

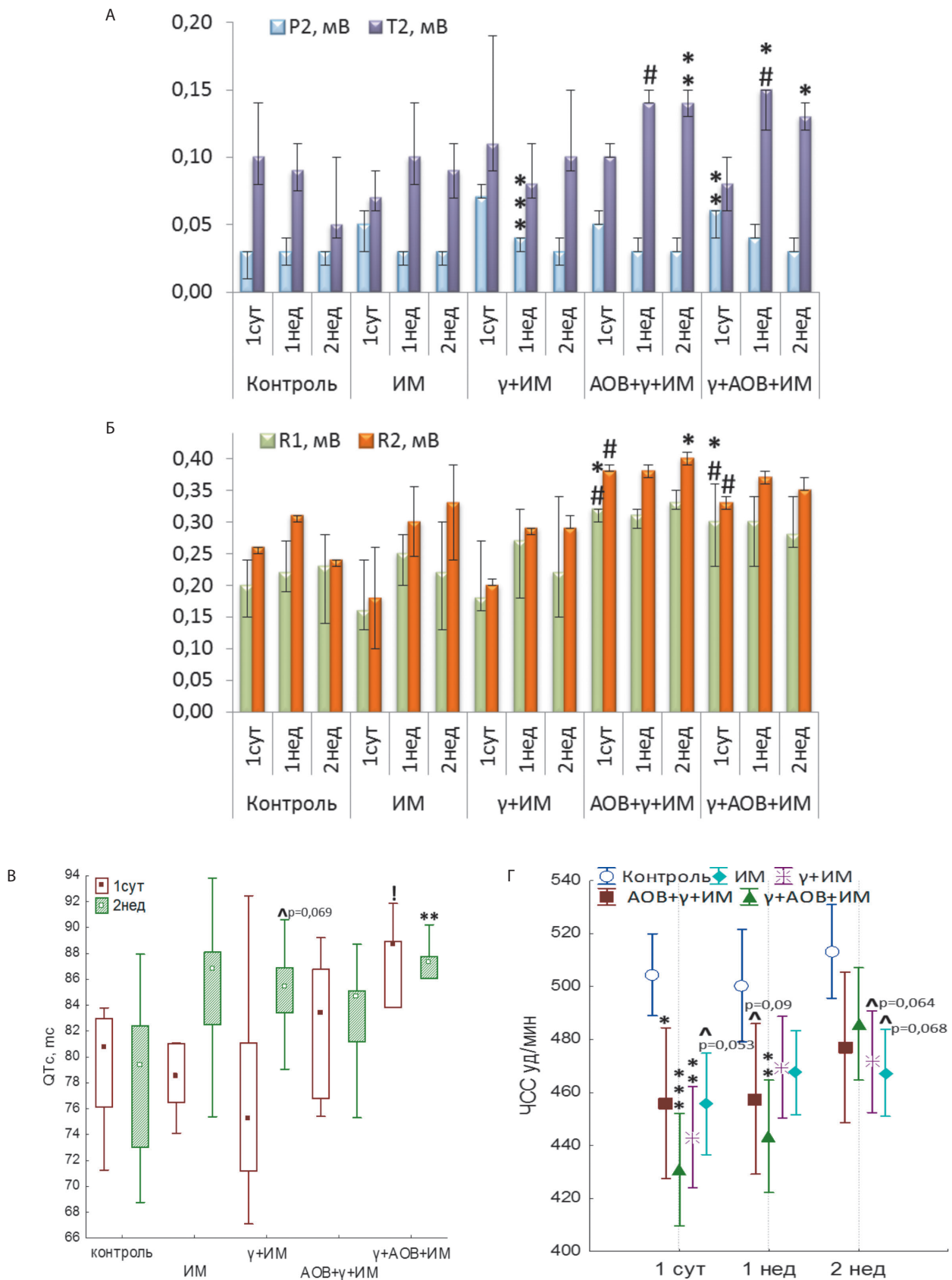


Рис. 2. Изменения ЭКГ в течение 2 недель. А – амплитуда Р и Т зубцов. Б – амплитуда R зубцов. В – длительность интервала QTс. Г – ЧСС. Где $\wedge p < 0,1$, $* p < 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$ – сравнение с группой Контроль, $\# p < 0,05$ – сравнение с группой ИМ, $! p < 0,05$, $!! p < 0,01$ – сравнение с группой γ +ИМ (Z'-критерий). Данные ЧСС представлены в виде $M \pm SEM$, где $\wedge p < 0,1$, $* p < 0,05$, $** p < 0,01$, $*** p < 0,001$ – сравнение с группой Контроль (q-критерий).

в группе крыс с ИМ, достоверно отличающейся от групп γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ, и крупного размера в диапазоне 122-165 нм.

Обсуждение

Снижение массы тела как во время полета, так и во время антиортостаза является хорошо изученным и подтвержденным фактом. Поэтому именно скорость восстановления данного интегрального показателя имеет значение при оценке состояния организма. Ранее было зафиксировано, что после АОВ происходит полная нормализация массы тела крыс через 2 недели. При моделировании ИМ после АОВ восстановление массы тела до контрольных значений происходило через 4 недели, а при моделировании факторов КП в двух комбинациях нормализация не наступала и через 1,5 месяца [11, 12]. Результаты настоящей работы показывают, что в группах с несколькими воздействиями основную роль в снижении массы тела и ее прироста играет именно сочетанное действие факторов КП: в группах АОВ+ γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ в течение 2 недель развития ИМ восстановление массы тела до контрольных значений так и не наступило.

Изопротеренол-индуцированный ИМ может приводить к гипертрофическим изменениям [13], даже при однократном его введении в миокарде происходят структурные нарушения вследствие повышения экспрессии белков внеклеточного матрикса и саркоплазмы [14]. Анализ PQRST-комплекса показал, что только в двух рассматриваемых группах настоящего исследования γ +ИМ и γ +АОВ+ИМ происходит увеличение амплитуды зубца Р во втором стандартном отведении, что

Таблица 1.

Встречаемость патологического зубца Q и аритмий

Группа	Время	Q, мВ	Кол-во аритмий
ИМ	1сут	1 из 11 (9%)	0
	1нед	3 из 16 (19%)	2 из 16 (13%)
	2нед	3 из 15 (20%)	2 из 15 (13%)
γ +ИМ	1сут	2 из 11 (18%)	0
	1нед	4 из 11 (36%) [^]	1 из 11 (9%)
	2нед	4 из 11 (36%)*	0
АОВ+ γ +ИМ	1сут	1 из 5 (20%)	0
	1нед	1 из 5 (20%)	1 из 5 (20%)
	2нед	1 из 5 (20%)	0
γ +АОВ+ИМ	1сут	2 из 9 (22%)	0
	1нед	1 из 9 (11%)	3 из 9 (33%)
	2нед	2 из 9 (22%)	2 из 9 (22%)

Примечание. В группе Контроль аритмии и отрицательный зубец Q не зафиксированы. [^] $p < 0,1$, * $p < 0,05$ – сравнение с группой Контроль, F-критерий.

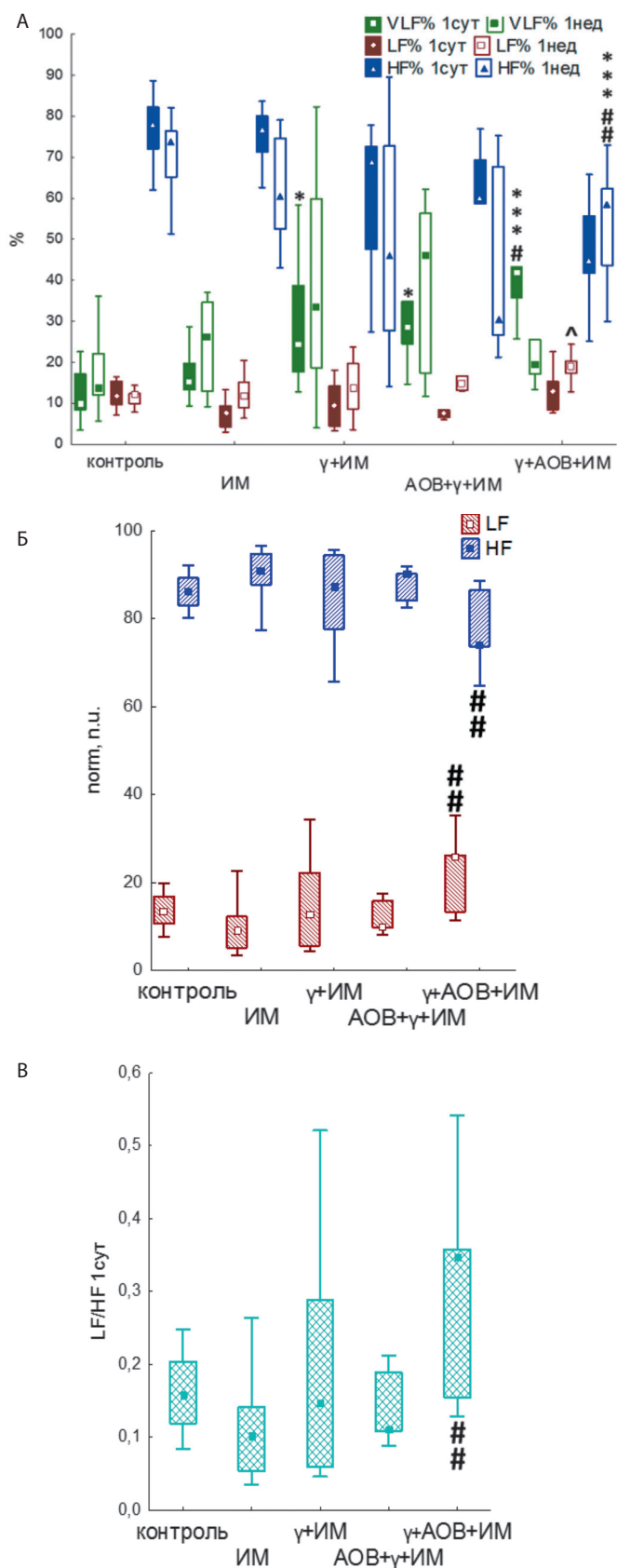


Рис. 3. Результаты спектрального анализа ВСР. А – мощности спектра компонентов ВСР (%). Б – нормализованные значения LF и HF через 1 сутки. В – вегетативный баланс через 1 сутки. Где [^] $p < 0,01$, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ – сравнение с группой Контроль, # $p < 0,05$, ## $p < 0,001$ – сравнение с группой ИМ (Z'-критерий).

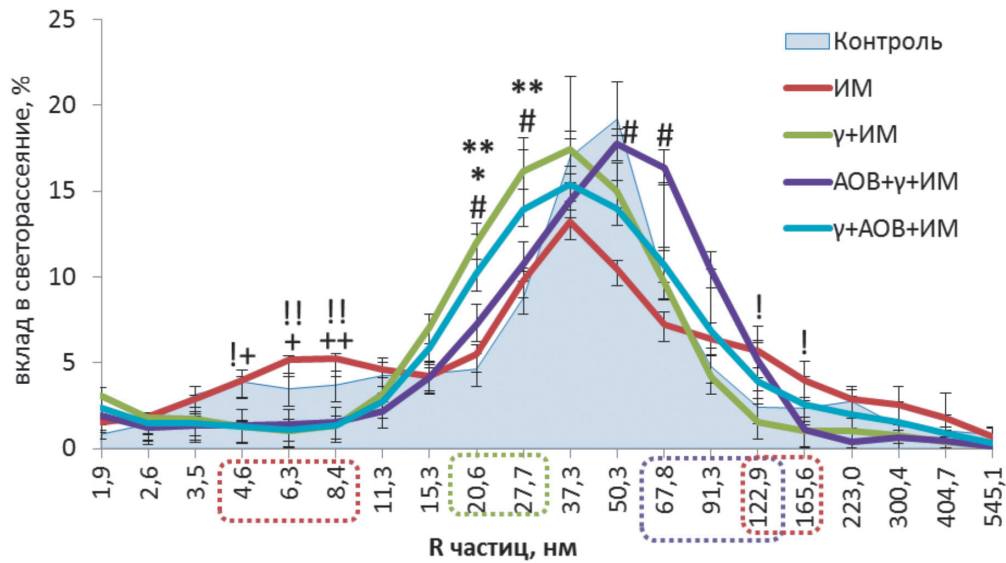


Рис. 4. Изменение субфракционного состава сыворотки крови через 2 недели. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – сравнение с группой Контроль, # $p < 0,05$ – сравнение с группой ИМ, ! $p < 0,05$, !! $p < 0,01$ – сравнение с группой $\gamma+ИМ$, + $p < 0,05$, ++ $p < 0,01$ – сравнение с группой $\gamma+АОВ+ИМ$ (Z'-критерий).

может быть связано с гипертрофией правого предсердия. Аналогичные изменения зубца Р описаны в клинике у пациентов с неадекватной синусовой тахикардией и у здоровых лиц после инфузии изопроterenола [15]. Зафиксированное в группах $\gamma+АОВ+ИМ$ и $АОВ+\gamma+ИМ$ увеличение амплитуды зубца Т отражает повреждение ткани миокарда вследствие ишемии. Увеличение амплитуды зубца R, обнаруженное в тех же группах, может быть характерно для гипертрофии левого желудочка, а также при симпатической активации, выявленной в группе крыс $\gamma+АОВ+ИМ$. Удлинение интервала QTc в группах $\gamma+АОВ+ИМ$ и $\gamma+ИМ$, может свидетельствовать о нарушениях реполяризации желудочков [16]. В предыдущих исследованиях [11] было показано, что разная последовательность моделированных факторов КП приводила к специфическим изменениям электрической проводимости миокарда и в группе $АОВ+\gamma$ не наблюдали уширения интервала QTc. Интересно, что в настоящей работе в группе $АОВ+\gamma+ИМ$ изменений длительности данного интервала также не зафиксировано. Хотя при действии и сочетанных ($\gamma+АОВ$) и отдельных факторов КП происходило увеличение длительности QTc. Сообщалось об увеличении интервалов QTc у космонавтов после длительных полетов, что может увеличивать риск появления желудочковых аритмий и даже внезапной остановки сердца [17]. Увеличение встречаемости патологических признаков в виде отрицательного зубца Q и аритмий различного генеза наблюдали ранее при индукции ИМ [13] и моделировании факторов КП. Снижение ЧСС в течение 2 недель фиксировали как в данной работе у всех опытных групп, так и в ранее проведенных исследованиях [11, 12]. Урежение сердечных сокращений, позволяющее удлинить диастолическую паузу и нормализовать

наполнение левого желудочка, и развитие гипертрофических изменений миокарда, увеличивающих интенсивность функционирования неповрежденных структур, относят к проявлению компенсаторных механизмов при кардиомиопатиях [8]. С другой стороны, гипертрофия сердца может сопровождаться усиленным фиброзом, приводящим к изменению сократительной способности и снижению кардиальной функции [18]. Введение β -адреномиметика в группах с моделированными факторами КП привело к краткосрочной активации гуморально-метаболических механизмов, что проявлялось в увеличении процентного вклада волн очень низкочастотного спектра ВСР. Именно действие сочетания факторов КП облучения и микрогравитации привело к потенцированию сдвига вегетативного равновесия: в группе $\gamma+АОВ+ИМ$ через сутки происходило смещение вегетативного баланса в сторону симпатикотонии. Такие изменения спектральных характеристик сохранялись длительное время, и через неделю все еще выявляли увеличение показателей симпатической и снижение показателей парасимпатической активности, выраженных в нормализованных единицах.

Проанализированные изменения сывороточного гомеостаза крови через 2 недели в группах $\gamma+ИМ$ и $\gamma+АОВ+ИМ$ имели однонаправленный характер. Для группы крыс $АОВ+\gamma+ИМ$ было характерно иное изменение субфракционного состава сыворотки крови, заключающееся в увеличении процента более высокомолекулярных частиц, что можно связать с клеточной деструкцией. Данный метаболический сдвиг фиксировали в ранее проведенных исследованиях у крыс после $АОВ$, $ИМ$ и $АОВ+ИМ$ через 1 и 3 недели [12]. В зависимости от вида воздействующего фактора: действие моделированной микрогравитации и/или гамма-излу-

чения, происходили специфические сдвиги белкового состава крови, приводящие к изменению сывороточного гомеостаза.

Заключение

Моделирование воздействия двух основных факторов КП – микрогравитации и ионизирующего излучения, в разных комбинациях с последующей индукцией ИМ, сопровождалось характерными электрофизиологическими изменениями и метаболическими сдвигами.

Развитие ИМ может приводить к снижению прироста массы тела, однако основную роль в снижении данного показателя в опытных группах играло действие моделируемых факторов КП, в особенности антиортостатическое вывешивание.

Изменение спектральных показателей ВСП, удлинение интервала QTc и частота нарушений ритма были более выражены в группе γ +АОВ+ИМ. В группе АОВ+ γ +ИМ наблюдали длительное изменение амплитуды R2-зубца.

В группах с сочетанным воздействием факторов КП и дополнительной нагрузкой изопроterenолом выявили достоверные отличия амплитудных характеристик зубцов P, R, T, что может быть следствием более значительных изменений электрической проводимости и проявлений гипертрофии миокарда по сравнению с ИМ.

Сочетанное действие моделируемых факторов КП вызывало специфические для каждой комбинации сдвиги сывороточного гомеостаза, отличающиеся от группы ИМ.

Список литературы

1. 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
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. Martin D.S., South D.A., Wood M.L., Bungo M.W., Meck J.V. Comparison of echocardiographic changes after short- and long-duration spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 2002; 73: 532–536.
4. Antonutto G., di Prampero P.E. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003; 90(3–4): 283–291. DOI: 10.1007/s00421-003-0884-5
5. Navasiolava N., Yuan M., Murphy R., Robin A., Coupé M., Wang L., Alameddine A., Gauquelin-Koch G., Gharib C., Li Y., Custaud M.A. Vascular and microvascular dysfunction induced by microgravity and its analogs in humans: mechanisms and countermeasures. *Front. Physiol.* 2020; 11: 952. DOI: 10.3389/fphys.2020.00952
6. Бетц К.В., Фатеев И.В. Смертность космонавтов России с 1960 по 2018 гг. *Медицина труда и промышленная экология.* 2020; 60(11): 730–733. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-730-733
7. Sammeturi M., Shaik A.H., Prasad E.M., Mohammad A., Kodihela L.D. Cardioprotective molecular mechanism of syringic acid against isoproterenol induced post- myocardial toxicity in male albino Wistar rats. *J. King Saud Univ. Sci.* 2020; 32 (2): 1375–1381. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.11.030
8. Капелько В.И. Механизмы компенсации функции сердца при остром и хроническом развитии кардиомиопатии. *Кардиологический вестник.* 2019; 14(1): 4–11. DOI:10.17116/Cardiobulletin2019140114
9. Wei J., Guo W., Wang R., Estillore J.P., Belke D., Chen Y.-X., Vallmitjana A., Benitez R., Hove-Madsen L., Chen S.R.W. 2RyR2

Serine-2030 PKA Site Governs Ca²⁺ Release Termination and Ca²⁺ Alternans. *Circ. Res.* 2022; 132(2): 59–77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321177

10. 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.
11. 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
12. 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
13. Kannan M.M., Quine S.D. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats. *Metabolism.* 2013; 62(1): 52–61. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.003
14. Dudnakova T.V., Lakomkin V.L., Shekhonin B.V., Shirinsky V.P., Kapelko V.I., Tsyplenkova V.G. Alterations in myocardial ultrastructure and protein expression after a single injection of isoproterenol. *Mol. Cell. Biochem.* 2003; 252(1–2): 173–181. DOI: 10.1023/A:1025579624695
15. Field M.E., Donato P., Bottoni N., Iori M., Brignole M., Kipp R.T., Kopp D.E., Leal M.A., Eckhardt L.L., Wright J.M., Walsh K.E., Page R.L., Hamdan M.H. P-wave amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: findings supportive of a central mechanism. *Am. Heart Assoc.* 2018; 7(9): e008528. DOI: 10.1161/JAHA.118.008528
16. Kráľová E., Mokrání T., Murín J., Stankovičová T. Electrocardiography in two models of isoproterenol-induced left ventricular remodeling. *Physiol. Res.* 2008; 57(2): 83–89. DOI: 10.33549/physiolres.931556
17. 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.
18. Berridge B.R., Mowat V., Nagai H., Nyska A., Okazaki Y., Clements P.J., Rinke M., Snyder P.W., Boyle M.C., Wells M.Y. Non-proliferative and Proliferative Lesions of the Cardiovascular System of the Rat and Mouse. *J. Toxicol. Pathol.* 2016; 9(3): 1–47. DOI: 10.1293/tox.29.3S-1.

References

1. 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
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. Martin D.S., South D.A., Wood M.L., Bungo M.W., Meck J.V. Comparison of echocardiographic changes after short- and long-duration spaceflight. *Aviat. Space Environ. Med.* 2002; 73: 532–536.
4. Antonutto G., di Prampero P.E. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2003; 90(3–4): 283–291. DOI: 10.1007/s00421-003-0884-5
5. Navasiolava N., Yuan M., Murphy R., Robin A., Coupé M., Wang L., Alameddine A., Gauquelin-Koch G., Gharib C., Li Y., Custaud M.A. Vascular and microvascular dysfunction induced by microgravity and its analogs in humans: mechanisms and countermeasures. *Front. Physiol.* 2020; 11: 952. DOI: 10.3389/fphys.2020.00952
6. Betts K.V., Fateev I.V. [Mortality of Russian cosmonauts, 1960–2018]. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya [Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology].* 2020; 60(11): 730–733. DOI: 10.31089/1026-9428-2020-60-11-730-733 (in Russian)
7. Sammeturi M., Shaik A.H., Prasad E.M., Mohammad A., Kodihela L.D. Cardioprotective molecular mechanism of syringic acid against isoproterenol induced post- myocardial toxicity in male albino Wistar rats. *J. King Saud Univ. Sci.* 2020; 32 (2): 1375–1381. DOI: 10.1016/j.jksus.2019.11.030

8. Kapelko V.I. [Compensatory mechanisms of cardiac function at acute and chronic development of the cardiomyopathy]. *Kardiologicheskiy vestnik [Russian Cardiology Bulletin]*. 2019; 14(1): 4–11. DOI: 10.17116/Cardiobulletin2019140114 (in Russian)
9. Wei J., Guo W., Wang R., Estillore J.P., Belke D., Chen Y.-X., Vallmitjana A., Benitez R., Hove-Madsen L., Chen S.R.W. 2RyR2 Serine-2030 PKA Site governs Ca²⁺ release termination and Ca²⁺ alternans. *Circulation Research*. 2022; 132(2): 59–77. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321177
10. Il'in V.A., Novikov V.E. [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)
11. 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)
12. 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)
13. Kannan M.M., Quine S.D. Ellagic acid inhibits cardiac arrhythmias, hypertrophy and hyperlipidaemia during myocardial infarction in rats. *Metabolism*. 2013; 62(1): 52–61. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.06.003
14. Dudnakova T.V., Lakomkin V.L., Shekhonin B.V., Shirinsky V.P., Kapelko V.I., Tsyplenkova V.G. Alterations in myocardial ultrastructure and protein expression after a single injection of isoproterenol. *Mol Cell. Biochem*. 2003; 252(1–2): 173–181. DOI: 10.1023/A:1025579624695
15. Field M.E., Donato P., Bottoni N., Iori M., Brignole M., Kipp R.T., Kopp D.E., Leal M.A., Eckhardt L.L., Wright J.M., Walsh K.E., Page R.L., Hamdan M.H. P-wave amplitude and PR changes in patients with inappropriate sinus tachycardia: findings supportive of a central mechanism. *Am. Heart Assoc*. 2018; 7(9): e008528. DOI: 10.1161/JAHA.118.008528
16. Kráľová E., Mokrání T., Murín J., Stankovičová T. Electrocardiography in two models of isoproterenol-induced left ventricular remodeling. *Physiol. Res*. 2008; 57(2): 83–89. DOI: 10.33549/physiolres.931556
17. 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.
18. Berridge B.R., Mowat V., Nagai H., Nyska A., Okazaki Y., Clements P.J., Rinke M., Snyder P.W., Boyle M.C., Wells M.Y. Non-proliferative and Proliferative Lesions of the Cardiovascular System of the Rat and Mouse. *J. Toxicol. Pathol*. 2016; 9(3): 1–47. DOI: 10.1293/tox.29.3S-1.

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>

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>