

УДК 616-092

Долговременная динамика функционального состояния организма крыс после сочетанного воздействия факторов космического полета в наземном эксперименте

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

Резюме. Во время космического полета (КП) микрогравитация и космическая радиация действуют на живые объекты одновременно, негативно влияя на состояние организма и приводя к развитию дисрегуляторных сдвигов и различных патологий, причём наличие аддитивных и синергических влияний факторов КП могут существенно усугублять и увеличивать степень тяжести ожидаемых эффектов. На данный момент нет однозначного представления о сочетанном влиянии радиации и микрогравитации на организм человека и о механизмах развития отсроченных негативных последствий через годы после совершения КП. Ключевую роль в сохранении здоровья экипажа будут играть индивидуальные особенности организма космонавтов и астронавтов, к которым относятся степень напряжения основных регуляторных систем, уровень мобилизации ресурсов, степень произошедшей реадaptации к земным условиям. В связи с этим проблема комплексного действия факторов КП представляет собой большой интерес, что увеличивает важность проведения исследований по моделированию различных факторов КП и их сочетаний для прогнозирования их влияний в течение космических миссий и в постполетный период.

Цель: оценить влияние сочетанного действия моделированной микрогравитации и ионизирующего излучения на организм крыс в течение 12 месяцев после воздействий.

Методы: двухнедельное антиортостатическое вывешивание (АОВ), однократное острое гамма-облучение (Облучение) в дозе 1,5 Гр, ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, лазерная корреляционная спектроскопия, измерение массы тела и сердца крыс.

Результаты. В группе Облучение+АОВ наблюдали снижение массы тела крыс в течение всего эксперимента, наиболее выраженное на 9–12-й месяцы наблюдений. Сочетанное действие двух факторов КП через 1 год привело к повышению процента частиц малого гидродинамического радиуса около 4–8 нм и частиц радиусом около 27 нм в сыворотке крови. Анализ ЭКГ выявил снижение амплитуды R2-зубца на сроке 6 месяцев в группе Облучение и в группе с сочетанным воздействием по сравнению с группой АОВ. Через 12 месяцев в группе Облучение+АОВ регистрировали тенденцию к увеличению длительности интервалов QTc и длительности RR-интервал по сравнению с другими группами. Только в группе Облучение через 3 месяца был выявлен сдвиг вегетативного баланса в сторону парасимпатикотонии по сравнению с контролем и группой АОВ. Нарушения сердечного ритма наблюдали на протяжении всего эксперимента без значимых отличий между группами. В группе Облучение+АОВ было выявлено увеличение индекса массы сердца через 3 и 12 месяцев по сравнению с другими опытными группами.

Заключение: полученные результаты показывают, что сочетанное действие двух моделированных факторов КП – облучения и микрогравитации – приводит к более выраженному либо к более продолжительному изменению функционального состояния различных систем организма по сравнению с эффектами действия рассматриваемых факторов по отдельности.

Ключевые слова: сочетанное действие факторов космического полета; долгосрочные эффекты; ЭКГ; вариабельность сердечного ритма, лазерная корреляционная спектроскопия.

Для цитирования: Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Арутюнян А.В., Карганов М.Ю. Долговременная динамика функционального состояния организма крыс после сочетанного воздействия факторов космического полета в наземном эксперименте. Патогенез. 2024; 22(1): 56-65.

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.56-65

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» (№ FGUFU-2022-0010) ФГБНУ «НИИОПП».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.03.2024.

Long-term dynamics of the functional state of the rat body after combined exposure to space flight factors in a ground experiment

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,
Baltiyskaya 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

Abstract. During space flight (SF), microgravity and cosmic radiation act on living objects simultaneously, negatively affecting the state of the body and leading to the development of dysregulatory shifts and various pathologies, and the presence of additive and synergistic influences of SF factors can significantly aggravate and increase the severity of the expected effects. At the moment, there is no clear idea about the combined effect of radiation and microgravity on the human body, and about the mechanisms of development of delayed negative consequences years after the commission of SF. The key role in maintaining the health of the crew will be played by the individual characteristics of the body of astronauts and astronauts, which include the degree of tension of the main regulatory systems, the level of resource mobilization, the degree of readaptation to terrestrial conditions. In this regard, the problem of complex action of SF factors is of great interest, which increases the importance of conducting research on modeling various SF factors and their combinations to predict their effects during space missions and in the post-flight period.

Objective: to evaluate the effect of the combined effect of simulated microgravity and ionizing radiation (IR) on the rat body within 12 months after exposure.

Methods: two-week hindlimb unloading (HU), single acute gamma irradiation at a dose of 1,5 Gy, ECG, heart rate variability, laser correlation spectroscopy, measurement of body weight and heart of rats.

Results. In the IR+HU group one can observe a decrease in the body weight of rats throughout the experiment, most pronounced from 9-12 months. The combined effect of two SF factors after 1 year led to an increase in the percentage of particles with a small hydrodynamic radius of about 4-8 nm and particles with a radius of about 27 nm in the blood serum. ECG analysis revealed a decrease in the amplitude of the R2 wave at a period of 6 months in the IR group and in the group with combined exposure compared with the HU group. After 12 months in the group IR+HU has been identified a tendency to increase the duration of QTc intervals and the duration of the RR interval compared to other groups. Only in the IR group, after 3 months, a shift in the vegetative balance towards parasympathetic predominance was revealed compared with the control and the HU group. Cardiac arrhythmias were observed throughout the experiment without significant differences between the groups. In the IR+HU group was shown an increase in the heart mass index after 3 and 12 months compared with other experimental groups.

Conclusion: the results show that the combined effect of two simulated SF factors, ionizing radiation and microgravity, leads to a more pronounced or longer-lasting change in the functional state of various body systems, compared with the effects of the factors considered separately.

Key words: combined effect of space flight factors; long-term effects; ECG; heart rate variability, laser correlation spectroscopy.

For citation: Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Arutyunyan A.V., Karganov M.Yu. [Long-term dynamics of the functional state of the rat body after combined exposure to space flight factors in a ground experiment]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2024; 22(1): 56-65. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2024.01.56-65

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 physico-chemical 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: 22.03.2024.

Введение

Во время космического полета (КП) на организм человека воздействует множество неблагоприятных факторов [1]. Микрогравитация и космическая радиация действуют на живые объекты одновременно, негативно влияя на состояние организма и приводя к развитию дисрегуляционных сдвигов и различных патологий, причём наличие аддитивных и синергических влияний факторов КП могут существенно усугублять и увеличивать степень тяжести ожидаемых эффектов [2]. На данный момент нет однозначного представления о сочетанном влиянии радиации и микрогравитации на организм человека и о механизмах развития отсроченных негативных последствий через годы после совершения КП. Ключевую роль в сохранении здоровья экипажа

будут играть индивидуальные особенности организма космонавтов и астронавтов, к которым относят степень напряжения основных регуляторных систем, уровень мобилизации ресурсов, степень произошедшей реадaptации к земным условиям [3]. В связи с этим проблема комплексного действия факторов КП на организм человека обуславливает важность проведения наземных исследований для оценки структурно-функциональных изменений, происходящих при их моделировании.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 71 крысе-самце группы Вистар, массой 300 ± 30 г ($M \pm SD$), в возрасте 3–4 ме-

сяца. Для моделирования микрогравитации осуществляли антиортостатическое вывешивание (АОВ) крыс в течение двух недель при угле наклона -30° [4]. Для моделирования действия космического излучения крыс подвергали однократному острому гамма-облучению на кобальтовом облучателе на базе НИЦ «Курчатовский институт», суммарная доза составила 1,5 Гр (мощность 0,01 Гр/мин).

Животные были разделены на 5 групп: Контроль ($n = 25$) – интактные животные; АОВ ($n = 19$); Облучение (γ), ($n = 18$); моделирование сочетанного воздействия факторов КП: Облучение+АОВ (γ +АОВ) ($n = 9$).

Длительность наблюдения составила 12 месяцев после последнего оказанного воздействия, в течение которых через 3, 6, 8, 12 месяцев проводили вывод части наркотизированных животных из эксперимента методом декапитации с забором крови для проведения лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), и с определением клеточного состава крови и массы сердца (в группе крыс с сочетанным воздействием эвтаназию животных через 8 месяцев не проводили).

Исследование изменений субфракционного состава сыворотки крови крыс проводили на лазерном корреляционном спектрометре (ООО «Интокс», Россия) [5]. Количество форменных элементов крови определяли на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе DF50 Vet (Shenzhen Dymind Biotechnology Co., Ltd) через 9 месяцев. ЭКГ наркотизированных крыс (Золетил-100 (Virbac, Франция), 55 мг/кг в/бр) регистрировали с использованием игольчатых электродов в течение 2 мин через 3, 7, 9, 12 месяцев с последующим анализом variability сердечного ритма (BCP) в следующих частотных диапазонах: VLF 0,06–0,20 Гц; LF 0,20–0,79 Гц; HF 0,80–3,50 Гц. Массу тела измеря-

ли в течение всего эксперимента, за 2 часа до взвешивания лабораторных животных лишали корма. Индекс массы сердца крыс в каждой группе рассчитывали как отношение массы органа к массе тела крысы, выраженный в процентах (%).

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 с последующим использованием критерия множественного сравнения (Z' -критерий). Для оценки значимости различий между долями выборок применяли точный критерий Фишера (F-критерий), для выявления влияния факторов на исследуемые параметры – однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, различия в динамике оценивали по двухфакторному варианту ANOVA. Основные данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом.

Результаты исследования

В течение года наблюдали за изменениями различных функциональных параметров организма крыс после сочетанного действия моделируемых факторов космического полета – микрогравитации и облучения. Часть результатов по долгосрочному влиянию моделируемых факторов представлены в ранее опубликованных работах [6, 7].

Моделирование сочетанного действия двух основных факторов КП привело к снижению массы тела (рис. 1) в течение всего эксперимента. Через 2, 4, 6, 7

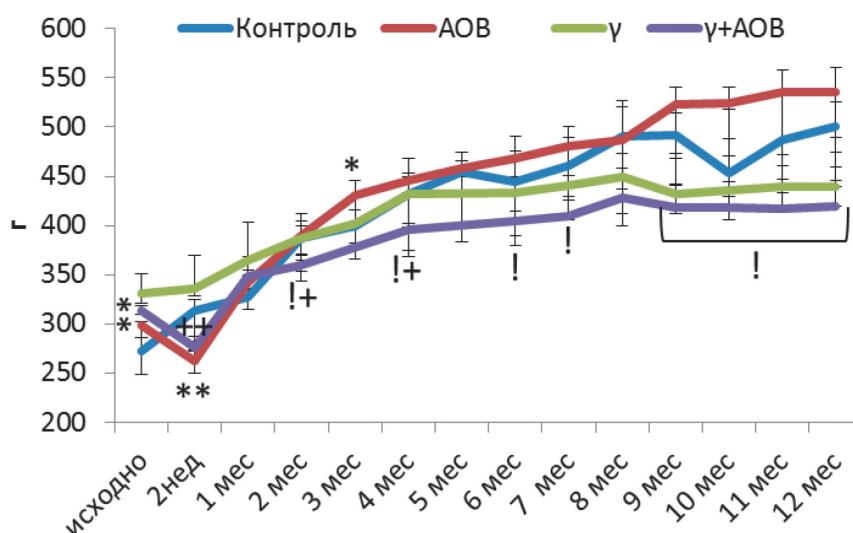


Рис. 1. Изменение массы тела крыс в течение 12 месяцев наблюдения после оказанных воздействий. Обозначения статистической значимости: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ сравнение с группой Контроль, ! – $p < 0,05$ сравнение с группой АОВ, + – $p < 0,05$ сравнение с группой γ , Z' -критерий.

месяцев, и с 9-го по 12-й месяцы масса тела крыс группы Облучение+АОВ значительно отличалась от группы АОВ, и через 3 и 4 месяца от группы Облучение.

Для анализа взаимосвязи между изменением исследуемого показателя и группой действующих факторов применили многофакторный дисперсионный анализ, который показал наличие значимых отличий между тремя опытными группами, начиная с 9-го месяца наблюдения ($F(12, 4) = 2,624, p = 0,046$, Two-Way ANOVA), где в группе Облучение+АОВ наблюдали наиболее низкую массу тела.

Изменения субфракционного состава сыворотки крови в группе АОВ заключались в увеличении че-

рез 6 месяцев вклада в светорассеяние частиц размером 27–37 нм и последующем снижении вклада частиц такого размера, вплоть до полной нормализации сывороточного гомеостаза к 8 месяцам наблюдения (рис. 2, А). В группе крыс Облучение через 6 месяцев после облучения наблюдали сдвиг в сторону нарастания процента частиц в диапазоне 37–91 нм за счет снижения процентного вклада в светорассеяние частиц малого и среднего (1,9–3,0 нм, 8–20 нм) гидродинамического радиуса, к 8 месяцам отличий от контрольных значений обнаружено не было. В группе с сочетанным действием двух факторов выявили схожую с группой Облучение тенденцию, состоящую в повышении процента

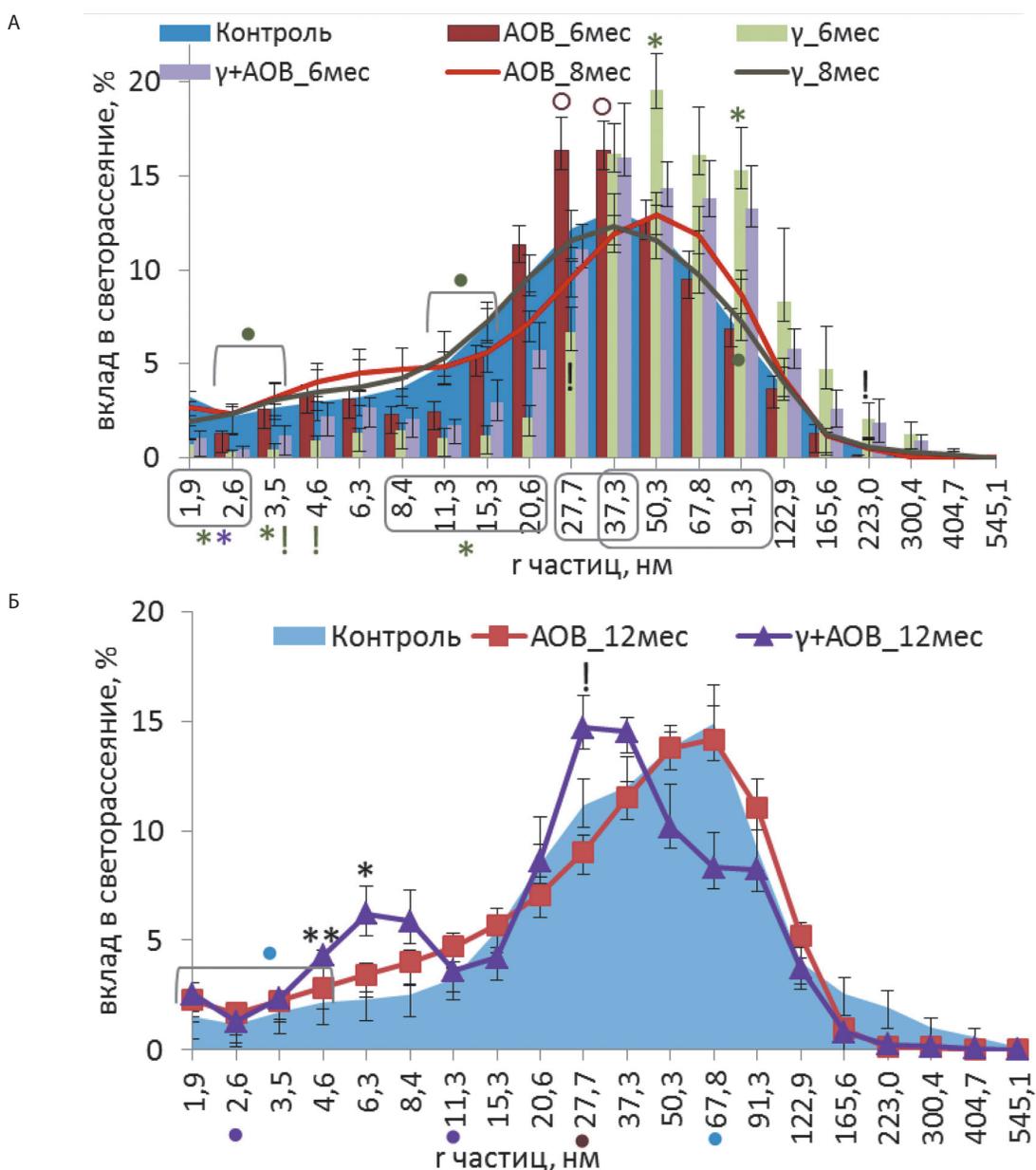


Рис. 2. Динамика изменений субфракционного состава сыворотки крови крыс. А – через 6 и 8 месяцев. Б – через 12 месяцев. Обозначения статистической значимости: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ сравнение с группой Контроль, ! – $p < 0,05$, !! – $p < 0,01$ сравнение с группой АОВ, ● – $p < 0,05$ сравнение с 6 месяцами внутри каждой группы, ○ – $p < 0,05$ сравнение с 8 месяцами внутри группы, Z'-критерий.

частиц 37–91 нм по сравнению с контрольными значениями (рис. 2, А). Через 12 месяцев в данной группе выявили сдвиг сывороточного гомеостаза в сторону накопления процента частиц малого гидродинамического радиуса около 4–8 нм и частиц радиусом около 27 нм (рис. 2, Б). Накопление частиц данного гидродинамического радиуса в группе Облучение+АОВ обусловлено именно сочетанным действием факторов КП, что доказано с помощью дисперсионного анализа ANOVA ($p = 0,076$). В группе АОВ к 12 месяцам в субфракционном составе сывотки крови отличий от контрольных значений не обнаружено. Результаты ЛКС-анализа сывотки крови крыс группы Облучение через 12 месяцев по техническим причинам получены не были.

В клеточном составе крови крыс в группе Облучение+АОВ через 9 месяцев выявлено снижение уровня

эритроцитов, что могло привести к дефициту кислорода в тканях ($p = 0,039$, Z'-критерий).

При исследовании амплитудно-временных характеристик ЭКГ в опытных группах через 3, 6, 7 и 12 месяцев были обнаружены: изменения амплитуды R2-зубца, состоящие в её увеличении в группе АОВ на сроке 6 месяцев, по сравнению с контролем, и её снижении в те же сроки в группе Облучение и в группе с сочетанным воздействием по сравнению с группой АОВ. Также выявлено снижение вольтажных характеристик R1-зубца относительно контроля в группе Облучение через 3 месяца (рис. 3, А), и через 6 месяцев амплитуда R-зубцов была ниже в двух группах с облучением по сравнению с группой АОВ. Через 12 месяцев в группе Облучение+АОВ регистрировали тенденцию к увеличению длительности интервалов QTc и длитель-

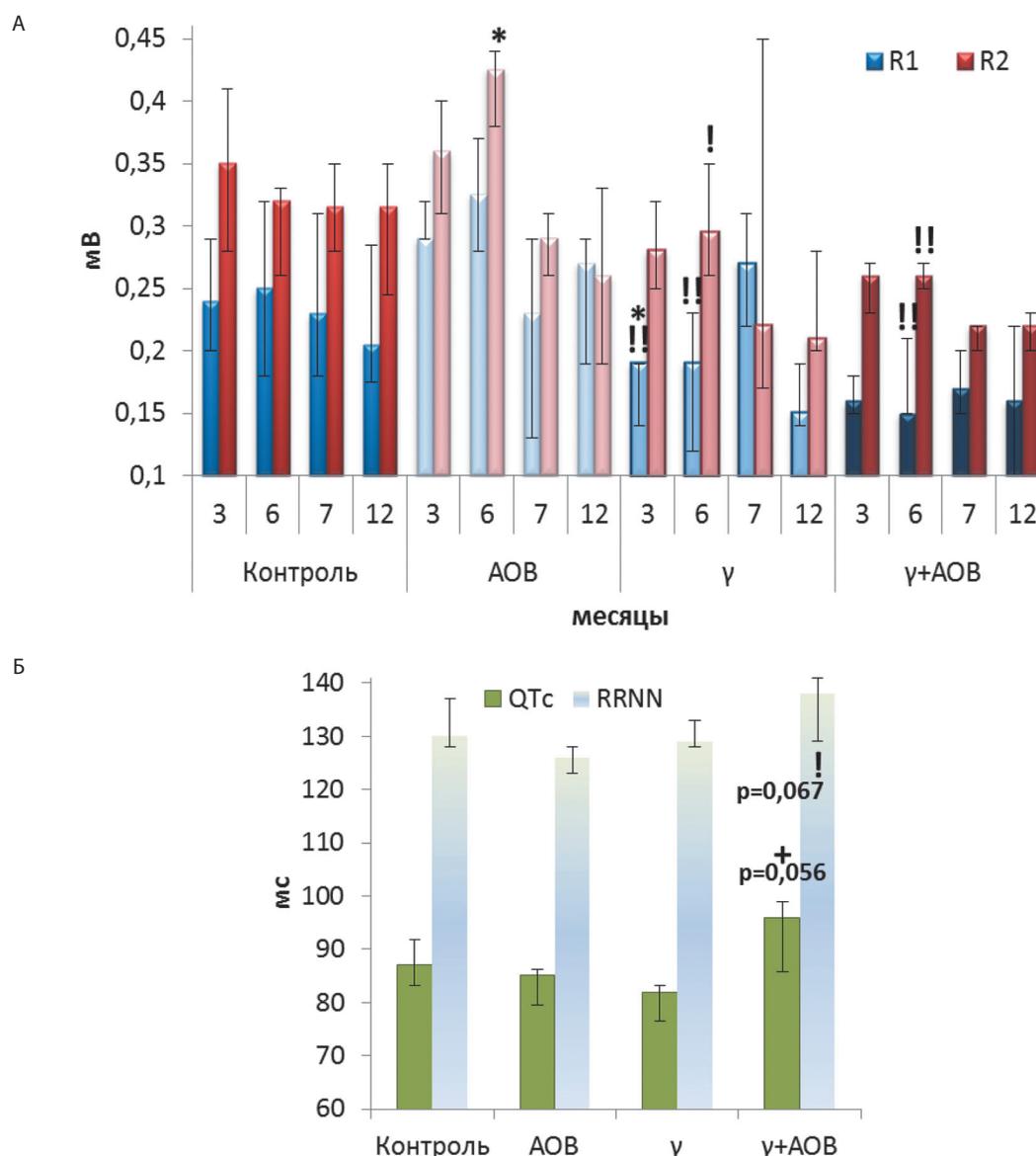


Рис. 3. Изменение амплитудно-временных характеристик PQRST-комплекса. А – амплитуда зубца R в I и II стандартных отведениях, мВ. Б – продолжительность интервалов QTc и RRNN через 12 месяцев, мс. Обозначения статистической значимости: * – $p < 0,05$ сравнение с группой Контроль, ! – $p < 0,05$, !! – $p < 0,01$ сравнение с группой АОВ, + – сравнение с группой Облучение, Z'-критерий.

ности RR-интервала (RRNN) по сравнению с группами Облучение и АОВ, соответственно (рис. 3, Б). Как показал ANOVA-анализ, в данной группе наблюдали синергический эффект влияния нескольких факторов КП на рассматриваемые показатели ($p = 0,014$ для QTc, $p = 0,051$ для RRNN).

В качестве интегральной оценки текущего функционального состояния сердечно-сосудистой системы в данном исследовании использовался анализ ВСР, отражающий эффекты влияния регуляторных механизмов на кровообращение и вегетативный гомеостаз [8]. При анализе ВСР через 3 месяца был выявлен сдвиг вегетативного баланса в группе Облучение по сравнению с контролем и группой АОВ, выражающийся в преобладании парасимпатического влияния на сердечный ритм (рис. 4, А). Относительный уровень активности симпатического звена регуляции был снижен в этой группе, а уровень парасимпатической активно-

сти в регуляции сердечного ритма (рис. 4, Б) был достоверно выше по сравнению с контрольными значениями ($p = 0,007$).

Небольшой процент встречаемости аритмий различного генеза наблюдали на протяжении всего эксперимента без значимых отличий между группами. В большей степени аритмии проявлялись через 12 месяцев.

В группе Облучение+АОВ было выявлено увеличение индекса массы сердца через 3 и 12 месяцев, достоверно отличающиеся от группы АОВ и Облучение, соответственно (рис. 5).

Обсуждение

Изменение массы тела – интегральный показатель, характеризующий состояние организма в целом. Действие микрогравитации и её имитации в форме АОВ может приводить к снижению массы тела как

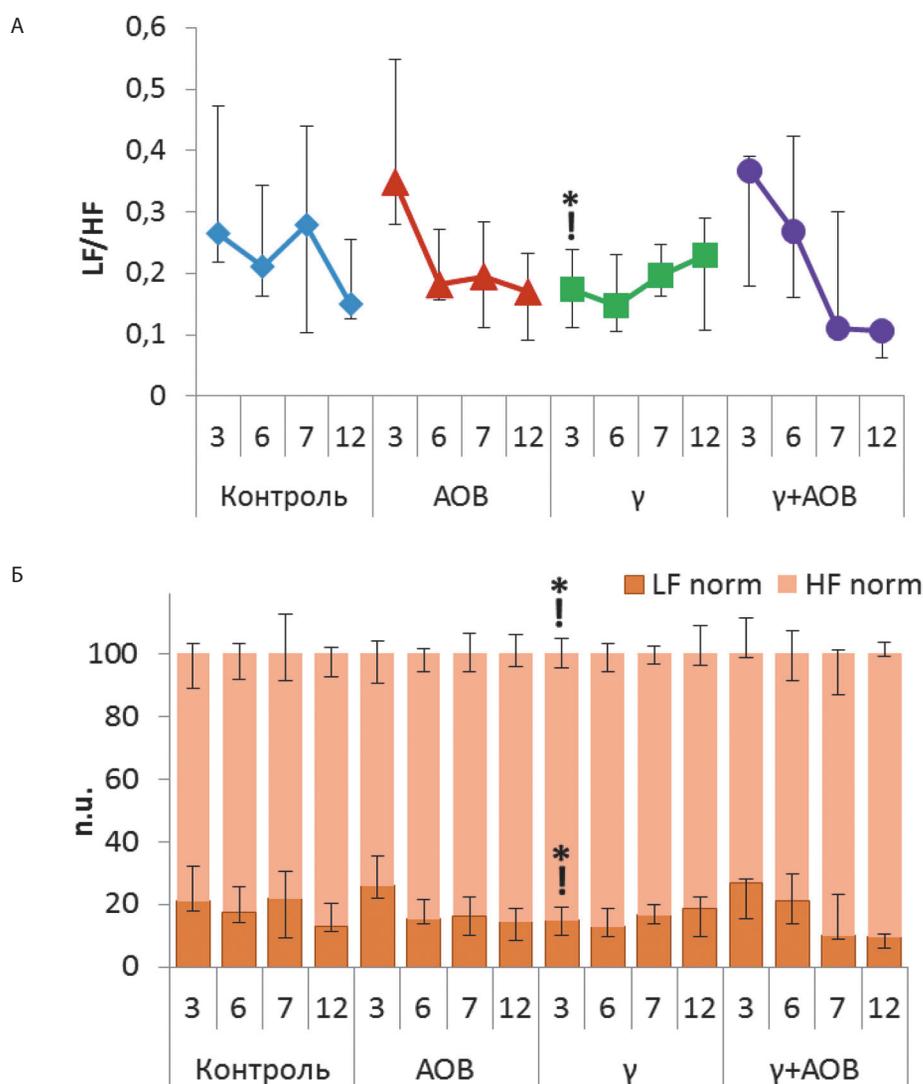


Рис. 4. Изменения variability сердечного ритма в течение 12 месяцев. А – индекс вегетативного баланса (LF/HF). Б – нормализованные спектры ВСР. Обозначения статистической значимости: * – $p < 0,05$ сравнение с группой Контроль, ! – $p < 0,05$ сравнение с группой АОВ, Z'-критерий.

человека, так и лабораторного животного за счёт происходящих в организме структурно-функциональных изменений (дегидратация, изменение метаболизма, мышечная атрофия и т.п.), обычно сопровождающихся нормализацией данного показателя после возвращения к обычным гравитационным условиям. При этом, снижение темпа набора массы тела, выявленное в настоящей работе у облученных групп животных во второй половине эксперимента, может быть следствием достаточно серьезных долгосрочных метаболических и энергетических нарушений.

Важно отметить, что антиортостатическое вывешивание в группе АОВ в меньшей степени повлияло на анализируемый параметр при длительном наблюдении по сравнению с эффектом облучения в группе крыс, на которых воздействовало только облучение. Дисперсионный анализ Two-Way ANOVA позволяет сделать вывод, что на снижение массы тела в группе Облучение+АОВ в большей степени повлияло именно сочетанное действие факторов КП.

Многие работы, посвященные изучению влияния факторов КП и их имитации на живой организм, доказывают, что действие изучаемых факторов приводит к отклонениям в иммунной системе, вызывает энергетические и метаболические сдвиги в организме человека и животных, однако, данные сдвиги результаты зачастую имеют противоречивый характер [9]. Анализ субфракционного состава биологических жидкостей позволяет получить интегральные показатели, отражающие динамическое состояние изучаемой системы [5]. Использованный нами метод лазерной корреляционной спектроскопии демонстрирует появление в сыворотке крови метаболических сдвигов, сохраняющихся долгое время, у крыс, подвергшихся сочетанному влиянию факторов КП.

Стресс, как острый, так и хронический, который, безусловно, возникает в условиях КП, вызывает определенные перестройки в организме, направленные на увеличение уровня функционирования систем, энергозатрат, активацию адаптационно-компенсаторных механизмов, что приводит к метаболической перестройке, сопровождающейся изменением липидного, белкового и углеводного обмена [10]. Стресс может прямо участвовать в повреждении тканей, а также активировать сигнальные пути, приводящие к ремоделированию миокарда. Ранее нами было показано [6] увеличение уровня сывороточного кортикостерона в группах АОВ и Облучение в течение суток после воздействия, сохранявшееся в группе Облучение до 1,5 месяцев, а в группе с сочетанным действием Облучение +АОВ – до 3 месяцев.

Гамма-излучение, являясь одним из видов генотоксического воздействия, влияет на гомеостаз крови [11], в частности, за счет радиоиндуцированного изменения экспрессии генов, регулирующих приспособительные реакции. АОВ может приводить к изменению метаболизма не только за счёт стресс-индуцированных клеточно-метаболических реакций, приводящих, например, к повреждению ДНК клеток [12], но и за счёт гипокинезии [10], а также перераспределения крови в краниальном направлении, что влечёт за собой изменение функциональной нагрузки на сердце. Так, было показано, что моделируемая микрогравитация может приводить к изменениям протеома крови, аналогичным при развитии некоторых патологий сердечно-сосудистой системы [13]. В наших исследованиях [7, 14] показано, что сывороточный гомеостаз был изменён у всех опытных групп в течение 6 месяцев. Однако, как показал настоящий эксперимент, в группах с воздействием только одного из факторов (АОВ или Облучение) наблюдали его полную нормализацию, тогда как в группе с соче-

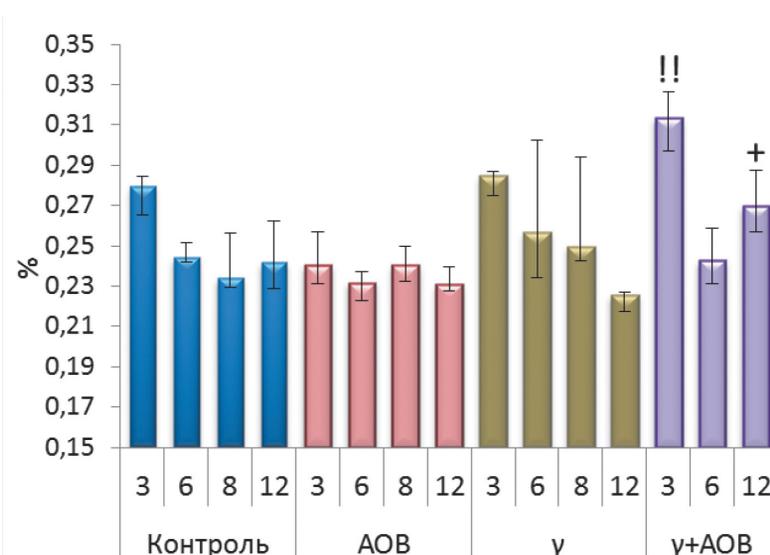


Рис. 5. Индекс массы сердца (в %). Обозначения статистической значимости: !! – $p < 0,01$ сравнение с группой АОВ, +- $p < 0,05$ сравнение с группой Облучение, Z'-критерий.

танном действием исследуемых факторов КП выявляли метаболический сдвиг в организме в сторону нарастания катаболическиподобных процессов и через 12 месяцев.

Найденные изменения в группе Облучение+АОВ – небольшое увеличение индекса массы сердца на разных сроках эксперимента, вместе со снижением амплитуды зубца R, увеличением длительности интервала QTc – могут быть признаками наличия структурных перестроек сердечных тканей, сохраняющихся длительное время. Снижение амплитуды зубца R может свидетельствовать о ремоделировании или повреждении миокарда вследствие ишемии, усиления системного окислительного стресса, нарушений коронарного кровообращения и дисфункции эндотелия [15].

Выявленное продолжительное увеличение длительности интервала QTc в группе Облучение+АОВ отражает нарушение процессов реполяризации желудочков, вследствие как декондиционирующего влияния микрогравитации, так и структурного радиационного повреждения ткани миокарда, и является негативным прогностическим признаком. Так, зафиксированное изменение длительности данного интервала у астронавтов после совершения длительных космических полетов, возможно, является следствием изменений автономной регуляции сердечно-сосудистой системы и может увеличивать риск появления желудочковых аритмий [16]. Морфологические изменения миокарда в виде диффузного фиброза, обнаруженные нами в группах с сочетанным воздействием [6] сохранялись в течение 3 месяцев и были более выражены, чем при влиянии факторов КП по отдельности.

Негативные последствия факторов КП проявляются также вегетативными нарушениями у космонавтов после возвращения к земным условиям. К ним относятся: колебания АД, нарушения ритма сердца, ортостатическая непереносимость.

Вариабельность сердечного ритма при длительных миссиях является ценным показателем адаптации организма человека к пребыванию в космической среде [17]. Больше влияние здесь оказывает микрогравитация, однако данные об изменениях показателей вегетативного баланса в условиях КП и после завершения миссии очень противоречивы [18]. В нашем исследовании мы не обнаружили значимых сдвигов отношения LF/HF на сроках 3-12 месяцев в группах с моделированием микрогравитации. Возможно, что острые эффекты, которые могли наблюдаться в течение первых дней и недель после окончания АОВ, уже были скомпенсированы. По данным литературы, период реадaptации к нормальной гравитации вызывает значительную тахикардию и снижение активности блуждающего нерва. Действительно, тахикардия покоя на моделях грызунов ранее была описана при восстановлении после 7 или 14 дней АОВ [19].

Снижение симпатических влияний на сердечный ритм в группе Облучение предположительно может быть связано с нарушенной симпатической регуляцией сосудистой функции, из-за развития эндотелиальной дисфункции, структурных изменений сосудов, вызванных

облучением. Нарушение барорефлекторной и симпатической активности может играть роль в декондиционировании сердечно-сосудистой системы и ортостатической непереносимости, наблюдаемой после воздействия моделируемой или реальной микрогравитации [20]. Однако, в группе с сочетанным действием факторов КП, изменения вегетативного баланса в этом исследовании не были обнаружены.

Заключение

Полученные результаты показывают, что сочетанное действие двух моделированных факторов КП, облучения и микрогравитации, приводит к более выраженному, либо к более продолжительному изменению функционального состояния различных систем организма по сравнению с эффектами рассматриваемых факторов по отдельности. Наиболее часто выявляли синергический эффект влияния микрогравитации и облучения. В настоящем исследовании мы наблюдали за динамикой интегральных показателей, отражающих состояние организма экспериментальных животных. Это относится как к снижению массы тела в группе Облучение+АОВ, наиболее выраженному на поздних сроках наблюдения, так и к повышению индекса массы сердца в этой группе и увеличению длительности интервала QTc и среднего RR-интервала.

Сдвиги в процентном вкладе в светорассеяние частиц определенного размера можно рассматривать как проявление ответной реакции биологических систем на экстремальное воздействие [21]. В настоящем исследовании сочетанное действие двух факторов КП привело к длительно сохраняющимся изменениям субфракционного состава сыворотки крови, что свидетельствует о развитии выраженного дисбаланса сывороточно-гомеостаза.

Изменения электрокардиографических показателей в течение года наблюдения имели наиболее продолжительный характер в группе крыс после сочетанного действия моделируемых факторов КП. Статистически значимого превалирования эффектов одного из факторов КП на ЭКГ обнаружено не было. Дальнейшие исследования этой проблемы с использованием моделей на экспериментальных животных расширят представление учёных о последствиях влияния космического окружения на здоровье человека и будут способствовать разработке новых контрмер по снижению рисков, возникающих во время долгосрочных космических миссий, а также реабилитационных медико-биологических программ для космонавтов и астронавтов после их возвращения на Землю.

Список литературы

1. Петин В.Г., Дергачева И.П., Жураковская Г.П. Комбинированное биологическое действие ионизирующих излучений и других вредных факторов окружающей среды. *Радиация и риск*. 2001; 12: 117–134.

2. Willey J.S., Britten R.A., Blaber E., Tahimic C.G., Chancellor J., Mortreux M., Sanford L.D., Kubik A.J., Delp M.D., Mao X.W. The individual and combined effects of spaceflight radiation and microgravity on biologic systems and functional outcomes. *J. Environ. Sci. Health Part C*. 2021; 39: 129–179. DOI: 10.1080/26896583.2021.1885283
3. 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.* 2019; 20: 113–123. DOI: 10.1016/j.lssr.2018.10.004
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. Karganov M., Alchinova I., Arkhipova E., Skalny A.V. Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects. In: *Biophysics / Ed. A.N. Misra*. 2012. DOI: 10.5772/35254
6. 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
7. 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
8. Баевский Р.М., Фунтова И.И., Лучицкая Е.С. Некоторые особенности адаптации сердечно-сосудистой системы к длительному и безопасному пребыванию в невесомости. Проблема физиологической нормы: математическая модель функциональных состояний на основе анализа вариабельности сердечного ритма. *Пилотируемые полеты в космос*. 2019; 3(32): 68–77. DOI: 10.34131/MSF.19.3.68-77
9. Smith J.K. IL-6 and the dysregulation of immune, bone, muscle, and metabolic homeostasis during spaceflight. *NPI. Microgravity*. 2018; 4: 24. DOI: 10.1038/s41526-018-0057-9
10. Раваева М.Ю., Черетаев И.В., Чuyan Е.Н., Галенко-Ярошевский П.А. Показатели белкового, липидного и углеводно-энергетического обмена у крыс в условиях воздействия острого и хронического гипокинетического стресса и их комбинаций. *Биомедицина*. 2023; 19(2): 16–26. DOI: 10.33647/2074-5982-19-2-16-26
11. Sioen S., D'Hondt L., Van Houte F., Demuyneck R., Bacher K., De Wagter C., Vral A., Vanderstraeten B., Krysko D.V., Baeyens A. Peripheral blood lymphocytes differ in DNA damage response after exposure to X-rays with different physical properties. *Int. J. Radiat. Biol.* 2024; 100(2): 236–247. DOI: 10.1080/09553002.2023.2261525
12. Алчинова И.Б., Пучкова А.А., Баранов В.М., Карганов М.Ю. Оценка целостности и репаративных возможностей лимфоцитов при 21-дневной антиортогравитационной гипокинезии. *Патогенез*. 2022; 20(2): 11–18. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.11-18
13. Ларина И.М., Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Васильева Г.Ю., Каширина Д.Н., Колотева М.И., Тагирова С.К., Кононихин А.С., Бржозовский А.Г. Направленность процессов, связанных с достоверно изменяющимися белками протеома крови, в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020; 54(4): 93–100. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-4-93-100
14. Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Арутюнян А.В., Золотов Н.Н., Карганов М.Ю. Оценка отсроченных изменений в организме, произошедших под действием моделируемых факторов космического полета. *Патогенез*. 2021; 19(1): 37–49. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.37-49
15. Menezes K.M., Wang H., Hada M., Saganti P.V. Radiation matters of the heart: a mini review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018; 5: 356490. DOI: 10.3389/FCVM.2018.00083
16. D'Annunzio 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: 10.1038/sj.ijo.0801395
17. Otsuka, K., Cornelissen, G., Kubo, Y., Shibata, K., Hayashi, M., Mizuno, K., Ohshima H., Furukawa S., Mukai Ch. Circadian challenge of astronauts' unconscious mind adapting to microgravity in space, estimated by heart rate variability. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 10381. DOI: 10.1038/s41598-018-28740-z
18. Eckberg D.L., Diedrich A., Cooke W.H. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. *J. Physiol.* 2016; 594(19): 5629–5646. DOI: 10.1113/JP271656
19. Moffitt J.A., Grippo A.J., Beltz T.G., Johnson A.K. Hindlimb Unloading Elicits Anhedonia and Sympathovagal Imbalance. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2008; 105: 1049–1059. DOI: 10.1152/jappphysiol.90535.2008
20. Héllissen O., Kermorgant M., Déjean S., Mercadie A., Le Gonidec S., Zahreddine R., Calise D., Nasr N., Galès C., Arvanitis D.N., Traon A. Pavy-Le. Autonomic Nervous System Adaptation and Circadian Rhythm Disturbances of the Cardiovascular System in a Ground-Based Murine Model of Spaceflight. *Life*. 2023; 13: 844. DOI: 10.3390/life13030844
21. Kurland I.J., Broin P.Ó., Golden A., Su G., Meng F., Liu L., Mohny R., Kulkarni Sh., Guha Ch. Integrative metabolic signatures for hepatic radiation injury. *PLoS One*. 2015; 10(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0124795

References

1. Petin V.G., Dergacheva I.P., Zhurakovskaya G.P. [Combined biological effect of ionizing radiation and other hazardous environmental factors (scientific review)]. *Radiatsiya i risk [Radiation and Risk]*. 2001; 12: 117–134 (in Russian).
2. Willey J.S., Britten R.A., Blaber E., Tahimic C.G., Chancellor J., Mortreux M., Sanford L.D., Kubik A.J., Delp M.D., Mao X.W. The individual and combined effects of spaceflight radiation and microgravity on biologic systems and functional outcomes. *J. Environ. Sci. Health Part C*. 2021; 39: 129–179. DOI: 10.1080/26896583.2021.1885283
3. 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.* 2019; 20: 113–123. DOI: 10.1016/j.lssr.2018.10.004
4. 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)
5. Karganov M., Alchinova I., Arkhipova E., Skalny A.V. Laser Correlation Spectroscopy: Nutritional, Ecological and Toxic Aspects. In: *Biophysics / Ed. A.N. Misra*. 2012. DOI: 10.5772/35254
6. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Alchinova I.B., Demorzhi 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)
7. 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 [Pathogenesis]*. 2023; 21(2): 31–40. DOI: 10.25557/2310-0435.2023.02.31-40 (in Russian)
8. Baevsky R.M., Funtova I.I., Luchitskaya E.S. [Some Features of Adaptation of the Cardiovascular System to a Long-term Weightlessness]. *Pilotiruyemye polety v kosmos [Manned Space Flights]*. 2019; 3(32): 68–77. DOI: 10.34131/MSF.19.3.68-77 (in Russian)
9. Smith J.K. IL-6 and the dysregulation of immune, bone, muscle, and metabolic homeostasis during spaceflight. *NPI. Microgravity*. 2018; 4: 24. DOI: 10.1038/s41526-018-0057-9
10. Ravaeva M.Y., Cheretaev I.V., Chuyan E.N., Galenko-Yaroshevskii P.A. [Protein, Lipid and Carbohydrate-Energy Metabolism Indices in Rats under Acute and Chronic Hypokinetic Stress and their Combinations]. *Biomeditsina [Journal Biomed]*. 2023; 19(2): 16–26. DOI: 10.33647/2074-5982-19-2-16-26 (in Russian)
11. Sioen S., D'Hondt L., Van Houte F., Demuyneck R., Bacher K., De Wagter C., Vral A., Vanderstraeten B., Krysko D.V., Baeyens A. Peripheral blood lymphocytes differ in DNA damage response after exposure to X-rays with different physical properties. *Int. J. Radiat. Biol.* 2024; 100(2): 236–247. DOI: 10.1080/09553002.2023.2261525
12. Alchinova I.B., Puchkova A.A., Baranov V.M., Karganov M.Yu. [Assessment of the integrity and reparative capabilities of lymphocytes during 21-day head-down bed rest]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2022; 20(2): 11–18. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.02.11-18 (in Russian)
13. Larina I.M., Pastushkova L.Kh., Goncharova A.G., Vasilieva G.Yu., Kashirina D.N., Koloteva M.I., Tagirova S.K., Kononikhin A.S., Brzhozovsky A.G. [Direction of the processes related to the

- significantly changing proteins in the blood proteome during 21-day dry immersion]. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina [Aerospace and Environmental Medicine]*. 2020; 54(4): 93–100. DOI: 10.21687/0233-528X-2020-54-4-93-100 (in Russian)
14. Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Baranov M.V., Arutyunyan A.V., Zolotov N.N., Karganov M.Yu. [Delayed effects of simulated space flight factors]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2021; 19(1): 37–49. DOI: 10.25557/2310-0435.2021.01.37-49 (in Russian)
 15. Menezes K.M., Wang H., Hada M., Saganti P.B. Radiation matters of the heart: a mini review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2018; 5: 356490. DOI: 10.3389/FCVM.2018.00083
 16. 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: 10.1038/sj.ijo.0801395
 17. Otsuka, K., Cornelissen, G., Kubo, Y., Shibata, K., Hayashi, M., Mizuno, K., Ohshima H., Furukawa S., Mukai Ch. Circadian challenge of astronauts' unconscious mind adapting to microgravity in space, estimated by heart rate variability. *Sci. Rep.* 2018; 8(1): 10381. DOI: 10.1038/s41598-018-28740-z
 18. Eckberg D.L., Diedrich A., Cooke W.H. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. *J. Physiol.* 2016; 594(19): 5629–5646. DOI: 10.1113/JP271656
 19. Moffitt J.A., Grippo A.J., Beltz T.G., Johnson A.K. Hindlimb Unloading Elicits Anhedonia and Sympathovagal Imbalance. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2008; 105: 1049–1059. DOI: 10.1152/jappphysiol.90535.2008
 20. Héllissen O., Kermorgant M., Déjean S., Mercadie A., Le Gonidec S., Zahreddine R., Calise D., Nasr N., Galès C., Arvanitis D.N., Traon A. Pavy-Le. Autonomic Nervous System Adaptation and Circadian Rhythm Disturbances of the Cardiovascular System in a Ground-Based Murine Model of Spaceflight. *Life*. 2023; 13: 844. DOI:10.3390/life13030844
 21. Kurland I.J., Broin P.Ó., Golden A., Su G., Meng F., Liu L., Mohney R., Kulkarni Sh., Guha Ch. Integrative metabolic signatures for hepatic radiation injury. *PLoS One*. 2015; 10(6). DOI: 10.1371/journal.

pone.0124795

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>