

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

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

## Особенности развития экспериментального инфаркта миокарда в течение месяца после действия моделированной микрогравитации

<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр космической медицины» ФМБА России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 23, к. 2;<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8;<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8;<sup>4</sup>ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова» научно-исследовательский центр «Курчатовский Институт»

**Введение.** Во время космических полетов важную роль в изменении функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) играет микрогравитация, активирующая каскадные реакции со стороны всех систем организма, направленные на поддержание гомеостаза в качестве новых условиях. Действие микрогравитации может приводить к изменениям функциональной активности миокарда, снижению потребности ткани в кислороде и другим последствиям, вызывая декондиционирование ССС. Последнее проявляется уменьшением объема циркулирующей крови, снижением диастолического давления и ударного объема, изменением геометрии и массы сердца, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии. **Цель** – исследование влияния моделированной микрогравитации на развитие и особенности течения экспериментального инфаркта миокарда у крыс на протяжении 4 нед наблюдений.

**Методика.** Исследование выполнено на 154 самцах крыс Wistar. Микрогравитацию моделировали методом двухнедельного антиортостатического вывешивания. Инфаркт миокарда воспроизводили двукратным (интервал 24 ч) подкожным введением изопротеренола («Sigma-Aldrich», China, доза 80 мг/кг). Часть животных через 1 сут выводили из эксперимента декапитированием для проведения гистологического исследования миокарда. У остальных крыс в течение 1 мес ежедневно анализировали изменения массы тела и миокарда, данные ЭКГ и лейкограммы. Определяли уровень сывороточного кортикостерона методом спектрофотометрии и субфракционного состава сыворотки крови методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС).

**Результаты.** Действие микрогравитации и последующая катехоламинавая нагрузка привели к более отсроченной нормализации массы тела, чем в группе без введения изопротеренола, и более длительному сохранению ЭКГ-изменений, характерных для изопротеренол-индуцированного инфаркта: отрицательного зубца Q, увеличения длительности интервала QTc и комплекса QRS. Для данной группы был характерен сдвиг автономного баланса в сторону симпатикотонии. В группах с инфарктом выявили увеличение индекса сдвига лейкоцитов крови через 1 нед и нормализацию лейкоцитарной формулы к концу 2-й нед наблюдений, повышенное содержание сывороточного кортикостерона в течение месяца. По данным ЛКС в опытных группах выявили анаболически-подобные сдвиги субфракционного состава сыворотки крови через 1 и 3 нед после воздействия.

**Заключение.** Развитие инфаркта миокарда после действия моделируемой микрогравитации характеризовалось более тяжелыми повреждениями ткани миокарда на ранних стадиях, более длительными изменениями электрической проводимости сердца и преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм на поздних сроках эксперимента.

**Ключевые слова:** микрогравитация; изопротеренол-индуцированный инфаркт миокарда; ЭКГ; лазерная корреляционная спектроскопия

**Для цитирования:** 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

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Карганов М.Ю., Баранов М.В.; сбор и обработка материала – Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Золотов Н.Н., Арутюнян А.В.; подготовка иллюстративного материала, статистическая обработка – Медведева Ю.С.; написание текста – Лебедева М.А., Медведева Ю.С.; редактирование – Карганов М.Ю. Утверждение окончательного варианта статьи – все соавторы.

**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 13.06.2022

Принята к печати 14.06.2022

Опубликована 12.09.2022

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

## Peculiarities of experimental myocardial infarction development during one month after simulated microgravity

<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Space Medicine, Gamalei St. 23, Bldg. 2, Moscow 123098, Russian Federation;

<sup>2</sup>Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya St. 8, Moscow 125315, Russian Federation;

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

<sup>4</sup>Konstantinov Petersburg Institute of Nuclear Physics, National Research Center "Kurchatov Institute", Orlova Roshcha Microdistrict, 1, Gatchina 188300, Russian Federation

**Background.** During space flights, microgravity plays an important role in modifying functioning of the cardiovascular system (CVS) by activating cascade reactions of all body systems aimed at maintaining the homeostasis under qualitatively different conditions. The action of microgravity may change the functional activity of the myocardium, decrease the tissue oxygen demand, and cause other effects that result in CVS deconditioning. The deconditioning is evident as reduced volume of circulating blood, decreased diastolic pressure and stroke volume, and changes in the geometry and mass of the heart, which all increase the risk of cardiovascular diseases. **Aim.** To study the contribution of simulated microgravity to the development of experimental myocardial infarction in rats.

**Methods.** The study was performed on 154 male Wistar rats. Microgravity was simulated by 2-week hindlimb unloading (HU). Myocardial infarction (MI) was modeled by 2 administrations of isoproterenol (Sigma-Aldrich, China, 80 mg/kg, s.c.) with an interval of 24 h. One day later, a part of animals was used for a histological study of the myocardium. The rest of the rats were used for weekly measurements of the body weight, myocardial mass, ECG recording, leukogram analysis, serum corticosterone measurements, and analysis of the subfractional composition of blood serum by laser correlation spectroscopy (LCS).

**Results.** The action of microgravity followed by the catecholamine load led to a slower normalization of body weight than in the group without isoproterenol administration, and a longer preservation of ECG changes characteristic of isoproterenol-induced MI, including a negative Q wave and prolongations of the QTc interval and the QRS complex. This group was characterized by a shift in the autonomic balance towards sympathicotonia. The groups with MI were characterized by an increase in the index of blood leukocyte shift at one week, normalization of the leukocyte count by the end of the second week of observation, and an increase in the serum concentration of corticosterone at one month. The LCS study detected anabolic-like shifts in the subfractional composition of blood serum in the experimental groups 1 and 3 weeks after the exposure.

**Conclusions.** The development of MI after anti-orthostasis was characterized by more severe damage to the myocardial tissue at early stages, more prolonged changes in the cardiac electrical conduction, and predominance of sympathetic influences on the heart rhythm at late stages of the experiment.

**Keywords:** microgravity; isoproterenol-induced myocardial infarction; ECG; laser correlation spectroscopy

**For citation:** 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, Russian Journal)*. 2022; 66(3): 34-44. (in Russian). DOI: 10.25557/0031-2991.2022.03.34-44

**Author's contribution:** the concept and design of the study – Karganov M.Yu., Baranov M.V.; collection and processing of material – Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Zolotov N.N., Arutyunyan A.V.; preparing illustrative material, statistical processing – Medvedeva Yu.S.; writing a text – Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S.; editing – Karganov M.Yu. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

**For correspondence:** **Lebedeva M.A.**, PhD of Biological Sciences, Chief Researcher, «Federal State Budgetary Scientific Institution «Institute of General Pathology and Pathophysiology»; 8 Baltiyskaya Str., Moscow 125315, Russian Federation, e-mail: ma\_lebedeva@mail.ru

### Information about the authors:

Lebedeva M.A., <https://orcid.org/0000-0002-4601-8762>

Medvedeva Yu.S., <https://orcid.org/0000-0003-0414-8427>

Baranov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6300-6392>

Zolotov N.N., <https://orcid.org/0000-0003-3528-4659>

Karganov M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-5862-8090>

**Financing.** The study had no sponsorship.

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

Received 13.06.2022

Accepted 14.06.2022

Published 12.09.2022

## Введение

Во время космического полета (КП) важную роль в изменении функционирования сердечно-сосудистой системы (ССС) играет снятие гравитационной нагрузки – микрогравитация, которая приводит к перераспределению жидких сред организма в краниальном направлении, активируя каскадные реакции со стороны всех систем организма, направленные на поддержание гомеостаза в качественно иных условиях, вызывая рост напряжения этих систем, что повышает вероятность развития дизрегуляторных нарушений. Особое значение в формировании адаптационно-компенсаторных реакций принадлежит изменениям со стороны ССС и ее нейроэндокринной регуляции, вызывающим декондиционирование ССС, проявляющееся неспособностью поддерживать адекватное артериальное давление, уменьшением объема циркулирующей крови, снижением диастолического давления и ударного объема, изменением геометрии и массы сердца, дисфункцией барорецепторов, что может приводить к ортостатической неустойчивости и другим негативным последствиям в постполетный период [1].

Увеличение продолжительности КП приводит к развитию более тяжелого острого гравитационного стресса при возвращении к земной гравитации. По немногочисленным результатам экспериментальных работ с имитацией эффектов микрогравитации, можно сделать предположение о существенных особенностях развития и течения различных заболеваний в условиях КП и в послеполетный период [2]. Воздействие микрогравитации может повышать риск развития сердечно-сосудистой патологии [3] и нарушать механизмы кардиопротекции [4], опубликованы доказательства повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у астронавтов в послеполетный период [5]. В условиях микрогравитации были выявлены различные изменения массы и объема миокарда, снижение метаболических потребностей, величины сердечного выброса, что приводило к изменениям функциональной активности миокарда [6].

**Цель исследования** – изучение влияния моделированной микрогравитации на развитие и особенности течения экспериментального инфаркта миокарда у крыс на протяжении 4 нед наблюдений.

## Методика

Работа выполнена на 154 трехмесячных крысах-самцах Wistar (питомник ФГБНУ «НИИОПП»: система «Меркурий» № RU 1487336), массой  $263 \pm 20$  г. Животные были разделены на 4 группы: Контроль – интактная группа крыс, ( $n=38$ ); АОВ – группа, подвергшаяся двухнедельному антиортостатическому вывешиванию,  $n=40$ ; группа Iso – крысы с изопротеренол-индуцированным инфарктом миокарда ( $n=39$ ); АОВ+Iso, группа с экспериментальным ИМ после двухнедельного антиортостатического вывешивания ( $n=37$ ).

Для моделирования эффектов микрогравитации осуществляли вывешивание животных в антиортостатическом положении (АОВ) под наклоном  $-30^\circ$  в течение 2 нед. Развитие диффузно-очагового ИМ крыс моделировали путем введения агониста  $\beta$ -адренорецепторов изопротеренола («Sigma-Aldrich», China) подкожно в дозе 80 мг/кг по схеме: две инъекции с перерывом в 24 ч. Массу тела крыс измеряли до воздействия и далее еженедельно. За 2 ч до взвешивания крыс лишали корма. ЭКГ крыс (наркоз Золетил-100, 55 мг/кг, в/бр) регистрировали в стандартных отведениях от конечностей на компьютерном электрокардиографе «Полиспектр-8/В» на 1-й, 2-й и 4-й нед эксперимента. Спектральный анализ variability сердечного ритма (BCP) проводили в следующих диапазонах: VLF 0,06-0,2, LF 0,2-0,8, HF 0,8-3,5 [7]. После регистрации ЭКГ осуществляли взятие крови из хвостовой вены. Относительное количество лейкоцитов крови оценивали стандартным методом, по результатам лейкограммы вычисляли индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК). Эвтаназию осуществляли еженедельно путем декапитации части наркотизированных животных с последующим забором крови для проведения лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) [8] на 1-й, 3-й и 4-й нед, для измерения содержания сывороточного кортикостерона (КС), и выделением миокарда для определения его массы. В течение 1-х сут после завершения моделирования часть животных была подвергнута эвтаназии для проведения гистологического исследования ткани миокарда и измерения содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови. Представленные методики подробно описаны ранее [9–11]. Определение активности ЛДГ в сыворотке крови крыс прово-

дили в кинетическом режиме при длине волны 340 нм на спектрофотометре DU-50 (Beckman-Coulter, США).

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

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica. 8.0». Применяли непараметрический анализ множественного сравнения ( $Z^2$ -критерий), позволяющий определить значимые различия по уровню распределения признака между тремя и более группами. Для оценки статистической значимости различий между долями выбора применяли точный критерий Фишера. Основные данные представлены в виде медиан и квартилей (Q25; Q75). Данные по ЛКС представлены в виде средних значений.

### Результаты

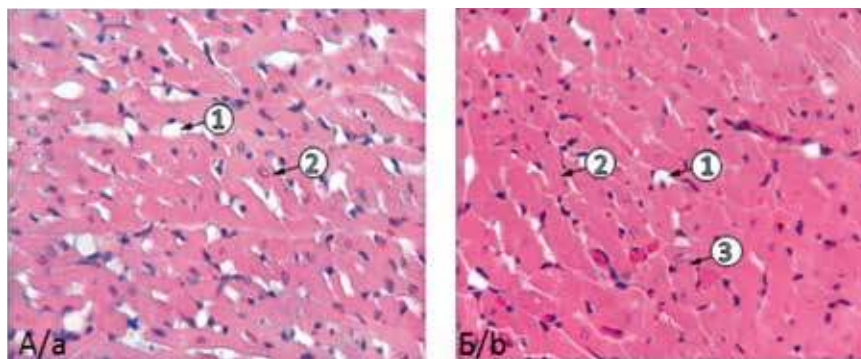
В 1-е сут после завершения моделирования микрогравитации в миокарде крыс (группа АОВ) отмечается неравномерность кровенаполнения, обнаруживаются нерезко выраженные признаки волнообразной деформации мышечных волокон, что возможно является отражением нарушения ритма сердечных сокращений, и несколько увеличивается площадь поперечного сечения кардио-миоцитов (КМЦ) (рис. 1, А, Б; рис. 3, А).

В группах с введением изопротеренола присутствовали специфические диффузно-очаговые изменения. Так, в группе Iso (рис. 2, А, Б) встречались участки клеток с признаками выраженной белковой дистрофии, связанной с нарушением проницаемости сосудистой стенки, и субтотальной умеренно-выраженной гипертрофии, КМЦ в состоянии некробиоза, волнообраз-

ную деформацию мышечных волокон, контрактуры, диффузно расположенные немногочисленные клетки мезенхимального и миелоидного происхождения с преобладанием первых (рис. 3, Б). Эндотелий сосудов иногда имел признаки повреждения в виде набухания клеток. В просвете крупных сосудов наблюдали скопление большого количества эритроцитов в состоянии агрегации, количество капилляров было увеличено.

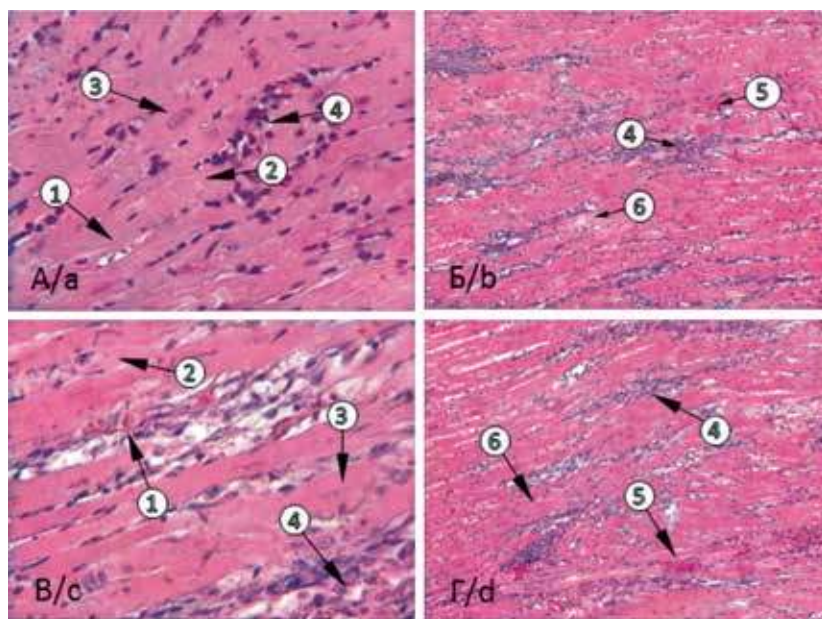
Морфологическая картина миокарда группы АОВ+Iso показала более тяжелую степень повреждения ткани (рис. 2, В, Г), чем в группе Iso. Фиксировали более выраженные дистрофию и гипертрофию клеток, умеренный интерстициальный отек и обширную лейкоцитарную инфильтрацию (рис. 3, Б), локализирующуюся рядом с очагами КМЦ в состоянии дистрофии, некробиоза, фрагментации и диссоциации. Сохранена характерная особенность для групп после АОВ – увеличение площади поперечного сечения КМЦ (рис. 3, А). Капилляры находились в состоянии резкого полнокровия, их число увеличено, наблюдали плазматическое пропитывание стенки артерий. Еще одним доказательством развития ИМ было увеличение одного из маркеров тканевой деструкции – ЛДГ в крови крыс двух групп после введения изопротеренола (рис. 3, В).

Морфологические изменения, зафиксированные через 1 сут после завершения воздействия, были наиболее выражены в группе АОВ+Iso, что указывает на большую уязвимость ткани сердца к катехоламиново-му стрессу после АОВ. В ранее проведенной нами работе [10] было показано, что изопротеренол-индуцированный ИМ после моделирования микрогравитации приводит к более выраженным нарушениям электри-



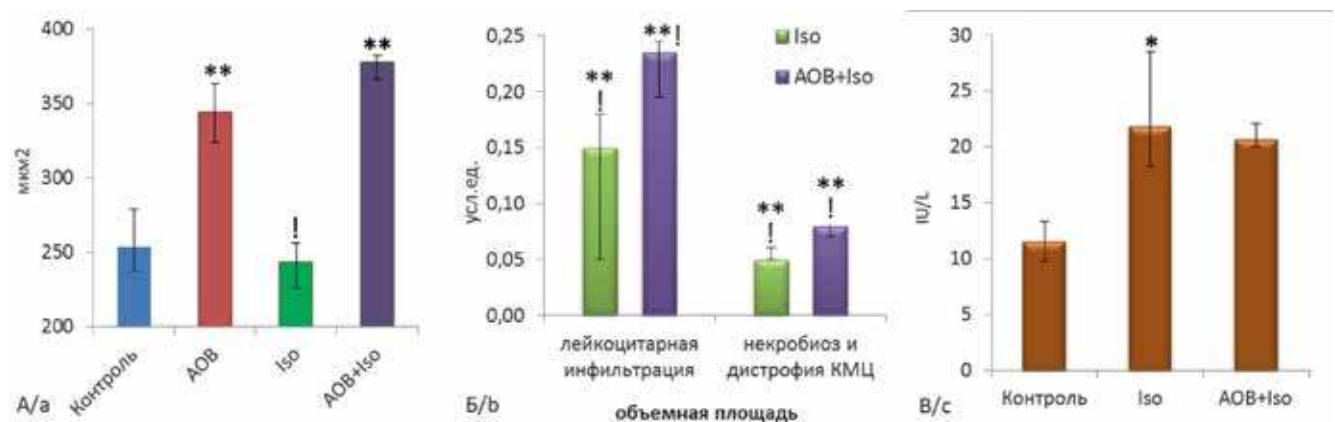
**Рис. 1.** Репрезентативные микрофотографии срезов ткани миокарда. Окраска гематоксилин и эозин,  $\times 400$ . А – группа контроль. Б – группа АОВ. 1 – капилляр, 2 – КМЦ, 3 – большой КМЦ.

**Fig. 1.** Representative photomicrographs of sections of myocardial tissue, stained with hematoxylin and eosin,  $\times 400$ . a – control group. b – HU group. 1 – capillary, 2 – cardiomyocyte, 3 – large CMC.



**Рис. 2.** Репрезентативные микрофотографии срезов ткани миокарда групп с ИМ. Окраска гематоксилин и эозин. А – группа Iso, ×400; Б – группа Iso, ×100; В – группа АОВ+Iso, ×400; Г – группа АОВ+Iso, ×100. 1 – капилляры в состоянии резкого кровенаполнения, 2 – дистрофия КМЦ, 3 – гипертрофия КМЦ, 4 – лейкоцитарная инфильтрация 5 – участок контрактуры, 6 – КМЦ в состоянии некробиоза.

**Fig. 2.** Representative photomicrographs of myocardial tissue sections of groups with MI, stained with hematoxylin and eosin stain. а –Iso group, ×400. б –Iso group, ×100. с – HU+Iso group, ×400. d – HU+Iso group, ×100. 1 – capillaries in a state of sharp blood filling, 2 – CMC dystrophy, 3 – CMC hypertrophy, 4 – leukocytic infiltration, 5 – contracture site, 6 – CMC in a state of necrobiosis.



**Рис. 3.** Изменения морфометрических показателей и ЛДГ на ранних сроках. А – средняя площадь сечения КМЦ. Б – объемные площади лейкоцитарной инфильтрации и поврежденных КМЦ. В – концентрация ЛДГ в сыворотке крови. Количество животных: А-Б: Контроль (n=13), АОВ (n=10), Iso (n=13), АОВ+Iso (n=4); В: Контроль (n=5), Iso (n=4), АОВ+Iso (n=2). \*p<0,05, \*\*p<0,01 – сравнение с группой Контроль; !p<0,01 – сравнение с группой АОВ, Z'-критерий.

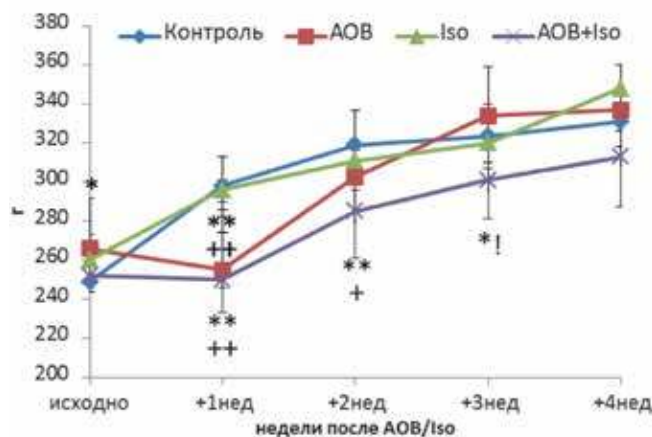
**Fig. 3.** Changes in morphometric parameters and LDH in the early stages. а – CMC’s average cross-sectional area. б – volumetric areas of leukocyte infiltration and damaged CMC. с – LDH concentration in blood serum. Number of animals: А-В: Control (n=13), HU (n=10), Iso (n=13), HU+Iso (n=4); С: Control (n=5), Iso (n=4), HU+Iso (n=2). \*p<0.05, \*\*p<0.01 – comparison with the Control group;

!p<0.01 – comparison with the HU group, Z'-test.

ческой проводимости миокарда на ранних сроках, что подтверждают данные проведенного гистологического исследования.

На рис. 4 представлена динамика изменения массы тела крыс экспериментальных групп в течение 4 нед. После АОВ наблюдали восстановление массы тела





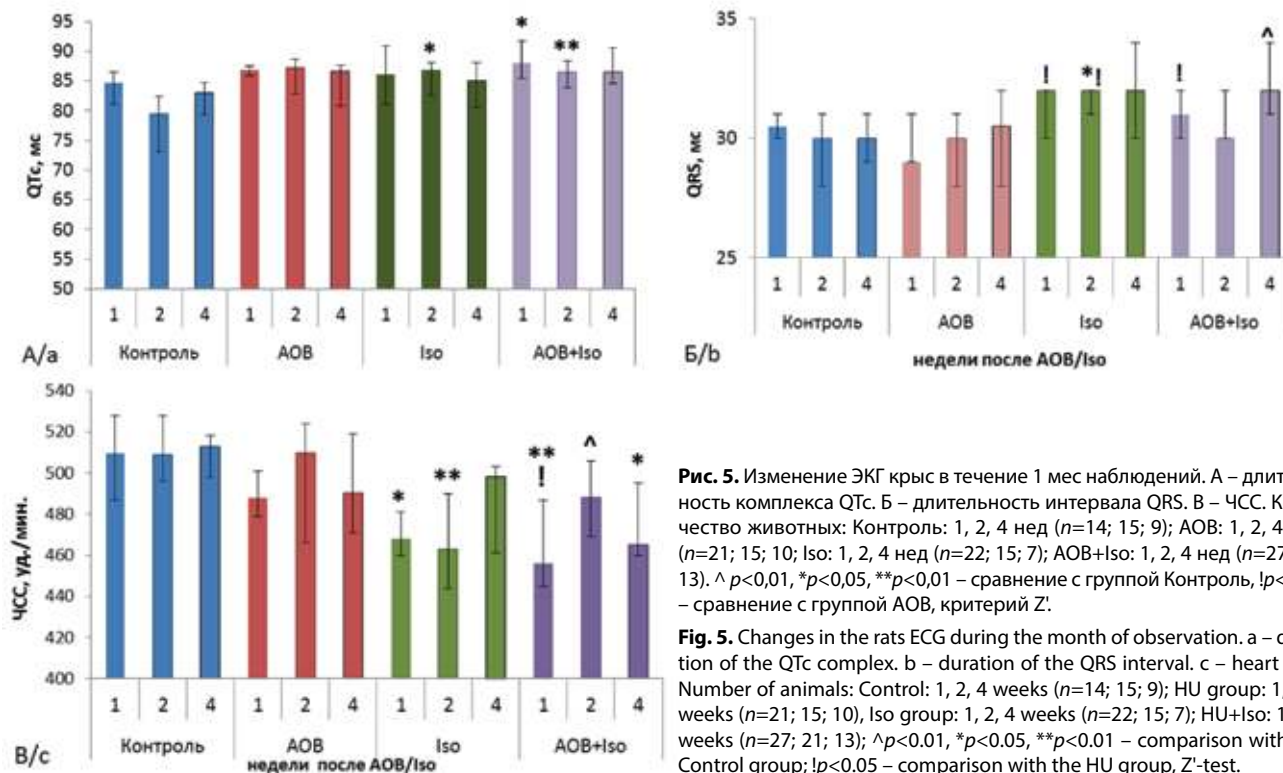
**Рис. 4.** Изменения массы тела крыс (г) в динамике. Количество животных: Контроль: исходно, 1-4 нед (n=29; 27; 21; 14; 17), AOB: исходно, 1-4 нед (n=30; 24; 16; 3; 13), Iso: исходно, 1-4 нед (n=29; 22; 17; 9; 7), AOB+Iso: исходно, 1-4 нед (n=30; 27; 21; 21; 13). \*p<0,05, \*\*p<0,001 – сравнение с группой Контроль; !p<0,05 – сравнение с группой AOB; +p<0,05, ++p<0,001 – сравнение с группой Iso, Z'- критерий.

**Fig. 4.** Changes in rats body weight (g) in dynamics. Number of animals: Control: initial, 1-4 weeks (n=29; 27; 21; 14; 17), HU: initial, 1-4 weeks (n=30; 24; 16; 3; 13), Iso: initial, 1-4 weeks (n=29; 22; 17; 9; 7), HU+Iso: initial, 1-4 weeks (n=30; 27; 21; 21; 13). \*p<0.05, \*\*p<0.001 – comparison with the Control group; !p<0.05 – comparison with the HU group; +p<0.05, ++p<0.001 – comparison with the Iso group, Z'-test.

крыс до контрольных значений к 2-й нед, в группе AOB+Iso – только к 4-й нед. Введение изопротеренола на изменение массы тела животных без AOB значительно не повлияло. Снижение массы фиксируют после КП [12] и при моделировании эффектов микрогравитации как у людей [13], так и у лабораторных животных [14], связывая данное изменение с потерей костной, мышечной, жировой массы, отрицательным водным балансом, изменением метаболизма.

Наиболее показательные результаты, полученные при анализе ЭКГ, представлены на рис. 5. В группах Iso и AOB+Iso наблюдали увеличение продолжительности интервала QTc (рис. 5, А) после введения изопротеренола: в группе Iso через 2 нед, и в течение 2 нед в группе AOB+Iso. Уширение комплекса QRS (рис. 5, Б) регистрировали в группе Iso через 2 нед, в группе AOB+Iso – тенденцию к такому изменению через 1 мес после развития экспериментального ИМ. В обеих группах с изопротеренол-индуцированным ИМ наблюдали снижение ЧСС (рис. 5, В), при этом в группе крыс AOB+Iso на более отдаленных сроках (до 1 мес), чем в группе Iso (2 нед).

В течение 1 мес выявляли аритмии различного генеза и появление отрицательного зубца Q в одном из трех стандартных отведений (табл. 1). Через 2 нед



**Рис. 5.** Изменение ЭКГ крыс в течение 1 мес наблюдений. А – длительность комплекса QTc. Б – длительность интервала QRS. В – ЧСС. Количество животных: Контроль: 1, 2, 4 нед (n=14; 15; 9); AOB: 1, 2, 4 нед (n=21; 15; 10); Iso: 1, 2, 4 нед (n=22; 15; 7); AOB+Iso: 1, 2, 4 нед (n=27; 21; 13). ^ p<0,01, \*p<0,05, \*\*p<0,01 – сравнение с группой Контроль, !p<0,05 – сравнение с группой AOB, критерий Z'.

**Fig. 5.** Changes in the rats ECG during the month of observation. a – duration of the QTc complex. b – duration of the QRS interval. c – heart rate. Number of animals: Control: 1, 2, 4 weeks (n=14; 15; 9); HU group: 1, 2, 4 weeks (n=21; 15; 10), Iso group: 1, 2, 4 weeks (n=22; 15; 7); HU+Iso: 1, 2, 4 weeks (n=27; 21; 13); ^ p<0.01, \*p<0.05, \*\*p<0.01 – comparison with the Control group; !p<0.05 – comparison with the HU group, Z'-test.

было обнаружено статистически значимое увеличение (в %) частоты развития аритмий в группе АОВ. В группах Iso и АОВ+Iso регистрировали увеличение встречаемости аритмий с течением времени, достигавшего к 4-й нед стойкой тенденции, как и в случае возникновения отрицательного зубца Q.

Увеличение длительности интервала QTс и комплекса QRS, выявляющиеся при нарушении распространения возбуждения в желудочках, и возникновение отрицательного зубца Q, отражающего наличие поврежденных участков ткани миокарда [15], характерны для изопротеренол-индуцированного ИМ и могли увеличивать частоту появления аритмий, наблюдаемых нами через месяц. Введение большой дозы неселективного адреномиметика приводило к отрицательному хронотропному эффекту вследствие нарушения электрической проводимости миокарда [16]. Таким образом, мы видим потенцирование эффекта изопротеренола в группе с сочетанным действием АОВ+Iso, с удлинением эффекта по времени, но без увеличения степени нарушений PQRS-комплекса. Масса миокарда крыс опытных групп не имела отличий от контрольных значений.

На данный момент не сложилось однозначного представления о механизмах деятельности автономной нервной системы в ходе КП и после приземления [17]. У экспериментальных животных действие моделированной микрогравитации вызывало тахикардию и дисфункцию барорефлекса [18]. Другие исследователи предположили, что микрогравитация вызывает состояние повышенной активности блуждающего нерва [19]. В наших исследованиях обнаружено повышение высокочастотных колебаний через 1 нед после окончания «вывешивания» в группе АОВ (рис. 6, А)

что может отражать компенсаторное увеличение вклада вагусной составляющей в структуре спектра ВСР. Через 2 нед в группах после АОВ регистрировали повышение уровня мощности волн VLF (рис. 6, А) и снижение относительного уровня активности парасимпатического звена вегетативной регуляции, достигающего статистической значимости в группе АОВ+Iso (рис. 6, Б), что может быть связано с активацией гуморально-метаболических механизмов [13]. Дальнейшие изменения автономной регуляции сердечного ритма крыс, подвергшихся влиянию микрогравитации и катехоламиновой нагрузки, были направлены в сторону повышения симпатической активности, демонстрирующие такую тенденцию в группе АОВ и достигающие уровня статистической значимости в группе АОВ+Iso к 4-й нед наблюдений (рис. 6, А, Б). На добровольцах при семисуточной сухой иммерсии были обнаружены изменения вегетативной регуляции, которые проявлялись в росте активности симпатического звена и снижении функционального резерва регуляторных систем [20]. Во время и после действия микрогравитации наблюдают разнонаправленные изменения вегетативных показателей. Д. Экберг и соавт. [21] считают, что КП активирует длительные симпатические и парасимпатические нейропластические изменения. Хотя изопротеренол и не оказал значимого влияния на показатели спектрального анализа ВСР, именно в группе АОВ+Iso, через месяц наблюдений было обнаружено повышение вклада низкочастотного компонента при одновременном снижении высокочастотного компонента спектра ВСР, приводящем к сдвигу автономного баланса в сторону симпатикотонии (рис. 6, В).

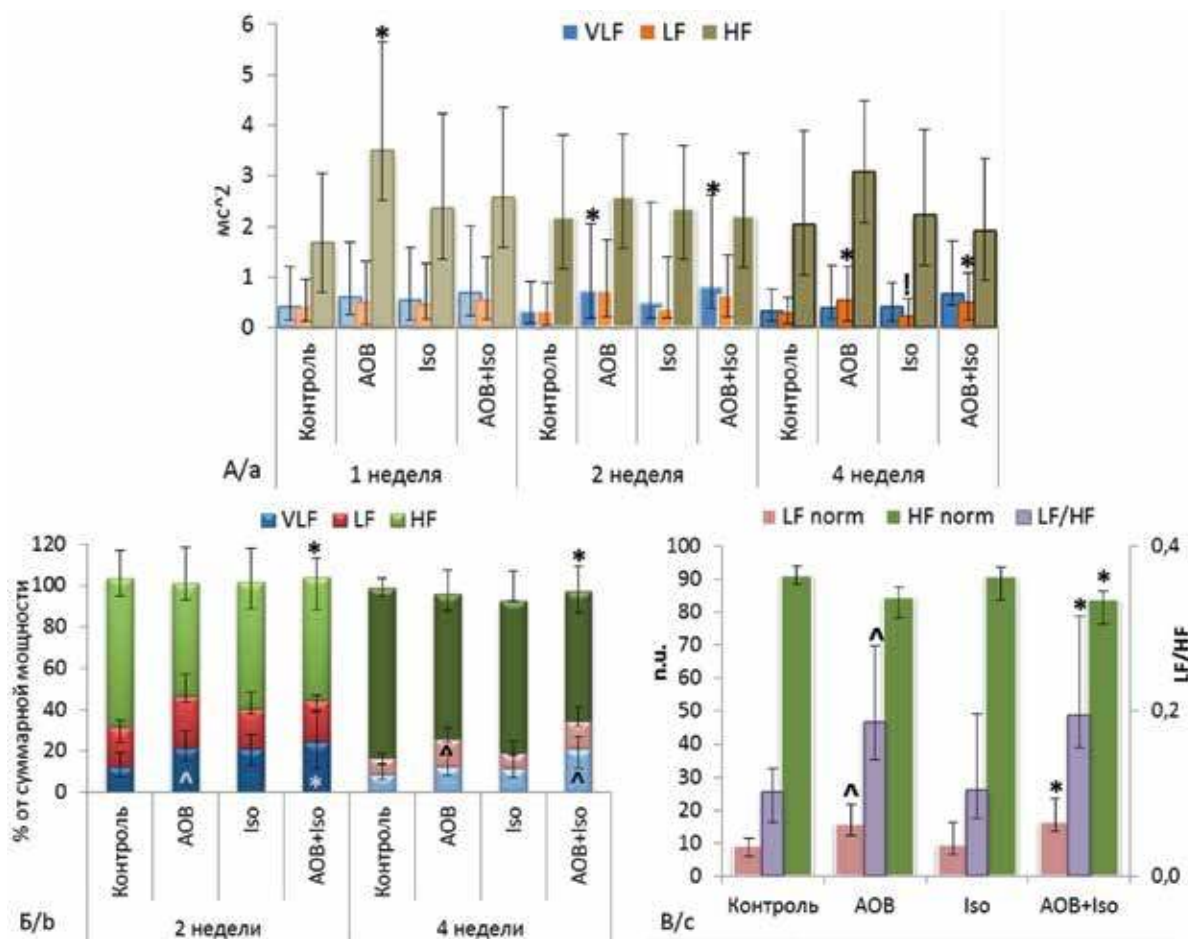
Таблица 1/Table 1

**Частота (в %) развития аритмий и появление отрицательного зубца Q**  
**Frequency (%) of development of arrhythmias and negative Q wave appearance**

Недели weeks	1			2			4		
	АОВ	Iso	АОВ+Iso	АОВ	Iso	АОВ+Iso	АОВ	Iso	АОВ+Iso
Аритмии arrhythmias	10	9	11	36*	13	19	0	29^	23 ^
Q (<-0,02)	0	14	7	0	20	19	0	29^	23 ^

**Примечание.** В группе Контроль аритмии и отрицательный зубец Q не зафиксированы. Количество животных: Контроль 1, 2, 4 нед (n=14; 15; 19); АОВ: 1, 2, 4 нед (n=21; 15; 10); Iso: 1, 2, 4 нед (n=22; 15; 7); АОВ+Iso: 1, 2, 4 нед (n=27; 21; 13); ^p<0,1, \*p<0,05 – сравнение с группой Контроль, F-критерий.

**Note.** Arrhythmias and negative Q wave were not found in the Control group. Number of animals: Control: 1, 2, 4 weeks (n=14; 15; 19); HU: 1, 2, 4 weeks (n=21; 15; 10); Iso: 1, 2, 4 weeks (n=22; 15; 7); HU+Iso: 1, 2, 4 weeks (n=27; 21; 13); ^p<0.1, \*p<0.05 – comparison with the Control group, F-test.



**Рис. 6.** Изменение спектральных показателей вариабельности сердечного ритма. А – абсолютные значения. Б – относительные значения. В – нормализованные единицы и индекс вегетативного баланса через 4 нед. Количество животных: Контроль: 1, 2, 4 нед (n=12; 15; 8); AOB: 1, 2, 4 нед (n=15; 14; 10); Iso: 1, 2, 4 нед (n=21; 15; 5); AOB+Iso: 1, 2, 4 нед (n=25; 19; 12);  $\wedge p < 0,1$ ,  $*p < 0,05$  – сравнение с группой Контроль,  $!p < 0,05$  – сравнение с группой AOB, Z'-критерий.

**Fig. 6.** Changes in the spectral parameters of heart rate variability. a – absolute values. b – relative values. c – normalized units and autonomic balance index after 4 weeks. Animal number: Control: 1, 2, 4 weeks (n=12; 15; 8); HU: 1, 2, 4 weeks (n=15; 14; 10); Iso: 1, 2, 4 weeks (n= 21; 15; 5); HU+Iso: 1, 2, 4 weeks (n=25; 19; 12);  $\wedge p < 0.1$ ,  $*p < 0.05$  – comparison with the Control group,  $!p < 0.05$  – comparison with the HU group, Z'-test.

Действие микрогравитации и ее моделирование могут приводить к изменению иммунологической реактивности организма, о чем свидетельствует увеличение ИСЛК, развитию временной дисрегуляционной патологии крови в сторону активации провоспалительного звена иммунитета [22], при котором наблюдают лимфопению и нейтрофилез [11]. В группах с изопротеренол-индуцированным ИМ наблюдали схожие изменения, которые привели к увеличению ИСЛК (табл. 2), их нивелирование происходило быстрее, чем в группе AOB. Такая нормализация клеточного состава крови, после подъема нейтрофилов крови в течение суток, может быть мнимой. После выхода в кровеносное русло большого количества нейтрофилов происходит миграция иммунных кле-

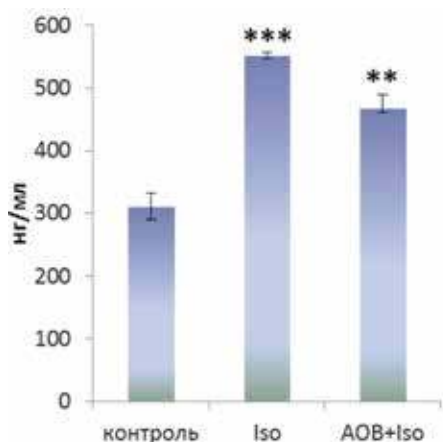
ток в очаг воспаления, к зонам некроза миокарда, с чем и может быть связано снижение количества нейтрофилов в периферической крови. И все же, нормализацию процентного содержания лейкоцитов крови относят к положительной динамике, подразумевающей минимальный риск развития осложнений после ИМ [23].

Стрессогенные факторы, наряду с развитием патологического процесса в организме, активируют синтез КС, основного гормона стресса крыс. В группе AOB наблюдали повышение уровня сывороточного КС на ранних сроках с нормализацией к 2-й нед [10]. Введение изопротеренола приводило к нарастанию уровня гормона в течение 1 мес в опытных группах (рис. 7), что может рассматриваться как неблагоприятный прогно-



стический признак ИМ. Длительное повышение КС увеличивает синтез эндогенных катехоламинов, артериальное давление и частоту развития аритмий, может нарушать микроциркуляцию и репаративные процессы в миокарде, вызывать иммунодепрессию [24].

На ранних сроках, после моделирования экспериментального ИМ, методом ЛКС фиксировали катболическиподобные сдвиги сывороточного гомеостаза, свидетельствующие о наличии воспалительных, дистрофических и некротических процессов.



**Рис. 7.** Уровень кортикостерона в сыворотке крови крыс через 1 мес после ИМ. Группы: контроль (n=12), Iso (n=4), AOB+Iso (n=7); \*\*\*p<0,001, \*\*p<0,01 – сравнение с группой Контроль, Z'-критерий.

**Fig. 7.** The level of corticosterone in the rats blood serum in 1 month after MI. Groups: Control (n=12), Iso (n=4), HU+Iso (n=7); \*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01 – comparison with the Control group, Z'-test.

Моделирование микрогравитации приводило к увеличению процентного вклада в светорассеяние как малых, так и крупных частиц сыворотки крови [10]. В дальнейшем происходило накопление доли более крупных частиц: через 1 нед (**рис. 8, А**) в группе АОВ фиксировали сдвиг субфракционного состава сыворотки крови в сторону нарастания процента частиц радиусом 122-300 нм, в группе Iso – около 165 нм, в группе АОВ+Iso – 67-122 нм. Через 3 нед (**рис. 8, Б**) в данной группе выявили сдвиг вправо с увеличением процентного содержания частиц радиусом 91-165 нм. В группах АОВ и Iso был увеличен процентный вклад частиц в близком диапазоне 67-165 нм. Факторы КП [25], как и моделирование эффектов микрогравитации [22], приводят к аналогичным изменениям уровня определенных плазматических белков крови, как и при развитии некоторых патологий ССС. Через 4 нед гомеостатические сдвиги сыворотки крови были нормализованы и не имели значимых различий между группами. Схожие по направленности гомеостатические сдвиги были зафиксированы при моделировании ИМ путем окклюзии левой коронарной артерии [9]. Антиортостаз и последующий гравитационный стресс влияют на состав белков крови на ранних сроках реадaptации, направленных на активацию системы комплемента, антипротеолиза, прооксидативной системы, системы свертывания крови [22], что и могло привести к изменению субфракционного состава сыворотки крови и образованию супрамолекулярных полимерных комплексов через 1 и 3 нед после АОВ. Преобладание частиц радиусом 80-100 нм

Таблица 2/ Table 2

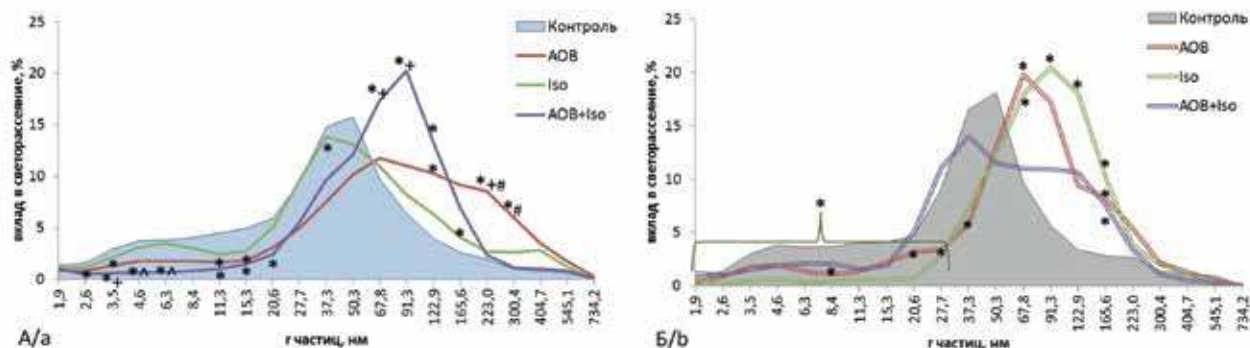
**Изменение лейкоцитарной формулы крови крыс через 1 неделю после ИМ**

**Leukocyte blood count change in 1 week after MI**

Показатели/ Indicators	Контроль	Iso	AOB+Iso
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	77,5 [75;80]	71,5 [60;75]	62,0** [57;67]
Нейтрофилы, % Neutrophils, %	17,5 [16;20,5]	25,3 [22;36,5]	27,5 [20;31]
Моноциты, % Monocytes, %	3,5 [2,5;5,5]	1,0* [0;2]	6,5 [5;8]
Эозинофилы, % Eosinophils, %	1,0 [0,5;2,5]	2,0 [1,5;5]	3,0 [1;3,5]
Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) Blood Leukocyte Shift Index (BSLI)	0,23 [0,22;0,26]	0,40* [0,32;0,67]	0,44^ [0,3;0,47]

**Примечание.** Количество животных: Контроль (n=13), Iso (n=6), AOB+Iso (n=7); ^p<0,1, \*p<0,05, \*\*p<0,01 – сравнение с группой Контроль, критерий Z'. Данные представлены в виде медиан с межквартильным размахом [Q25;Q75].

**Note.** Number of animals: Control (n=13), Iso (n=6), HU+Iso (n=7); ^p<0.1, \*p<0.05, \*\*p<0.01 – comparison with group Control, Z'-test. Data are presented as medians with an interquartile range [Q25;Q75].



**Рис. 8.** Изменения субфракционного состава сыворотки крови крыс. А – через 1 нед. Б – через 3 нед. Количество животных: Контроль: 1, 3 нед ( $n=10; 14$ ); AOB: 1, 3 нед ( $n=11; 6$ ); Iso: 1, 3 нед ( $n=11; 5$ ); AOB+Iso: 1, 3 нед ( $n=9; 8$ ); \*  $p<0,05$  – сравнение с группой Контроль, +  $p<0,05$  – сравнение с группой Iso, #  $p<0,05$  – сравнение с группой AOB+Iso, Z'-критерий.

**Fig. 8.** Subfractional composition of the rats blood serum changes. a – in 1 week. b – in 3 weeks. Number of animals: Control: 1, 3 weeks ( $n=10; 14$ ); HU: 1, 3 weeks ( $n=11; 6$ ); Iso: 1, 3 weeks ( $n=11; 5$ ); HU+Iso: 1, 3 weeks ( $n=9; 8$ ); \*  $p<0.05$  – comparison with the Control group, +  $p<0.05$  – comparison with the Iso group, #  $p<0.05$  – comparison with the HU+Iso group, Z'-test.

может быть следствием выхода в кровь частиц нуклеопротеинов в результате деструкции клеток, появление доли высокомолекулярных фракций (165–200 нм) может быть связано с развитием воспаления, активирующего синтез цитокинов и образование аутоантител [8] или с увеличенным синтезом белков, вызывающих анаболическиподобный сдвиг субфракционного состава сыворотки крови.

### Выводы:

1. Морфологические повреждения миокарда, зафиксированные на ранних сроках, были наиболее выражены в группе с ИМ после антиортостатического вывешивания.

2. Моделирование микрогравитации с последующей катехоламиновой нагрузкой характеризовалось отсроченной нормализацией массы тела.

3. В группах с изопротеренол-индуцированным ИМ наблюдали увеличение продолжительности интервала QTc и снижение ЧСС, с более длительным эффектом в группе после антиортостатического вывешивания.

4. В группе с воздействием микрогравитации и изопротеренола через месяц наблюдений был обнаружен сдвиг автономного баланса в сторону симпатикотонии.

5. Введение изопротеренола крысам двух опытных групп привело к повышению уровня кортикостерона в сыворотке крови в течение 1 мес.

6. Лазерная корреляционная спектроскопия позволила выявить в опытных группах анаболическиподобные сдвиги субфракционного состава сыворотки крови через 1 и 3 недели после воздействия.

### Литература

#### (п.п. 1–7; 14–19; 21 см. References)

- Бажора Ю.И., Носкин Л.А. *Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине: Монография*. Одесса: «Друк», 2002.
- Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Алчинова И.Б., Полякова М.В., Яковенко Е.Н., Арутюнян А.В. и др. Молекулярные корреляты острого инфаркта миокарда в эксперименте и клинике. *Патогенез*. 2018; 16(3): 50–6.
- Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Золотов Н.Н., Баранов М.В., Карганов М.Ю. Ранние эффекты действия моделированной микрогравитации на развитие экспериментального инфаркта миокарда. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; 22(1): 91–103.
- Лебедева М.А., Медведева Ю.С., Баранов М.В., Арутюнян А.В., Золотов Н.Н., Карганов М.Ю. Оценка отсроченных эффектов моделируемых факторов космического полета. *Патогенез*. 2021; 19(1): 37–49.
- Баранов В.М., Катунцев В.П., Баранов М.В., Шпаков А.В., Тарасенков Г.Г. Вызовы космической медицине при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2018; 3: 109–23.
- Томиловская Е.С., Рукавишников И.В., Амирова Л.Е., Шигуева Т.А., Савеко А.А., Китов В.В. и др. 21-суточная «сухая» иммерсия: особенности проведения и основные итоги. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020; 54(4): 5–14.
- Ларина И.М., Баевский Р.М., Пастушкова Л.Х., Новоселова Н.М., Кусто М.-А., Ешманова А.К. и др. Взаимосвязь между изменениями водно-электролитного баланса и реакциями сердечно-сосудистой системы в эксперименте с 7-суточной «сухой» иммерсией. *Физиология человека*. 2011; 37(5): 100–7.
- Ларина И.М., Пастушкова Л.Х., Гончарова А.Г., Васильева Г.Ю., Каширина Д.Н., Колотева М.И. и др. Направленность процессов, связанных с достоверно изменяющимися белками протеома крови, в условиях 21-суточной «сухой» иммерсии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020; 54(4): 93–100.
- Башигов Х.А., Сайфутдинов Р.Г. Лейкоцитоз при инфаркте миокарда. *Казанский медицинский журнал*. 2010; 91(3): 398–400.
- Холматова К.К., Поляруш Н.А., Юрьева М.Ю., Иванова С.Н., Дворяшина И.В. Влияние кортизола на отдаленный прогноз

- пациентов с острым инфарктом миокарда. *Практическая медицина*. 2018; 16(9): 97-101.
- Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Перси Э.Дж., Борчерс К.Х., Бржозовский А.Г., Ларина И.М. Изменение белкового состава плазмы космонавтов после космического полета и его значение для функций эндотелия. *Физиология человека*. 2019; 45(1): 88-96.
- ### References
- Antonutto G., di Prampero P.E. Cardiovascular deconditioning in microgravity: some possible countermeasures. *Eur J Appl Physiol*. 2003; 90: 283-91.
  - Lu Y.M., Jiao B., Lee J., Zhang L., Yu Z.B. Simulated microgravity increases myocardial susceptibility to ischemia reperfusion injury via a deficiency of AMP activated protein kinase. *Can. Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017; 95: 59-71.
  - Herauld S., Fomina G., Alferova I., Kotovskaya A., Poliakov V., Arbeille P. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets). *Eur J Appl Physiol*. 2000; 81: 384-90. <https://doi.org/10.1007/s004210050058>
  - Jiang S., Zhao X.C., Jiao B., Yue Z.J., Yu Z.B. Simulated microgravity hampers Notch signaling in the fight against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Mol Med Rep*. 2018; 17(4): 5150-58.
  - Delp M.D., Charvat J.M., Limoli C.L., Globus R.K., Ghosh P. Apollo lunar astronauts show higher cardiovascular disease mortality: possible deep space radiation effects on the vascular endothelium. *Sci Rep*. 2016; 6:29901. <https://doi.org/10.1038/srep29901>
  - Ling S., Li Y., Zhong G., Zheng Y., Xu Q., Zhao D., et al. Myocardial CKIP-1 overexpression protects from simulated microgravity-induced cardiac remodeling. *Front. Physiol*. 2018; 9: 40. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00040>
  - Wong E.M., Tablin F., Schelegle E.S. Comparison of nonparametric and parametric methods for time-frequency heart rate variability analysis in a rodent model of cardiovascular disease. *PLoS ONE*. 2020; 15(11): e0242147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242147>
  - Bazhora Yu. I., Noski L. A. *Laser correlation spectroscopy in medicine. [Lazernaya korrelyatsionnaya spektroskopiya v meditsine]*. Odessa: Druk, 2002. (in Russian)
  - Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Alchinova I.B., Polyakova M.V., Yakovenko E.N., Arutyunyan A.V., et al. Molecular correlates of acute myocardial infarction in experiments and clinical setting. *Patogenez*. 2018; 16(3): 50-6. (in Russian)
  - Lebedeva M.A., Medvedeva Yu.S., Zolotov N.N., Baranov M.V., Karganov M.Yu. The early effects of simulated microgravity on the development of experimental myocardial infarction. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2020; 22(1): 91-103. (in Russian)
  - 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*. 2021; 19(1): 37-49. (in Russian)
  - Baranov V.M., Katuncev V.P., Baranov M.V., Shpakov A.V., Tarasenkov G.G. Challenges for space medicine in human development of the moon: risks, adaptation, health, workability. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2018; 3: 109-23. (in Russian)
  - Tomilovskaya E.S., Rukavishnikov I.V., Amirova L.E., Shigueva T.A., Saveko A.A., Kitov V.V., et al. 21-day dry immersion: design and primary results. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2020; 54(4): 5-14. (in Russian)
  - Farley A., Gnyubkin V., Vanden-Bossche A., Laroche N., Neefs M., Baatout S., et al. Unloading-induced cortical bone loss is exacerbated by low-dose irradiation during a simulated deep space exploration mission. *Calcif. Tissue Int*. 2020; 107(2): 170-9.
  - Farraj A., Hazari M., Cascio W. The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology. *Toxicol Sci*. 2011; 121(1): 11-30.
  - Krářová E., Mokráň T., Murín J., Stankovičová T. Electrocardiography in two models of isoproterenol-induced left ventricular remodeling. *Physiol Res*. 2008; 57(2): 83-9.
  - Mandsager K.T., Robertson D., Diedrich A. The function of the autonomic nervous system during spaceflight. *Clin Auton Res*. 2015; 25: 141-51.
  - Mueller P.J., Foley C.M., Hasser E.M. Hindlimb unloading alters nitric oxide and autonomic control of resting arterial pressure in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005; 289: 140-47.
  - Aubert A.E., Beckers F., Verheyden B. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity. *Acta Cardiol*. 2005; 60(2): 129-51.
  - Larina I.M., Baeovsky R.M., Pastushkova L.K., Eshmanova A.K., Luchitskaya E.S., Navasiolava N.M., et al. Seven-day dry immersion: interrelationship between the changes in the water-electrolyte balance and cardiovascular responses. *Fizjologiya cheloveka*. 2011; 37(5): 100-7. (in Russian)
  - Eckberg D.L., Diedrich A., Cooke W.H. Respiratory modulation of human autonomic function: long-term neuroplasticity in space. *J. Physiol*. 2016; 594(19): 5629-46.
  - Larina I.M., Pastushkova L.K., Goncharova A.G., Vasilieva G.Yu., Kashirina D.N., Koloteva M.I., et al. Direction of the processes related to the significantly changing proteins in the blood proteome during 21-day dry immersion. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2020; 54(4): 93-100. (in Russian)
  - Batsigov Kh.A., Saifutdinov R.G. Leukocytosis in myocardial infarction. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 91(3): 398-400. (in Russian)
  - Kholmatova K.K., Polyarush N.A., Yuryeva M.Yu., Ivanova S.N., Dvoryashina I.V. Influence of cortisol with long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Prakticheskaya medicina*. 2018; 16(9): 97-101. (in Russian)
  - Kashirina D.N., Pastushkova L.K., Brzhozovsky A.G., Larina I.M., Percy A.J., Borchers C.H. Changes in the plasma protein composition in cosmonauts after space flight and its significance for endothelial functions. *Fizjologiya cheloveka*. 2019; 45(1): 88-96. (in Russian)

#### Сведения об авторах:

**Лебедева Марина Андреевна**, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП; вед. науч. сотр. лаб. космической патофизиологии ФГБУ «ФНКЦ КМ» ФМБА России, e-mail: ma\_lebedeva@mail.ru;

**Медведева Юлия Сергеевна**, канд. биол. наук, науч. сотр., лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП;

**Баранов Михаил Викторович**, канд. мед. наук, директор ФГБУ «ФНКЦ КМ» ФМБА России;

**Золотов Николай Николаевич**, доктор биол. наук, проф., гл. науч. сотр., лаб. психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»;

**Арутюнян Александр Владимирович**, науч. сотр. лаб. медицинской биофизики ФГБУ НИЦ «Курчатовский Институт» - ПИЯФ;

**Карганов Михаил Юрьевич**, доктор биол. наук, проф., зав. лаб. физико-химической и экологической патофизиологии ФГБНУ НИИОПП; зав. отделом экспериментальной биологии и клеточной физиологии ФГБУ «ФНКЦ КМ» ФМБА России.