

УДК 57.042+577.2+571.2

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ 21-СУТОЧНОЙ АНТИОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОКИНЕЗИИ НА УРОВЕНЬ БИОМАРКЕРА “РАСТЯЖЕНИЯ” МИОКАРДА ST2 В КРОВИ

© 2023 г. Л. Х. Пастушкова¹, А. Г. Гончарова¹, Д. Н. Каширина¹ *,
И. Н. Гончаров¹, И. М. Ларина¹

¹ФГБУН ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru

Поступила в редакцию 26.12.2022 г.

После доработки 14.03.2023 г.

Принята к публикации 08.06.2023 г.

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из наиболее известных моделей эффектов невесомости. Продолжают изучать ответы сердечно-сосудистой системы на торако-краниальное перераспределение крови, применительно к изменению объемов камер сердца и структуры сердечной мышцы. Актуальна оценка “растяжения” миокарда, индивидуальной реакции сердечной мышцы на АНОГ и стратификации риска развития сердечной недостаточности по динамике кардиомаркера, независимого от влияния таких факторов как пол, возраст, масса тела, скорость клубочковой фильтрации, анемия и гиповолемия. Целью работы было исследовать влияние факторов 21-суточной АНОГ на уровень биомаркера “растяжения” миокарда ST2. Впервые изучено влияние 21-суточной АНОГ на уровень маркера “растяжения” кардиомиоцитов ST2. Уровень ST2 достоверно снижался к концу АНОГ. Полученные данные имеют практическое значение применительно к проблемам медицинского отбора космонавтов и испытуемых-добровольцев. Фоновые уровни, вариабельность показателей в течение АНОГ и периода восстановления свидетельствуют об отсутствии рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза у данной выборки обследуемых в этом исследовании.

Ключевые слова: 21-суточная АНОГ, кардиомаркер ST2, “растяжение” кардиомиоцита, риск сердечной недостаточности.

DOI: 10.31857/S013116462260104X, **EDN:** YZRINH

Антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) является одной из моделей физиологических эффектов невесомости. В ряде работ описано влияние длительности АНОГ на системную гемодинамику [1, 2]. Показано, что снижение ударного объема и массы левого желудочка (ЛЖ) в условиях реальной и моделируемой невесомости проявлялись быстро и зависели от объема циркулирующей плазмы. Через 3 дня реабилитации объемы левого предсердия (ЛП) и ЛЖ не отличались от значений, регистрируемых в фоновом периоде до АНОГ. Однако масса ЛЖ не восстанавливалась при нормализации объема плазмы и оставалась на $12 \pm 4\%$ ниже значений до АНОГ. Уменьшенный выброс ЛП и ЛЖ отражает снижение работы сердца и приводит к сердечной атрофии во время длительной разгрузки ЛЖ. Хотя объем ЛВ и ЛЖ быстро восстанавливались после АНОГ, сопутствующей нормализации массы ЛЖ не происходило. Таким образом, снижение массы ЛЖ в ответ на длительную симулированную невесомость

является не эффектом обезвоживания тканей, а, скорее, истинной атрофией мышц ЛЖ, которая сохраняется и после окончания воздействия [3].

Также связь снижения ударного объема (УО) со специфической адаптацией сердца к АНОГ или только с острой гиповолемией изучалась М.А. Perhonen *et al.* [4]. И АНОГ, и экспериментальная гиповолемия приводили к одинаковому снижению объема плазмы. Однако исходный конечно-диастолический объем ЛЖ снижался на $20+/-4\%$ после АНОГ и на $7+/-2\%$ после гиповолемии. Можно полагать, что длительная АНОГ приводит к ремоделированию желудочков, чего не наблюдается при эквивалентной степени острой гиповолемии. Это ремоделирование приводит к большему снижению УО во время ортостатического стресса после постельного режима, чем гиповолемия как таковая, что потенциально способствует ортостатической непереносимости [4].

Увеличение частоты сердечных сокращений со снижением пульсового давления и УО, указы-

вающее на атрофию сердца во время АНОГ, было описано ранее [5, 6]. Актуальность проводимых нами экспериментальных исследований подтверждают результаты обследования астронавтов, которые показывают увеличение показателей жесткости сосудов и атрофию мышцы сердца [7, 8]. Однако 60-дневная АНОГ, вызывая ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы и сдвиги жидкости в краниальном направлении по типу невесомости, не усугубляла жесткость сосудов [9]. По-видимому, у каждого обследуемого имеется индивидуальный адаптационный резерв. Поэтому некоторые исследования показывают, что длительный постельный режим приводит к устойчивому уменьшению массы ЛЖ, вызывая при этом резкое снижение объема ЛЖ [3], но данные других исследователей свидетельствуют, что потери массы желудочка не происходит [10].

Немногочисленные протеомные исследования при АНОГ в основном были направлены на изучение изменений экспрессии белков и анализ основных сигнальных путей, измененных под влиянием комплекса экстремальных факторов [11, 12]. В настоящей работе мы оценивали “растяжение” миокарда, индивидуальную реакцию сердечной мышцы на АНОГ и риск развития сердечной недостаточности по динамике кардиомаркера ST2 в крови. Важно отметить, что ST2 в плазме крови — это растворимая форма рецептора к ИЛ-33, которая в отличие от мембранной формы ограничивает влияние ИЛ-33 на миокард и тем самым способствует его патологическому ремоделированию [13]. Наш выбор был обусловлен отсутствием влияния на уровень маркера таких факторов, как пол, возраст, масса тела, состояние почек, анемия и гиповолемия.

Таким образом, целью настоящей работы было исследование влияния факторов 21-суточной АНОГ на уровень биомаркера “растяжения” миокарда ST2.

МЕТОДИКА

В исследовании АНОГ-2021 г. принимали участие 6 здоровых практически здоровых испытуемых (мужчин) в возрасте 30 ± 4 года. Все участники испытаний прошли углубленное медицинское обследование, были признаны практически здоровыми и допущены к участию в испытаниях Врачебно-экспертной комиссией ГНЦ РФ — ИМБП РАН (г. Москва). Испытания проводили в соответствии с циклограммой: фоновые данные за 5 суток до начала воздействия, во время АНОГ на 2-е и 21-е сутки “внутри эксперимента”, после окончания воздействия на +1, +7 сутки.

Образцы венозной крови отбирали в пробирки *SARSTEDT-Monovette®*, содержащие EDTA. Плазму отделяли центрифугированием и ее аликвоты

замораживали при температуре -80°C . Оценку уровня ST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (*ELISA*) с использованием коммерческого набора *Aspect-Plus (Critical Diagnostics, США)* с аналитической чувствительностью 12.5 нг/мл. Результаты измерения выражали в нг/мл.

Статистический анализ проводили в программе *Statistica 12* с использованием непараметрического аналога дисперсионного анализа с повторными измерениями — критерия Фридмана (*Friedman ANOVA, p-value < 0.05*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Тест на определение ST2 в крови добровольцев на разных сроках 21-суточной АНОГ проведен для решения двух задач. Первой — фундаментальной: найдет ли отражение изменение объема камер сердца, уменьшение объема плазмы и снижение массы миокарда ЛЖ, наблюдаемое в АНОГ по литературным данным, в протеомной регуляции “растяжения” миокарда. Также была попытка установить характер динамики кардиомаркера в крови. Вторая — прикладная задача — заключалась в использовании уровня “фоновых значений” и изменения уровня ST2 для прогнозирования адаптационных резервов сердечной мышцы конкретного индивидуума, применительно к проблемам медицинского отбора космонавтов и испытателей-добровольцев, а также стратификации рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза.

Известно, что средняя нормальная концентрация ST2 в крови человека составляет 18 ± 5 нг/мл, а концентрации свыше 35 нг/мл свидетельствуют о повышении рисков сердечной недостаточности, кардиофиброза, показаний к госпитализации и вероятности неблагоприятного исхода.

Во всех образцах плазмы 6 испытуемых-добровольцев, участвовавших в АНОГ, был определен уровень ST2 в фоне перед началом эксперимента, на 2-е, 21-е сутки АНОГ и +1-е и +7-е сутки восстановительного периода (рис. 1 и 2).

С помощью дисперсионного анализа было выявлено достоверное снижение данного показателя на 21-е сутки АНОГ у четверых обследуемых (рис. 1). При этом уже на 2-е сутки АНОГ прослеживалась тенденция к его снижению, что отражалось уменьшением “растяжения” миокарда в связи с изменением положения тела в АНОГ -6° . После завершения эксперимента на первые сутки отмечено восстановление содержания ST2 в крови, близкое к фоновому уровню.

Взаимосвязь между потенциально стабилизирующим конечно-диастолическим объемом ЛЖ и повышенным конечно-систолическим объе-

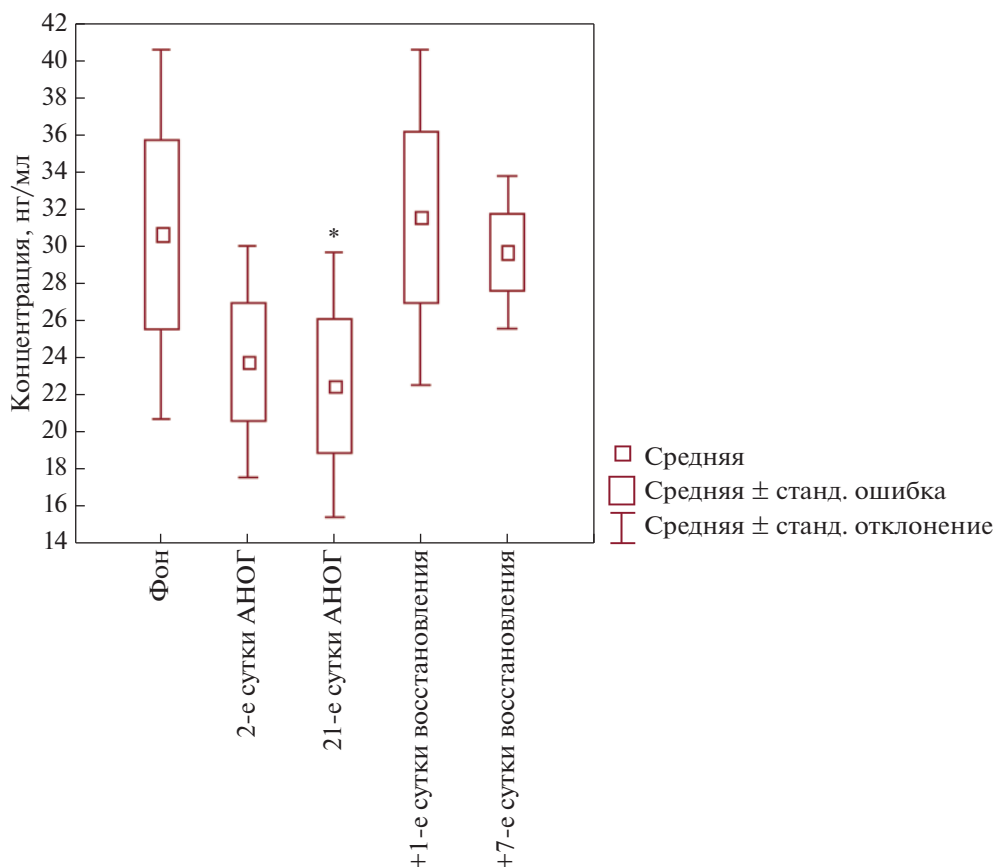


Рис. 1. Среднегрупповые показатели концентрации белка ST2 до, во время и после антиортостатической гипокинезии (АНОГ).

Звездочкой отмечено достоверное различие по сравнению с фоном.

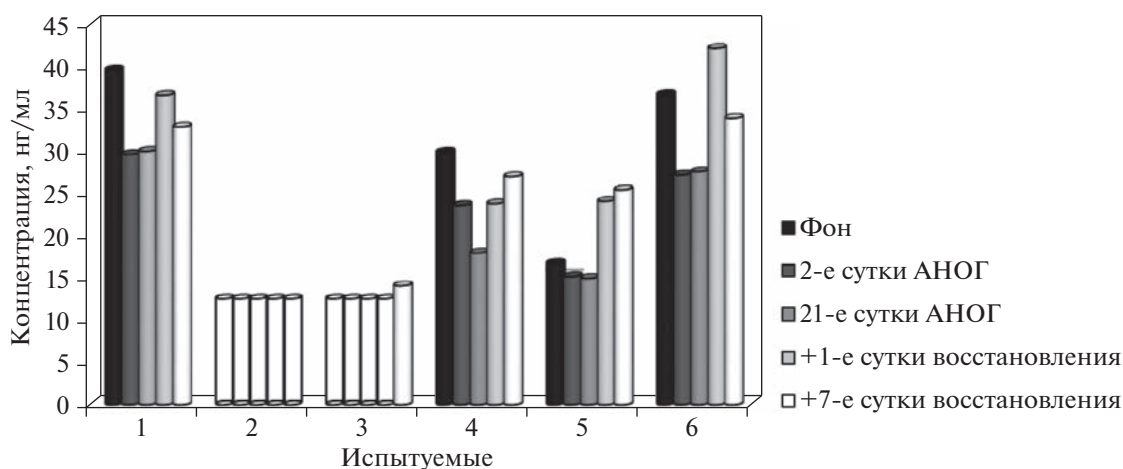


Рис. 2. Индивидуальные уровни белка ST2.

мом ЛЖ в сочетании с пониженными разгрузочными условиями постельного режима, может быть основным фактором, способствующим снижению массы ЛЖ и уменьшением “растяжения” кардиомиоцитов, что проявляется уменьшением

ST2 на 2-е сутки АНОГ, с продолжающимся достоверным снижением уровня этого кардиомаркера к 21-м суткам.

Как показал анализ доступной нам литературы, конечно-диастолический объем ЛЖ и конеч-

но-систолический объем начинают быстро восстанавливаться после невесомости и АНОГ [3]. Эти гемодинамические факторы отражаются в повышении уровня ST2 до фоновых значений на первые сутки восстановительного периода. Отсутствие достоверных различий уровня ST2 до АНОГ и на первые сутки периода реабилитации свидетельствует о восстановлении гемодинамических объемных параметров сердца в анатомических индивидуальных границах сразу после окончания воздействия. Также этот факт отражает, что длительность 21-суточной АНОГ и сопутствующая ей структурная перестройка сердечной мышцы не вызвала патологического “перерастяжения” кардиомиоцитов под воздействием гравитационного перераспределения крови и увеличения объема плазмы в первые сутки после окончания воздействия. То есть риск развития сердечной недостаточности и, в отдаленных сроках — кардиофиброза, отсутствует.

Следует отметить, что важным ограничением настоящего исследования является относительно небольшое число участников. Кроме того, мы не имели никакого влияния на общий дизайн исследования. Другим потенциальным ограничением исследования является то, что мы не оценивали результаты ультразвукового исследования (УЗИ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, которые считаются неинвазивным золотым стандартом, а ориентировались на большой объем аналогичных исследований в АНОГ различной продолжительности по литературным данным.

Несмотря на эти ограничения, можно отметить, что 21-суточная АНОГ, не вызывает отрицательных клинически значимых изменений биомаркера “растяжения” миокарда на протяжении воздействия.

Хотя выборка наблюдений мала — она соответствует минимальному числу наблюдений в сложных экспериментальных моделях. При воздействии комплекса экстремальных факторов на организм здорового человека даже динамика показателей у одного обследуемого (испытателя, космонавта, др.) является очень важной и позволяет как оценивать индивидуальные реакции, так и планировать будущие направления исследований. Поэтому рационально отметить индивидуальную вариабельность ST2. У двух испытуемых, у которых уровень кардиомаркера был и оставался на низком уровне на протяжении всего исследования (рис. 2), можно предполагать исходно повышенный адаптационный резерв сердечной мышцы. У других динамика маркера отражает уменьшение “растяжения” миокарда в остром периоде (2-е сутки воздействия), сохраняющееся до 21-х суток АНОГ. Изменение концентрации ST2 в периоде восстановления на 1-е сутки после окончания эксперимента отражает индивидуальную реакцию

сердца на увеличение кровенаполнения в острый период восстановления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые изучено влияние 21-суточной АНОГ на уровень маркера “растяжения” кардиомиоцитов ST2. Уровень ST2 достоверно снижается к 21-м суткам АНОГ. Динамика уровня ST2 в АНОГ совпадает с данными о сроках изменения объема камер сердца, уменьшением объема плазмы и снижением массы миокарда ЛЖ других исследователей. Фоновые уровни, вариабельность показателей в течение АНОГ и периода восстановления свидетельствуют об отсутствии рисков развития сердечной недостаточности и кардиофиброза у данной выборки испытуемых в настоящем исследовании. Полученные в данной работе результаты важны для экстраполяции на условия реальных космических полетов.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Исследование выполнено за счет РНФ (грант № 22-74-00069), <https://rscf.ru/project/22-74-00069/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lobachik V.I., Abrosimov S.V., Zhidkov V.V., Endeka D.K. Hemodynamic effects of microgravity and their ground-based simulations // Acta Astronaut. 1991. V. 23. P. 35.
2. Ларина И.М., Суханов Ю.В., Лакота Н.Г. Механизмы ранних реакций водно-электролитного обмена у человека в различных наземных моделях эффектов микрогравитации // Авиакосм. и экол. мед. 1999. Т. 33. № 4. С. 17.
Larina I.M., Sukhanov Yu.V., Lakota N.G. [Mechanisms of early reactions of water-electrolyte metabolism in man in various ground-based models of the microgravity effects] // Aviakosm. Ekolog. Med. 1999. V. 33. № 4. P. 17.
3. Westby C.M., Martin D.S., Lee S.M. et al. Left ventricular remodeling during and after 60 days of sedentary

- head-down bed rest // *J. Appl. Physiol.* 2016. V. 120. № 8. P. 956.
4. *Perhonen M.A., Zuckerman J.H., Levine B.D.* Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: "cardiovascular deconditioning" or hypovolemia? // *Circulation.* 2001. V. 103. № 14. P. 1851.
 5. *Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D. et al.* Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight // *J. Appl. Physiol.* 2001. V. 91. № 2. P. 645.
 6. *Palombo C., Morizzo C., Baluci M. et al.* Large artery remodeling and dynamics following simulated microgravity by prolonged head-down tilt bed rest in humans // *Biomed. Res. Int.* 2015. V. 2015. P. 342565.
 7. *Khine H.W., Steding-Ehrenborg K., Hastings J.L. et al.* Effects of prolonged spaceflight on atrial size, atrial electrophysiology, and risk of atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2018. V. 11. № 5. P. e005959.
 8. *Hughson R.L., Robertson A.D., Arbeille P. et al.* Increased postflight carotid artery stiffness and in-flight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. V. 310. № 5. P. H628.
 9. *Möstl S., Orter S., Hoffmann F. et al.* Limited effect of 60-days strict head down tilt bed rest on vascular aging // *Front. Physiol.* 2021. V. 12. P. 685473.
 10. *Hoffmann F., Rabineau J., Mehrkens D. et al.* Cardiac adaptations to 60 day head-down-tilt bed rest deconditioning. Findings from the AGBRESA study // *ESC Heart Fail.* 2021. V. 8. № 1. P. 729.
 11. *Каширина Д.Н., Пастушкова Л.Х., Бржозовский А.Г. и др.* Исследование белкового профиля плазмы в сопоставлении с биохимическими параметрами крови добровольцев в 21-суточной антиортостатической гипокинезии // *Физиология человека.* 2020. Т. 46. № 4. С. 88.
Kashirina D.N., Pastushkova L.Kh., Brzhozovskiy A.G. et al. Research of the plasma protein profile in comparison with the biochemical parameters of blood of volunteers in a 21-day head down bed rest // *Human Physiology.* 2020. V. 46. № 4. P. 423.
 12. *Kashirina D., Pastushkova L., Custaud M.A. et al.* Effect of 21-day head down bed rest on urine proteins related to endothelium: correlations with changes in carbohydrate metabolism // *Acta Astronautica.* 2017. V. 137. P. 122.
 13. *Скворцов А.А., Нарусов О.Ю., Муksiнова М.Д.* sST2 – биомаркер для оценки прогноза и мониторингирования больных декомпенсированной сердечной недостаточностью // *Кардиология.* 2019. Т. 59. № 11с. С. 18.
Skvortsov A.A., Narusov O.Yu., Muksinova M.D. [Soluble ST2 – biomarker for prognosis and monitoring in decompensated heart failure] // *Kardiologiya.* 2019. V. 59. № 11с. P. 18.

Influence of Factors of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Level of Myocardial Extensibility Biomarker ST2 in the Blood

L. Kh. Pastushkova^a, A. G. Goncharova^a, D. N. Kashirina^a, *, I. N. Goncharov^a, I. M. Larina^a

^a*Institute of Biomedical Problems of the RAS, Moscow, Russia*

^{*}*E-mail: daryakudryavtseva@mail.ru*

Head-down bed rest (HDBR) is one of the best known models of the effects of weightlessness. The responses of the cardiovascular system to thoracocranial blood redistribution continue to be studied in relation to changes in the volumes of the heart chambers and the structure of the heart muscle. The assessment of myocardial stretch, individual response of the heart muscle to HDBR and stratification of the risk of developing heart failure according to the dynamics of a cardiomarker, independent of the influence of such factors as gender, age, body weight, glomerular filtration rate, anemia and hypovolemia, is relevant. The aim of the work was to investigate the influence of factors of 21-day HDBR on the level of the ST2 myocardial stretch biomarker. The effect of 21-day HDBR on the level of ST2 cardiomyocyte stretch marker was studied for the first time. The level of ST2 significantly decreased by the end of HDBR. The data obtained are of practical importance in relation to the problems of medical selection of cosmonauts and test volunteers. Background levels, variability of indicators during HDBR and the recovery period indicate the absence of risks for the development of heart failure and cardiofibrosis in this sample of subjects in this study.

Keywords: 21-day HDBR, ST2 cardiomarker, cardiomyocyte stretch, risk of heart failure.