

УДК 57.042, 577.2, 571.2

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВРАЩЕНИЙ НА ЦЕНТРИФУГЕ КОРОТКОГО РАДИУСА НА МАРКЕРЫ РИСКОВ ПЕРЕРАСТЯЖЕНИЯ МИОКАРДА

А.Г. Гончарова, Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина, М.И. Колотева,
И.Н. Гончаров, К.С. Киреев, Т.М. Глебова, И.М. Ларина

Докт. мед. наук А.Г. Гончарова; докт. биол. наук Л.Х. Пастушкова;
канд. биол. наук Д.Н. Каширина; канд. мед. наук М.И. Колотева;
И.Н. Гончаров; Т.М. Глебова; докт. мед. наук И.М. Ларина
(ГНИЦ РФ – ИМБП РАН)
Канд. мед. наук К.С. Киреев (ФГБУ «НИИ ЦПК имени Ю.А. Гагарина»)

Целью работы являлось изучение влияния различных режимов вращений на центрифуге короткого радиуса (ЦКР) на уровень протеомных маркеров перерастяжения миокарда – ST2 и NT-proBNP. Проверена гипотеза об адаптации миокарда к повторным вращениям на ЦКР и способности восстановления первоначальной формы миокарда без риска развития кардиофиброза. В пробах плазмы здоровых испытуемых – участников наземных модельных исследований – выявлена индивидуальная вариабельность как базального уровня ST2 и NT-proBNP, так и степени его стимуляции вращениями на ЦКР, при этом пятикратное вращение на ЦКР не вызывает кумулятивных эффектов перерастяжения миокарда как полого эластичного органа, смещаемого по вектору гравитационных воздействий. Определение ST2 и NT-proBNP важно для выявления лиц с индивидуальным высоким или, напротив, низким адаптационным потенциалом к воздействию перегрузок, а также для разработки индивидуальных режимов вращения ЦКР для обеспечения безопасности проводимых исследований.

Ключевые слова: ST2, NT-proBNP, практически здоровые испытуемые, центрифуга короткого радиуса, безопасность

Evaluation of the Impact of Tests on a Short-Radius Centrifuge on the Markers of Risk of Myocardial Overdistension. A.G. Goncharova, L.Kh. Pastushkova, D.N. Kashirina, M.I. Koloteva, I.N. Goncharov, K.S. Kireev, T.M. Glebova, I.M. Larina

The aim of the work was studying the impact of different rotation modes on a short-radius centrifuge (SRC) on the level of ST2 and NT-proBNP, which are the proteomic markers of myocardial overdistension. The hypothesis for myocardial adaptation to repeated rotations on a SRC and the ability to restore the original shape of the myocardium without the risk of developing cardiac fibrosis was tested. In plasma samples of healthy subjects participating in ground-based model studies, individual variability was revealed in both the basal level of ST2 and NT-proBNP and the degree of its stimulation by rotations on the SRC. At the same time, five-fold rotation on the SRC does not cause cumulative effects of

myocardial overdistension as a hollow elastic organ displaced along the vector of gravitational effects. At the same time, five-fold rotation on the SRC does not cause cumulative effects of overstretching of the myocardium as a hollow elastic organ, which moves along the vector of gravitational effects. Determination of ST2 and NT-proBNP is important for identifying persons with individual high or, conversely, low adaptive potential to the overload impact, as well as for developing individual centrifuge rotation modes to ensure the safety of the studies.

Keywords: ST2, NT-proBNP, apparently healthy subjects, short-radius centrifuge, safety

Белки крови – стимулирующий фактор роста 2 (ST2) и мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) – являются общепризнанными маркерами перерастяжения миокарда и риска развития кардиофиброза [1]. Нашей рабочей группой проведен ряд работ по исследованию влияния моделируемых факторов космического полета (антиортостатической гипокинезии (АНОГ), перегрузок на ЦКР и центрифуге длинного радиуса) и реальных космических полетов (первые сутки после приземления) на уровни ST2 и NT-proBNP.

Так, в условиях АНОГ -6° в течение 21 суток выявлено снижение уровня ST2 на 10-е и 21-е сутки исследования относительно исходных значений (фон; пятые сутки до АНОГ), что свидетельствует об уменьшении нагрузки на миокард и о снижении растяжимости кардиомиоцитов. Уровень NT-proBNP вырос на вторые сутки, снизился на 10-е и 21-е сутки АНОГ относительно фоновых показателей уровня и вернулся к исходным значениям после восстановительного периода (пятые сутки после АНОГ). Выявленные изменения уровня NT-proBNP отражали соответствующее срокам АНОГ увеличение объема циркулирующей крови и роли гравитационной составляющей в увеличении функциональной нагрузки на миокард [2, 3].

В исследованиях образцов венозной крови девяти космонавтов до и после длительных космических полетов (КП) на МКС в результате дисперсионного анализа уровней белка ST2 у всех космонавтов выявлено достоверное повышение его концентрации на первые сутки после КП. На седьмые сутки восстановительного периода содержание белка ST2 снижалось, приближаясь к фоновому значению. Полученные результаты свидетельствуют о транзиторном перерастяжении миокарда при приземлении и возрастании риска кардиофиброза в отдаленные сроки после КП [4].

Во время сквозного моделирования этапов КП на центрифуге длинного радиуса ЦФ-18 [5] реакция сердечно-сосудистой системы испытуемых была адекватной предъявляемым нагрузкам. Уровень кардиомаркеров ST2 и NT-proBNP в венозной крови достоверно не увеличивался после вращения на ЦФ-18. В данной работе не выявлено значимых изменений, свидетельствующих о биохимических признаках патологического перерастяжения или повреждения миокарда при вращениях на ЦФ-18. Оценка индивидуального уровня ST2 до воздействия и в динамике может использоваться для

вероятностного прогноза индивидуальной чувствительности и адаптационных резервов сердца к неблагоприятным факторам КП [6].

При оценке уровня ST2 после однократного воздействия ЦКР с участием 6 практически здоровых испытуемых установлено, что однократное вращение не вызвало достоверного увеличения уровня ST2. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии патологического перерастяжения миокарда при данном режиме ЦКР. Относительное уменьшение уровня ST2 могло косвенно свидетельствовать о возможности использования однократного воздействия ЦКР в данном режиме для профилактики изменений, индуцированных микрогравитацией [7].

Обсуждалось, что многократное вращение (пять раз) вызывает кумулятивные эффекты перерастяжения миокарда как полового эластичного органа, смещающегося по вектору гравитационных воздействий [8]. Учитывая эти данные, авторами было принято решение о дополнении плана исследований маркером перерастяжения миокарда у здоровых лиц NT-proBNP. NT-proBNP и ST2, как известно, характеризуют сходные процессы патологического перерастяжения миокарда и риска развития кардиофиброза [1, 9, 10]. Известно, что при повышенной нагрузке на сердце любого генеза концентрация NT-proBNP в крови увеличивается. Физиологическое действие данного сердечного маркера заключается в расширении сосудов, ингибировании выработки ренина и альдостерона, снижении нагрузки на миокард и улучшении коллатерального коронарного кровотока [9]. Однако уровень NT-proBNP более зависим от комплекса других факторов (объема циркулирующей крови, изменения гемодинамики почек и др.). ST2 экспрессируется кардиомиоцитами в ответ на повреждение (перерастяжение). В отличие от других кардио-маркеров, уровни ST2 быстро изменяются в ответ на состояние миокарда. Источником повышенной продукции ST2 являются кардиомиоциты, фибробласты сердца и отчасти экстракардиальные ткани (легкие, сосудистый эндотелий) [10].

Таким образом, продолжение наших исследований направлено на выявление лиц с индивидуально высоким или, напротив, низким адаптационным потенциалом к воздействию перегрузок, а также объективизацию характеристик биомеханической нагрузки на кардиомиоциты при воздействии многократных вращений на ЦКР.

Материалы и методы

Программы исследований были одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Все участники испытаний прошли углубленное медицинское обследование, признаны практически здоровыми и допущены к участию в испытаниях врачебно-экспертной комиссией ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие. Исследования проводились с участием шести практически здоровых мужчин в возрасте 27–47 лет. С каждым испытуемым проведено пять вращений.

Всего в серии проведено 30 испытаний на ЦКР. В перерывах между вращениями испытуемые вели обычный образ жизни.

Действующими факторами в исследованиях являлись перегрузки в направлении «голова – ноги» (+Gz). Использовались интервальные перегрузки при гравитационном градиенте (ΔG) = 74,5 % (голова испытуемого находилась на расстоянии 60 см от оси вращения), при этом величина перегрузок составляла 0,58 G на уровне сердца (на «площадке» – 1,27 G – на уровне стоп) и 0,95 G – на уровне сердца (на «площадке» – 2,06 G на уровне стоп). Гравитационный градиент – это перепад величины перегрузки +Gz по продольной оси тела во время вращения на ЦКР, когда величина перегрузок на уровне головы минимальна или даже близка к нулю, а на уровне стоп достигает заданной величины. Длительность каждой из «площадок» – 5 мин. Цикл повторялся несколько раз; общее время вращения составило 45 мин (рис. 1). Перерыв между вращениями на ЦКР – двое суток.

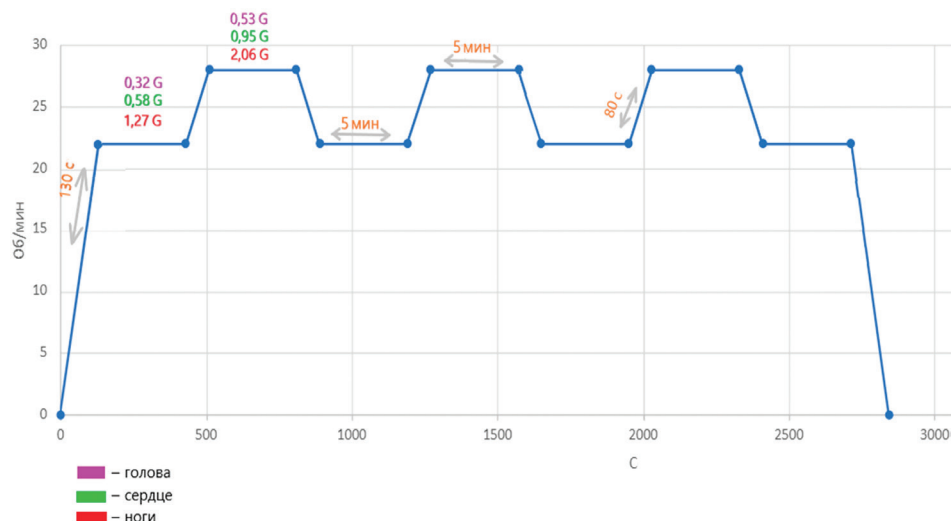


Рис. 1. Профиль перегрузок на ЦКР во время вращений

Образцы крови отбирали из вены в локтевой ямке до начала вращения и по окончании вращения в пробирки SARSTEDT-Monovette®, содержащие EDTA. Плазму отделяли центрифугированием, и аликвоты замораживали при температуре -80°C . Оценку уровня ST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay (США). Результаты измерения выражали в нг/мл. Концентрацию NT-proBNP определяли на анализаторе Fineware FIA FS-113 (Guangzhou Wondfo Biotech). Результаты измерения выражали в пг/мл. Статистический анализ проводили в программе Statistica 12 с использованием дисперсионного анализа ($p\text{-value} < 0.05$).

Результаты и обсуждение

В опубликованных нами ранее работах установлено повышение уровня ST2 у космонавтов после завершения космических полетов [4], индивидуальная вариабельность ST2 после вращения на ЦКР [7] и отсутствие изменений кардиомаркеров при сквозном моделировании этапов КП на ЦФ-18 [6].

Как следует из рис. 2, уровень NT-proBNP снижался по сравнению с фоновыми данными после 1-го и 5-го вращений.

Отсутствие достоверных изменений уровня NT-proBNP при тенденции к его уменьшению после 1-го и 5-го вращений свидетельствует об отсутствии клинически значимого влияния перераспределения жидкости как предиктора сердечной недостаточности.

На рис. 3 представлена вариабельность индивидуальных уровней NT-proBNP после 1-го и 5-го вращений. Отмечается высокая вариабельность данного показателя, что, возможно, связано с индивидуальной чувствительностью к перераспределению крови при перегрузках.

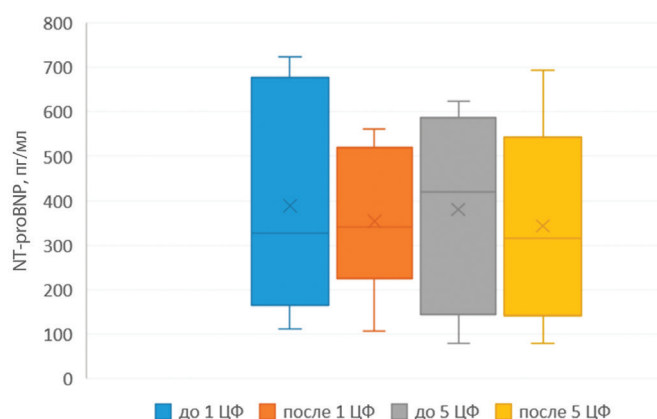


Рис. 2. Среднегрупповые уровни NT-proBNP до и после 1-го и 5-го вращений

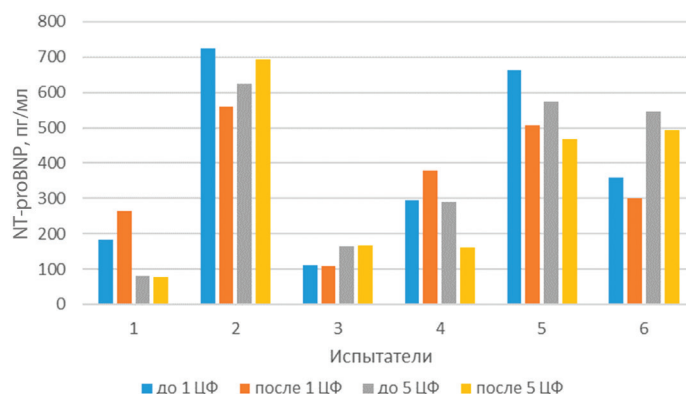


Рис. 3. Индивидуальные уровни NT-proBNP до и после 1-го и 5-го вращений

Анализ уровня ST2 показал тенденцию к его увеличению после 1-го и 5-го вращений, причем после 1-го уровень ST2 повысился больше, чем после 5-го. Во всех точках обследования уровень ST2 не превысил верхнюю границу нормы (до 35 нг/мл). Полученные данные отражают физиологические процессы перераспределения крови и обратимого перерастяжения миокарда под действием вышеуказанного режима перегрузок (рис. 4).

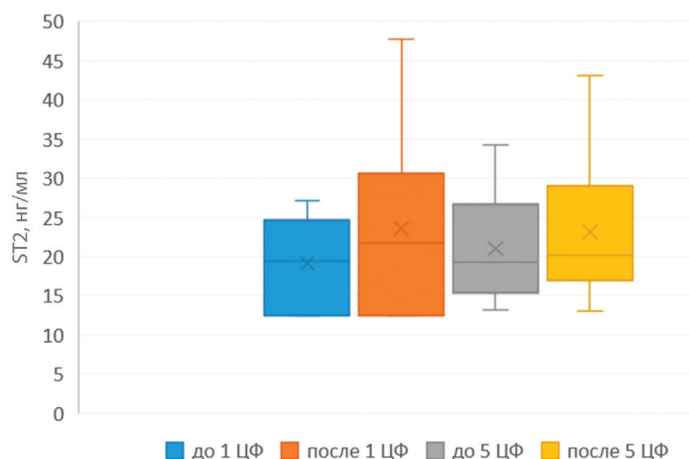


Рис. 4. Среднегрупповые уровни ST2 до и после 1-го и 5-го вращений

Отмечена высокая индивидуальная вариабельность уровня ST2 в ответ на действие перегрузок. Высокий уровень ST2 у шестого испытуемого после вращений на ЦКР, возможно, связан с возрастом (47 лет). Наименьшая вариабельность данного показателя отмечалась у профессиональных спортсменов (рис. 5, испытуемые 2, 4, 5). В отличие от предыдущих исследований с использованием других режимов ЦКР достоверный кумулятивный эффект повторных вращений не отмечен.

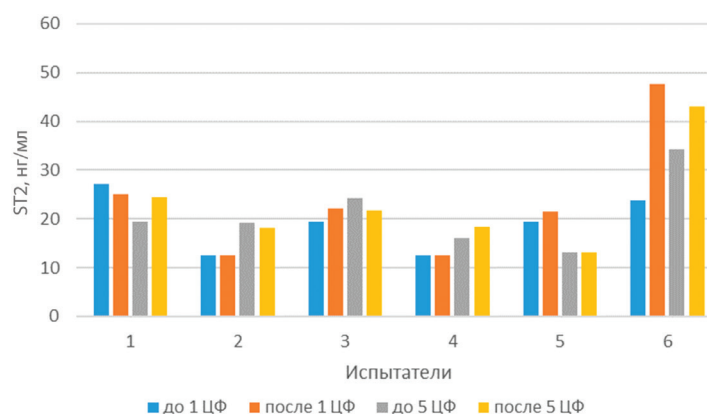


Рис. 5. Индивидуальные уровни ST2 до и после 1-го и 5-го вращений

Выводы

Таким образом, в данной работе проведено изучение динамики протеомных маркеров перерастяжения миокарда ST2 и NT-proBNP при воздействии гравитационных векторов вращения ЦКР в заданных режимах. Выявлены индивидуальные особенности ответа сердца как полого эластичного органа на интервальный режим вращения. Отмечено отсутствие кумулятивного эффекта, не выявлены риски развития гравитационной перегрузки миокарда и кардиофиброза.

Практическое значение работы состоит в том, что информация об изменении ST2 и NT-proBNP во время серии интервальных вращений на ЦКР дает возможность разрабатывать индивидуальные протоколы вращений для каждого члена экипажа во время наземных исследований и в реальных КП, отслеживать наличие или отсутствие кумулятивного эффекта, риска развития гравитационной перегрузки миокарда и кардиофиброза в отдаленном периоде. Оценка состояния организма протеомными методами может быть использована в медицинской практике для совершенствования медицинского контроля за состоянием здоровья при воздействии гравитационных нагрузок в интересах практического здравоохранения.

Работа выполнена в рамках базовых тем ГНЦ РФ – ИМБП РАН «FMFR-2024-0032» и «FMFR-2024-0037».

ЛИТЕРАТУРА

1. Прединдикторы развития кардиофиброза и кахексии эпикардиальной жировой ткани в отдаленном периоде инфаркта миокарда / О.Л. Барбараш, О.В. Груздева, Т.Б. Печерина, О.Е. Акбашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 2. – С. 3474.
2. Уровень маркеров ST2, NT-proBNP и D-димера у здоровых испытуемых-добровольцев в 21-суточной АНОГ –6° как модели гиподинамии / О.В. Попова, Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 177, № 4. – С. 400–404.
3. Influence of Factors of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Blood Level of Myocardial Extensibility Biomarker ST2 / L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova, D.N. Kachirina, I.N. Goncharov [et al.] // Human Physiology. – 2023. – V. 49, No 6. – P. 605–608.
4. Влияние факторов длительных космических полетов и приземления на уровне биомаркера сердечной недостаточности и риска развития фиброза sST2 / А.Г. Гончарова, Л.Х. Пастушкова, К.С. Киреев, Д.Н. Каширина [и др.] // Пилотируемые полеты в космос. – 2023. – № 1(46). – С. 96–103.
5. Исследование функционального состояния космонавтов в процессе сквозного моделирования этапов космического полета на центрифуге ЦФ-18 / К.С. Киреев, А.С. Заверюха, Н.В. Власова, Я.Ю. Миняйло [и др.] // Пилотируемые полеты в космос. – 2024. – № 2(51). – С. 63–78.
6. Оценка уровня кардиомаркеров растворимого sST2 И NT-proBNP при сквозном моделировании этапов космического полета на центрифуге длинного

- радиуса / А.Г. Гончарова, К.С. Киреев, Л.Х. Пастушкова, Д.Н. Каширина [и др.] // *Extreme Medicine*. – 2024. – V. 26, No 3. – P. 51–56.
7. Оценка уровня кардиомаркера ST2 при однократном воздействии центрифуги короткого радиуса / Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова, М.И. Колотева, И.Н. Гончаров [и др.] // *Биомедицинская радиоэлектроника*. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 54–59.
8. Маркеры отдаленных рисков развития изменений миокарда под влиянием космического полета и его моделируемых эффектов на Земле: поиск маркеров протеомными методами / Д.Н. Каширина, Л.Х. Пастушкова, А.Г. Гончарова, И.Н. Гончаров [и др.] // *Технологии живых систем*. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 5–17.
9. Hall, C. NT-ProBNP: the Mechanism Behind the Marker / C. Hall. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019 // *Journal of Cardiac Failure*. – 2005. – No 11(5). – P. S81–S83.
10. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, В.Н. Каретникова. – DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4477-484. // *Медицинская иммунология*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 477–484.

REFERENCES

1. Predictors of the Development of Cardiac Fibrosis and Cachexia of Epicardial Adipose Tissue in the Long-Term Period of Myocardial Infarction / O.L. Barbarash, O.V. Gruzdeva, T.B. Pecherina [et al.] // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 25, No 2. – P. 3474.
2. Level of ST2, NT-proBNP and D-Dimer Markers in Healthy Volunteers in 21-day ANOH –6° as a Model of Hypodynamia / O.V. Popova, D.N. Kashirina, L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova [et al.] // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2024. – Vol. 177, No 4. – P. 400–404.
3. Influence of Factors of 21-Day Head-Down Bed Rest on the Blood Level of Myocardial Extensibility Biomarker ST2 / L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova, D.N. Kashirina, I.N. Goncharov [et al.] // *Human Physiology*. – 2023. – V. 49, No 6. – P. 605–608.
4. Influence of the Factors of Long-Duration Space Flights and Landing on the Levels of Cardiac Failure Biomarker and sST2 Fibrosis Development Risk / A.G. Goncharova, L.Kh. Pastushkova, K.R. Kireev, D.N. Kashirina [et al.] // *Manned Spaceflight*. – 2023. – No 1(46). – P. 96 – 103.
5. The Study of Cosmonauts' Functional Status during the End-to-End Simulation of Spaceflight Phases on the Centrifuge TsF-18 / K.R. Kireev, A.R. Zaveryukha, N.V. Vlasova, Ya.Yu. Minyailo [et al.] // *Manned Spaceflight*. – 2024. – No 2(51). – P. 63–78.
6. Assessment of the Level of Cardiac Markers Soluble sST2 and NT-proBNP in an End-to-end Simulation of Space Flight Stages Usin a Long-Radius Centrifuge / A.G. Goncharova, K.R. Kireev, L.Kh. Pastushkova, D.N. Kashirina [et al.] // *Extreme Medicine*. – 2024. – V. 26, No 3. – P. 51–56.
7. Evaluation of the Level of the Cardiac Marker ST2 During a Single Exposure to a Short-radius Centrifugation / L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova, M.I. Koloteva, I.N. Goncharov [et al.] // *Biomedical radio electronics*. – 2023. – Vol. 26, No 1. – P. 54–59.

8. Markers of Remote Risks of the Development Ofmyocardial Changes Under the Influence of Space Flight and Its Simulated Effects on Earth: Search for Markers By Proteomic Methods / D.N. Kashirina, L.Kh. Pastushkova, A.G. Goncharova, I.N. Goncharov [et al.] // Technologies of living systems. – 2024. – Vol. 21, No 2. – P. 5–17.
9. Hall, C. NT-ProBNP: the Mechanism Behind the Marker / C. Hall. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019 // Journal of Cardiac Failure. – 2005. – Vol. 11, No 5. – P. S81–S83.
10. Interleukin-33 and Fibrosis: a Modern View on Pathogenesis / E.G. Uchasova, O.V. Gruzdeva, Yu.A. Dyleva, V.N. Karetnikova. – DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4477-484 // Meditsinskaya Immunologiya. – 2018. – Vol. 20, No 4. – P. 477–484.