

УДК 629.78:616.1

**ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТОВ И ПРИЗЕМЛЕНИЯ НА УРОВНИ БИОМАРКЕРА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И РИСКА РАЗВИТИЯ ФИБРОЗА sST2**А.Г. Гончарова, Л.Х. Пастушкова, К.С. Киреев, Д.Н. Каширина,  
И.Н. Гончаров, М.И. Колотева, И.М. Ларина

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

Проанализировано влияние длительных космических полетов (КП) и приземления на уровни белка sST2. Исследованы образцы венозной крови 9 космонавтов до и после КП на МКС. В результате дисперсионного анализа уровней белка sST2 у всех космонавтов выявлено достоверное повышение его концентрации на первые сутки после полета. На седьмые сутки восстановительного периода содержание белка sST2 снижалось, приближаясь к фоновому значению. Полученные результаты свидетельствуют о транзитном перерастяжении миокарда при приземлении и возрастании риска кардиофиброза в отдаленные сроки после КП.

**Ключевые слова:** sST2, Международная космическая станция, кардиофиброз, факторы космического полета

**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.S. Kireev, D.N. Kashirina, I.N. Goncharov, M.I. Koloteva, I.M. Larina**

The influence of the factors of long-duration space flights and landing on the sST2 protein levels was analyzed. The samples of venous blood of 9 cosmonauts were studied before and after space mission on the ISS. The variance analysis revealed a valid increase of sST2 protein concentrations for all subjects on the first day after landing. On the seventh day of post-flight rehabilitation the sST2 protein content decreased approaching to its basic value. The results obtained indicate a transient myocardial hyperextension at landing/during landing and an increase of cardiac fibrosis risk in the long term after space flight.

**Keywords:** sST2, International Space Station, cardiac fibrosis, space flight factors

Гравитация – важный геофизический фактор, определяющий формирование физиологических особенностей человека как биологического вида на Земле. Во время космического полета (КП) микрогравитация приводит к изменениям

в сердечно-сосудистой системе. Происходит смещение жидкостных сред организма в краниальном направлении, увеличиваются ударный объем (35–46 %) и сердечный выброс (18–41 %) [1, 2]. Уже в раннем периоде адаптации к КП отмечается уменьшение объема циркулирующей крови на 10–15 %, то есть достигается состояние компенсированной гиповолемии.

Использование моделей микрогравитации, в частности длительного постельного режима, показало уменьшение ударного объема левого желудочка и снижение переносимости физических нагрузок, что в ряде наблюдений приводило к сердечным аритмиям. Моделирование микрогравитации вызывало ремоделирование левого и правого желудочка, уменьшение массы миокарда и у лабораторных животных (мышей) [3].

Интерес к потенциальным биомаркерам, стратифицирующим риски развития *кардиофиброза*, нарушений ритма сердца и, возможно, сердечной недостаточности при воздействии на организм здорового человека комплекса экстремальных факторов, достаточно велик. В доступной литературе обсуждаются изменения структуры и функции миокарда, а также других анатомических составляющих сердечно-сосудистой системы: гипертрофический ответ кардиомиоцитов, перерастяжение сердца объемом при перегрузках во время приземления, кардиофиброз и изменение барорецепторного рефлекса [4, 5]. Учитывая адаптационные изменения сердца, растет потенциальный риск развития сердечной недостаточности и возникновения аритмий у практически здоровых космонавтов [7].

Измененная функция сердечно-сосудистой системы в космосе вызывает физиологические проблемы в послеполетном периоде [8]. При приземлении действуют диаметрально противоположные по направленности стимулы, резко изменяющие пред- и постнагрузку на миокард, уже адаптированный, как мы указали выше, к условиям длительной микрогравитации. Значительное снижение ударного объема, а также неспособность повысить сосудистое сопротивление, являются основными патофизиологическими механизмами. Потенциальные причины снижения ударного объема включают снижение сократительной функции, изменение отношения конечного диастолического давления к объему, а также неспособность регуляторных механизмов увеличить преднагрузку [8, 9]. На пятые сутки послеполетного периода тахикардия и некоторое снижение насыщения крови кислородом по данным пульсоксиметрии являются результатом относительной гиповолемии, уменьшенного сердечного ударного объема, уменьшения массы миокарда левого желудочка, изменения сердечной растяжимости и легкой анемии. Восстановление происходит к 30-м суткам послеполетного периода [6].

Таким образом, актуальными являются исследования, направленные на изучение надежных, высоко специфичных и прогностически значимых белковых маркеров развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, отражающих «растяжимость» миокарда как ответ на нагрузку изменяющимся объемом циркулирующей крови. Относительная независимость от таких

факторов как возраст, пол и быстрая «мобильность» во времени обратили наше внимание на sST2 в качестве белкового маркера, имеющего прогностическое значение. Отмечают, что уровень sST2 в крови имеет более низкую индивидуальную вариабельность, менее зависим от функции почек и индекса массы тела (в отличие от NT-proBNP), что является выигрышными признаками для биологического маркера в гравитационной медицине, так как в условиях КП и приземления периодически регистрируются снижение гемоглобина и увеличение скорости клубочковой фильтрации [10].

Вследствие вышеизложенного целью работы являлось исследование влияния факторов длительных КП и приземления на уровни sST2.

## Материалы и методы

Образцы плазмы были собраны у девяти российских космонавтов (средний  $\pm$ SD возраст:  $44,0 \pm 6,0$  лет, все мужчины) в рамках космического эксперимента «Протеом крови и мочи». Продолжительность полетов составила 169–199 суток. Все космонавты подписали добровольное информированное согласие. Исследования были одобрены Комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН и Международной многосторонней комиссией по экспертизе научных исследований с участием человека (Human Research Multilateral Review Board). Кровь отбирали из вены в локтевой ямке за 30 дней до старта, на первые и седьмые сутки после приземления в пробирки SARSTEDT S-Monovette®, содержащие EDTA. Плазму отделяли центрифугированием и замораживали при температуре  $-80$  °C.

Оценку уровня sST2 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием коммерческих наборов фирмы «Critical Diagnostics Presage® ST2 Assay» (США). Результаты измерения выражали в нг/мл.

Статистический анализ проводили в программе Statistica 12 с использованием дисперсионного анализа (P-value 0,05).

## Результаты и их обсуждение

Во всех образцах плазмы девяти российских космонавтов, совершивших длительные КП продолжительностью 169–199 суток, определен уровень sST2 в фоне (до полета), на первые и седьмые сутки после приземления.

В результате дисперсионного анализа у всех космонавтов было выявлено достоверное повышение уровня белка sST2 на первые сутки после завершения полета относительно фонового уровня ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

При этом у троих космонавтов наблюдалось более высокое повышение уровня белка sST2 в первые сутки после полета, что, возможно, связано с более выраженным перерастяжением миокарда.

На седьмые сутки восстановительного периода содержание белка sST2 снижалось, приближаясь к фоновому значению (рис. 2).

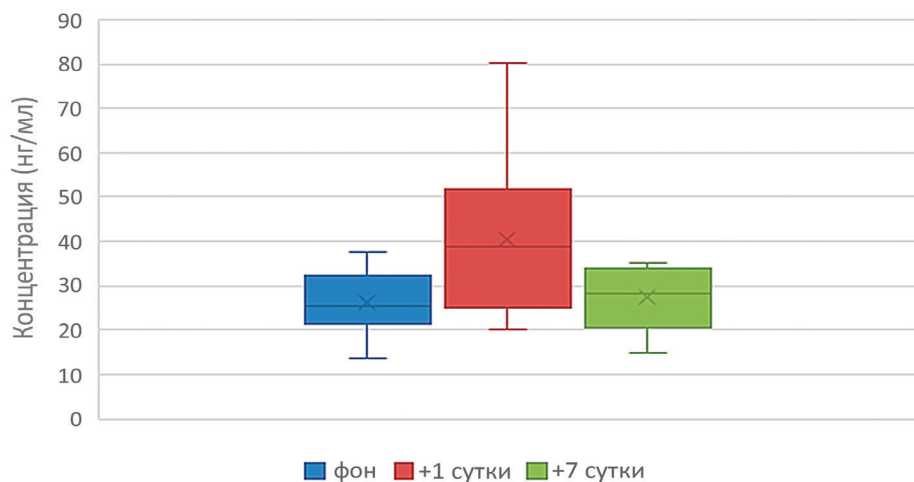


Рис. 1. Среднегрупповые значения уровня белка sST2 в крови космонавтов в фоне на 1-е и 7-е сутки после продолжительного полета

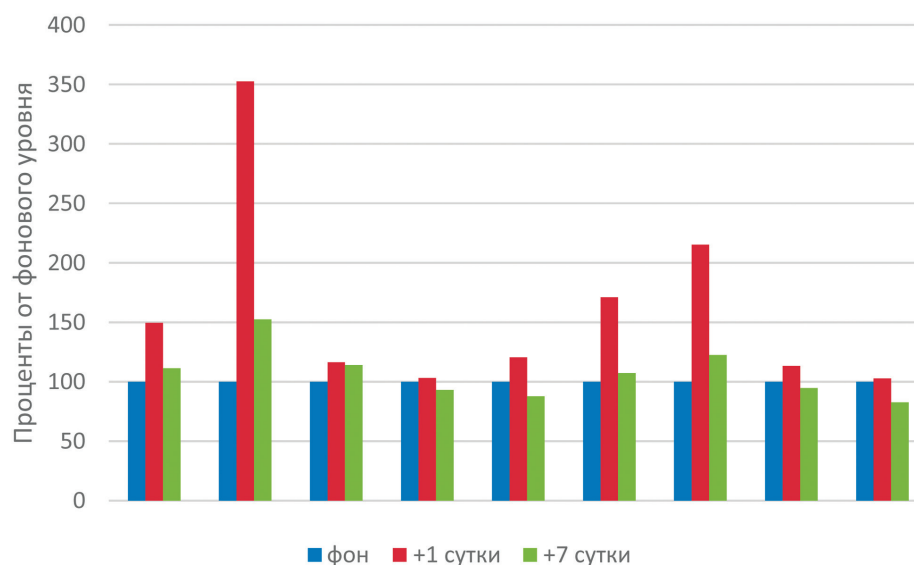


Рис. 2. Гистограмма уровня белка sST2 в процентах от фона у каждого из девяти космонавтов

Известно, что sST2 (Growth Stimulation expressed gene 2, стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2, также известный как IL1RL1 и Supression of tumorigenicity 2) – член семейства рецепторов интерлейкина-1, играющих центральную роль в регуляции иммунного и противовоспа-

лительного ответов [11]. Источником повышенной продукции sST2 могут быть не только кардиомиоциты и фибробласты сердца, но и экстракардиальные ткани (легкие, сосудистый эндотелий). Этот белок у человека имеет 2 изоформы: растворимая циркулирующая в крови форма (sST2) и мембран-связанная форма рецептора (ST2L). Функциональным лигандом ST2 является IL-33, секретирующийся фибробластами. Он оказывает кардиопротективный эффект в ответ на натяжение миофибрилл миокарда. Растворимый ST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33, способствуя развитию фиброза сердца [4, 12]. Таким образом, сигнальная система ST2/IL-33 принимает участие в регуляции воспалительной и нейрогормональной активации и предотвращении ремоделирования миокарда [12]. Предполагается, что сигнализация IL-33-ST2L/sST2 играет важную роль в регуляции ответа миокарда на биомеханическую перегрузку, что приводит к развитию фиброза, прогрессированию гипертрофии и/или дилатации полостей сердца [4, 12].

Недавние исследования клеток-предшественников сердца человека показали, что микрогравитация может усиливать их дифференцировку [13], но лишь в немногих исследованиях рассматривалось влияние космического полета на дифференцированные клетки – кардиомиоциты. Клетки сердечной мышцы человека, как и орган в целом, меняют свои функциональные свойства во время космического полета и компенсируют потерю гравитации путем изменения на клеточном уровне паттернов экспрессии генов. Описана экспрессия генов кардиального тропонина T (TNNT2) и тропонина I1 (TNNI1), их промотора белка специфичности 1 (Sp1) и белка MYH, которые могут быть генетическими признаками развития гипертрофического фенотипа [14]. Подобно Sp1, MEF2D участвует в регуляции гипертрофического фенотипа [15]. MEF2D опосредует стресс-зависимое ремоделирование сердца. Показано, что IL-6 способен увеличивать экспрессию ST2 во время дифференцировки T-клеток по второму типу. Менее выраженные эффекты обнаруживаются для других цитокинов, таких как IL-1, ФНО- $\alpha$  и IL-5. Поэтому, во время как sST2 способен активировать нативную T-клетку по второму типу, иммунная система параллельно способна усилить экспрессию ST2 [11, 15].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях описана связь sST2 с процессами миокардиального стресса, изменениями гемодинамики и сосудистыми заболеваниями.

Повышение уровня sST2 указывает на декомпенсацию по типу сердечной недостаточности при перерастяжении миокарда и увеличение риска развития кардиофиброза в отдаленном периоде [16]. Отмечают, что при одновременном повышении концентраций sST2 и NT-proBNP риск смерти увеличивается ( $p < 0,001$ ) [10].

При сравнении прогностической роли sST2, NT-proBNP, высокочувствительного сердечного тропонина T и галектина-3 в отношении развития обратимого ремоделирования миокарда при систолической сердечной недостаточности, было установлено, что растворимый sST2 являлся единственным

исследованным биомаркером, который был независимо связан с развитием обратного ремоделирования. Плазменные концентрации sST2 коррелируют с толщиной межжелудочковой перегородки в диастолу, толщиной задней стенки в диастолу, внутренним диаметром левого желудочка (ЛЖ) в диастолу и систолу, размером правого предсердия, индексом массы миокарда ЛЖ, фракцией выброса ЛЖ и отношением E/A у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией ЛЖ. Уровень растворимой изоформы sST2 коррелирует с показателями систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [17]. Также подтверждена возможность использования биомаркеров (в частности и sST2) в комплексной оценке патологического ремоделирования и фибрирования у пациентов после инфаркта миокарда [17]. Таким образом, повышение концентрации sST2 отражает растяжение миокардиальной стенки, ускорение процессов фиброза и снижения функции миокарда, является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Периодическое измерение данного биомаркера важно для длительного мониторинга и оценки стабильности миокарда по отношению к перегрузкам [18].

В исследовании Н. Gaggin с группой ведущих экспертов по хронической сердечной недостаточности (2017) предложена многомаркерная модель с включением четырех биомаркеров: эндотелина-1, NT-proBNP, высокочувствительного тропонина I и sST2 для стратификации риска неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, которая показала большую прогностическую значимость в отношении развития кардиоваскулярных событий в отличие от использования мономаркерной модели с NT-proBNP [19]. Мы считаем, что эта панель будет оптимальной и для применения в авиакосмической медицине.

По нашему мнению, совпадающему с мнением других авторов, определение sST2 позволяет оценивать возможный риск декомпенсации на каждом этапе КП [16]. В условиях микрогравитации формируется новый гемодинамический паттерн, характеризующийся повышенным по сравнению с Землей наполнением малого круга кровообращения в покое, особенно в первый месяц полета, и повышением сократительной активности левого желудочка в этот период. Этот факт, вероятно, указывает на тенденцию к постепенной разгрузке малого круга кровообращения [20].

В данной работе было продемонстрировано, что определение sST2 дает информацию об особенностях физиологических процессов, происходящих в кардиомиоцитах после приземления космонавтов. Это закладывает основу для будущих исследований в рамках высокопроизводительных скрининговых протеомных платформ. Комбинированное использование новых высокоспецифичных кардиомаркеров позволит с высокой степенью прогностической ценности идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых изменений, а значит и своевременно определять стратегию эффективной профилактики, направленную на снижение рисков сердечно-сосудистых событий в космосе.

## Выводы

1. У всех космонавтов было выявлено достоверное повышение уровня белка sST2 на первые сутки после завершения полета относительно фонового уровня ( $p < 0,05$ ).

2. Периодическое измерение данного биомаркера, в том числе и во время космического полета, важно для длительного мониторинга и оценки стабильности миокарда по отношению к перегрузкам и периоду наземной реадaptации.

3. Определение sST2 дает информацию об особенностях физиологических процессов, происходящих в кардиомиоцитах после приземления космонавтов.

4. Использование нового высокоспецифичного кардиомаркера sST2 позволит с высокой степенью прогностической ценности идентифицировать риски развития сердечно-сосудистых изменений и своевременно определять стратегию эффективной профилактики, направленную на снижение рисков сердечно-сосудистых событий в космическом полете.

*Работа выполнена в рамках государственного задания, темы 65.1, 65.3.*

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- [1] Shen M, Frishman W.H. Effects of Spaceflight on Cardiovascular Physiology and Health // *Cardiol Rev.* – 2019 May/Jun. – No 27(3). – P. 122–126. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000236
- [2] Convertino, V.A. Status of Cardiovascular Issues Related to Space Flight: Implications for Future Research Directions / V.A. Convertino // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2009. – No 169. – P. 34–37.
- [3] WWP1 Deficiency Alleviates Cardiac Remodeling Induced by Simulated Microgravity / G. Zhong, D. Zhao, J. Li [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021 Oct 18. – No 9. DOI: 10.3389/fcell.2021.739944
- [4] Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез = Interleukin 33 and Fibrosis: Pathogenesis Updated / Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева [и др.] // *Медицинская иммунология.* – 2018. – № 4. – Т. 20. – С. 477–484.
- [5] Hughson, R.L. Durante M. Heart in Space: Effect of the Extraterrestrial Environment on the Cardiovascular System / R.L. Hughson, A. Helm, M. Durante // *Nat Rev Cardiol.* – 2018 Mar. – No 15(3). – P. 167–180. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.157
- [6] Moore, A.D. The First 10 Years of Aerobic Exercise Responses to Long-Duration ISS Flights / A.D. Moore, P.A. Lynn, A.H. Feiveson // *Aerosp Med Hum Perform.* – 2015 Dec. – No 86(12). – P. 78–86. DOI: 10.3357/AMHP.EC10.2015
- [7] Iskovitz, I. Impact of Weightlessness on Cardiac Shape and Left Ventricular Stress / Strain Distributions / I. Iskovitz, M. Kassemi, J.D. Thomas // *J. Biomech. Eng.* 2013. – No 135(12):121008 (11 pages).
- [8] Levin, B.D. Cardiac Atrophy after Bed-Rest Deconditioning: a Nonneural Mechanism for Orthostatic Intoler-Ance / B.D. Levine, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk // *Circulation.* – 1997. – No 2. – Vol. 96. – P. 517–525.

- [9] Mechanism of Spaceflight-Induced Changes in Left Ventricular Mass / R.L. Summers, D.S. Martin, J.V. Meck [et al.] // *Am. J. of Cardiology*. – 2005. – Vol. 95. – P. 1128–1130.
- [10] Increased Soluble ST2 is a Stronger Predictor of Long-Term Cardiovascular Death than Natriuretic Peptides in Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction / D. Gruson, T. Lepoutre, S.A. Ahn [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2014, March 01. – No 172(1). – P. 250–252.
- [11] Rehman, S.U. Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients with Acute Heart Failure / S.U. Rehman, T. Mueller, J.L. Januzzi // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2008. – No 52(18). – P. 1458–65.
- [12] Clinical Value of Soluble ST2 in Cardiology / M. Dudek, M. Kałużna-Oleksy, J. Migaj [et al.] // *Adv Clin Exp Med*. – 2020, Oct. – No 29(10). – P. 1205–1210. DOI:10.17219/acem/126049
- [13] Cardiovascular Progenitor Cells Cultured Aboard the International Space Station Exhibit Altered Developmental and Functional Properties / J. Baio, A.F. Martinez, I. Silva [et al.] // *NPJ Microgravity*. – 2018 Jul 26. – No 4. DOI: 10.1038/s41526-018-0048-x
- [14] Azakie, A. Sp3 Inhibits Sp1-mediated Activation of the Cardiac Troponin T Promoter and is Downregulated During Pathological Cardiac Hypertrophy in Vivo / A. Azakie, J.R. Fineman, Y. He // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol*. – 2006. – No 291(2). – P. 600–611.
- [15] The MADS Box Transcription Factor MEF2C Regulates Melanocyte Development and is a Direct Transcriptional Target and Partner of SOX10 / P. Agarwal, M.P. Verzi, T. Nguyen [et al.] // *Development*. – 2011. – No 138(12). – P. 2555–2565.
- [16] Shah, R.V. ST2: A Novel Remodeling Biomarker in Acute and Chronic Heart Failure / R.V. Shah, J.L. Januzzi // *Current Heart Failure Reports*. – 2010. – No 7(1). – P. 9–14.
- [17] Значение стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP в оценке постинфарктного ремоделирования сердца = Significance of Stimulating Growth Factor ST2 and NT-proBNP in Assessment of Postinfarction Remodeling of the Heart / Ю.А. Дылева, О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // *Российский кардиологический журнал*. – 2015. – № 12. – С. 63–71.
- [18] Heart Failure Therapy: Induced Early ST2 Changes May offer Long-Term Therapy Guidance / T. Breidhardt, C. Balmelli, R. Twerenbold [et al.] // *J Card Fail*. – 2013. – No 19(12). – P. 821–8.
- [19] Systematic Evaluation of Endothelin 1 Measurement Relative to Traditional and Modern Biomarkers for Clinical Assessment and Prognosis in Patients With Chronic Systolic Heart Failure: Serial Measurement and Multimarker Testing / H.K. Gaggin, Q.A. Truong, P.U. Gandhi [et al.] // *Am J Clin Pathol*. – 2017 May 1. – No 147(5). – P. 461–472. DOI: 10.1093/ajcp/aqx014
- [20] Baevsky, R.M. Role of the Right and Left Parts of the Heart in Mechanisms of Body Adaptation to the Conditions of Long Term Space Flight According to Longitudinal Ballistocardiography / R.M. Baevsky, I.I. Funtova, E.S. Luchitskaya // *Acta Astronautica*. – 2021. – No 178. – P. 894–899. DOI: Org/10.1016/j.actaastro.2020.10.001