

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ –
ИНСТИТУТ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Жедяев Роман Юрьевич

**ИЗМЕНЕНИЯ БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОДИНАМИКИ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИЯХ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ КРОВИ
В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор биологических наук, профессор

Виноградова Ольга Леонидовна

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Представление о барорефлекторной регуляции гемодинамики.....	13
1.1.1 Структура барорефлекторной петли.....	13
1.1.1.1 Взаимодействие афферентов барорефлекса	15
1.1.1.2 Взаимодействие барорефлекса с другими механизмами регуляции гемодинамики на уровне центральных структур	15
1.1.1.3 Взаимодействие барорефлекторных эфферентов	17
1.1.2 Спонтанные колебания АД и ЧСС как проявление работы барорефлекса	18
1.2 Методы оценки функции барорефлекса	20
1.2.1 Оценка вызванной барорефлекторной реакции.....	20
1.2.2 Оценка спонтанной барорефлекторной реакции	23
1.2.3 Резюме о методах оценки барорефлекторной регуляции	25
1.3 Реакция сердечно-сосудистой системы на острое перераспределение крови	26
1.3.1 Реакция на ортостаз и антиортостаз	27
1.3.2 Реакция на воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела	31
1.3.3 Острые реакции на переход в условия микрогравитации	33
1.3.4 Резюме по реакции сердечно-сосудистой системы на острое перераспределение крови	35
1.4 Реакция сердечно-сосудистой системы на хроническое перераспределение крови в краниальном направлении.....	35
1.4.1 Реакция на длительное пребывание в условиях гравитационной разгрузки	36
1.5 Резюме к обзору литературы.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Организация экспериментов	42
2.1.1 Оценка влияния трёхнедельной АНОГ на изменение показателей системной гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе	42
2.1.2 Сравнение изменений барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после пребывания в условиях АНОГ и “сухой” иммерсии в течение трех недель	43
2.1.3 Сравнение изменений гемодинамических показателей и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела в режиме коротких повторяющихся воздействий до и после 7-суточной СИ	43

2.1.4 Оценка влияния низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей в ходе 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения системной гемодинамики и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе.....	44
2.2 Методы	46
2.2.1 Методы измерения физиологических показателей	46
2.2.1.1 Непрерывная неинвазивная регистрация АД и УО	46
2.2.1.2 Регистрация ЭКГ и определение ЧСС.....	47
2.2.1.3 Контроль частоты дыхания	47
2.2.1.4 Регистрация показателей тканевой оксигенации и кровенаполнения мышц нижней конечности с помощью спектроскопии в близком инфракрасном диапазоне	48
2.2.2 Тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону ног	48
2.2.2.1 Пассивная ортопроба	48
2.2.2.2 Создание отрицательного давления в области нижней части тела	50
2.2.3 Оценка работоспособности мышц нижних конечностей	50
2.2.4 Методы моделирования гравитационной разгрузки	52
2.2.4.1 “Сухая” иммерсия	52
2.2.4.2 Антиортостатическая гипокинезия.....	52
2.3 Обработка экспериментальных данных.....	53
2.3.1 Оцифровка сигналов и расчет значений показателей гемодинамики	53
2.3.2 Расчёт спектральных характеристик.....	53
2.3.3 Рассчитываемые показатели при 15-минутной непрерывной ортопробе	54
2.3.4 Рассчитываемые показатели при интервальных ортопробе и ОДНТ	55
2.3.5 Статистическая обработка данных	55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	57
3.1 Влияние трёхнедельной АНОГ на изменение показателей системной гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе	57
3.1.1 Результаты исследования.....	57
3.1.2 Обсуждение результатов.....	62
3.1.2.1 Влияние АНОГ на показатели гемодинамики в покое и при ортостазе	62
3.1.2.2 Особенности метода ИК-спектроскопии для оценки перераспределения крови при ортостазе	62
3.1.2.3 Влияние ортостаза и АНОГ на кровенаполнение тканей голени	63
3.1.2.4 Механизмы влияния ортостаза на содержание оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в тканях мышц голени.....	64

3.1.2.5 Влияние АНОГ на регуляцию тонуса сосудов голени	65
3.2 Сравнение изменений барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после пребывания в условиях АНОГ и “сухой” иммерсии в течение трех недель	66
3.2.1 Результаты исследования	66
3.2.2 Обсуждение результатов	71
3.2.2.1 Механизмы изменения показателей барорефлекторной регуляции ритма сердца под влиянием моделируемой гравитационной разгрузки	71
3.2.2.2 Сравнение влияния моделей гравитационной разгрузки и космического полёта	74
3.2.2.3 Предполагаемые механизмы, приводящие к различиям влияния “сухой” иммерсии и АНОГ	75
3.3 Сравнение изменений гемодинамических показателей и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела в режиме коротких повторяющихся воздействий до и после 7-суточной СИ	79
3.3.1 Результаты исследования	79
3.3.2 Обсуждение результатов	84
3.3.2.1 Механизмы изменения гемодинамических параметров в покое и при двух воздействиях после “сухой” иммерсии	85
3.3.2.2 Механизмы изменения барорефлекторной регуляции ритма сердца при двух воздействиях после “сухой” иммерсии	86
3.4 Оценка влияния низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей в ходе 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения системной гемодинамики и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе	89
3.4.1 Результаты исследования	89
3.4.2 Обсуждение результатов	94
3.4.2.1 Влияние ЭМС на показатели мышечной работоспособности в условиях “сухой” иммерсии	94
3.4.2.2 Механизмы влияния ЭМС на барорефлекторную регуляцию ритма сердца ..	96
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ	101
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	102
СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	105

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гравитационный фактор оказывает влияние на функционирование организма наземных животных в течение всей истории их развития [Виноградова, Томиловская, Козловская, 2020]. Различные системы организма неодинаково подвержены воздействию гравитации, и среди наиболее чувствительных – сердечно-сосудистая система (ССС). На Земле мы хорошо адаптированы к жизни в поле гравитации и привычно не замечаем ее влияния на функционирование тех или иных органов, но в условиях микрогравитации (реальной или моделируемой в специально созданных экспериментальных условиях), это влияние выявляется и оказывается очень существенным. Поэтому оценка изменений, происходящих в СССР в условиях микрогравитации, позволяет получить новое знание о роли гравитационного фактора в жизни человека, а это важная фундаментальная задача физиологии.

При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное (при ортостазе) кровь в организме человека под действием силы тяжести перераспределяется в сторону нижних конечностей, и на давление крови, создаваемое сердцем, накладывается гидростатическое давление: давление в сосудах, расположенных ниже сердца, возрастает, а в сосудах, расположенных выше, снижается пропорционально расстоянию от сердца [Smit et al., 1999]. Такие изменения неизбежно влияют на венозный возврат крови к сердцу, величину преднагрузки и постнагрузки на миокард во время его сокращений. В условиях микрогравитации происходит обратный процесс: перераспределение крови в краниальном направлении и исчезновение влияния гидростатического фактора на кровообращение [Watenpaugh, Hargens, 1996]. Длительная экспозиция к этим условиям приводит к снижению объема циркулирующей крови, а также к нарушениям в системах регуляции, обеспечивающих адаптацию СССР к изменениям положения тела, что является одной из причин возникновения ортостатической неустойчивости при возвращении людей из космического полета на Землю [Fritsch-Yelle et al., 1994; Eckberg et al., 2010; Hughson et al., 2012]. Таким образом, изучение реакции СССР на воздействия, вызывающие острое и хроническое перераспределение крови в организме человека, может оказаться полезным для выявления гравизависимых механизмов регуляции кровотока в органах.

Важнейшим механизмом регуляции гемодинамики является барорефлекс, нарушение функционирования которого служит одной из причин возникновения ортостатической неустойчивости [Wieling et al., 2022]. Существует множество методов неинвазивной оценки активности кардиального барорефлекса как по амплитудным, так и по фазовым характеристикам взаимодействия спонтанных колебаний артериального давления и ритма сердца [Pagani et al.,

1988; Borovik, Kuznetsov, Vinogradova, 2014; Negulyaev et al., 2019; Clemson et al., 2022]. Следует подчеркнуть, что результаты, полученные при использовании разных методов оценки активности барорефлекса, не всегда согласуются между собой [Akimoto et al., 2011; Schwartz et al., 2013]. Поэтому комплексная оценка его активности с использованием нескольких методов является предпочтительной.

Изучение изменений в механизмах регуляции гемодинамики непосредственно во время космического полёта является сложной задачей, что связано со спецификой организации полётных экспериментов, их высокой стоимостью и т.д. В то же время существуют достаточно адекватные модели для имитации физиологических эффектов микрогравитации в земных условиях: “сухая” иммерсия (СИ), антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) - см. обзоры [Navasiolava et al., 2011; Hargens, Vico, 2016; Tomilovskaya et al., 2019]. Следует иметь в виду, что различные модели имеют свои особенности и поэтому для оценки изменений в различных системах организма следует чрезвычайно аккуратно выбирать модель в зависимости от задач исследования, однако до сих пор не было проведено сравнения влияния СИ и АНОГ на показатели барорефлекторной регуляции при одинаковой длительности экспозиции.

Наряду с ортостатическим тестом в космической медицине для тестирования состояния CCC, а также в целях профилактики нарушений, связанных с влиянием микрогравитации, широко используется тест с созданием отрицательного давления в области нижней части тела (ОДНТ), в том числе с помощью комплекса “Чибис-М” [Yarmanova et al., 2015]. Часто для оценки состояния космонавта на Земле используют ортопробу, а в полете – ОДНТ. Тест ОДНТ частично имитирует эффекты ортостатического стресса, но не идентичен ему по механизмам реагирования CCC [Goswami et al., 2019]. Однако до сих пор не проводилось сопоставления эффектов ортопробы и ОДНТ при гравитационной разгрузке с участием одних и тех же добровольцев. Подобное сравнение может помочь в интерпретации результатов полётных тестов ОДНТ, а также позволит выявить вклад в конечный эффект различных механизмов регуляции АД, активирующихся преимущественно при изменении положения тела.

Нарушения барорефлекторной регуляции CCC, возникающие при гравитационной разгрузке [Eckberg et al., 2010; De Abreu et al., 2017; Barbic et al., 2019], ставят вопрос о поиске методов их профилактики. В литературе указывается вероятное позитивное влияние аэробных тренировок низкой и средней интенсивности на ортостатическую реакцию CCC и барорефлекторную регуляцию [Wieling, van Lieshout, Hainsworth, 2002; Winker et al., 2005; Brito et al., 2024], однако проведение подобных тренировок, требующих выполнения комплексных локомоторных задач, осложнено в условиях гравитационной разгрузки и практически невозможно у лежачих больных, которые также находятся в условиях гипокинезии. Одним из часто обсуждаемых методов профилактики неблагоприятных последствий гипокинезии является

электростимуляция мышц (ЭМС), которая потенциально может стать средством профилактики нарушений гемодинамики и барорефлекторной регуляции [Rucatti et al., 2015]. Используемые в спортивной физиологии низкочастотная (НЧ) стимуляция умеренной интенсивности и высокочастотная (ВЧ) стимуляция высокой интенсивности направлены на увеличение или поддержание преимущественно выносливости и силы стимулируемых мышц соответственно [Коц, Хвилон, 1971; Шенкман, Козловская, 2019]. Нужно иметь в виду, что высокая интенсивность стимуляции (с силой вызванного сокращения порядка 70% от максимальной произвольной силы и более) тяжело переносится людьми, и при этом она может быть избыточной для поддержания уровня работоспособности при гипокинезии. Поэтому эффекты комбинированной НЧ и ВЧ стимуляции, проводимой в низкоинтенсивном режиме, являются интересным объектом для исследования.

На основании вышесказанного **целью** работы было изучение влияния моделируемой гравитационной разгрузки, вызывающей у человека хроническое перераспределение крови в краниальном направлении, на изменения показателей гемодинамики и барорефлекторной регуляции ритма сердца при остром смещении крови в нижние конечности.

В работе решались четыре задачи.

1. Оценить влияние трёхнедельной АНОГ на изменение показателей системной гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе;
2. Сравнить изменения барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после пребывания в условиях АНОГ и “сухой” иммерсии в течение трех недель;
3. Сравнить изменения гемодинамических показателей и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю половину тела в режиме коротких повторяющихся воздействий до и после 7-суточной СИ;
4. Оценить влияние низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей в ходе 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения системной гемодинамики и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе.

Методология и методы исследования

Все исследования проводили согласно национальному и международному законодательствам, протоколы исследований были одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Для моделирования гравитационной разгрузки в земных условиях использовали специализированные стенды: для антиортостатической гипокинезии и “сухой” иммерсии. Объектом исследования являлся человек, в связи с этим в работе использовали

широкий набор неинвазивных методов исследования, включая регистрацию АД методом разгруженной артерии. Полученные длительные поударные последовательности значений показателей анализировали с помощью спектрального анализа и вейвлет анализа для оценки параметров спонтанных колебаний АД и RR-интервала. Применение метода спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне позволило проследить изменения на уровне мелких мышечных сосудов. Для подтверждения эффективности электростимуляции применяли методики оценки силы и выносливости стимулируемых мышц. Основным статистическим методом являлся дисперсионный анализ.

Новизна исследования

Впервые применен метод спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне для оценки влияния длительной (3-недельной) АНОГ на динамику кровенаполнения и тонус резистивных сосудов икроножной мышцы при переходе в состояние ортостаза. Показано, что при ортостазе после 3-недельной АНОГ происходит увеличение скопления крови в мелких сосудах нижних конечностей (увеличение концентрации гемоглобина в мышце к концу 15-мин теста). Впервые показано, что после моделируемой гравитационной разгрузки принципиально изменяется динамика содержания оксигенированного гемоглобина в ходе ортостатического теста, что, по-видимому, связано с нарушением компенсаторного сужения сосудов нижних конечностей при вертикализации.

Впервые проведено прямое сопоставление изменений барорефлекторной регуляции ритма сердца при двух способах моделирования гравитационной разгрузки: АНОГ и “сухой” иммерсии, уравненных по продолжительности воздействия. Показано, что снижение чувствительности кардиального барорефлекса при ортостазе (оцениваемой по коэффициенту α) более выражено после СИ, чем после АНОГ. Фазовая сопряженность низкочастотных “барорефлекторных” колебаний АД и RR-интервала (оцениваемая по индексу фазовой синхронизации) при ортостазе изменяется только под влиянием СИ, то есть амплитудная и фазовая составляющие взаимодействия НЧ колебаний АД и RR-интервала могут вести себя по-разному при использовании разных моделей гравитационной разгрузки.

Впервые проведено сопоставление эффектов 7-дневной “сухой” иммерсии на показатели системной гемодинамики и их вариабельности при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю половину тела. Показано, что изменения ЧСС и ударного объема при ортопробе и ОДНТ сходным образом потенцируются влиянием СИ, однако изменение АД после СИ становится более выраженным только при ортопробе, но не при ОДНТ. Сходным образом,

влияние 7-дневной СИ на барорефлекторную регуляцию гемодинамики проявляется только при вертикализации тела.

Впервые показано, что низкоинтенсивная электростимуляция мышц нижних конечностей во время “сухой” иммерсии не только предотвращает снижение мышечной работоспособности, но и предотвращает снижение чувствительности кардиального барорефлекса.

Положения, выносимые на защиту

1. После пребывания в антиортостатической гипокинезии вертикализация тела приводит к более выраженному повышению кровенаполнения мелких сосудов нижних конечностей, в том числе вследствие нарушения их компенсаторного сужения, и соответственно, к более выраженным изменениям показателей системной гемодинамики (снижению ударного объема, снижению систолического АД и повышению ЧСС).

2. Пребывание в условиях “сухой” иммерсии по сравнению с антиортостатической гипокинезией такой же длительности вызывает более выраженное снижение чувствительности кардиального барорефлекса, а также приводит к нарушению синхронизации низкочастотных “барорефлекторных” колебаний АД и RR-интервала при ортостазе.

3. Снижение артериального давления и чувствительности кардиального барорефлекса под влиянием 7-суточной “сухой” иммерсии проявляется в ортостатическом тесте, но не в тесте с воздействием отрицательного давления на нижнюю часть тела.

4. Низкоинтенсивная электростимуляция мышц нижних конечностей предотвращает вызванное 7-суточной “сухой” иммерсией снижение чувствительности кардиального барорефлекса при ортостазе.

Научно-практическая значимость

Полученные результаты развивают современные представления о различиях и специфичности применяемых методов, вызывающих острое и хроническое перераспределение крови в организме человека. Различное влияние “сухой” иммерсии и АНОГ на фазовую синхронизацию низкочастотных колебаний АД и сердечного ритма при ортостазе, выявленное в данных экспериментах, подразумевает, что СИ при той же длительности воздействия приводит к более глубоким изменениям в работе артериального барорефлекса. Это наблюдение может быть полезным при выборе модели гравитационной разгрузки в дальнейших исследованиях изменений функционирования барорефлекса.

Выявленные существенные различия в реакциях показателей гемодинамики и их барорефлекторной регуляции между ортопробой и воздействием отрицательного давления на нижнюю часть тела после гравитационной разгрузки должны учитываться при сопоставлении результатов оценки функционирования барорефлекса во время ОДНТ в космическом полёте и в ортостатических тестах во время пред- и послеполетных обследований. По всей видимости, тест ОДНТ, проведенный в космосе, хуже отражает изменения регуляции ССС, которые развиваются в условиях гравитационной разгрузки и приводят к ортостатической неустойчивости при возвращении на Землю.

По результатам исследования влияния низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей во время СИ, такое воздействие может рассматриваться как средство профилактики не только снижения мышечной работоспособности, но и нарушений регуляции ССС при гравитационной разгрузке и гипокинезии.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов полученных данных подтверждается подбором современных и обоснованных методов, сообразных поставленной цели и задачам, применением необходимых способов статистической обработки полученных данных и согласованностью данных с существующими теоретическими представлениями.

Результаты работы представлены на Конференциях молодых ученых, специалистов и студентов в ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Москва, 2021 и 2023), Международном молодежном научном форуме “Ломоносов-2022” (Москва, 2022), Российской, с международным участием, конференции по управлению движением 2022 (Казань, 2022), VII Съезде физиологов СНГ 2022 (Сочи, 2022), Всероссийской конференции “Интегративная физиология” 2022 (Санкт-Петербург, 2022), Конференции международного общества гравитационной физиологии (42nd ISGP meeting, Антверпен, Бельгия, 2023), 24 съезде физиологического общества имени И.П. Павлова 2023 (Санкт-Петербург, 2023): всего 8 докладов.

Результаты работы опубликованы в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и индексируемых в базах данных Web of Science и/или Scopus (3 статьи), а также в сборниках докладов научных конференций (7 тезисов).

Личный вклад автора

Личный вклад автора текста, Жедяева Р.Ю., присутствует на каждом этапе выполнения диссертационной работы и заключается в разработке направления исследований, подготовке

оборудования и проведении физиологических экспериментов, создании и модификации уже имеющихся программ для математической обработки полученных сигналов, обработке полученных данных, в том числе статистической, обобщении результатов экспериментов, написании статей и тезисов, представлении результатов работы на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 136 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов исследования и их обсуждения, заключения и выводов. Список литературы включает 341 источник. Работа иллюстрирована 2-мя таблицами и 22-мя рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В обзоре литературы будут рассмотрены данные о физиологии и методах исследования барорефлекторной регуляции ритма сердца. Кроме того, будут охарактеризованы изменения гемодинамики и её барорефлекторной регуляции при воздействиях, вызывающих острое перераспределение крови в нижнюю половину тела (ортостаз, ОДНТ), а также в условиях моделируемой гравитационной разгрузки, вызывающей хроническое перераспределение крови в краниальном направлении (антиортостатическая гипокинезия, “сухая” иммерсия).

Системное артериальное давление является интегральным показателем, отражающим состояние сердечно-сосудистой системы человека. В связи с чем этот показатель гемодинамики задается и тщательно регулируется в соответствии с текущим функциональным состоянием организма. Согласно классическим представлениям, в контроле АД принимают участие три основные группы механизмов:

1. Нервная регуляция сопротивления и емкости сосудов, а также деятельности сердца, играющая роль преимущественно в острой адаптации АД к изменяющимся условиям (физической работе, изменению положения тела и др.);

2. Эндокринная регуляция системного сопротивления, емкости сосудов и объема циркулирующей крови, играющая роль преимущественно в долговременной (порядка нескольких минут и более) регуляции АД (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вазопрессин, семейство натрийуретических пептидов);

3. Локальные механизмы регуляции просвета периферических сосудов, поддерживающие оптимальный уровень перфузии тканей (миогенная вазоконстрикция, вено-артериоллярный рефлекс, метаболическая вазодилатация и др.).

Однако такое разделение не означает отсутствия связей между этими механизмами: так, было показано влияние симпатической регуляции на секрецию ренина клетками юкстагломерулярного аппарата и почечный кровоток, что, как следствие, изменяет работу ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Lohmeier, Iliescu, 2015], а также модулирующее влияние локальных механизмов на нервную регуляцию просвета сосудов нижних конечностей при ортостазе [Kitano et al., 2005] и физической работе [Ichinose et al., 2014].

Одним из центральных механизмов нервной регуляции АД является барорефлекс, нарушение функционирования которого может играть важную (а в отдельных случаях основную) роль в развитии артериальной гипертензии [Lohmeier, Iliescu, 2015], постоперационных нарушений функционирования CCC [Toner, Jenkins, Ackland, 2016] и иных нарушений [Kaufmann, Norcliffe-Kaufmann, Palma, 2020], включая ортостатическую гипотензию [Low, Singer, 2023]. Последняя является одним из наиболее ярких последствий космического полёта

[Jordan, Limper, Tank, 2022], поэтому изучению барорефлекса в условиях микрогравитации и моделирующих её воздействие экспериментов уделяется пристальное внимание [Di Rienzo et al., 2008; Eckberg et al., 2010].

1.1 Представление о барорефлекторной регуляции гемодинамики

1.1.1 Структура барорефлекторной петли

Схематично механизм барорефлекторной регуляции АД можно представить в виде барорефлекторной петли, которая состоит из нескольких звеньев (Рисунок 1.1):

1. **Барорецепторы** расположены в стенках каротидных синусов и дуги аорты [Min et al., 2019; Porzionato et al., 2019]. Существуют и иные механорецепторы, расположенные в устьях полых вен, предсердиях, желудочках, коронарных артериях и лёгких [Hainsworth, 2014; Moore, Simpson, Drinkhill, 2022], которые играют роль в регуляции АД и объема циркулирующей крови, но не являются частью барорефлекторной петли в её “классическом” представлении. Механорецепция, вероятно, опосредована работой механочувствительных ионных каналов, в том числе PIEZO1, PIEZO2 [Zeng et al., 2018] и ASIC2 [Lu et al., 2009]. Аfferентные волокна от механорецепторов синокаротидных синусов идут в составе нерва каротидного синуса (“нерв Геринга”), который является ветвью языкоглоточного нерва. Аfferентация от всех остальных описанных выше механорецепторов (сердца, дуги аорты и лёгких) идет в составе блуждающего нерва.

2. **Центральные структуры.** Аfferентные волокна от барорецепторов входят в ядро одиночного пути продолговатого мозга (nucleus tractus solitarius - NTS). Данное ядро имеет прямые нервные связи с двояким ядром (nucleus ambiguus - NA), в котором находятся постганглионарные парасимпатические нейроны вагуса, а также с промежуточными нейронами в каудальной вентро-латеральной части продолговатого мозга (caudal ventrolateral medulla - CVLM), которые являются тормозными по отношению к симпатическим тонически активным нейронам рострального вентро-латерального ядра продолговатого мозга (rostral ventrolateral medulla - RVLM) [Dampney, 2016]. Аксоны нейронов RVLM идут к симпатическим преганглионарным нейронам спинного мозга и затем к симпатическим ганглиям. NTS и RVLM являются главными центрами, которые напрямую или опосредованно получают информацию с нескольких видов рецепторов, имеют связи с другими нервными центрами, модулирующими их работу, и подвержены влиянию гуморальной регуляции, о чём будет указано ниже.

3. **Органы-мишени.** Аксоны симпатических нейронов идут к сердцу и периферическим сосудам. В условиях покоя “общий симпатический тонус”, зависящий от работы барорефлекса,

един для всех органов: тонус понижается при повышении АД и повышается при снижении АД [Esler, 1993; Iriki, Simon, 2012]. Однако стоит упомянуть, что нейрогенный тонус сосудов мышц, кожи и почек может изменяться по-разному в ответ на различные системные раздражители, т.е. в некоторой степени он (тонус) регионально независим [Iriki, Simon, 2012]. Активация симпатических нервов приводит к вазоконстрикции сосудов в большинстве органов, увеличению сократимости миокарда и, путем влияния на пейсмейкер сердца, к тахикардии. Парасимпатическая иннервация сердца осуществляется нейронами NA, аксоны которых образуют синапсы с нейронами интрамуральных ганглиев сердца; их активация приводит к брадикардии.

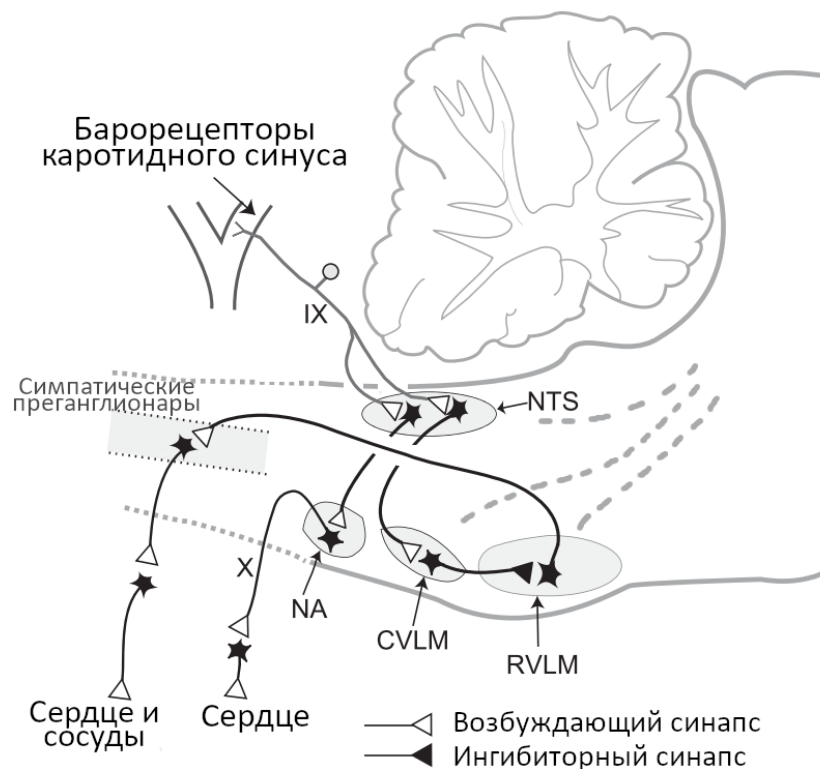


Рисунок 1.1 – Схематическое изображение основных центральных структур, задействованных в барорефлекторном контроле гемодинамики. IX – языкоглоточный нерв, X – блуждающий нерв; NTS – ядро одиночного пути, NA – двоякое ядро, CVLM – каудальная вентро-латеральная часть продолговатого мозга, RVLM – ростральное вентро-латеральное ядро продолговатого мозга. Пунктирная линия отражает взаимное влияние ядер продолговатого мозга и выходящих нервных центров, модулирующих работу барорефлекса. Из [Dampney, 2016] с изменениями

Каждое звено барорефлекса (афференты, центральные структуры и эфференты) состоит из нескольких элементов (например, несколько барорецепторных зон и несколько органов-мишеней), поэтому для понимания работы барорефлекса в различных условиях существования организма необходимо разобрать возможные взаимодействия этих элементов.

1.1.1.1 Взаимодействие афферентов барорефлекса

Синокаротидные и аортальные механорецепторы запускают рефлексы депрессорной направленности, т.е. их активация при повышении АД вызывает снижение симпатической и увеличение парасимпатической активности, что приводит к снижению периферического сопротивления и сердечного выброса и, в конечном итоге, к снижению артериального давления. В то же время рефлексы от механорецепторов, расположенных в устьях полых вен, правом предсердии и лёгких, обладают обратным влиянием. Вклад отдельных рефлексов и влияние их взаимодействия на конечный эффект (изменение АД) является сложным и “труднораспутываемым” [Moore et al., 2022]. Известно, что барорецепторы “низкого давления” (в устьях полых вен, правого предсердия и лёгких), вызывающие рефлекс Бейнбриджа, у человека играют меньшую роль в контроле гемодинамики в отличие от четвероногих животных [Crystal, Salem, 2012]. В исследованиях вклада аортальных и синокаротидных рецепторов в изменение функционирования сердца и симпатической активности, адресованной периферическим сосудам, было показано, что активация этих барорефлекторных зон вызывает сходные изменения симпатической активности, адресованной сосудам, а отклик ЧСС оказывается большим при активации аортальных барорецепторов [Ferguson, Abboud, Mark, 1985; Smith et al., 2001; Ishii, Mitsuhiro, Matsukawa, 2015; Lau et al., 2016]. С другой стороны, синокаротидная денервация приводит к резкому увеличению вариабельности АД у человека [Smit et al., 2002; Timmers et al., 2003], в то время как сохранение хотя бы одного синокаротидного синуса при аортальной и контрлатеральной бароденервации у животных сохраняет контроль АД при физической нагрузке [Walgenbach, Donald, 1983]. Эти данные наряду с другими исследованиями [Fadel et al., 2003] показывают критическую важность синокаротидных барорецепторов в контроле АД и ЧСС. Однако влияние различных афферентов у разных людей может сильно отличаться, в то время как исследования индивидуальных отличий весьма сложны. Это обусловлено отсутствием малоинвазивных методик стимуляции афферентов по отдельности и наличием сопутствующих факторов, сильно влияющих на возможность механорецепторов точно воспринимать изменения АД, например, изменении жесткости стенок аорты и синокаротидной зоны [Pierce et al., 2016].

1.1.1.2 Взаимодействие барорефлекса с другими механизмами регуляции гемодинамики на уровне центральных структур

Ядра продолговатого мозга, участвующие в барорефлекторной регуляции, имеют множество связей с другими афферентами и лежащими выше нервными центрами, которые

обуславливают изменение работы барорефлекса в различных условиях среды [Abboud, Thames, 1983].

Одной из основных функций ССС является доставка кислорода к тканям, поэтому не удивительно, что организм отслеживает и регулирует не только тканевую перфузию (в том числе с помощью барорефлекса), но и функцию внешнего дыхания с помощью хеморецепторов, оценивающих сатурацию крови кислородом и CO_2 , а также с помощью рецепторов растяжения лёгких. Аfferенты от хеморецепторов синокаротидной зоны и от рецепторов растяжения лёгких также приходят в NTS, что опосредует “конкурентное” влияние функции внешнего дыхания на работу барорефлекса [Eckberg, 2003].

NTS имеет прямые связи с паравентрикулярным ядром гипоталамуса, синтезирующим вазопрессин и играющим важную роль в нейроэндокринном контроле водного баланса [Coote, 2005]. Данное ядро также является связующим звеном между NTS и находящимися в циркумвентрикулярных органах третьего желудочка рецепторами ангиотензина II, повышение концентрации которого изменяет работу барорефлекса. NTS также связан с дорсомедиальным и срединным преоптическим ядрами гипоталамуса, а также ядром бледного шва, модулирующими защитную стресс-реакцию, при которой перенастраивается работа барорефлекса при повышенных АД и ЧСС [DiMicco et al., 2002]. Связи с этими же центрами опосредуют модуляцию барорефлекторной регуляции при термогенезе и сне [Dampney, 2016]. RVLM, CVLM и NTS связаны с ядрами вестибулярного комплекса, которые опосредуют вестибуло-симпатический рефлекс [Yates, Bolton, Macefield, 2014]. Связь сосудодвигательного центра с инсулярной корой через таламус опосредует центральную модуляцию барорефлекса при физической работе [Williamson, Fadel, Mitchell, 2006], а связи с центральным ядром миндалин и околосолитарным серым веществом среднего мозга напрямую и через дорсомедиальное ядро гипоталамуса определяют реакции гемодинамики на боль, психологические раздражители и иные соматические стимулы [van der Kooy et al., 1984]. Сосудодвигательный центр также может напрямую реагировать резким повышением симпатического тонуса на локальную гипоксию при гипоперфузии мозга (вызванной повышением интракраниального давления (рефлекс Кушинга) или снижением притока крови по магистральным артериям) или при системной гипоксии [Kocsis, Fedina, Pasztor, 1989].

Все эти взаимодействия позволяют перенастраивать барорефлекторную регуляцию в ответ на самые разные средовые условия, позволяя организму на короткое время выходить “за рамки” характерных для спокойного состояния физиологических значений АД и ЧСС и при этом поддерживать достаточный уровень перфузии мозга и других органов.

1.1.1.3 Взаимодействие барорефлекторных эфферентов

Так как сердце одновременно иннервируется противоположными по эффектам нервами, сердечная активность находится в зависимости от взаимодействия симпатической и парасимпатической активности как на уровне нервных центров [Rajendran et al., 2019], так и на уровне синаптической передачи [Fedele, Brand, 2020]. Так, было показано, что относительное снижение ЧСС вследствие парасимпатической активации достигает наибольших значений при наличии фоновой симпатической активности [Levy, 1971]. Это локальное симпато-парасимпатическое взаимодействие было названо “акцентуированный антагонизм” и объясняется наличием на симпатических нервных волокнах мускариновых рецепторов, тормозящих выброс норадреналина. Существует и обратный эффект: при симпатической активации из симпатических волокон выделяется нейропептид Y, который тормозит выброс ацетилхолина в парасимпатических синапсах. Вероятно, избыточная симпатическая активность, приводящая к большому выбросу нейропептида Y, может играть главную роль в рефлексе Бецо́льда-Яриша: резком торможении симпатических влияний, проявляющемся в брадикардии после длительной мощной тахикардии, что приводит к синкопальному состоянию при ортостазе или после нагрузки [Lovelace et al., 2023].

Также есть свидетельства, что разные симпатические волокна могут активироваться независимо друг от друга под влиянием разных стимулов [DiBona, Sawin, Jones, 1996] и иметь различный паттерн рекрутирования в зависимости от силы стимула и размера нейрона [Steinback et al., 2010], причем даже в составе одного нерва, идущего к сосудам мышц, небольшая доля от общего числа симпатических волокон может изменять свою активность противоположно общему ответу на один и тот же системный стимул [Incognito et al., 2019].

Таким образом, барорефлекс является достаточно сложно устроенной системой. Барорефлекс в общем виде можно представить в виде закрытой петли отрицательной обратной связи, отслеживающей изменение давления в сердечно-сосудистой системе и изменяющей параметры гемодинамики (с некоторой временной задержкой) для приведения давления к установочному уровню [deBoer, Karemaker, Strackee, 1987]. При этом установочный уровень может отличаться в зависимости от условий, в которых находится организм [Chapleau, Hajduczuk, Abboud, 1989]. Нарушение каждого из элементов петли (или её взаимодействия с вышележащими нервными центрами) может приводить к различным, отличающимся друг от друга по клиническим проявлениям патологиям [Kaufmann et al., 2020].

1.1.2 Спонтанные колебания АД и ЧСС как проявление работы барорефлекса

Артериальное давление характеризуется малой дисперсией в норме и сильным её увеличением при бароденервации [Smit et al., 2002; Timmers et al., 2003]. В то же время ритм сердца обладает обратным свойством: его высокая вариабельность может указывать на возможность организма адаптироваться к постоянным изменениям потребности тканей в доставке кислорода [Баевский, Иванов, 2001; Shaffer, McCraty, Zerr, 2014], тогда как низкая вариабельность ассоциирована с патологиями ССС или риском их развития [Hillebrand et al., 2013; Euteneuer et al., 2019; Jarczok et al., 2022].

Существует несколько источников вариабельности АД и ЧСС. Впервые спонтанные колебания АД были обнаружены во второй половине 19 века Людвигом Траубе и Карлом Герингом [Traube, 1865]. Эти синхронные с дыханием колебания являются одним из основных источников вариабельности АД и ЧСС, регистрируемой на коротких временных интервалах (порядка 5 минут); их появление обусловлено механическим и нервным влиянием функции внешнего дыхания на АД и ритм сердца (колебания, совпадающие с частотой дыхательных экскурсий, в среднем ~ 0.2 Гц) [Eckberg, 2003]. Однако кроме этих высокочастотных колебаний существуют также и спонтанные колебания АД с более низкой частотой (~ 0.1 Гц), впервые обнаруженные Зигмундом Майером и описанные им в 1876 году [Mayer, 1876], природу которых, наряду с НЧ колебаниями ЧСС, связывают в основном с работой барорефлекса [Julien, 2006; Julien, 2020]. Миогенная ритмическая активность сосудов, терморегуляция, физическая работа, активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, переход из фазы сна в фазу бодрствования и другие механизмы вызывают колебания АД и ЧСС очень низкой ($0.003-0.04$ Гц) и ультранизкой частоты (<0.003 Гц) [Shaffer, Ginsberg, 2017].

Одной из основных и широко принятых теорий возникновения НЧ колебаний АД является теория “резонансных” колебаний в барорефлекторной петле отрицательной обратной связи [Julien, 2006]. Так как в закрытой петле обратной связи АД является и измеряемым входом системы, и задающимся выходом, при наличии задержки в работе петли возможно образование самоподдерживающихся колебаний с периодом, в четыре раза превышающим время задержки [Julien, 2006]. У человека латентный период изменения АД в ответ на симпатическую нервную посылку, составляет 1.2-1.5 с [Gunnar Wallin, Nerhed, 1982], а задержка в ответе АД на электрическую стимуляцию барорецепторов – 2-3 с [Borst et al., 1983]. Таким образом система при своей активации может быть склонна к спонтанной генерации волн с периодом в 8-12 с (или около 0.1 Гц), что как раз соотносится с периодом наблюдаемых у человека низкочастотных волн. “Резонансная” природа этих волн также подтверждается при исследовании колебаний у крыс при

“раскрытии” барорефлекторной петли и стимуляции барорецепторов с различной частотой [Bertram et al., 1998].

Как указано выше, природу НЧ колебаний АД и ЧСС в настоящее время, в основном, связывают с работой барорефлекса, однако существует иная теория возникновения этих колебаний: теория центрального осциллятора. Она предполагает наличие центральных нервных структур, задающих колебания симпатической активности с определенной частотой. Первые исследования, развивавшие теорию о центральном происхождении НЧ волн АД, использовали децеребрированных животных, у которых “раскрывали” рефлекторную петлю с помощью бароденервации [Kaminski, Meyer, Winter, 1970; Preiss, Polosa, 1974]. Исследователи обнаруживали спонтанные колебания АД с периодом 20-40 с, однако данный период больше, чем обычно регистрируемый период ~10 с у исследуемых собак [Pagani et al., 1986]. В работе Montano и др. [Montano et al., 1996] при изучении ритма возбуждения нейронов в продолговатом мозге спинальных бароденервированных ваготомированных кошек было показано наличие НЧ ритма (0.12 Гц) в отдельных нейронах. Однако этот же ритм был обнаружен и у нейронов, которые не относились к работе симпатического отдела автономной регуляции, поэтому имеется вероятность, что данный ритм является одной из рабочих частот продолговатого мозга, не проявляющейся на периферической симпатической активности. В относительно недавнем исследовании с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии была сделана попытка определить наличие ритмической активности нейронов продолговатого мозга [Pfurtscheller et al., 2020]. Стоит отметить, что данные при такой оценке могут быть сильно “зашумлены” колебаниями мозгового кровотока той же самой частоты [Tong, Frederick, 2010; Yücel et al., 2016].

В конечном итоге теория барорефлекторной природы НЧ колебаний АД стала доминирующей. Связь этих колебаний с барорефлексом хорошо подтверждается тем, что они когерентны изменениям периферического сопротивления и симпатической активности [Janssen et al., 1995], резко уменьшаются по мощности при симпатической [Japundzic et al., 1990] блокаде и при синоаортальной бароденервации, при которой также происходит ослабление когерентности остаточных НЧ волн АД (являющихся “физиологическим шумом”) с симпатической активностью [Cerutti, Barres, Paultre, 1994; Julien et al., 2003].

В то же время колебания ЧСС являются вторичными по отношению к колебаниям АД. Зачастую в исследованиях на животных бароденервация не вызывает статистически значимых изменений мощности этих колебаний [Janssen et al., 1995; Head et al., 2001]. Вероятно, это происходит за счёт того, что НЧ колебания ЧСС не сильно выражены по амплитуде у исследуемых животных. Однако бароденервация приводит к резкому снижению связи между НЧ колебаниями АД и ЧСС [Janssen et al., 1995; Head et al., 2001]. У людей с диагнозом “семейная

дизавтономия”, который характеризуется нарушением развития афферентов автономной нервной системы, в частности синокаротидных и аортальных барорецепторов [Norcliffe-Kaufmann, Axelrod, Kaufmann, 2010], НЧ колебания ЧСС резко ослаблены [Axelrod et al., 1997]. Также было показано, что НЧ колебания ЧСС опосредованы взаимодействием симпатической и парасимпатической регуляции, что подтверждается снижением мощности этих колебаний при введении атропина [Houle, Billman, 1999] и пропранолола [Pomeranz et al., 1985]. Избирательная сердечная блокада бета-блокаторами и холинолитиками не сказывается на наличии НЧ волн АД, но при этом может увеличивать их амплитуду, что указывает на “буферную” роль НЧ колебаний ритма сердца [Japundzic et al., 1990]. При автономных блокадах также снижается и связь НЧ волн ЧСС и АД [Negulyaev et al., 2019].

Существуют немногочисленные свидетельства, позволяющие связать “центральную” и “барорефлекторную” теории возникновения НЧ колебаний АД и ритма сердца. Они указывают на то, что одной из функций барорефлекса на уровне центральных структур является синхронизация НЧ колебаний ритма сердца с колебаниями АД [Guasti et al., 2010], однако за недостатком более подробных экспериментальных свидетельств, окончательный вывод о роли и “методах работы” нервных центров сделать пока невозможно.

1.2 Методы оценки функции барорефлекса

Методы оценки барорефлекторной функции у человека направлены на определение реакции ЧСС (оценка кардиального барорефлекса) и/или симпатической активности/периферического кровотока (оценка сосудистого барорефлекса) в ответ на:

1) вызванное изменение системного АД и/или трансмурального давления в области барорецепторов (так называемая оценка функционирования барорефлекса в “открытом контуре”);

2) спонтанное изменение системного АД (так называемая оценка в “закрытом контуре”).

1.2.1 Оценка вызванной барорефлекторной реакции

Большая часть методов оценки вызванной барорефлекторной реакции была разработана в 70-80-е годы 20-го века [Abboud, Thames, 1983]. В основе этих методов лежит оценка чувствительности барорефлекса по сигмовидной функции ответа АД, ЧСС или симпатической активности на вызванные внешним воздействием изменения трансмурального давления в области барорецепторов (рисунок 1.2).

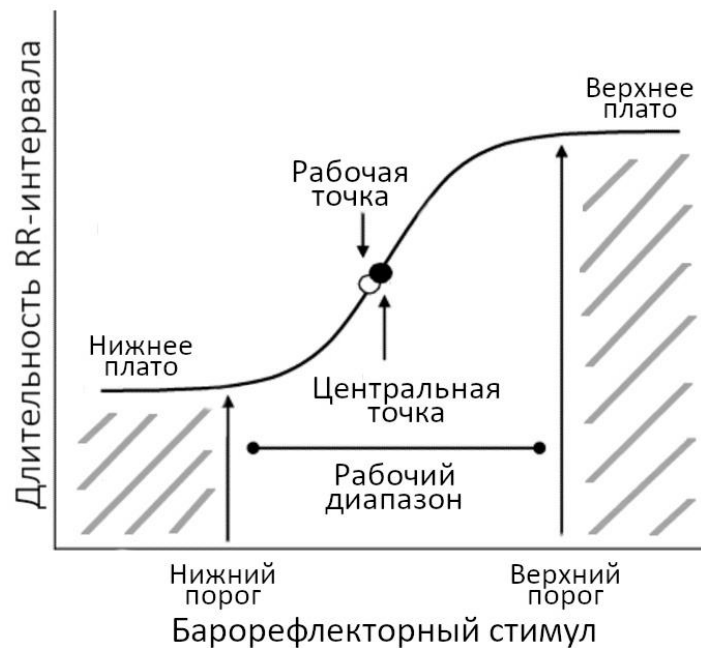


Рисунок 1.2 – Пример логистической кривой зависимости ритма сердца от трансмурального давления в области каротидных синусов, задаваемого шейной камерой (из [Raven, Fadel, Ogoh, 2006] с изменениями)

Основными характеристиками этой кривой являются:

- нижнее и верхнее плато реакции – области на кривой, в которых небольшие изменения стимула не приводят к изменению зависимой величины: длительности RR-интервала или др., ограничиваются условно нижним и верхним порогами реакции соответственно;
- рабочий диапазон – диапазон величин стимула между нижним и верхним порогами, вызывающих ответную реакцию организма;
- центральная точка – максимум первой производной функции – точка, в области которой изменение стимула вызывает максимальное изменение зависимой величины;
- рабочая точка – точка на кривой, соответствующая значениям АД и ритма сердца, зарегистрированным в текущем неизменённом физиологическом состоянии организма.

Координаты рабочей и центральной точки в состоянии покоя практически совпадают друг с другом, однако при определенных воздействиях рабочая точка может отдаляться от центральной [Schwartz et al., 2013]. По первой производной в рабочей и центральной точках оценивается параметр “чувствительность барорефлекса” (ЧБР).

Существует несколько методов создания “градуированного” барорефлекторного стимула, основными из которых являются введение вазоактивных препаратов, избирательно (не влияя напрямую на ритм сердца) изменяющих периферическое сопротивление сосудов и как следствие системное АД, а также приложение положительного или отрицательного (относительно атмосферного) давления в области каротидных синусов с помощью методики “шейной камеры”.

Фармакологический (“оксфордский”) метод оценки барорефлекторной регуляции предполагает инфузию периферического вазоконстриктора и/или вазодилататора, в используемых дозах не оказывающих прямого влияния на работу сердца, например фенилэфрина или нитропрусида. Данные препараты изменяют уровень системного АД и приводят к рефлекторной бради- или тахикардии, а также изменяют уровень симпатической активности, адресованной периферическим сосудам [Smyth, Sleight, Pickering, 1969; Rudas et al., 1999]. По оценке характеристик логистической кривой зависимостей симпатической активности или ЧСС от АД оценивают функционирование сосудистого и сердечного барорефлекса соответственно. Следует отметить некоторые недостатки методики: изменение сопротивления сосудов может напрямую влиять на величину механосенсорного сигнала от барорецепторов [Peveler et al., 1983]; не абсолютная избирательность блокаторов; инвазивность методики и ограничения, обусловленные противопоказаниями по применению препаратов.

Методика “шейной камеры” — это применение плотно прилегающей к шее герметичной полый камеры, внутри которой с помощью управляющей системы изменяется давление воздуха. Методика позволяет ступенчато повышать или понижать давление в области каротидных синусов, таким образом изменяя трансмуральное давление в этих сосудах, оцениваемое соответствующими механорецепторами [Eckberg, 1980]. Это воздействие приводит к рефлекторным изменениям ЧСС, симпатической активности и, как следствие, АД. Затем по характеристикам логистической кривой зависимости этих параметров от ожидаемого трансмурального давления в области каротидных синусов исследователи изучают сосудистый и кардиальный барорефлекс. Однако и этот метод имеет несколько недостатков: сложность пересчёта внешнего давления в трансмуральное [Ludbrook et al., 1977], стимуляция только одной группы барорецепторов, длительная подготовка и возможная эмоциональная реакция испытуемого на применение методики. Кроме того, шейная камера сложна для конструирования и недоступна в коммерческом варианте.

Существуют и иные методы внешней активации реакции барорефлекса, такие как электрическая стимуляция нерва каротидного синуса или синокаротидной зоны, иногда применяемая при исследовании барорефлекса на животных [Burgoyne et al., 2014; Katayama et al., 2019] или во время операции эндакретомии у людей [Kansal et al., 2016], а также для лечения устойчивой к действию фармакологических препаратов артериальной гипертензии [Spiering et al., 2017; Wallbach, Koziolk, 2017]. Ещё одним методом оценки вызванной барорефлекторной реакции является проба Вальсальвы, разные фазы которой последовательно приводят к снижению и увеличению АД и соответствующим реакциям ЧСС и симпатической активности [Pstras et al., 2016]. Однако ограничения в использовании этих методов при некоторых патологиях [Raczak et al., 2001] и сложность в интерпретации результатов из-за активации хеморецепторов

[Mateika, DeMeersman, Kim, 2002; Katayama et al., 2019] может объяснять не столь широкую их применимость для оценки барорефлекторной функции.

Стоит также упомянуть, что при всех применяемых методах независимой переменной (ось абсцисс на графиках логистической кривой) может быть не только системное артериальное давление/трансмуральное давление в области каротидных синусов, но и диаметр сосудов в области каротидного синуса [Hunt et al., 2001; Taylor et al., 2014]. Данный подход с применением ультразвуковой визуализации позволяет учитывать влияние индивидуального изменения растяжимости сосудов на барорецепторную афферентацию, например, при старении [Kornet et al., 2002].

1.2.2 Оценка спонтанной барорефлекторной реакции

Хотя методы оценки барорефлекторной реакции на вызванное внешним воздействием изменение АД позволяют дать точную характеристику чувствительности барорефлекса, их всех объединяет один достаточно большой недостаток – наличие внешнего воздействия. Однако, как упоминалось в предыдущем разделе, даже в состоянии покоя, без внешнего воздействия барорефлекс активен, что проявляется в спонтанных колебаниях АД и ритма сердца. Развитие неинвазивных методик непрерывной регистрации АД [Penaz, 1973] и методов анализа массивов данных с использованием вычислительной техники дало возможность проводить оценку барорефлекторной регуляции по таким спонтанным, а не вызванным внешними воздействиями изменениям АД [Parati et al., 1995]. Практически все методы оценки спонтанного барорефлекса характеризуют амплитудную зависимость измеряемых показателей и АД (т.е. чувствительность - амплитудную характеристику барорефлекса [Pinna, Maestri, La Rovere, 2015]) и/или характеризуют задержку ответа показателей (фазовую характеристику барорефлекса [Negulyaev et al., 2019; Clemson et al., 2022]).

Одним из первых разработанных методов, позволяющих неинвазивно оценивать чувствительность сердечного барорефлекса, является метод последовательностей [Parati et al., 1988]. Он основан на нахождении нескольких (не менее трёх) последовательных кардиоциклов, при которых за постепенным увеличением/снижением систолического АД следует с некоторой задержкой (обычно в 1-3 кардиоцикла) постепенное удлинение/укорочение RR-интервала. Аналогично фармакологическому методу, чувствительность барорефлекса определяется по наклону восходящей и нисходящей линий регрессии, связывающих изменения систолического давления с изменениями длительности RR-интервала. Однако большим недостатком данного метода является неизбирательный подбор последовательностей для анализа, который

оказывается “зашумлен” дыхательными колебаниями гемодинамических параметров [Silva et al., 2019].

Спектральный анализ сигналов АД, ритма сердца и симпатической активности представляет из себя группу методов, широко используемых для неинвазивной оценки барорефлекторной регуляции. Эти методы позволяют оценить вклад колебаний различной частоты, обусловленной разными физиологическими механизмами, в конечный регистрируемый сигнал (см. подраздел “1.1.2 Спонтанные колебания АД и ЧСС как проявление работы барорефлекса”). Так, для оценки работы барорефлекса исследователи изучают низкочастотную область (~ 0.1 Гц) на спектрах мощности сигналов АД, ритма сердца и симпатической активности. Вычисление спектров проводится с помощью быстрого преобразования Фурье или авторегрессионного анализа, используемых при оценке длительных стационарных временных рядов [Chemla et al., 2005], а также с помощью вейвлет-преобразования, используемого для анализа нестационарных записей [Toledo et al., 2003; de Boer, Karemaker, 2019]. Чувствительность сердечного барорефлекса (то, насколько сильно изменение АД вызывает изменение ритма сердца) можно определить через соотношение мощности НЧ колебаний ритма сердца и систолического АД [Pagani et al., 1988]. Этот показатель в литературе описывается как “коэффициент α для низких частот”. Альтернативно, чувствительность сердечного барорефлекса можно определить путем вычисления амплитуды передаточной функции в НЧ области с помощью кросс-спектрального анализа [Cevese et al., 2001]. Результаты использования этих методов оценки чувствительности сердечного барорефлекса (расчёт коэффициента α и амплитуды передаточной функции) сильно коррелируют друг с другом в различных состояниях организма ($r = 0.95$), что делает эти два метода практически взаимозаменяемыми [Laude et al., 2004]. Они также коррелируют с методом последовательностей, но в меньшей степени ($r = 0.77$) [Laude et al., 2004]. Одним из недостатков этих методов является сложность в получении длительных записей АД. Зачастую для этого применяется метод разгруженной артерии [Wesseling, 1990], позволяющий неинвазивно получать непрерывные записи АД. Однако амплитуда НЧ колебаний систолического АД, оцениваемая с помощью данного метода, обычно выше, чем при внутрисосудистом измерении АД [Maestri et al., 2005], что вероятно, связано с влиянием изменяющегося сосудистого сопротивления на оценку АД подобным методом. Также необходимо учитывать, что подобные методы оценки амплитудной характеристики барорефлекса имеют еще один существенный недостаток: если НЧ колебания гемодинамических параметров не связаны друг с другом (что встречается при некоторых патологиях ССС), оценка функции сердечного барорефлекса таким способом будет некорректной [Pinna, Maestri, 2002].

Связь низкочастотных колебаний АД, ЧСС и симпатической активности можно исследовать с помощью другой группы методов: оценки фазовых соотношений этих колебаний.

Одним из классических методов исследования согласованности по времени колебаний определенной частоты является функция когерентности, оцениваемая с помощью кросс-спектрального анализа [Robbe et al., 1987]. Так, при бароденервации когерентность НЧ колебаний систолического АД и ритма сердца, а также АД и симпатической активности резко снижается [Julien et al., 1995]. Альтернативным методом исследования фазовой сопряженности сигналов является вычисление индекса фазовой синхронизации, оценивающего постоянство разностей фаз двух сигналов [Moertl et al., 2013; Schwartz et al., 2013; Borovik et al., 2014]. Данный метод очень сильно коррелирует с оценкой когерентности ($r = 0.92$), но в то же время требует менее длительных записей и, соответственно, может быть использован для оценки динамических процессов [Negulyaev et al., 2019]. Фаза колебания, строго говоря, является независимой от амплитуды характеристикой, и при этом менее подвержена ошибкам измерения. Таким образом, оценка фазовых соотношений спонтанных низкочастотных гемодинамических колебаний может быть полезной для комплексной оценки барорефлекторной активности.

В последние годы производятся попытки одновременного измерения спонтанных колебаний всех задаваемых параметров (систолическое и диастолическое АД, симпатическая активность, ЧСС) и оценки взаимного влияния этих параметров как по амплитудным, так и по фазовым характеристикам их колебаний в низкочастотном диапазоне с помощью математических методов теории информации, основным из которых является причинный анализ [Clemson et al., 2022]. Этот метод позволяет выявить наличие прямого и обратного влияния нескольких переменных друг на друга, например, не только влияние АД на ЧСС по отрицательной обратной связи, но и влияние рефлекторно изменяющегося ЧСС на АД, определение которого недоступно при использовании традиционного кросс-спектрального анализа [Faes, Nollo, Porta, 2013].

1.2.3 Резюме о методах оценки барорефлекторной регуляции

Фармакологический метод оценки чувствительности барорефлекса, позволяющий изучить его работу на всём рабочем диапазоне, ранее считался золотым стандартом [Lipman, Salisbury, Taylor, 2003], однако данный метод имеет свои ограничения (см. выше). В то же время результаты оценки чувствительности по спонтанным колебаниям АД и ритма сердца высоко коррелируют с фармакологическим методом в условиях покоя [Parlow et al., 1995], хорошо отражают чувствительность не в центральной, а в рабочей точке логистической кривой [Schwartz et al., 2013] и при этом лишены многих недостатков инвазивной оценки [Parati et al., 2004]. С другой стороны, исследование спонтанных колебаний не ограничивается определением чувствительности барорефлекса, но также может выявлять другие стороны работы этого

механизма регуляции. Например, кросс-спектральный анализ позволяет исследовать взаимосвязь колебаний АД, ритма сердца и симпатической активности: кроме оценки амплитуды передаточной функции (по которой оценивается чувствительность барорефлекса), этот метод позволяет определить также фазу и когерентность сигналов. Напомним, что фаза является независимой от амплитуды характеристикой [Schwartz et al., 2013; Боровик и др., 2019]. Таким образом различные методы оценки спонтанных гемодинамических колебаний и вызванной барорефлекторной реакции могут считаться взаимодополняющими, так как позволяют изучать различные аспекты функционирования барорефлекса.

Стоит также упомянуть, что описанные выше методы применимы не только для исследования барорефлекса в состоянии покоя, но и для оценки функционального резерва барорефлекса при воздействиях, заведомо вносящих изменения в работу ССС: при физической работе, кровопотере или ортостазе. Известно, что барорефлекс может перенастраивать свою работу в этих условиях, т.е. изменять верхние и нижние пороги реакции, чувствительность к стимулу, а также степень синхронизации колебаний АД, сердечного ритма и симпатической активности (см. подраздел “1.1.1.2 Взаимодействие барорефлекса с другими механизмами регуляции гемодинамики на уровне центральных структур”). Изменения функционирования барорефлекса при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное будут рассмотрены в следующем разделе.

1.3 Реакция сердечно-сосудистой системы на острое перераспределение крови

В норме организм человека адаптирован к изменению положения тела относительно вектора гравитации, которое вызывает перераспределение крови в сосудистой системе. Реакция ССС на подобное воздействие обусловлена каскадом рефлекторных и гуморальных реакций, вовлекающих несколько рецепторных полей. В данной главе будут рассмотрены быстрые реакции ССС (с акцентом на барорефлекторную регуляцию) на следующие воздействия:

1. изменение положения тела (ортостаз – наклон ортостола на 60-80 град к горизонту, и антиортостаз – положение ортостола с отрицательным углом наклона);
2. воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ), вызывающее сходное с ортостазом перераспределение крови к ногам, но отличающееся по задействованным механизмам;
3. переход в условия реальной и моделируемой микрогравитации (при параболических полётах и на начальном этапе космического полёта).

Иные способы, вызывающие перераспределение крови в организме, имитирующие вертикализацию или переход в условия микрогравитации (центрифугирование, приложение положительного давления на нижнюю часть тела и др.) в данной работе не рассматриваются.

1.3.1 Реакция на ортостаз и антиортостаз

Переход в вертикальное положение сопровождается перераспределением ~500-800 мл крови в нижнюю часть тела, причем до 50% этого объема перераспределяется в первые 10 с, а остальное - к 3-5 мин ортостаза [Smit et al., 1999]. Острая фаза перераспределения крови (до 1 мин) обусловлена как её перетеканием в артерии и артериолы нижних конечностей (преимущественно в область голени и стопы), так и небольшим обратным венозным током в области бёдер и таза, несмотря на наличие клапанов в магистральных венах этой области [Ludbrook, 1966; Smit et al., 1999; Truijen et al., 2012]. Затем в ходе ортостаза вклад резистивных сосудов в общий объем перераспределения снижается, в то время как основная масса крови переходит в емкостные сосуды: вены и венулы [Ludbrook, 1966; Smit et al., 1999; Truijen et al., 2012].

Из-за повышения трансмурального давления (вследствие увеличения гидростатического давления и накопления крови в сосудах) увеличивается транкапиллярная фильтрация жидкости в интерстициальное пространство нижних конечностей [Sejrsen, Henriksen, Paaske, 1981], которая приводит к снижению объема плазмы крови [Hagan, Diaz, Horvath, 1978; Lagi et al., 2003]. Различные оценки гемоконцентрации указывают на снижение объема плазмы на 10-20% в течение 10 минут ортостаза [Hagan et al., 1978; Lundvall, Bjerkhoel, 1994]. Подобный разброс значений снижения объема плазмы авторы связывают с возможным различием в уровне гемоконцентрации в разных регионах во время ортостаза, и с быстрым “перемешиванием” крови в течение первой минуты после перехода в горизонтальное положение.

Накопление крови в нижней части тела и снижение объема плазмы приводит к снижению давления в правом предсердии (с 5-6 мм рт. ст. в положении лёжа до 0 мм рт. ст. в положении стоя) и к уменьшению венозного возврата крови [Katkov, Chestukhin, 1980]. Это влияет на конечное диастолическое наполнение правого желудочка, что, в свою очередь, приводит к уменьшению ударного объема и, таким образом, к снижению сердечного выброса примерно на 20 % [Wang, Marshall, Shepherd, 1960].

Ортостаз приводит к появлению гидростатической разности давлений не только между сердцем и ногами, но и между сердцем и головой величиной ~ -20мм рт.ст. [Bakay, Sweet, 1952]. Перфузионное давление для мозгового кровотока снижается, так как падение интракраниального давления не столь выражено при вертикализации [Rosner, Coley, 1986]. Эти изменения, наряду с

описанными выше процессами, могут привести к снижению линейного и объемного мозгового кровотока [Bronzwaer et al., 2017; van Campen, Verheugt, Visser, 2018].

Для поддержания нормального уровня перфузии органов человека при ортостазе включаются несколько компенсаторных реакций. Ранний ответ на вертикализацию практически полностью обуславливается рефлексом автономной нервной системы и локальными механизмами авторегуляции кровотока. Снижение среднего уровня АД при ортостазе в норме не наблюдается за счёт рефлекторного увеличения симпатической активности, адресованной сосудам конечностей и висцеральных органов, а также развития миогенной реакции резистивных сосудов [Folkow, Mellander, 1964] и активации вено-артериолярного рефлекса [Henriksen, Sejrsen, 1977]. Ключевыми механизмами в контроле симпатической активности являются рефлекс от синокаротидных и аортальных барорецепторов, а также кардиопульмонарных рецепторов, однако их относительный вклад в поддержание необходимого уровня АД не до конца ясен. Данные, полученные у пациентов, прошедших сердечную или сердечно-лёгочную трансплантацию, указывают на то, что влияние кардиопульмонарных рецепторов играет меньшую роль в раннем ответе на ортостаз [Banner et al., 1990; Jacobsen et al., 1993]. Кроме того, данные, полученные у пациентов с сердечным стимулятором [Wieling, Karemaker, 2013] и у здоровых людей с парасимпатической блокадой [Ogoh et al., 2006], также указывают на меньшую роль кардиального барорефлекса по сравнению с сосудистым барорефлексом в поддержании АД при перетекании крови в нижнюю часть тела. Вместе с тем имеются данные о том, что люди с более выраженной реакцией ЧСС в ответ на вертикализацию являются более устойчивыми к ортостатическому стрессу [Convertino, 2014]. Однако Wieling W. с соавторами [Wieling, de Lange, Jardine, 2014] указывают на то, что более выраженный ответ ЧСС может лишь отражать высокую степень активации симпатической нервной системы, а снижения АД в этих условиях не происходит в результате высокого симпатического тонуса резистивных сосудов. Вероятно, кардиальный барорефлекс играет важную роль при резком переходе как в вертикальное, так и в горизонтальное положение, но меньшую роль – при длительном скоплении крови в нижней части тела [Lauer, 2016]. По-видимому, таким же свойством обладает и вестибуло-симпатический рефлекс [Tanaka et al., 2009; Yates et al., 2014], активирующийся при изменении положения головы относительно вектора силы тяжести.

Активность кардиального барорефлекса в ответ на ортостаз ранее определялась как с помощью фармакологического метода [Stewart, Schwartz, 2012; Stewart et al., 2021] и шейной камеры [Cooper, Hainsworth, 2002; Ogoh et al., 2006], так и с помощью оценки “спонтанных” барорефлекторных колебаний [Bahjaoui-Bouhaddi et al., 1998; Cooke et al., 1999; O’Leary et al., 2003; Silvani et al., 2017], а также с помощью одновременной оценки несколькими методами [Akimoto et al., 2011; Schwartz et al., 2013]. Подавляющее большинство исследований с

применением оценки "спонтанных" барорефлекторных колебаний показало снижение чувствительности сердечного барорефлекса в ответ на ортостаз [Bahjaoui-Bouhaddi et al., 1998; Cooke et al., 1999; O'Leary et al., 2003; Akimoto et al., 2011; Silvani et al., 2017]. Исследования с применением фармакологического метода преимущественно показывали отсутствие изменения чувствительности [Stewart, Schwartz, 2012; Stewart et al., 2021], однако отдельные исследования с использованием этого метода показали снижение чувствительности [Taylor et al., 2013]. Исследования с использованием шейной камеры преимущественно показывали небольшое увеличение чувствительности в ответ на ортостаз [Cooper, Hainsworth, 2002; Ogoh et al., 2006; Akimoto et al., 2011].

Существует несколько факторов, объясняющих отличия в оценке ЧБР в ответ на ортостаз разными методами. Исследования, оценивающие изменение ЧБР методами вызванной барорефлекторной реакции (в "открытом контуре"), зачастую указывают максимальную чувствительность барорефлекса, которая определяется по наклону регрессионной линии в центральной точке логистической кривой (см. раздел "1.2 Методы оценки функции барорефлекса"). Чувствительность в центральной точке, оцениваемая с помощью фармакологического метода, не изменяется при ортостазе, в то время как чувствительность в рабочей точке падает в ответ на ортостаз, т.к. рабочая точка сдвигается от центральной в сторону нижнего плато [Schwartz et al., 2013]. И именно с этой чувствительностью в рабочей точке высоко коррелирует ЧБР, оцениваемая неинвазивно по спонтанным колебаниям АД и ритма сердца [Schwartz et al., 2013].

Также в исследованиях, показавших увеличение чувствительности кардиального барорефлекса, использовался метод шейной камеры для вызова барорефлекторного ответа, однако данный метод активирует только одну группу барорецепторов: синокаротидные рецепторы. Причем известно, что при ортостазе уменьшается диаметр сонных артерий [Taylor et al., 2013], поэтому использование одинакового давления в шейной камере при двух разных положениях тела может привести к различной рефлекторной реакции из-за механических различий стенок артерий. Так, вероятно, применение одинакового давления будет вызывать большее относительное изменение диаметра сосуда, если этот диаметр изначально меньше, и, таким образом, приводить к большему рефлекторному ответу.

Таким образом, анализ литературы показал, что чувствительность кардиального барорефлекса в рабочей точке падает в ответ на ортостаз, в то время как максимальная чувствительность (в центральной точке), вероятно, не изменяется, если определяется с помощью фармакологических методов, либо может даже повышаться при оценке с помощью шейной камеры.

На фоне снижения чувствительности “спонтанного” кардиального барорефлекса наблюдается усиление синхронизации колебаний АД и сердечного ритма [Боровик и др., 2019]. Подобное увеличение синхронизации, вероятно, происходит из-за усиления НЧ колебаний АД при ортостазе вследствие активации сосудистого барорефлекса (см. ниже), что затем вызывает активацию кардиального барорефлекса [Silvani et al., 2017; de Boer, Karemaker, 2019]. Это приводит к усилению причинно-следственной связи между НЧ колебаниями АД и RR-интервала по сравнению с горизонтальным положением.

В то же время чувствительность сосудистого барорефлекса, оцениваемая по реакции симпатической активности на изменение диастолического давления, повышается в ответ на ортостаз [O’Leary et al., 2003] на фоне общего повышения вазомоторного симпатического тонуса. Также повышается и синхронизация колебаний симпатической активности и АД [Schwartz et al., 2013].

Стоит упомянуть, что длительный (порядка 10 мин и более) ортостаз вызывает ответ не только автономной нервной системы, но и гуморальных систем. Вертикализация вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и приводит к увеличению уровня вазопрессина в циркулирующей крови [Bennett, Gardiner, 1985]. Снижение венозного возврата также приводит к уменьшению концентрации предсердного натрийуретического пептида в циркулирующей крови [Matzen et al., 1990].

Обратный процесс – антиортостаз – вызывает противоположные по знаку реакции ССС, причем изменения многих показателей находятся в линейной зависимости от градуса наклона ортостола в диапазоне от -45 до +45 град. к горизонту [Whittle et al., 2022]. Так, перераспределение крови в сторону головы приводит к увеличению венозного возврата и ударного объема сердца, снижению ЧСС и периферического сопротивления сосудов, а также к небольшому снижению диастолического АД. Преобладание парасимпатических влияний в начальный период перехода в антиортостаз, вероятно, служит одной из причин увеличения чувствительности сердечного барорефлекса [Hirayanagi et al., 2004; Whittle et al., 2022]. Также антиортостаз приводит к повышению интракраниального давления [Lawley et al., 2017], но при этом давление в артериях мозга (пересчитанное из системного АД) повышается не столь сильно, что может приводить к небольшому снижению перфузионного давления [Watkins et al., 2017; Petersen et al., 2019], однако скорость кровотока в средней мозговой артерии при наклоне -10 и -30 град. сохраняется неизменной [Kato et al., 2022]. Антиортостаз приводит к накоплению крови в венах головы [Whittle, Diaz-Artiles, 2023] и увеличению центрального венозного давления, прирост которого растёт с увеличением угла наклона [Ogoh et al., 2003]. Так, антиортостаз до -10 град. приводит к небольшому (до 4 мм рт.ст.) увеличению центрального венозного давления [Gaffney et al., 1985; Ogoh et al., 2003] или не изменяет его вовсе [Lawley et al., 2017]. Несмотря

на сравнительно небольшие сдвиги показателей при остром воздействии, длительное пребывание в положении антиортостазы приводит к развитию адаптационных реакций, схожих с длительным пребыванием в условиях микрогравитации. Подробное описание этого процесса представлено в разделе 1.4 “Реакция сердечно-сосудистой системы на хроническое перераспределение крови”.

1.3.2 Реакция на воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела

Оценка реакции на ОДНТ осуществляется с помощью специальной камеры, в которую помещаются ноги и таз испытуемого/пациента; с помощью гибкого пояса камера герметично закрывается на уровне гребней подвздошных костей или поясницы. Откачка воздуха из камеры и снижение давления воздушной среды вокруг ног и таза приводит к перераспределению крови в сторону ног [Foux, Seliktar, Valero, 1976] и изменениям в функционировании CCC; степень таких изменений зависит от уровня давления в камере [Wolthuis, Bergman, Nicogossian, 1974]. Данный метод начали активно развивать и изучать на заре исследований физиологии человека в условиях космического полёта как способ моделирования ортостатического стресса в условиях микрогравитации [Gazenko, Genin, Egorov, 1981], однако впоследствии сфера его применения сильно расширилась [Goswami et al., 2019]. В настоящее время этот метод в основном используется для создания центральной гиповолемии в условиях, когда вертикализация не применима (например, в аппарате MPT) [Gerlach et al., 2022], или применяется уже на фоне вертикализации с целью усилить центральную гиповолемию [Ei-Bedawi, Hainsworth, 1994; De Abreu et al., 2017]. В последние 10 лет ОДНТ также активно изучается как метод профилактики нейроокулярного синдрома, ассоциированного с космическим полётом (SANS) [Macias et al., 2015].

Уже самые ранние исследования ОДНТ показали, что уровень давления от -30 до -40 мм рт.ст. вызывает сходные с вертикализацией изменения объема нижних конечностей и реакции АД и ЧСС [Musgrave, Zechman, Mains, 1969; Musgrave, Zechman, Mains, 1971]. Соответственно, ОДНТ в размере -27 – -35 мм рт.ст., создаваемое с помощью вакуумной системы “Ветер” [Генин et al., 1973], использовалось в качестве теста на ортостатическую устойчивость космонавтов во время полета, начиная с эксплуатации космических станций серии Салют [Gazenko et al., 1981; Ушаков и др., 2001]. Тест ОДНТ применяется и в настоящее время на борту Международной космической станции (МКС) с помощью комплекса “Чиби́с-М” [Yarmanova et al., 2015].

Хотя ОДНТ в указанном диапазоне давлений применяется в качестве “аналога ортопробы”, и многие из указанных в предыдущем разделе реакции организма схожи с ортостатической реакцией, следует указать несколько отличий ОДНТ от ортотеста.

Во-первых, при вертикализации в ССС образуется гидростатический градиент давления, который может вносить различия в кровоток по сосудам выше или ниже гидростатической индифферентной точки. Так было показано, что ортопроба по сравнению с ОДНТ вызывает большее снижение скорости мозгового кровотока (оцениваемое по линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии) [Bronzwaer et al., 2017], а также более выраженное изменение лёгочного кровотока [Frerichs et al., 2005]. При ортопробе происходит повышение кровенаполнения органов брюшной полости, тогда как при ОДНТ оно снижается [Taneja et al., 2007].

Повышение трансмурального давления в области ног равномерно в ОДНТ, но имеет градиент от бёдер к стопам при ортопробе. Причем в голени величина гидростатической прибавки давления в сосудах при ортостазе будет гораздо выше, чем повышение трансмурального давления при ОДНТ в размере -30 - -40 мм рт.ст., что может влиять на различия в локальной тканевой фильтрации, а также активации локальных механизмов регуляции кровотока [Goswami et al., 2019]. При одинаковом повышении симпатической активности сопротивление сосудов рук и ног при ОДНТ увеличивается одинаково, тогда как при ортопробе сосудистое сопротивление сосудов в ногах увеличивается гораздо сильнее, чем в руках [Kitano et al., 2005]. Это может объясняться взаимодействием симпатической активации с миогенной вазоконстрикцией и веноартериолярным рефлексом, активность которых вероятно более выражена при ортостазе (из-за большего повышения трансмурального давления в артериях и венах ног при добавлении гидростатического давления).

Рефлекторные реакции организма на эти два воздействия также отличаются: при вертикализации происходит активация вестибуло-симпатического рефлекса, которая предотвращает падение АД в первую минуту ортостаза, тогда как ОДНТ характеризуется более выраженным провалом АД в момент начала воздействия [Tanaka et al., 2009]. Нарушение работы этого рефлекса вызывает сходную с ОДНТ реакцию АД при ортопробе [Tanaka et al., 2009].

Считывание информации о давлении синокаротидными и аортальными рецепторами может различаться под влиянием гидростатики, что в теории может оказывать влияние на барорефлекторную регуляцию периферического сопротивления и ритма сердца [Steinback et al., 2005]. Интересно, что сопоставление данных различных экспериментов показывает, что ортопроба и ОДНТ приводят к сопоставимому небольшому изменению (до 5%) диаметра внутренней сонной артерии и кровотока через нее, что косвенно может указывать на схожую разгрузку синокаротидной зоны при этих воздействиях [Ogoh et al., 2015; van Campen et al., 2018].

Существуют отдельные исследования, изучавшие барорефлекторную регуляцию ритма сердца и периферического сопротивления при ОДНТ, которые в целом показали схожие с ортопробой изменения, а именно снижение чувствительности кардиального барорефлекса,

оцениваемого по спонтанным колебаниям АД и ритма сердца, начиная с уровня ОДНТ в -15 мм рт.ст. [Hughson et al., 1994; Custaud et al., 2002]. Однако, при оценке чувствительности с помощью шейной камеры увеличение чувствительности при ОДНТ, в отличие от ортопробы, не обнаружено [Cooper, Hainsworth, 2001]. К сожалению, исследований, изучавших напрямую количественные различия влияния ОДНТ и ортопробы на барорефлекторную регуляцию ритма сердца и периферического сопротивления, оцениваемого по одним и тем же алгоритмам, не проводилось. Проведение подобного исследования осложняется необходимостью выравнивания этих воздействий по степени выраженности воздействия на венозный возврат.

1.3.3 Острые реакции на переход в условия микрогравитации

Изучение острой реакции ССС на переход в условия микрогравитации является достаточно трудной задачей, так как аккуратная регистрация физиологических показателей осложнена у космонавтов на раннем этапе космического полёта (сразу после отключения маневровых двигателей). В то же время, моделирование перехода в условия микрогравитации при параболических полётах ограничено временем воздействия порядка 25-35 секунд [Shelhamer, 2016]. Подобные ограничения вкупе с искажающими острую реакцию факторами: стресс-реакцией, возможном развитии болезни движения и предваряющим микрогравитацию периодом гипергравитации – осложняют интерпретацию данных о реакции организма на перераспределение крови, возникающее в этих условиях. Впрочем, основные изменения, происходящие в ССС при переходе в условия микрогравитации, удалось изучить именно с помощью этих воздействий.

Необходимо помнить, что данный переход может происходить из разных “точек отсчёта”: из положения стоя, сидя, лёжа, или лёжа с согнутыми ногами (положение, занимаемое космонавтом в корабле на стартовом столе). В зависимости от начальной точки отсчёта реакция гемодинамических параметров может иметь разную степень выраженности и даже направленность [Mukai et al., 1991; Lawley et al., 2017]. Так, было показано, что при переходе в условия микрогравитации из положения стоя или сидя происходит выраженное перераспределение крови от ног в сторону головы [Bailliar et al., 1998; Schneider et al., 2013], увеличение кровенаполнения сердца [Videbaek, Norsk, 1997], увеличение ударного объема сердца, снижение ЧСС и периферического сопротивления сосудов [Schlegel et al., 1998], снижение, а затем небольшое увеличение симпатической активности [Iwase et al., 1999], снижение АД [Pump et al., 1999], а также увеличение внутричерепного давления [Lawley et al., 2017], скорости мозгового кровотока [Klein et al., 2020] и оксигенации мозга [Schneider et al., 2013]. Центральное венозное давление при этом переходе, вопреки ожиданиям, падает [Kirsch et

al., 1984; Buskey et al., 1993]. С помощью параболических полётов это наблюдение было подтверждено, а также показано, что в условиях микрогравитации внутригрудное давление также снижается, причем более сильно, чем центральное венозное давление, что приводит к ожидаемому увеличению трансмурального давления в крупных венах грудной полости [Videbaek, Norsk, 1997; Lawley et al., 2017]. Вместе с тем, переход в условия микрогравитации в положении лёжа или лёжа с согнутыми ногами приводит к не столь выраженным изменениям: ЧСС не изменяется или даже повышается [Mukai et al., 1991], среднее АД падает [Pump et al., 1999], перераспределения крови практически не наблюдается. Внутричерепное давление при переходе в условия микрогравитации из положения лёжа не только не повышается, но даже может немного снижаться, а кровенаполнение вен шеи - слегка увеличиваться [Lawley et al., 2017].

Комплексное изучение острой барорефлекторной реакции осложнено в условиях параболических полётов, так как применение классических методов оценки функции барорефлекса невозможно в коротких эпизодах микрогравитации, а интерпретация получаемых результатов может быть сильно искажена незавершенным процессом перераспределения крови. Так, оценка чувствительности кардиального барорефлекса с помощью метода Вальсальвы показала отсутствие изменения данного параметра в параболическом полёте при переходе в условия микрогравитации из положения сидя [Schlegel et al., 1998]. Оценка чувствительности барорефлекса с помощью шейной камеры показала увеличение этого параметра при тестировании в положении небольшого антиортостаза: -2 град. к горизонту – положение, из которого переход в условия микрогравитации не изменяет центральное венозное давление [Ogoh et al., 2018]. Авторы сделали вывод, что на регуляцию барорефлекса оказывает влияние вестибулярная система. Сосудистый барорефлекс, косвенно оцениваемый по сигмовидной кривой реакции среднего АД на стимуляцию бароцепторов шейной камерой, переключался на рабочую точку при меньшем АД, а также показывал увеличение чувствительности в ответ на переход к условиям микрогравитации [Ogoh et al., 2018]. Длительные записи АД и ритма сердца для оценки спонтанного барорефлекса удалось получить на ранних этапах полёта трагической миссии шаттла “Колумбия”. Индивидуальные данные относительно положения сидя до полёта показывают увеличение чувствительности кардиального барорефлекса на раннем этапе полёта (вплоть до 14 часов относительно запуска) [Di Rienzo et al., 2008]. Данные изменения могут происходить за счёт увеличения парасимпатического тонуса при централизации кровотока [Hirayanagi et al., 2004; Whittle et al., 2022], а также за счёт изменения работы вестибулосимпатического рефлекса.

1.3.4 Резюме по реакции сердечно-сосудистой системы на острое перераспределение крови

В норме организм человека адаптирован к острому перераспределению крови под влиянием гравитационного фактора. Это перераспределение имеет двухфазную динамику: начальный период представлен преимущественно сдвигом объема крови в сосудистой системе, а затем под влиянием измененного трансмурального давления происходит перераспределение тканевой жидкости посредством фильтрации. Данный процесс вызывает каскад физиологических реакций, направленных на нормализацию перфузии органов, в первую очередь головного мозга. Одним из ключевых механизмов в этом каскаде является барорефлекс, функционирование которого изменяется в новых условиях.

Устранение гравитационного стимула при переходе в условия микрогравитации вызывает изменения в ССС человека, схожие с переходом в положение лёжа или антиортостаза под небольшим отрицательным углом наклона (до 6 град.) кровати к горизонту. Длительное пребывание в этих условиях (микрогравитация или строгий постельный режим/антиортостаз) может приводить к долгосрочным изменениям в организме, ослабляющим устойчивость организма к гравитационному воздействию, о чём будет рассказано в следующем разделе.

1.4 Реакция сердечно-сосудистой системы на хроническое перераспределение крови в краниальном направлении

Длительное пребывание в условиях микрогравитации приводит к развитию ортостатической неустойчивости, впервые описанной после 17-суточного полёта экипажа корабля “Союз-9” А. Г. Николаева и В. И. Севастьянова [Воробьев и др., 1970]. Фактором, запускающим изменения, приводящие к подобным последствиям, является хроническое перераспределение крови в краниальном направлении [Arbeille et al., 2015]: оно вызывает структурные и функциональные перестройки ССС [Hughson, Helm, Durante, 2018; Norsk, 2020]. Изучение влияния этого фактора осложнено в условиях космической станции наличием развитой системы профилактики, малым количеством участников исследований, а также логистическими трудностями. Поэтому достаточно широкое развитие получило изучение реакции организма человека на модели-аналоги гравитационной разгрузки, в частности, антиортостатической гипокинезии и “сухой” иммерсии. АНОГ является наиболее используемой и изученной моделью гравитационной разгрузки, однако имеются свидетельства, что СИ лучше воспроизводит эффекты реального космического полета для отдельных систем организма [Tomilovskaya et al., 2019]. Обе модели вызывают схожие по направленности изменения в ССС, однако, по мнению многих исследователей, иммерсия вызывает более глубокие и более быстро развивающиеся

изменения [Shiraishi et al., 2002; Navasiolava et al., 2011; Amirova et al., 2020; Pandiarajan, Hargens, 2020].

Два метода отличаются по воздействию, вызывающему перераспределение крови в торако-краниальном направлении: в то время как АНОГ создаёт гидростатический градиент давления от ног к голове и увеличением венозного возврата, условия СИ вызывают гидростатическую компрессию поверхностных тканей, что приводит к появлению градиента давления между тканями и просветом капилляров и, как следствие, вызывает обратную транкапиллярную фильтрацию жидкости и быстрое увеличение объема плазмы крови [Miki et al., 1989]. Это увеличение, несмотря на увеличение внутригрудного давления в среднем на 3.5 мм рт.ст. приводит к увеличению трансмурального центрального венозного давления почти на 8.5 мм рт.ст. [Echt, Lange, Gauer, 1974; Gabrielsen, Johansen, Norsk, 1993]. В то же время острое воздействие АНОГ (как было указано в разделе “острая реакция на ортостаз и антиортостаз”) приводит к меньшему изменению центрального венозного давления (до 4 мм рт.ст.), а с течением АНОГ приводит даже к его снижению, как это происходит в условиях космического полёта [Lawley et al., 2017]. Обе модели вызывают увеличение интракраниального давления в острый период адаптации [Keil et al., 1992], но в космическом полёте подобная динамика не наблюдается [Lawley et al., 2017]. Понимая эти основные механические различия, происходящие в острый период, рассмотрим результаты исследований о влиянии длительного пребывания в условиях реальной и моделируемой гравитационной разгрузки на функционирование ССС.

1.4.1 Реакция на длительное пребывание в условиях гравитационной разгрузки

Перераспределение объема крови в краниальном направлении и венозный застой в верхней части тела в остром периоде перехода в условия микрогравитации не вызывают компенсаторной реакции, достаточной для устранения этого перераспределения в долгосрочной перспективе. Так, в космическом полёте длительностью 6 месяцев площадь поперечного сечения (ППС) вен головы, брюшной полости и бедра остаётся повышенной, как и на раннем этапе полёта, в то время как ППС вен голени снижена [Афонин, Носков, Поляков, 2003; Фомина, Котовская, 2005; Arbeille et al., 2021].

До недавнего времени считалось, что внутричерепное давление при длительном полете слегка повышено [Zhang, Hargens, 2018], однако в исследовании 2022 года при неинвазивной оценке внутричерепного давления четырьмя различными методами показано, что оно, вероятно, держится на уровне, характерном для 1 g в положении сидя [Jasien et al., 2022]. Следует иметь в виду, что прямых инвазивных измерений внутричерепного давления в условиях микрогравитации не проводилось. Отсутствие повышения внутричерепного давления в

космическом полёте косвенно подтверждают исследования при параболических полётах, описанные в предыдущем разделе [Lawley et al., 2017]. Тем не менее в условиях микрогравитации наблюдается падение остроты зрения [Lee et al., 2018]. Предполагается, что данное нарушение может быть связано с отсутствием в космическом полёте колебаний внутричерепного давления в течение дня (например, его периодического снижения, как это происходит при вертикализации на Земле). Эти изменения в сочетании с другими факторами (венозным застоем, силовыми тренировками, системой профилактики и др.), могут приводить к увеличению количества спинномозговой жидкости, увеличению желудочков мозга и отёку диска зрительного нерва [Kramer et al., 2020; Barisano et al., 2022].

Изменения CCC при длительном действии гравитационной разгрузки включают в себя структурные и функциональные изменения сосудов. Наблюдается небольшое увеличение толщины стенки общей сонной артерии [Arbeille, Provost, Zuj, 2016] и снижение толщины стенок сосудов нижних конечностей [Bleeker et al., 2005; Platts et al., 2009], что было показано в экспериментах с АНОГ. Также были показаны небольшие функциональные изменения: тенденция к увеличению жесткости сонной артерии [Arbeille, Provost, Zuj, 2017; Lee et al., 2020] у людей. Вследствие уменьшения работы, выполняемой сердцем для обеспечения адекватной перфузии органов, оно также претерпевает изменения: всего за 10 дней масса желудочков может снижаться на 12% [Levine, Zuckerman, Pawelczyk, 1997; Perhonen et al., 2001], однако при этом фракция изгнания не снижается [Atkov, Bednenko, Fomina, 1987].

Увеличение венозного возврата, вызванное перераспределением крови при попадании в условия микрогравитации, приводит сначала к снижению объема плазмы крови и гемоконцентрации за счёт подавления секреции вазопрессина по механизму Генри-Гауэра и повышенной транскапиллярной фильтрации в верхних отделах тела [Leach et al., 1996; Watenpaugh, 2001; Hargens, Richardson, 2009], а затем приводит и к снижению общего количества форменных элементов крови [Trudel et al., 2022]. Таким образом объем циркулирующей крови стабилизируется на уровне 10-15% ниже предполетного. Смещение жидких сред в условиях космоса также перестраивает и гормональную регуляцию объема циркулирующей крови [Frings-Meuthen et al., 2020]. Эти факторы приводят к гиповолемии и анемии в ранний послеполётный период [Trudel et al., 2020]. Стоит упомянуть, что пребывание в условиях СИ вызывает несколько большее снижение объема плазмы крови и большую гемоконцентрацию со временем, чем АНОГ [Александрова, Гоголев, Шульженко, 1980; Navasiolava et al., 2011], а обе модели в целом вызывают несколько большее снижение объема плазмы по сравнению с таковым в условиях микрогравитации [Convertino, 1995]. В условиях АНОГ было показано, что кроме механизма Генри-Гауэра действуют и иные гормональные механизмы регуляции объема жидкости в организме [Norsk, 1996]. И хотя в космическом полёте происходят в целом схожие изменения

объема циркулирующей крови, в этих условиях действуют иные механизмы регуляции [Drummer et al., 2000].

Ожидаемое по механизму Франка-Старлинга увеличение ударного объема и минутного объема сердца при увеличенном венозном возврате в начале полёта обнаруживается при сравнении с соответствующими значениями до полёта только в положении сидя [Norsk et al., 2015], а при сравнении с горизонтальным положением подобного увеличения не наблюдается на всём протяжении длительного космического полёта [Herault et al., 2000; Hamilton et al., 2011], вероятно за счёт описанного выше снижения объема циркулирующей крови в ранний период адаптации к условиям микрогравитации.

В ранних космических полётах регистрировали повышение ЧСС в покое при увеличении длительности экспозиции к условиям микрогравитации [Воробьев и др., 1970]. Поздние исследования с длительностью полётов от 3 месяцев и более показали, что ЧСС систематично не изменяется относительно положения лёжа, понижается относительно положения стоя и в то же время подвержена индивидуальным разбросам [Goldberger et al., 1994; Cooke et al., 2000; Baevsky et al., 2007; Verheyden et al., 2009]. Большие разбросы в получаемых результатах, вероятно, обуславливаются различием в режимах дня и применяемых методах профилактики у космонавтов.

Системное сосудистое сопротивление снижается относительно дополётного уровня и продолжает снижаться с увеличением длительности полёта, а АД также снижается или не изменяется [Norsk et al., 2015], причем это снижение наблюдается на фоне повышения уровня симпатической активности. Так, было показано увеличение концентрации норадреналина в крови [Kvetňanský et al., 1991; Norsk et al., 1995] и симпатической активности, адресованной сосудам мышц, как в покое, так и в ответ на ОДНТ в длительном космическом полёте [Ertl et al., 2002], что также подтверждается данными АНОГ и СИ [Kamiya et al., 1999; Iwase et al., 2000; Tanaka et al., 2013]. Одним из возможных механизмов, объясняющих данное явление, может быть снижение чувствительности сосудов к симпатической активации [Stabley et al., 2012; Tarasova et al., 2020]. Прямые данные, подтверждающие это предположение, в экспериментах с участием человека получить трудно, однако есть косвенное подтверждение: во время длительных полетов констрикторная реакция сосудов на приложение к нижней половине тела отрицательного давления (-45 мм рт.ст.) по мере продолжения 6-месячного полета снижается [Herault et al., 2000]. Данные с системным введением фенилэфрина в другом космическом исследовании, впрочем, не подтверждают эту теорию [Meck et al., 2004], поэтому необходимы дальнейшие исследования этого механизма с применением более специфичных методик.

Пребывание в условиях гравитационной разгрузки также меняет функционирование кардиального барорефлекса: его чувствительность под влиянием длительного космического

полёта снижается, что было показано как с помощью использования шейной камеры [Eckberg et al., 2010] и манёвра Вальсальвы [Cox et al., 2002], так и с помощью оценки спонтанных барорефлекторных колебаний [Cooke et al., 2000; Hughson et al., 2012]. Данные фармакологической оценки чувствительности кардиального барорефлекса [Meck et al., 2004] и отдельных исследований спонтанных барорефлекторных колебаний [Gisolf et al., 2005; Di Rienzo et al., 2008] показали тенденцию к снижению его чувствительности при длительном космическом полёте. Эти данные, вместе с изменением индексов variability сердечного ритма в космосе [Baevskii, 2002; Baevsky et al., 2007; Xu et al., 2013], указывают на снижение вагусного влияния на сердечный ритм при одновременном увеличении симпатического влияния. Кардиальный барорефлекс также изменяет свою функцию и в модельных экспериментах [Hughson et al., 1994; Ertl, Diedrich, Biaggioni, 2000; De Abreu et al., 2017; Borovik et al., 2020], однако динамика данных изменений трудно прослеживается в различных условиях, так как ранее сопоставления влияния различных способов создания гравитационной разгрузки на длительных сроках (более 3 дней) не проводилось.

Описанные выше факторы вкуче с изменениями в скелетно-мышечной [Fitts et al., 2010] и сенсорных системах [Reschke, Clément, 2018] ослабляют возможность организма человека переносить ортостатический стресс после длительного пребывания в условиях микрогравитации. Так, переход в вертикальное положение сопровождается классическими признаками ортостатической неустойчивости: гипотензией и резким увеличением ЧСС [Levine et al., 2002; Lee et al., 2015]. Несмотря на снижение общего объема крови и повышенную симпатическую активность [Levine et al., 2002], у человека в послеполетном периоде переход в вертикальное положение сопровождается большим перераспределением крови в сторону ног и большим снижением ударного объема сердца [Lee et al., 2015]. Увеличенное кровенаполнение ног при ортостазе при сохраненном веноартериолярном рефлексе [Gabrielsen, Norsk, 2007] возникает вследствие увеличения растяжимости емкостных сосудов нижних конечностей [Котовская, Фомина, Сальников, 2019], ослабления “мышечного корсета” [Convertino, Doerr, Stein, 1989; Vinogradova et al., 2002] и, вероятно, из-за недостаточного сокращения резистивных сосудов при увеличивающейся симпатической посылке к периферическим сосудам [Kamiya et al., 2000]. Существенное влияние на ортостатическую неустойчивость могут оказать перестройка регуляторных систем. Нарушение вестибулосимпатического рефлекса также в теории может играть роль в развитии ортостатической неустойчивости после космического полёта [Duckman, Sauder, Ray, 2012]. А в экспериментах с АНОГ показана тесная связь между ортостатической гипотензией и указанными выше нарушениями барорефлекса, происходящими в условиях гравитационной разгрузки [Convertino et al., 1990].

1.5 Резюме к обзору литературы

Перераспределение крови в организме человека приводит к ряду адаптивных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, направленных на нормализацию перфузии работающих органов. Данные реакции широко описаны и обсуждены в литературе; оценивая их, врачи-неврологи и кардиологи проводят дифференциальную диагностику различных патологических состояний автономной нервной системы и ССС. Одним из ключевых механизмов в этих реакциях является барорефлекс, нарушение функции которого может являться одной из причин ортостатической неустойчивости. Сам процесс перераспределения крови при ортостазе и его нарушение после длительного пребывания в условиях микрогравитации (или в условиях, моделирующих ее воздействие на организм) изучен не до конца. Не все ясно с количественной и качественной оценкой динамики перераспределения крови в область нижних конечностей при вертикализации.

С другой стороны, существование и активное параллельное использование нескольких методов, вызывающих перераспределение крови в организме человека, требует их прямого сопоставления. Так, активно использующиеся наземные модели гравитационной разгрузки – АНОГ и “сухая” иммерсия – фактически не сопоставлялись ранее по показателям ССС и барорефлекторной регуляции в одном эксперименте на одинаковых временных точках. В то же время, использующиеся параллельно в космической медицине тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону нижней части тела: ОДНТ и ортопроба – также имеют ограниченные свидетельства, описывающие их различия, и ранее не сопоставлялись напрямую после гравитационной разгрузки. Поэтому сопоставление гемодинамических реакций, наблюдаемых в этих двух тестах, может способствовать раскрытию механизмов влияния изменения положения тела и гравитационной разгрузки на регуляцию сердечно-сосудистой системы и уточнению возможностей применения тестов в различных ситуациях.

В разделе “1.2 Методы оценки функции барорефлекса” было показано, что этот сложный многокомпонентный процесс можно оценивать с разных сторон, например, выявляя не только амплитудные, но и фазовые его характеристики. В этой связи, учитывая большое разнообразие методик оценки барорефлекторной регуляции, одновременное использование нескольких независимых друг от друга методик в таких условиях является предпочтительным.

Исходя из вышесказанного, данная работа является попыткой охарактеризовать изменение динамики перераспределения крови в область нижних конечностей под влиянием гравитационной разгрузки и сравнить реакцию системы барорефлекторной регуляции на два теста (ортопробу и ОДНТ) и две модели гравитационной разгрузки, актуальные для космической медицины, вызывающие острое и хроническое перераспределение крови в организме человека.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией. Их программы были одобрены комиссией по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем РАН: протокол №483 от 03.08.2018, протокол №594 от 06.09.2021, протокол № 599 от 6 октября 2021, протокол № 620 от 12 июля 2022, протокол № 621 от 8 августа 2022. Предварительно добровольцы были ознакомлены с экспериментальными процедурами и проинформированы о рисках, связанных с тестированиями. Все добровольцы дали письменное согласие на участие в исследованиях.

В экспериментах участвовали мужчины, получившие медицинский допуск для участия в исследованиях. Добровольцы не имели заболеваний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, не курили и не принимали фармакологических препаратов на постоянной основе. За 24 часа до начала эксперимента участники воздерживались от употребления алкоголя и напитков, содержащих кофеин, а также от тяжелых физических нагрузок. Все физиологические исследования были проведены в Лаборатории физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ – ИМБП РАН (зав. лаб. д.б.н. Д.В. Попов) совместно с сотрудниками лаборатории Боровиком А.С., Виноградовой О.Л. и Тарасовой О.С. Во всех проведенных исследованиях участвовало 40 добровольцев.

Так как при выполнении задач диссертационной работы использовались схожие методы измерения физиологических показателей в разных тестах с использованием различных моделей гравитационной разгрузки, для чистоты изложения разделы этой главы будут представлены в следующем порядке:

2.1 Организация экспериментов: описание организации экспериментов для каждой задачи с указанием используемой модели гравитационной разгрузки, её длительности, применяемых в ней тестов, а также измеряемых показателей.

2.2 Методы: детальное описание указанных в первом разделе моделей гравитационной разгрузки, протоколов тестов, а также применяемых методов измерения физиологических показателей в течение этих тестов.

2.3 Обработка экспериментальных данных: описание процедур первичной обработки данных от оцифровки получаемых сигналов до расчёта интересующих показателей, а также изложение используемых статистических методов обработки полученных индивидуальных показателей по каждой задаче.

2.1 Организация экспериментов

2.1.1 Оценка влияния трёхнедельной АНОГ на изменение показателей системной гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе

Адаптивные изменения ССС, возникающие вследствие гравитационной разгрузки, при возвращении в условия обычной гравитации приводят к ортостатической неустойчивости. По литературным данным одним из основных факторов, провоцирующих развитие этого состояния, является избыточное накопление жидкости в нижних конечностях при вертикализации [Wieling et al., 2022]. Для оценки изменений в перераспределении крови в нижнюю часть тела при вертикализации проведено исследование с пребыванием добровольцев в условиях 21-суточной АНОГ.

В исследовании приняли участие 11 добровольцев (30 ± 5 лет, масса тела 75 ± 7 кг, рост 178 ± 6 см, ИМТ 24.4 ± 2.7 кг/м²), находившихся 21 день в условиях АНОГ. До АНОГ проводили одно ознакомительное занятие и (за два дня до начала АНОГ) одно тестирование - пассивную непрерывную 15-минутную ортопробу (см. подраздел “2.2.2 Тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону ног”). В течение АНОГ на 6-е, 14-е и 19-е сутки, а также на 5-6-е сутки восстановления (5 человек на 5-е сутки и 6 человек на 6-е сутки после АНОГ, точка “+5д”) проводили повторные тестирования (Рисунок 2.1). В течение всех тестирований непрерывно неинвазивно измеряли АД, ударный объем сердца (УО), ЭКГ и контролировали частоту дыхания. До и на 19-й день АНОГ также непрерывно регистрировали кровенаполнение и оксигенацию мышц нижних конечностей в течение теста у 7 добровольцев.

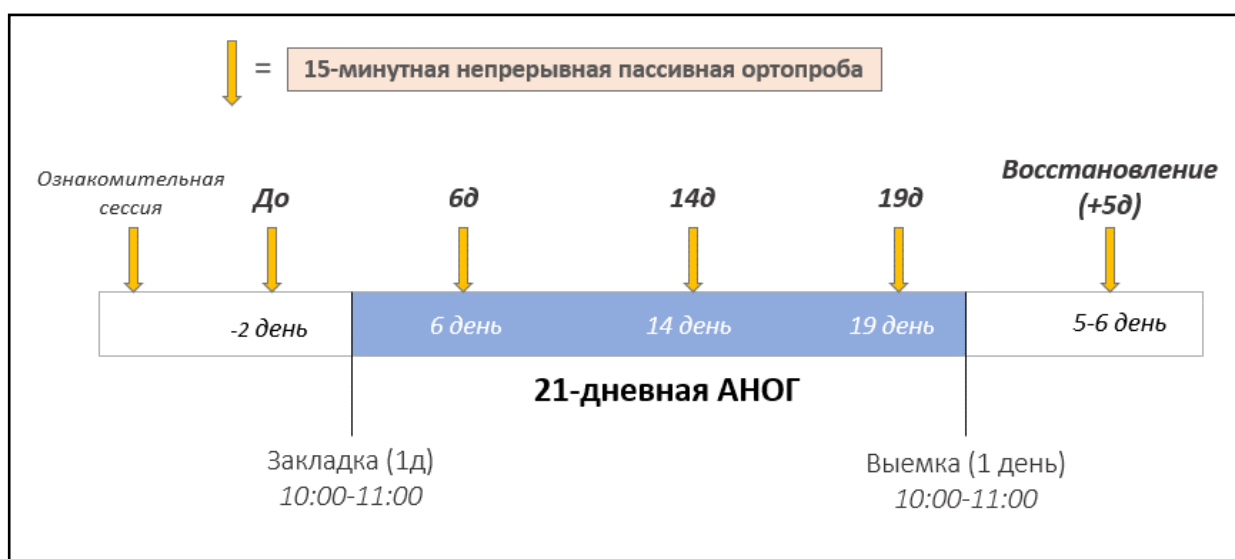


Рисунок 2.1 – Дизайн эксперимента “21-суточная АНОГ”

2.1.2 Сравнение изменений барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после пребывания в условиях АНОГ и “сухой” иммерсии в течение трех недель

Для сравнения влияния трехнедельного пребывания в АНОГ и СИ на барорефлекторную регуляцию ритма сердца в горизонтальном положении тела и при ортостазе проанализировали данные 21-суточного АНОГ, полученные в ходе решения предыдущей задачи, а также произвели аналогичные расчёты регуляторных показателей в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсией, проведенном ранее с практически идентичным дизайном [Borovik et al., 2020]. Для оценки барорефлекторной регуляции рассчитывали мощность низкочастотных колебаний систолического АД, RR-интервала, коэффициент α и индекс фазовой синхронизации (см. раздел “2.3 Обработка экспериментальных данных”). Оценивали их изменения под влиянием двух моделей гравитационной разгрузки и отличия между двумя моделями.

В 21-суточной СИ 15-минутная непрерывная ортопроба производилась по такому же протоколу, с использованием того же оборудования и на временных точках, сопоставимых с 21-суточной АНОГ: до моделируемой гравитационной разгрузки и на 7-й, 14-й, 19-й день разгрузки. В эксперименте АНОГ участвовало 11 добровольцев, тогда как в эксперименте СИ участвовало 10 добровольцев. Для сравнения эффектов АНОГ и СИ отобрали 9 человек из эксперимента АНОГ (группа “АНОГ”: 31 ± 5 лет, масса тела 73 ± 6 кг, рост 176 ± 6 см, ИМТ 24.2 ± 2.8 кг/м²) и 8 человек из эксперимента СИ (группа “СИ”: 29 ± 4 года, масса тела 69 ± 11 кг, рост 176 ± 4 см, ИМТ 22.3 ± 2.9 кг/м²) таким образом, чтобы группы не отличались по всем регистрируемым показателям в фоновых тестированиях.

2.1.3 Сравнение изменений гемодинамических показателей и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела в режиме коротких повторяющихся воздействий до и после 7-суточной СИ

В этом исследовании провели сравнение эффектов коротких повторяющихся 3-минутных воздействий ортостаза и ОДНТ до и после “сухой” иммерсии (см. подраздел “2.2.2 Тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону ног”). Данный режим был выбран для минимизации вклада гуморальной регуляции в острую реакцию гемодинамики на вертикализацию и ОДНТ [Goswami et al., 2019]. Более того, короткое воздействие легче переносилось добровольцами, шанс развития обморочного состояния снижался. Для увеличения отношения сигнал/шум 3-минутные периоды ортостаза/ОДНТ чередовали с 3-минутными периодами горизонтального положения тела/атмосферного давления в области нижней части тела 5 раз и затем усредняли данные по этим периодам.

Девять здоровых мужчин (возраст 31 ± 5 лет; масса тела 69 ± 9 кг; рост 174 ± 7 см; индекс массы тела 22.8 ± 2.3 кг/м²) находились 7 дней в условиях СИ. За 7-8 дней до начала СИ добровольцы знакомились с тестовыми процедурами. За 3 дня до, а также на первые и четвертые сутки после СИ выполнялись тестовые сессии, состоявшие из “интервальной” ортопробы в режиме [(3 мин леж – 3 мин стоя) x 5] и, через 30 мин отдыха, “интервального” ОДНТ в таком же режиме (Рисунок 2.2). В течение тестов производили непрерывное неинвазивное измерение АД, УО, ЭКГ, а также контролировали частоту дыхания. Рассчитывали показатели барорефлекторной регуляции: α коэффициент и индекс фазовой синхронизации (ИФС). Оценивали отличия между тестами по измеряемым показателям гемодинамики и её барорефлекторной регуляции, а также их изменения под влиянием СИ (см. раздел “2.3 Обработка экспериментальных данных”).

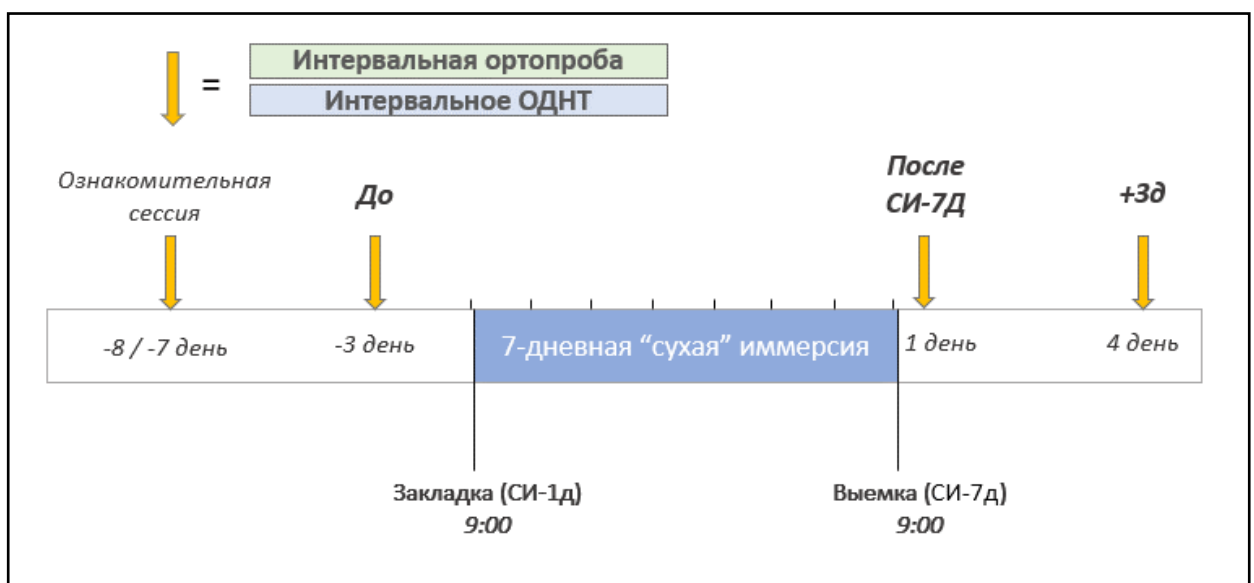


Рисунок 2.2 – Дизайн эксперимента “7-суточная СИ”

2.1.4 Оценка влияния низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей в ходе 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения системной гемодинамики и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе

В данном исследовании сравнивали результаты “интервальных” ортопроб и тестов, оценивающих мышечную работоспособность, между двумя группами здоровых мужчин до и после “сухой” иммерсии без применения средств профилактики (группа “СИ”, $n=9$; см. организацию предыдущего исследования) и с ежедневной электростимуляцией мышц нижних конечностей (группа “СИ+ЭМС”, $n=10$; возраст 33 ± 5 лет; масса тела 73 ± 6 кг; рост 174 ± 6 см; индекс массы тела 24.3 ± 2.2 кг/м²). Дизайн эксперимента представлен на рисунке 2.3.

У группы СИ+ЭМС в ходе “сухой” иммерсии сотрудниками лаборатории гравитационной физиологии сенсомоторной системы (О-061, ГНЦ РФ – ИМБП РАН) ежедневно проводилась электростимуляция мышц (ЭМС) передней и задней поверхности голени и бедра. В первой половине дня проводили низкочастотную стимуляцию в режиме 1 с – стимуляция (биполярные симметричные прямоугольные импульсы, 1 мс, 25 Гц) и 2 с – пауза, в течение 30-45 мин для всех стимулируемых групп мышц одновременно. Амплитуда напряжения стимулирующих импульсов во время тренировочных сессий составляла 19.2 ± 4.2 В и 17.7 ± 4.6 В для передней и задней поверхности бедра соответственно; для передней и задней поверхности голени амплитуда составляла 17.6 ± 4.2 В и 18.2 ± 4.3 В соответственно. Во второй половине дня проводили высокочастотную ЭМС в режиме 10 с – стимуляция (несущая частота 2.5 кГц; модулирующая частота напряжения синусоидальной формы 50 Гц) и 50 с – пауза, в течение 10-25 мин (группы мышц стимулировали по очереди). Амплитуда стимулирующего тока во время тренировочных сессий составляла 18.3 ± 5.2 мА для передней и задней поверхности бедра и 10.5 ± 2.5 мА – для передней и задней поверхности голени. Подобная ВЧ и НЧ стимуляция, интенсивность которой определялась индивидуальной переносимостью добровольцев, вызывала сокращения мышц силой не более 20% от максимальной произвольной силы.

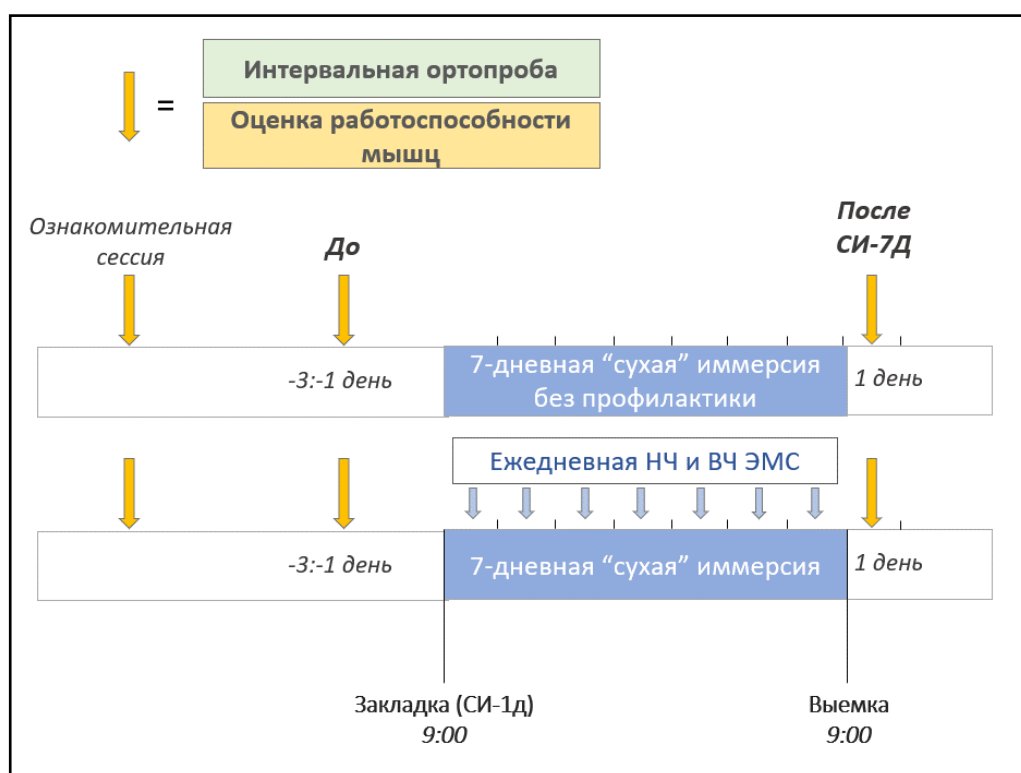


Рисунок 2.3 – Дизайн эксперимента “Сравнение 7-суточной СИ с ежедневной электромиостимуляцией с 7-суточной СИ без применения средств профилактики”

Для оценки влияния стимуляции на работоспособность стимулируемых мышц оценивали максимальную произвольную силу и аэробную работоспособность мышц нижних конечностей (см. подраздел “2.2.3 Оценка работоспособности мышц нижних конечностей”), а для оценки влияния ЭМС на барорефлекторную регуляцию ритма сердца при ортостазе проводили ортопробу в “интервальном” режиме (см. подраздел “2.2.2 Тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону ног”).

За 4-7 дней до СИ перед фоновыми тестированиями для добровольцев проводили ознакомительную сессию оценки работоспособности мышц нижних конечностей и “интервальной” ортопробы. За один день до начала СИ и на первые сутки после иммерсии проводили зачётное тестовое занятие для оценки работоспособности мышц. Также за 3 дня до и на первые сутки после СИ выполнялись тестовые сессии для оценки регуляции ССС, состоявшие из “интервальной” ортопробы в режиме [(3 мин лежа – 3 мин стоя) x 5 раз]. В течение “интервальной” ортопробы производили непрерывное неинвазивное измерение АД, УО, ЭКГ, а также контролировали частоту дыхания. По результатам нагрузочных тестирований сопоставляли данные у группы СИ+ЭМС с соответствующими данными у группы СИ.

2.2 Методы

2.2.1 Методы измерения физиологических показателей

Во время всех экспериментальных воздействий непрерывно измеряли длительность RR-интервалов, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое АД (ДАД), ударный объем (УО) и частоту дыхательных движений (ЧД). Для оценки перераспределения крови в нижнюю часть тела регистрировали показатели кровенаполнения и тканевой оксигенации мышц нижних конечностей.

2.2.1.1 Непрерывная неинвазивная регистрация АД и УО

Для регистрации АД и УО использовали комплекс Finometer Model 1 (Finapres Medical System, Нидерланды). Прибор позволяет производить непрерывное и неинвазивное измерение АД с помощью метода разгруженной артерии [Penaz, 1973]. Принцип метода основан на непрерывной оценке кровенаполнения сосудов пальца, по сигналу фотоплетизмографа, встроенного в пальцевую манжету. Электропневматическая система в манжете создает противодавление – таким образом непрерывно мониторируется форма волны АД. Давление в манжете противодействует увеличению кровенаполнения, что приводит к точному повторению

изменения давления в пальцевой артерии: оно регулируется по обратной связи в зависимости от величины полученного сигнала.

Для приведения полученного сигнала давления в пальцевых артериях к показателю системного АД производится калибровка с помощью измерения давления в плечевой артерии осциллометрическим методом. Изменение положения пальца с измерительной манжетой относительно уровня сердца во время измерений компенсируется прибором с помощью датчика давления, оценивающего величину гидростатического давления в гибкой трубке, один конец которой крепится на пальцевую манжету, а другой – на плечевую манжету на уровне сердца.

УО рассчитывается прибором для каждого кардиоцикла по полученной кривой пульсовой волны АД с помощью метода ModelFlow [Wesseling et al., 1993].

В диссертационном исследовании пальцевую манжету комплекса Finometer располагали на среднем пальце правой руки добровольца. При наличии повреждений среднего пальца в прошлом, шрамов или появлении сбоев при калибровке прибора, манжету устанавливали на указательный палец этой же руки. Плечевую манжету для калибровки уровня АД фиксировали на правом плече добровольца на 2 см выше уровня локтевого сгиба. Положение предплечья и кисти правой руки фиксировали на уровне сердца с помощью биндажа-косынки.

2.2.1.2 Регистрация ЭКГ и определение ЧСС

ЭКГ регистрировали с помощью усилителя биологических сигналов NVX52 (МКС, Россия). Расположение трёх накожных электродов Skintact FS-50 (Leonhard Lang GmbH, Австрия) соответствовало второму стандартному отведению: один электрод наклеивали в правой подключичной области, другой – у левого нижнего края реберной дуги; заземляющий электрод устанавливали в левой подключичной области.

2.2.1.3 Контроль частоты дыхания

Так как частота дыхания (ЧД) у людей может достигать низких значений во время теста, для уменьшения вероятности наложения дыхательного пика спектров сигналов АД и ЧСС на пик барорефлекторных волн ($\sim 0,1$ Гц) при проведении измерений необходимо фиксировать ЧД. Перед проведением эксперимента для каждого добровольца подбирали индивидуальный уровень ЧД, который был максимально близок к комфортному, но не ниже 12 циклов в минуту (0,2 Гц). При проведении измерений добровольцу с помощью компьютерной программы подавали голосовую команду “вдох/выдох” с подобранной индивидуальной ЧД. Для контроля

правильности выполнения команды регистрировали сигнал с термисторного датчика дыхания комплекса PnemoCard (МКС, Россия).

2.2.1.4 Регистрация показателей тканевой оксигенации и кровенаполнения мышц нижней конечности с помощью спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне

Оценку перераспределения крови в область нижних конечностей при вертикализации проводили методом спектроскопии в ближнем инфракрасном (ИК) диапазоне с использованием прибора NIRO-200 (Hamamatsu Photonics КК, Япония). В области медиальной головки икроножной мышцы непрерывно измеряли изменения содержания оксигенированного (ОНb), дезоксигенированного (ННb) и общего (ТНb) гемоглобина в мышце с частотой дискретизации сигнала 6 Гц. Расстояние между источником и детектором света в датчике спектрометра составляло 4 см, что обеспечивало измерение содержания форм гемоглобина в ткани на глубине до 2 см [Barstow, 2019].

Подобный метод оценки перераспределения крови при ортостазе относительно прост в проведении, обладает высокой воспроизводимостью, а данные, получаемые в ходе измерения, тесно коррелируют с показателем изменения объема голени и могут нести в себе дополнительную информацию о степени вовлеченности мелких артерий и вен в динамику перераспределения жидкости [Truijen et al., 2012].

2.2.2 Тесты, вызывающие перераспределение крови в сторону ног

2.2.2.1 Пассивная ортопроба

Во всех экспериментах с использованием пассивной ортостатической пробы проводили ознакомительную тестовую сессию, на которой проводили пробное тестирование на поворотном столе и подбирали комфортную частоту дыхания. Пассивную ортопробу проводили в отдельной комнате при температуре воздуха от 22°C до 24°C. Добровольца укладывали на поворотный стол (ортостол) с регулируемым углом наклона. В положении лежа добровольцу надевали манжеты для измерения АД, устанавливали назальный датчик дыхания и наклеивали ЭКГ-электроды, устанавливали ИК-датчик NIRO-200 (см. предыдущий подраздел). Далее проводили калибровку приборов и запускали программу, голосовыми командами задающую ритм дыхания. После периода адаптации (5-10 минут) начинали непрерывную регистрацию АД, ЭКГ, сигнала с датчика дыхания и NIRO-200.

Угол поворота ортостола регистрировали с помощью специально изготовленного гониометра на базе миниатюрного акселерометра ADXL203 (Analog Devices, США). Для минимизации влияния опорных реакций на результаты тестирования использовали ортостол, оснащенный седлом, на котором сидел доброволец: при вертикализации тела его ноги свободно свисали (без контакта стоп с опорой), что позволяло держать мышцы ног в расслабленном состоянии. Добровольца страховали от падения с помощью фиксирующих ремней.

Для оценки реакции ССС на продолжительное пребывание в ортостазе использовали протокол непрерывной 15-минутной ортопробы, а для оценки переходных процессов при вертикализации и преимущественно нейрогенной реакции организма на ортостаз использовали протокол интервальной ортопробы.

Протокол непрерывной 15-минутной ортопробы. Протокол проведения непрерывной ортопробы состоял из 15-минутной записи фоновых показателей в горизонтальном положении, поворота ортостола на угол 65° , 15-минутной записи показателей в положении ортостаза, возврата в горизонтальное положение и 5-минутной записи периода восстановления.

Протокол интервальной ортопробы (Рисунок 2.4). Протокол проведения интервальной ортопробы включал пять поворотов ортостола на угол 65° и обратно в горизонтальное положение с периодом 6 мин (3 мин доброволец находился в положении ортостаза, затем 3 мин – в горизонтальном). Время изменения положения стола составляло от 2 до 3 с. Общая длительность проведения измерений составляла ~50 мин, из них суммарно 15 минут доброволец находился в вертикальном положении.

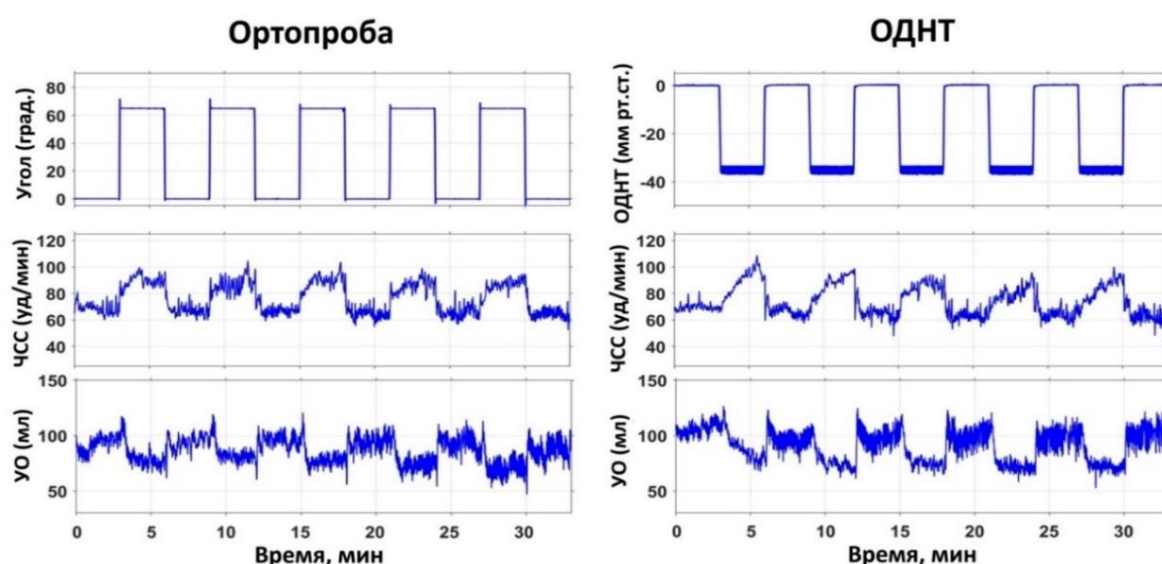


Рисунок 2.4 – Графики экспериментальных данных, полученных при интервальных ортопробе (слева) и ОДНТ (справа). Доброволец П. Сверху вниз: угол наклона ортостола (слева) или уровень ОДНТ (справа), ЧСС и ударный объем сердца. Для показателей гемодинамики приведены значения, вычисленные в последовательных сердечных циклах

2.2.2.2 Создание отрицательного давления в области нижней части тела

Для создания отрицательного давления в области нижней части тела (ОДНТ) использовали специальный костюм – комплект “Чибис” [Yarmanova et al., 2015]. Костюм выполнен в виде штанов, изготовленных из гофрированной воздухонепроницаемой ткани, с резиновым поясом, герметично затягивающимся на уровне таза добровольца. Поддержание необходимого уровня отрицательного давления осуществляли с помощью специально разработанной компьютерной программы, управляющей работой пневмоклапанов в системе откачки воздуха. Уровень отрицательного давления составлял -35 мм рт.ст. При таком давлении снижение УО сопоставимо с таковым при ортостазе [Негуляев и др., 2021].

Добровольца укладывали на кушетку в горизонтальном положении, затем надевали манжеты для измерения АД, устанавливали назальный датчик дыхания и наклеивали ЭКГ-электроды, устанавливали ИК-датчик NIRO-200. Затем переводили добровольца в вертикальное положение и помещали в костюм “Чибис” (время нахождения в вертикальном положении – до 5 мин), после чего добровольца вновь переводили в горизонтальное положение. Далее проводили калибровку приборов и запускали программу, голосовыми командами задающую ритм дыхания. После периода адаптации (5-10 минут) начинали непрерывную регистрацию АД, ЭКГ, сигнала с датчика дыхания и NIRO-200.

Для оценки преимущественно нейрогенной реакции ССС на ОДНТ и повторной регистрации переходных процессов использовали протокол интервального создания ОДНТ.

Протокол интервального создания ОДНТ (Рисунок 2.4). Данный протокол был схожим с протоколом интервальной ортопробы. После адаптации добровольца проводили фоновое измерение показателей гемодинамики в течение 3 минут. Далее запускали насос и создавали отрицательное давление вокруг нижней части тела, которое поддерживали в течение 3 минут, после чего давление на 3 мин возвращали к атмосферному; время снижения давления в костюме составляло 5-7 с, а повышения – 3-5 с. Данную процедуру повторяли 5 раз; общая длительность проведения измерений составляла ~50 мин, из них суммарно 15 минут доброволец находился при ОДНТ.

2.2.3 Оценка работоспособности мышц нижних конечностей

Для оценки эффективности электромиостимуляции мышц нижних конечностей в качестве метода профилактики гипогравитационных нарушений в условиях СИ проводили оценку их силы и аэробной работоспособности. Тестировали мышцы разгибатели коленного сустава.

Максимальную произвольную силу (момент силы) мышц-разгибателей коленного сустава правой ноги оценивали в изометрическом режиме в положении сидя, руки скрещены на груди с использованием силоизмерительной установки Pro system 3 (Biodex, США) при угле в коленном суставе 110 град, как показано на рисунке 2.5. Доброволец выполнял от 5 до 7 максимальных сокращений мышц-разгибателей коленного сустава с интервалом отдыха не менее 30 с. В зачет шла лучшая попытка.

Максимальную аэробную мощность мышц-разгибателей коленного сустава правой ноги оценивали в описанном ранее тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой, выполняемом до отказа на модифицированном эргометре Ergoselect 900 (Ergoline, Германия) [Кузнецов et al., 2015], как показано на рисунке 2.5. Доброволец в положении полулежа (угол в тазобедренном суставе 35 град.) выполнял ритмические разгибания ноги в коленном суставе против сопротивления в диапазоне углов от 80 до 160 град. Исходная нагрузка составляла 0 Н*м, скорость прироста нагрузки - 3.33 Н*м/мин, частота разгибаний ноги – 60 раз/мин. Ритм движения задавался звуковой командой с помощью специально разработанной программы. Отказ от работы определяли, когда доброволец не мог выполнить движения с полной амплитудой в соответствии с задаваемым ритмом в течение пяти циклов.



Рисунок 2.5 – Установки для тестирования максимальной произвольной изометрической силы (слева) и аэробной работоспособности в тесте с повышающейся нагрузкой до отказа (справа) мышц-разгибателей коленного сустава

Для определения максимальной мощности в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой, выполняемой до отказа, производили запись положения рычага эргометра Ergoselect 900 и определяли длительность фазы сокращения. Мощность каждого сокращения определяли как

произведение задаваемой нагрузки в момент времени и амплитуды сокращения, деленное на длительность фазы сокращения. Затем сглаживали полученный временной ряд мощности сокращений с помощью плавающего среднего с окном 20 секунд и определяли максимум сглаженной кривой. Эту точку определяли как максимальную мощность в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой.

2.2.4 Методы моделирования гравитационной разгрузки

2.2.4.1 “Сухая” иммерсия

Эксперименты с использованием “сухой” иммерсии [Шульженко, Виль-Вильямс, 1976] проводились на стендовой базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН «“Сухая” иммерсия» под руководством к.б.н. Е.С. Томиловской. Во время экспериментов добровольцы находились в большой ванне (2.2м × 1.1м × 0.85м), наполненной водой, в горизонтальном положении, температура воды в ванне поддерживалась на постоянном уровне $\sim 33\pm 1^\circ\text{C}$. Поверхность воды была покрыта водонепроницаемой пленкой, площадь которой существенно превышала площадь ванны, т.е. тело добровольца было “вывешено” в воде, причем кожа не соприкасалась с водой (“сухая” иммерсия - СИ). Каждый вечер добровольцев поднимали из ванны на 15 минут для гигиенических процедур. Дежурная бригада, состоящая из врача, лаборанта и техника или инженера, обеспечивала трехразовое питание в соответствии с рекомендациями отдела 0-11 ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а также круглосуточный контроль состояния добровольцев, исправности измерительных приборов и технических устройств. При проведении некоторых измерений добровольцев на непродолжительное время поднимали из ванны; в ходе таких исследований они находились в положении лежа. В свободное от процедур и измерений время добровольцы имели возможность читать, работать на ноутбуке, смотреть телевизор, разговаривать по телефону и т.д.

2.2.4.2 Антиортостатическая гипокинезия

Эксперименты с использованием АНОГ проводились на стендовой базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН “Гипогравитация” под руководством к.б.н. А.В. Шпакова [Пучкова и др., 2023]. Во время эксперимента добровольцы круглосуточно находились на кровати с опущенным головным концом (-6 град. к уровню горизонта). Каждый вечер добровольцы поднимались с кровати на 15 минут для гигиенических процедур. Дежурная бригада, состоящая из врача, лаборанта и техника или инженера, обеспечивала трехразовое питание в соответствии с рекомендациями отдела 0-11 ГНЦ РФ – ИМБП РАН, а также круглосуточный контроль состояния добровольцев, исправности

измерительных приборов и технических устройств. При проведении некоторых измерений добровольцев на непродолжительное время переносили на горизонтальную кушетку; в ходе таких исследований добровольцы находились в положении лежа. В свободное от процедур и измерений время добровольцы имели возможность читать, работать на ноутбуке, смотреть телевизор, разговаривать по телефону и т.д.

2.3 Обработка экспериментальных данных

2.3.1 Оцифровка сигналов и расчет значений показателей гемодинамики

Все аналоговые сигналы с приборов оцифровывали с частотой 1000 Гц с помощью АЦП E-140 (L-Card, Россия) и записывали на жесткий диск компьютера с использованием программы PowerGraph (ООО ДИСофт, Россия).

Экспериментальные записи обрабатывали в режиме off-line с помощью специально разработанных в нашей лаборатории программ, работающих в среде программирования MATLAB (MathWorks, США). Для каждого сердечного цикла, границы которых идентифицировались по R-зубцам сигнала ЭКГ, вычисляли значения длительности RR-интервалов, мгновенной ЧСС, систолического, диастолического, пульсового и усредненного за цикл артериального давления. По полученным данным анализировали изменения показателей в течение теста.

2.3.2 Расчёт спектральных характеристик

Для оценки барорефлекторной регуляции сердечного ритма проводили анализ взаимосвязи амплитудных и фазовых характеристик низкочастотных (НЧ, ~ 0.1 Гц) колебаний волн RR-интервала и систолического АД.

В случае стационарного процесса (15-минутная ортопроба) для оценки спектральных характеристик колебаний RR-интервала и систолического АД использовали быстрое преобразование Фурье (функция `fft` в среде MATLAB). Для этого с помощью линейной интерполяции приводили полученные поцикловые значения к равноотстоящим по шкале времени временным рядам с частотой ресэмплирования 5 Гц. Полученные временные ряды разбивали на полуперекрывающиеся временные отрезки (шириной в 512 точек), для каждого из которых проводили детрендирование и преобразование Фурье. Затем усредняли полученные Фурье-спектры для всех отрезков и определяли мощность НЧ колебаний соответствующих сигналов как площадь под кривой спектра мощности в диапазоне 0.05-0.13 Гц.

В случае динамического процесса (“интервальные” ортопроба и ОДНТ) для оценки амплитуд НЧ волн RR-интервала и систолического АД использовали вейвлет анализ. Для этого предварительно также проводилась линейная интерполяция полученных поцикловых значений сигналов RR-интервала и систолического АД с частотой ресемплирования 5 Гц. Затем проводили непрерывное вейвлет-преобразование с использованием аналитического вейвлета Морзе [Lilly, Olhede, 2012] и определяли амплитуду НЧ колебаний соответствующих сигналов как среднюю амплитуду в диапазоне 0.05-0.13 Гц.

Для оценки чувствительности барорефлекса рассчитывали коэффициент α как квадратный корень из отношения мощности НЧ волн RR-интервала к мощности НЧ волн систолического АД (для 15-минутной ортопробы) [Pagani et al., 1988] или как отношение амплитуд НЧ волн RR-интервала и систолического АД (для “интервальных” ортопробы и ОДНТ).

Для оценки синхронизации НЧ волн RR-интервалов и систолического АД рассчитывали индекс фазовой синхронизации [Bogovik et al., 2014]. Для этого определяли фазу данных сигналов с помощью непрерывного вейвлет-преобразования с использованием аналитического вейвлета Морзе [Lilly, Olhede, 2012]. Высчитывали разность фаз этих сигналов для каждой частоты и рассчитывали индекс фазовой синхронизации данной частоты (ИФС) с помощью вычисления энтропии Шеннона для распределения разностей фаз. Затем строили спектр ИФС и определяли ИФС_{нч} как среднее значение индекса в НЧ диапазоне.

2.3.3 Рассчитываемые показатели при 15-минутной непрерывной ортопробе

Для оценки изменений гемодинамических показателей при 15-минутном ортостазе усредняли значения длительностей RR-интервалов, ЧСС, УО, систолического, диастолического, пульсового и среднего за кардиоцикл АД за весь период покоя и весь период ортостаза. Для оценки регуляторных показателей в этом тесте рассчитывали мощность НЧ колебаний RR-интервала и систолического АД, коэффициент α и ИФС_{нч} за весь период покоя и весь период ортостаза. Для оценки изменений показателей гемодинамики и её регуляции в ответ на ортостаз высчитывали процентные изменения этих показателей в положении стоя от соответствующих значений в положении лежа.

Для оценки динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела в течение ортопробы строили графики показателей ТНб, ОНб и ННб, приведенные к нулевому значению в момент вертикализации. Для оценки степени увеличения концентрации гемоглобина и его форм к концу теста оценивали средние значения ТНб, ОНб и ННб за последние 60 секунд ортостаза.

2.3.4 Рассчитываемые показатели при интервальных ортопробе и ОДНТ

Для оценки изменений гемодинамических показателей при интервальных ортопробе и ОДНТ усредняли значения ЧСС, УО, систолического, диастолического и среднего за кардиоцикл АД за последние 30 секунд каждого трёхминутного периода покоя и активного воздействия. Для оценки изменений показателей сердечного барорефлекса при этих же воздействиях усредняли мощности НЧ колебаний RR-интервала, систолического АД, и коэффициента α в окне 110-170 секунд каждого трёхминутного периода покоя и активного воздействия. Данные временные окна были выбраны для устранения влияния переходных процессов на измеряемые показатели. Для оценки изменений показателей гемодинамики и её регуляции в ответ на ортостаз и ОДНТ высчитывали процентные изменения этих показателей в положении стоя/при ОДНТ от соответствующих значений в состоянии покоя.

2.3.5 Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводили в GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Калифорния, США). Нормальность распределения измеренных величин оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее и стандартное отклонение. При отклонении данных от нормальности данные представляли как медиану и межквартильный разброс и применяли непараметрические методы статистической обработки.

Задача 1. Для оценки изменений гемодинамических показателей в положении лёжа и их реакции на ортостаз в течение АНОГ применяли однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Даннета на множественные сравнения. Данная поправка применяется при одном независимом факторе и множественных сравнениях только с контрольной точкой. Для оценки изменения величины приростов показателей ТНб, ННб и ОНб к концу ортостаза после АНОГ использовали парный тест Вилкоксона.

Задача 2. Для сравнения влияния разных моделей гравитационной разгрузки – “сухой” иммерсии и АНОГ – на регуляторные показатели в горизонтальном положении и при ортостазе использовали линейную модель для смешанных эффектов с поправкой Сидака на множественные сравнения. Данный вид анализа возможно применять вместо дисперсионного анализа для оценки групп с выпадающими индивидуальными значениями. Для нивелирования фактора гетероскедастичности данных при анализе применяли поправку Гейссера-Гринхауса. Описывали фактор “Время” (группировка данных по временным точкам исследования) и фактор “Модель” (группировка данных по виду модели гравитационной разгрузки), а также

взаимодействие этих факторов. Для сравнения изменений регуляторных показателей под влиянием ортопробы с гипотетическим нулевым изменением применяли одновыборочный t-тест.

Задача 3. Для оценки изменения гемодинамических показателей в состоянии покоя и оценки изменения реакции на ортостаз до, на 7-й день СИ и через 3 дня после СИ использовали однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественные сравнения. Данная поправка применяется при одном независимом факторе и множественных сравнениях между несколькими временными точками. Для оценки изменений спектральных показателей в состоянии покоя и на 7-й день СИ использовали парный t-тест. Для оценки изменения реакции спектральных показателей в ответ на ортостаз и ОДНТ до начала СИ и на 7-й день воздействия, а также для выявления различий между тестами по этим показателям использовали двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Сидака на множественные сравнения.

Задача 4. Для оценки эффективности ЭМС в качестве метода профилактики падения работоспособности мышц нижних конечностей во время СИ использовали парный тест Вилкоксона (для оценки изменений работоспособности внутри одной группы) и непарный тест Манна-Уитни (для оценки различий в изменении работоспособности между группами). Для оценки влияния ЭМС на гемодинамические показатели и показатели регуляции в горизонтальном положении и их реакцию на ортостаз до и на 7-е сутки после СИ использовали двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Сидака на множественные сравнения. Оценивали фактор “Время” (группировка данных по временным точкам исследования) и “Наличие ЭМС” (группировка данных по наличию и отсутствию тренировок с ЭМС в ходе СИ).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0.05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Влияние трёхнедельной АНОГ на изменение показателей системной гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе

Известно, что пребывание в условиях микрогравитации приводит к снижению объема крови [Diedrich, Paranjape, Robertson, 2007] и увеличению растяжимости сосудов нижних конечностей [Herault et al., 2000; Arbeille et al., 2008]. Это, наряду с другими факторами, приводит к ортостатической неустойчивости в раннем периоде послеполётной реадаптации [J. C. Buckey et al., 1996].

Ранее для оценки нарушения динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела после гравитационной разгрузки использовались методы, позволяющие оценить кровенаполнение только магистральных сосудов нижних конечностей (УЗИ) [Arbeille et al., 2008] или изменение объема всех тканей конечности (пневматическая плетизмография, оценивающая как перераспределение крови, так и фильтрацию жидкости в межклеточное пространство) [Fu et al., 2002; Котовская, Фомина, Сальников, 2015]. Для оценки изменений перераспределения крови при ортостазе только в сосудах микрососудистого русла применяли метод спектроскопии в ближнем ИК диапазоне, отличающийся от других методик, помимо прочего, простотой применения и возможностью оценки изменения локальной концентрации различных форм гемоглобина. Оценивали параметры системной гемодинамики в покое и при 15-минутной ортопробе, а также оценивали динамику перераспределения крови в этих условиях в течение 21-суточной антиортостатической гипокинезии.

3.1.1 Результаты исследования

Усредненные значения показателей гемодинамики, зарегистрированные у добровольцев в положении покоя лёжа под углом 0° к горизонту на разных этапах эксперимента, представлены на рисунке 3.1. Во время АНОГ у добровольцев выявили статистически значимое повышение ЧСС на 14-й и 19-й день (Рисунок 3.1 А), а также снижение ударного объема на 19-й день АНОГ (Рисунок 3.1 Б), при этом не выявили значимых изменений показателей систолического, диастолического, пульсового и среднего за кардиоцикл артериального давления под влиянием АНОГ (Рисунок 3.1 В, Г, Д, Е). После 5 суток восстановления значения УО не отличались от фоновых значений, однако ЧСС ещё не вернулась к уровню до АНОГ (Рисунок 3.1 А).

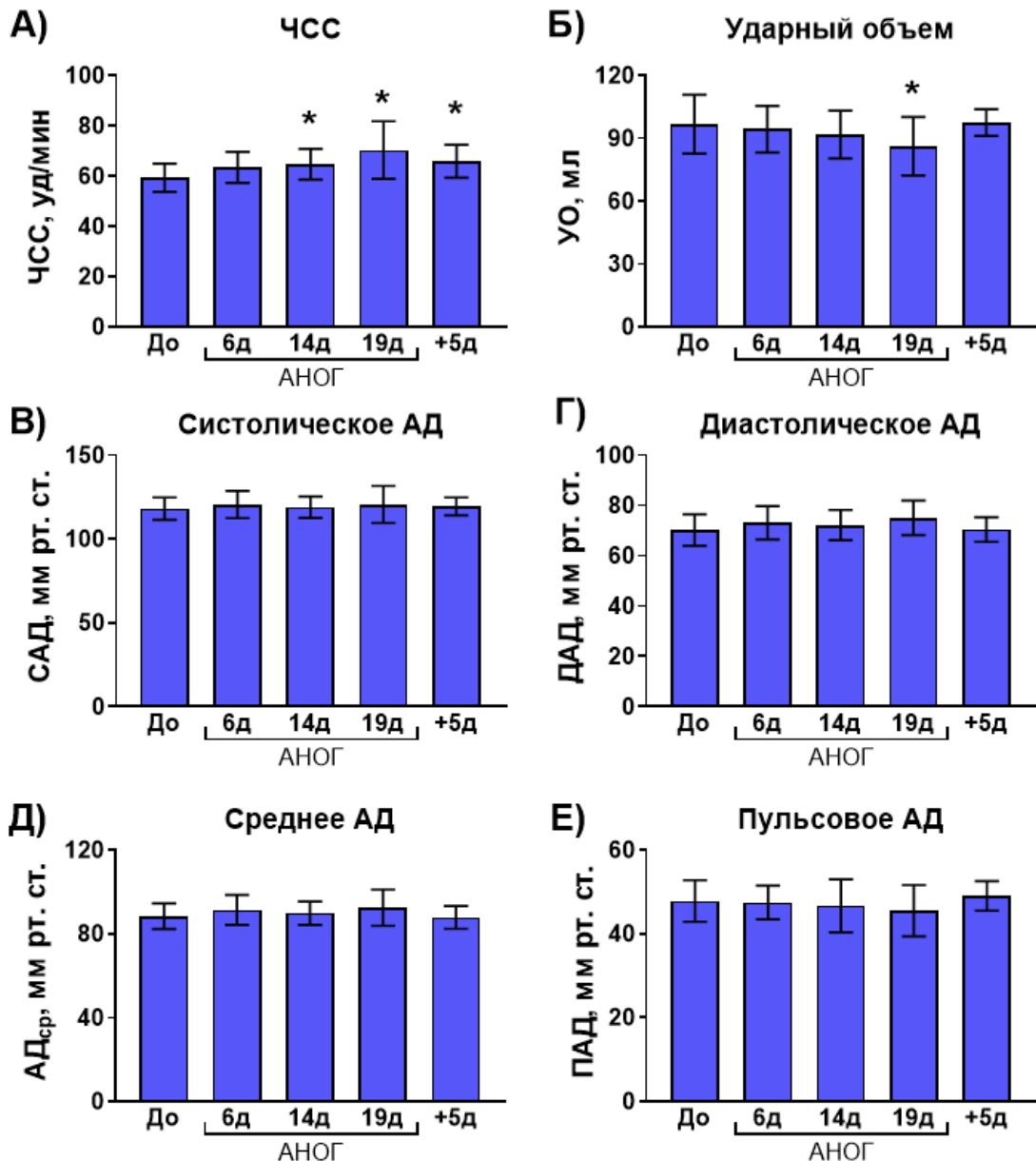


Рисунок 3.1 – Гемодинамические показатели добровольцев в положении лёжа (0° к уровню горизонта) до АНОГ (До), на 6-е, 14-е, 19-е сутки АНОГ (6д, 14д, 19д), а также через 5 суток после АНОГ (+5д). (А) частота сердечных сокращений, ЧСС; (Б) ударный объем, УО; (В) систолическое артериальное давление, САД; (Г) диастолическое артериальное давление, ДАД; (Д) среднее артериальное давление, АД_{ср}; (Е) пульсовое артериальное давление, ПАД. Представлены усредненные по группе из 11 человек данные в виде среднего и стандартного отклонения; * - $p < 0.05$ при сравнении со значением до АНОГ (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Даннета на множественные сравнения)

Чтобы охарактеризовать влияние АНОГ на изменения показателей гемодинамики при ортостазе, на каждом из этапов эксперимента были вычислены процентные изменения этих показателей в положении стоя от соответствующих значений в положении лежа (Рисунок 3.2).

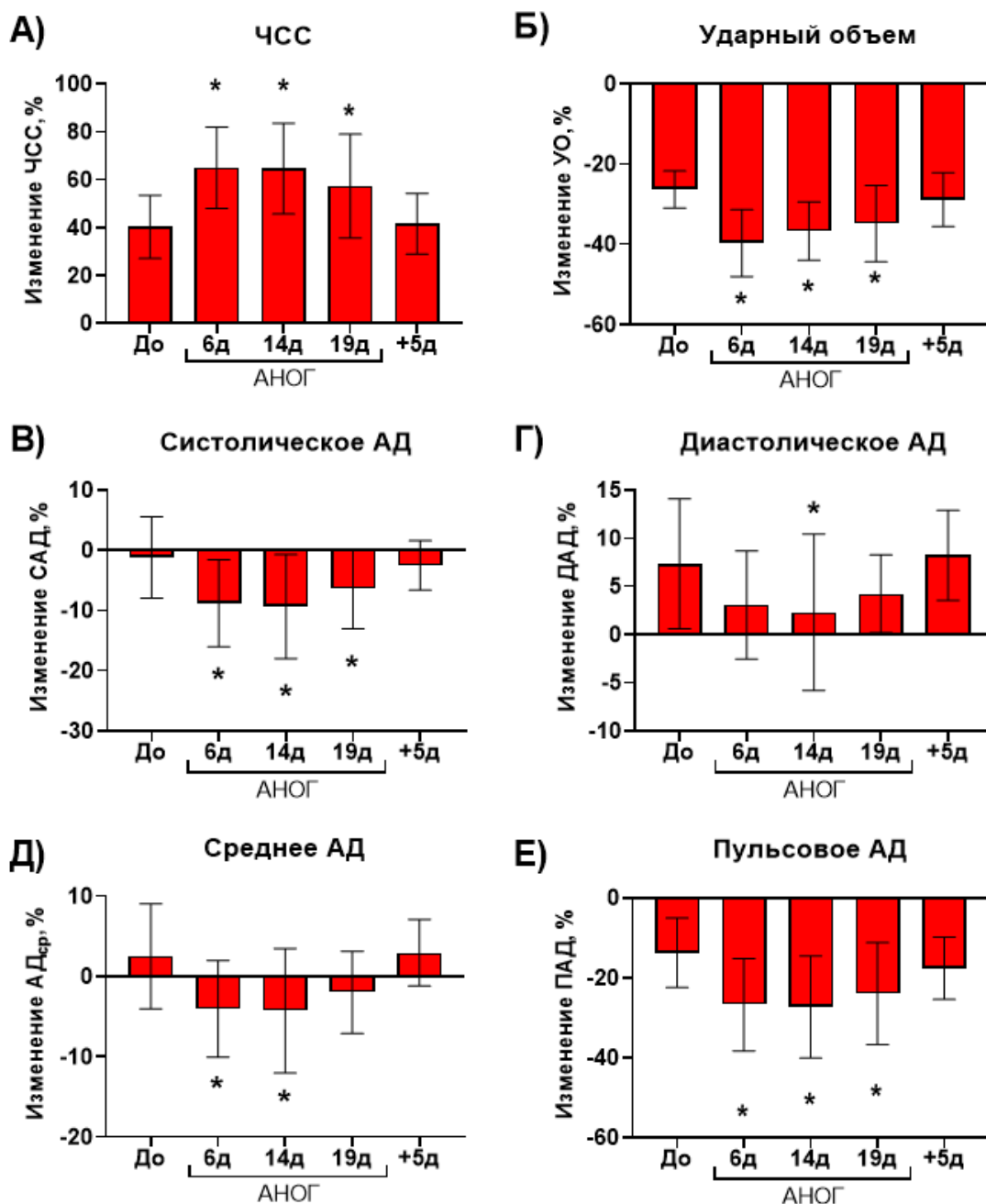


Рисунок 3.2 – Относительные изменения гемодинамических показателей в ответ на ортостаз, выраженные в процентной разности от соответствующих значений в горизонтальном положении, до АНОГ (До), на 6-е, 14-е, 19-е сутки АНОГ (6д, 14д, 19д), а также через 5 суток после АНОГ (+5д). (А) частота сердечных сокращений, ЧСС; (Б) ударный объем, УО; (В) систолическое артериальное давление, САД; (Г) диастолическое артериальное давление, ДАД; (Д) среднее артериальное давление, АД_{ср}; (Е) пульсовое артериальное давление, ПАД. Представлены усредненные по группе из 11 человек данные в виде среднего и стандартного отклонения. * - $p < 0.05$ по сравнению с соответствующими значениями до СИ (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Даннета на множественные сравнения)

В контрольных условиях до АНОГ вертикализация сопровождалась увеличением ЧСС и снижением УО при неизменном среднем АД. Во время пребывания в АНОГ у добровольцев в ответ на ортостаз увеличивался прирост ЧСС на 6-е, 14-е и 19-е сутки АНОГ ($p<0.05$), а после 5 суток восстановления реакция статистически не отличалась от исходной (Рисунок 3.2 А). Сходным образом изменялась реакция УО: наблюдали усиление реакции этого показателя в ответ на ортостаз в течение АНОГ ($p<0.05$) и восстановление реакции после 5 суток от окончания АНОГ (Рисунок 3.2 Б).

На 6-й, 14-й и 19-й день АНОГ реакция систолического АД на ортостаз была отличной от таковой до гипокинезии и характеризовалась снижением этого показателя (Рисунок 3.2 В). Реакция диастолического АД значимо изменялась только к 14-му дню АНОГ (Рисунок 3.2 Г). Соответственно, наблюдалась тенденция к снижению среднего за кардиоцикл АД и пульсового АД под влиянием АНОГ: реакция среднего АД значимо изменялась на 6-е и 14-е сутки гипокинезии (Рисунок 3.2 Д), а реакция пульсового АД отличалась от фоновых тестирований во всех трёх точках исследования в течение АНОГ (Рисунок 3.2 Е). Через 5 суток после окончания АНОГ реакция всех перечисленных показателей АД на ортостаз не отличалась от исходной.

Показатели ИК-спектроскопии для группы из 7 добровольцев представлены на рисунке 3.3. Суммарная концентрация всех форм гемоглобина (ТНб) в медиальной головке икроножной мышцы имела следующую динамику в течение ортопробы: до АНОГ показатель монотонно повышался во время ортостаза с выходом на плато (Рисунок 3.3 А); после АНОГ наблюдалось увеличение времени полунарастания ТНб (от 28 (8-72) с до 99 (62-169) с, $p<0.05$), а также повышение уровня концентрации к концу ортопробы относительно точки переворота (Рисунок 3.3 Б). Концентрация ННб после быстрого прироста в начале теста медленно росла в течении всего 15 минутного ортостаза (Рисунок 3.3 В). После АНОГ время полунарастания ННб не изменилось (127 (83–155) с до АНОГ и 160 (124–186) с после АНОГ, $p=0.11$), однако прирост концентрации к концу теста достигал более высоких значений (Рисунок 3.3 Г).

Динамика ОНб при ортостазе до АНОГ была более сложной (Рисунок 3.3 Д): сразу после вертикализации тела этот показатель увеличивался, достигал максимума (268 (100-348) мкМ*см) на 50 (50-80) с, а затем постепенно снижался до 54 (43-90) % от пиковой величины к концу теста. После АНОГ динамика ОНб принципиально изменялась: сигнал монотонно рос в течение ортостаза, выходя на плато к середине теста. Это изменение приводило к большему изменению концентрации этой формы гемоглобина к концу ортостаза по сравнению со значениями до АНОГ (Рисунок 3.3 Е).

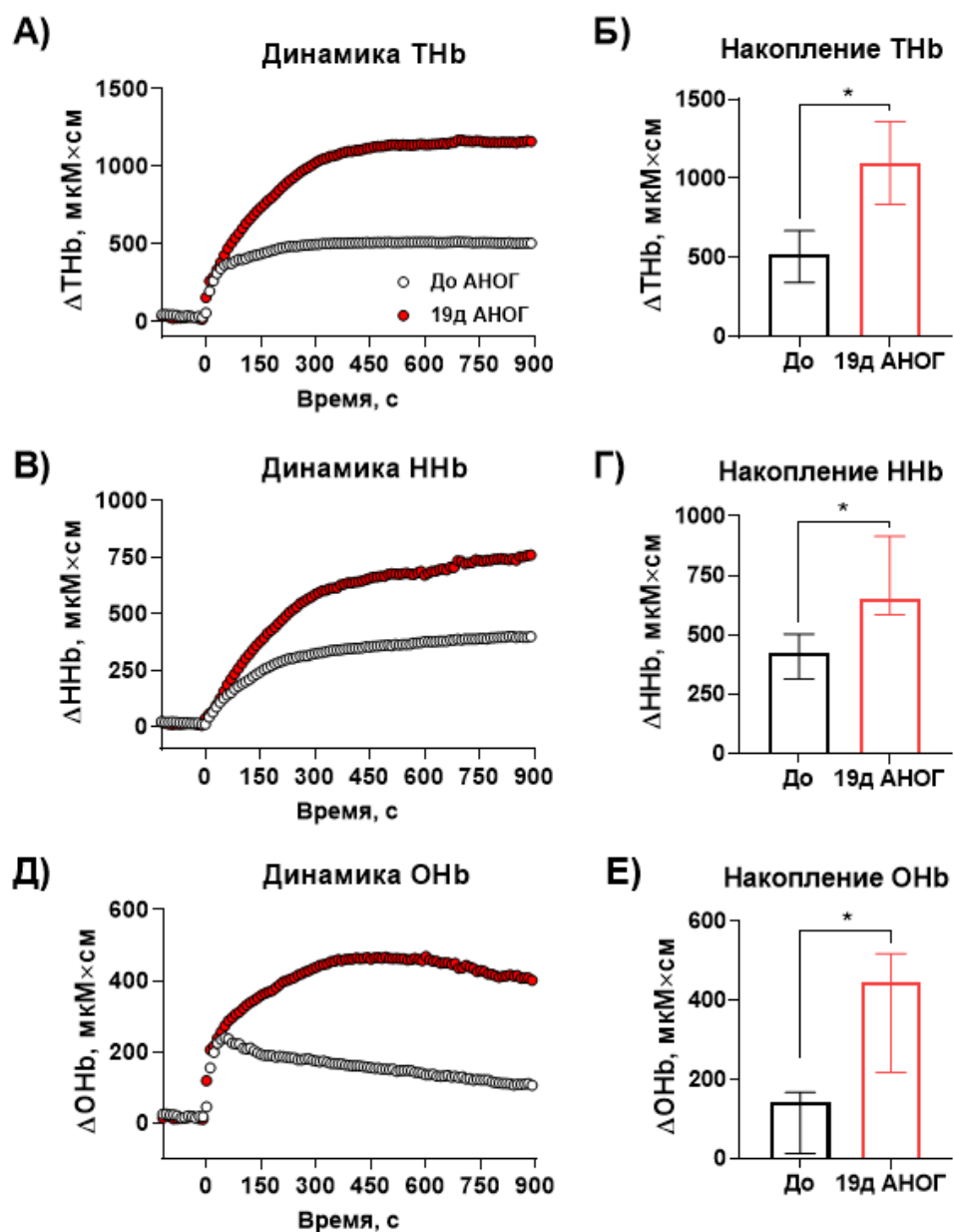


Рисунок 3.3 – Изменение содержания форм гемоглобина (Hb) в медиальной головке икроножной мышцы при 15-минутном ортостатическом тесте до и после АНОГ. Слева: динамика концентрации гемоглобина (ТНб, график А), и его форм: дезоксигемоглобина (ННб, график В) и оксигемоглобина (ОНб, график Д) – в течение 15-минутного ортостатического теста до АНОГ (белые символы) и на 19-е сутки АНОГ (красные символы). Символами показаны результаты усреднения показателей в последовательных интервалах длительностью 10 с для группы из 7 человек, момент времени “0” соответствует началу поворота ортостола (от 0° к 65° за время ~2 с). Справа (Б, Г, Е) – изменение концентрации соответствующих форм гемоглобина к концу ортопробы относительно времени начала переворота до и на 19-й день АНОГ (19д). Данные по группе из 7 человек представлены в виде медианы и межквартильного размаха. * - $p < 0.05$ по сравнению с соответствующими значениями до АНОГ (парный тест Вилкоксона)

3.1.2 Обсуждение результатов

3.1.2.1 Влияние АНОГ на показатели гемодинамики в покое и при ортостазе

В целом исследование воспроизвело ранее показанные изменения параметров системной гемодинамики при АНОГ различной длительности [Pavy-Le Traon et al., 2007; Barbic et al., 2019] и при космических полётах [J. C. Buckey et al., 1996]. Известно, что данные воздействия приводят к снижению объема циркулирующей крови в организме человека [Diedrich et al., 2007], что приводит к увеличению ЧСС и снижению УО в горизонтальном положении по сравнению с уровнем до АНОГ. Реакция на ортостаз под влиянием АНОГ также отличается более резким изменением ЧСС, УО и АД. Следует отметить, что первые изменения показателей гемодинамики в ответ на АНОГ наблюдались уже на 6-е сутки экспозиции. Влияние АНОГ на изменения диастолического АД и среднего АД было наиболее выражено на 14-е сутки воздействия, тогда как на 19-е сутки реакции этих показателей не отличались от полученных при тестировании до АНОГ. Стабилизация гемодинамических сдвигов на поздних сроках моделируемой микрогравитации и практически полное восстановление параметров гемодинамики к 5-м суткам после окончания воздействия также были выявлены в нашей лаборатории ранее в эксперименте с “сухой” иммерсией [Borovik et al., 2020]. Подобные изменения реакции на ортостаз связаны как с указанным выше снижением объема циркулирующей крови, так и с изменением барорефлекторной регуляции [Convertino, 2014] и снижением тонуса сосудов нижних конечностей [J. C. Buckey et al., 1996; Arbeille et al., 2008], что может приводить к увеличению скопления крови в нижней части тела и уменьшению венозного возврата.

3.1.2.2 Особенности метода ИК-спектроскопии для оценки перераспределения крови при ортостазе

Ортостаз приводит к увеличению объема голени, что ранее было показано напрямую с использованием окклюзионной плетизмографии [Fu et al., 2002; Truijen et al., 2012] и, косвенно, с помощью реографии [Taneja et al., 2007]. Увеличение объема голени происходит не только за счёт перетекания крови, но и за счёт повышенной фильтрации жидкости в интерстициальное пространство/сниженного оттока через лимфатическую систему [Aratow et al., 1993; Franzeck et al., 1996], однако указанные выше методы не позволяют разделить влияние этих факторов. С другой стороны, оценка кровенаполнения магистральных сосудов с помощью УЗИ [Arbeille et al., 2008] может дать лишь косвенную оценку изменений, происходящих во всей сосудистой сети исследуемого участка. Следует отметить, что большая доля крови находится в

микроциркуляторном русле – в основном в мелких венозных сосудах [Barstow, 2019]. Поэтому метод ИК-спектроскопии, позволяющий оценивать изменение содержания различных форм гемоглобина именно на уровне микроциркуляторного русла, может являться методом выбора для исследования изменений, происходящих на уровне сосудистой сети. При этом следует отметить, что результаты оценки кровенаполнения голени путем измерения ее объема и с использованием метода ИК-спектроскопии хорошо согласуются между собой [Hachiya, Blaber, Saito, 2008; Truijen et al., 2012].

В диссертационном исследовании датчик располагался над икроножной мышцей на коже, поэтому регистрируемый сигнал с ИК-спектрометра отражал содержание гемоглобина не только в мышце, но и поверхностных тканях (коже и жировой ткани), однако есть основания полагать, что вклад поглощения рассеянного ИК-света в мышце все же был доминирующим. При расстоянии в 4 см между источником и детектором света в датчике спектрометра ИК-свет из источника излучения проникает на глубину до 2 см [Barstow, 2019], тогда как толщина поверхностных тканей над мышцами голени у молодых мужчин составляет всего 4-6 мм [Hachiya et al., 2008]. Кроме того, в предыдущих работах, выполняемых в нашей лаборатории, изменения содержания гемоглобина и индекса оксигенации ткани, характерные для мышечных сокращений, наблюдались и при расположении датчика на коже над четырехглавой мышцей бедра [Kuznetsov et al., 2015], где жировая прослойка значительно толще, чем над икроножной мышцей.

Следует также отметить, что в поглощение света в ближнем ИК-диапазоне кроме гемоглобина существенный вклад вносят миоглобин и цитохромоксидаза мышечных волокон [Barstow, 2019]. Однако при краткосрочных воздействиях (в экспериментах, выполняемых в рамках диссертации – 15-минутный ортостаз) содержание этих белков в мышечных волокнах не изменяется [Barstow, 2019], поэтому можно полагать, что изменения сигнала с ИК-спектрометра в этой работе отражали изменения содержания именно гемоглобина в сосудистом русле. Также важно, что добровольцы при ортостазе не опирались на ноги, то есть отсутствовала мышечная активность, которая могла бы привести к изменению потребления O_2 мышечными волокнами и, соответственно, к изменениям содержания оксигенированных форм гем-содержащих белков, не связанным с перераспределением крови при ортостазе.

3.1.2.3 Влияние ортостаза и АНОГ на кровенаполнение тканей голени

В проведенном исследовании быстрое повышение содержания гемоглобина в тканях (ТНб) в первую минуту ортостаза постепенно сменялось более медленным, что можно объяснить динамикой поступления крови в сосудистое русло голени при повышении гидростатического давления: сначала кровь притекает быстро, но по мере заполнения сосудов из-за упругости

сосудистых стенок прирост объема сосудистого русла постепенно замедляется, а затем стабилизируется на повышенном уровне. Ранее было показано, что прирост содержания ТНб в мышцах голени на уровне плато положительно коррелирует с углом наклона тела при ортостазе [Binzoni et al., 2000] и с уровнем отрицательного давления в области нижней части тела [Nachiya et al., 2008], то есть определяется величиной прибавки трансмурального давления в сосудистом русле.

После АНОГ прирост кровенаполнения ткани (повышение содержания ТНб) при ортостазе был намного более выраженным. Это можно объяснить описанным ранее увеличением растяжимости венозных стенок [Fu et al., 2002], однако применявшийся в этой работе метод плетизмографии не позволяет разделить изменения на уровне крупных и мелких венозных сосудов. Несколько позже с использованием метода эхографии было показано, что растяжимость крупных вен голени увеличивается после пребывания в условиях АНОГ [Arbeille et al., 2008]. Путем оценки кровенаполнения микроциркуляторного русла (преимущественно его венозного отдела) методом ИК-спектроскопии мы впервые показали, что АНОГ также приводит к увеличению растяжимости мелких вен. Следует отметить, что чем больше повышение венозной растяжимости после гравитационной разгрузки, тем ниже толерантность человека к ортостазу [Fu et al., 2002; Arbeille et al., 2008].

3.1.2.4 Механизмы влияния ортостаза на содержание оксигемоглобина и дезоксигемоглобина в тканях мышц голени

Результаты диссертационного исследования согласуются с ранее опубликованными данными [Truijten et al., 2012], согласно которым динамика изменения двух форм гемоглобина, и, соответственно, их вклад в повышение ТНб при ортостазе существенно различается. Содержание ННб, как и содержание ТНб, увеличивалось в течение 15-мин ортостаза, но значительно более медленно. Вместе с тем содержание ОНб в течение первой минуты быстро увеличивалось, но затем постепенно снижалось. По всей видимости, быстрое повышение содержания ОНб связано с притоком богатой O₂ крови в сосудистое русло голени, поскольку показано наличие корреляции этого показателя со скоростью кровотока [Nachiya et al., 2008]. Затем, обедняясь кислородом из-за тканевого дыхания, с некоторой задержкой кровь перетекает в венозное русло и накапливается в нем, в результате происходит увеличение содержания ННб. Справедливости ради следует отметить, что уровень оксигенации гемоглобина в мелких венах составляет не менее 50% [Barstow, 2019], поэтому увеличение содержания ОНб к концу ортостатического теста также свидетельствует о повышении кровенаполнения венозного русла. Снижение содержания ОНб в

течение ортостатического теста отражает уменьшение кровотока в скелетных мышцах голени [Hachiya et al., 2008; Truijen et al., 2012] в результате компенсаторной вазоконстрикции.

Сужение сосудов скелетных мышц ног при ортостазе в основном обусловлено симпатическими влияниями, причем показано, что повышение симпатической активности приводит к снижению содержания ОНб в мышечной ткани [Hachiya et al., 2008]. Кроме того, реакция мышечных сосудов на симпатическую стимуляцию может усиливаться под влиянием локальных регуляторных механизмов, зависящих от гравитационного фактора: показано, что создание ОДНТ при горизонтальном положении тела вызывает одинаковые изменения сопротивления сосудов в верхних и нижних конечностях, однако при ортостазе увеличение сопротивления в нижних конечностях значительно больше, чем в верхних [Kitano et al., 2005]. Ключевым механизмом, модулирующим нейрогенную вазоконстрикцию в сосудах скелетных мышц, может быть миогенная реакция на растяжение сосудов повышенным трансмуральным давлением [Lott et al., 2009].

3.1.2.5 Влияние АНОГ на регуляцию тонуса сосудов голени

Принципиально иной характер динамики ОНб после АНОГ (отсутствие снижения после фазы роста) дает основание полагать, что гравитационная разгрузка ведет к нарушению компенсаторного сужения сосудов голени при ортостазе. Следует отметить, что такое нарушение не связано с подавлением рефлекторной активации симпатической системы [Tanaka et al., 2013] или со снижением реактивности сосудов на адренергические влияния [Wilson et al., 2003]. Однако функционирование местных регуляторных механизмов действительно может изменяться после гравитационной разгрузки. С использованием модели гравитационной разгрузки у крыс (вывешивании задних конечностей) было показано снижение миогенной реакции артериол скелетных мышц задних конечностей [Delp, 1999] и ослабление ее потенцирующего влияния на вазоконстрикцию в ответ на раздражение симпатических нервов [Rodionov et al., 1999]. Таким образом, вероятной причиной изменения связанной с ортостазом динамики ОНб после АНОГ является нарушение сужения сосудов нижних конечностей за счет ослабления влияния местных регуляторных механизмов.

3.2 Сравнение изменений барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после пребывания в условиях АНОГ и “сухой” иммерсии в течение трех недель

Следующей задачей исследования являлась оценка изменений барорефлекторной регуляции в 21-суточной АНОГ. Однако, поскольку в распоряжении имелись данные, полученные ранее в “сухой” иммерсии такой же длительности, проводили сопоставление регуляторных изменений при двух способах моделирования гравитационной разгрузки – АНОГ и СИ, которое раньше на таких сроках не производилось. Литературные данные, сравнивающие эти две модели по влиянию на ССС и её регуляцию, крайне немногочисленны и ограничиваются трехсуточными воздействиями [Navasolava et al., 2011; Amirova et al., 2020].

В обоих экспериментах проводили 15-минутную пассивную ортопробу в сопоставимых временных точках: до моделируемой гравитационной разгрузки и на 6-е сутки (в АНОГ), 7-е сутки (в СИ), а также 14-е и 19-е сутки разгрузки в обеих моделях. По результатам ортостатических тестов оценивали изменение регуляторных показателей, определяемых по амплитудным и фазовым соотношениям низкочастотных колебаний систолического АД и сердечного ритма. На спектрах мощности зарегистрированных сигналов систолического АД и RR-интервала, а также спектрах ИФС обнаруживаются два пика: в высокочастотной области (на частоте около 0.25 Гц) и в низкочастотной области (около 0.1 Гц) (Рисунок 3.4). Высокочастотный “дыхательный” пик находится в области навязываемой частоты дыхательных движений и связан с механическим и рефлекторным влиянием внешнего дыхания на показатели гемодинамики [Elstad et al., 2015] – его изменения не будут рассматриваться в этой работе. Низкочастотный пик отражает колебания показателей гемодинамики, обусловленные работой барорефлекса [Julien, 2006]; анализировали изменения мощности колебаний исследуемых показателей в НЧ диапазоне (от 0.05 до 0.13 Гц) при проведении ортопробы до и после моделируемой гравитационной разгрузки (“сухой” иммерсии и АНОГ).

3.2.1 Результаты исследования

Усредненные значения регуляторных показателей, зарегистрированные в горизонтальном положении в течение СИ и АНОГ, представлены на рисунке 3.5, а их изменения в ответ на ортостаз представлены на рисунке 3.6.

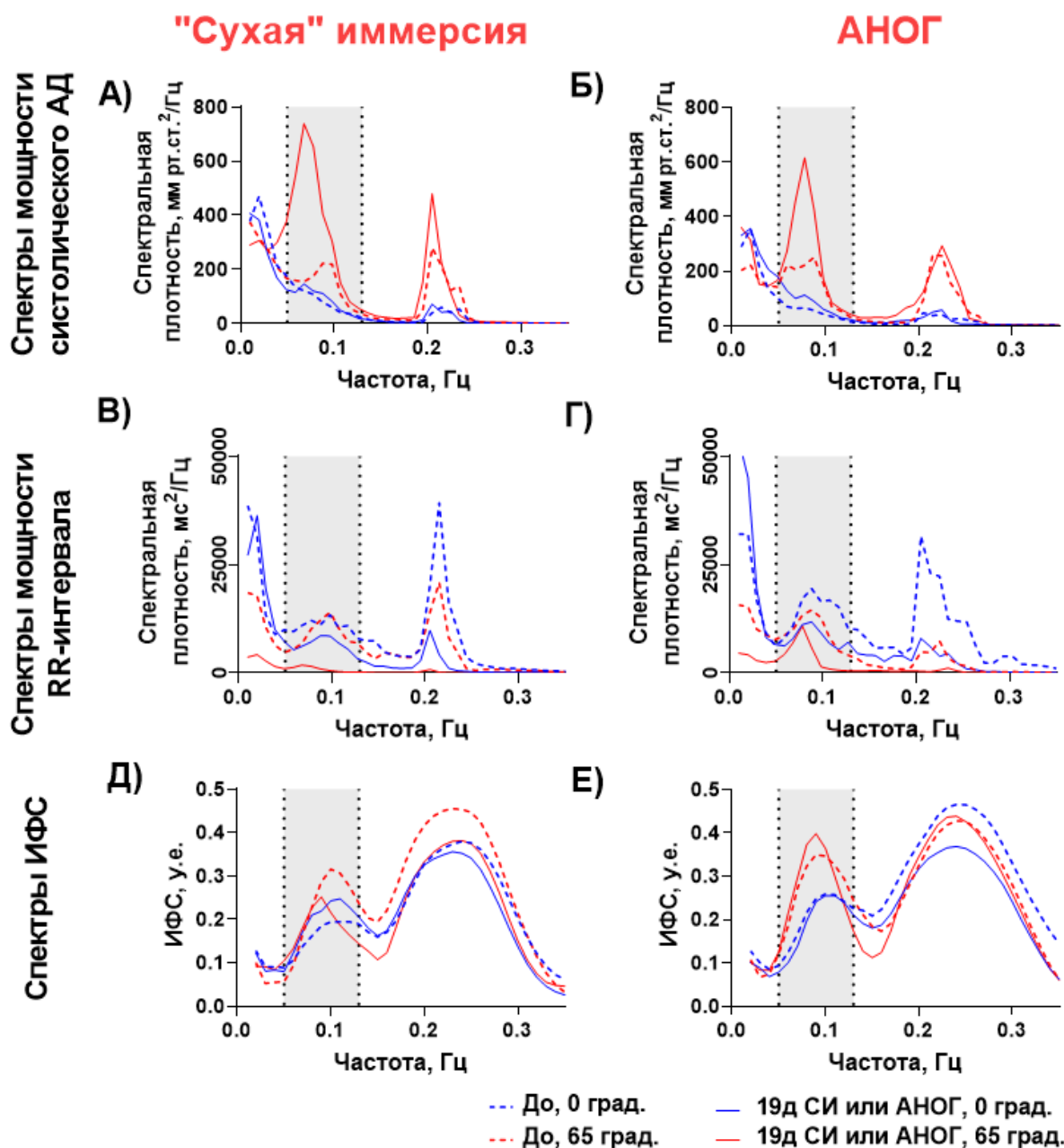


Рисунок 3.4 – Спектры мощности колебаний систолического АД (А, Б), RR-интервала (В, Г), а также спектры индекса фазовой синхронизации этих колебаний (ИФС, Д, Е) до (пунктирные линии) и на 19-е сутки (сплошные линии) “сухой” иммерсии (слева: А, В, Д) и АНОГ (справа: Б, Г, Е). Синими линиями показаны спектры в положении лёжа, красными – при ортостазе. Каждая линия отражает результат усреднения спектров по группе добровольцев (n=8 для СИ и n=9 для АНОГ). В точке “19д” представлены данные для двух групп по 7 человек. Серой областью, ограниченной вертикальными пунктирными линиями, показан низкочастотный “барорефлекторный” диапазон (0.05-0.13 Гц)

До гравитационной разгрузки группы СИ и АНОГ не отличались между собой по зарегистрированным в горизонтальном положении значениям мощности НЧ колебаний

систолического АД, RR-интервала, коэффициента α (характеристика амплитудного соотношения этих колебаний) и индекса фазовой синхронизации (ИФС – характеристика фазовой сопряженности НЧ колебаний систолического АД и RR-интервала) (Рисунок 3.5).

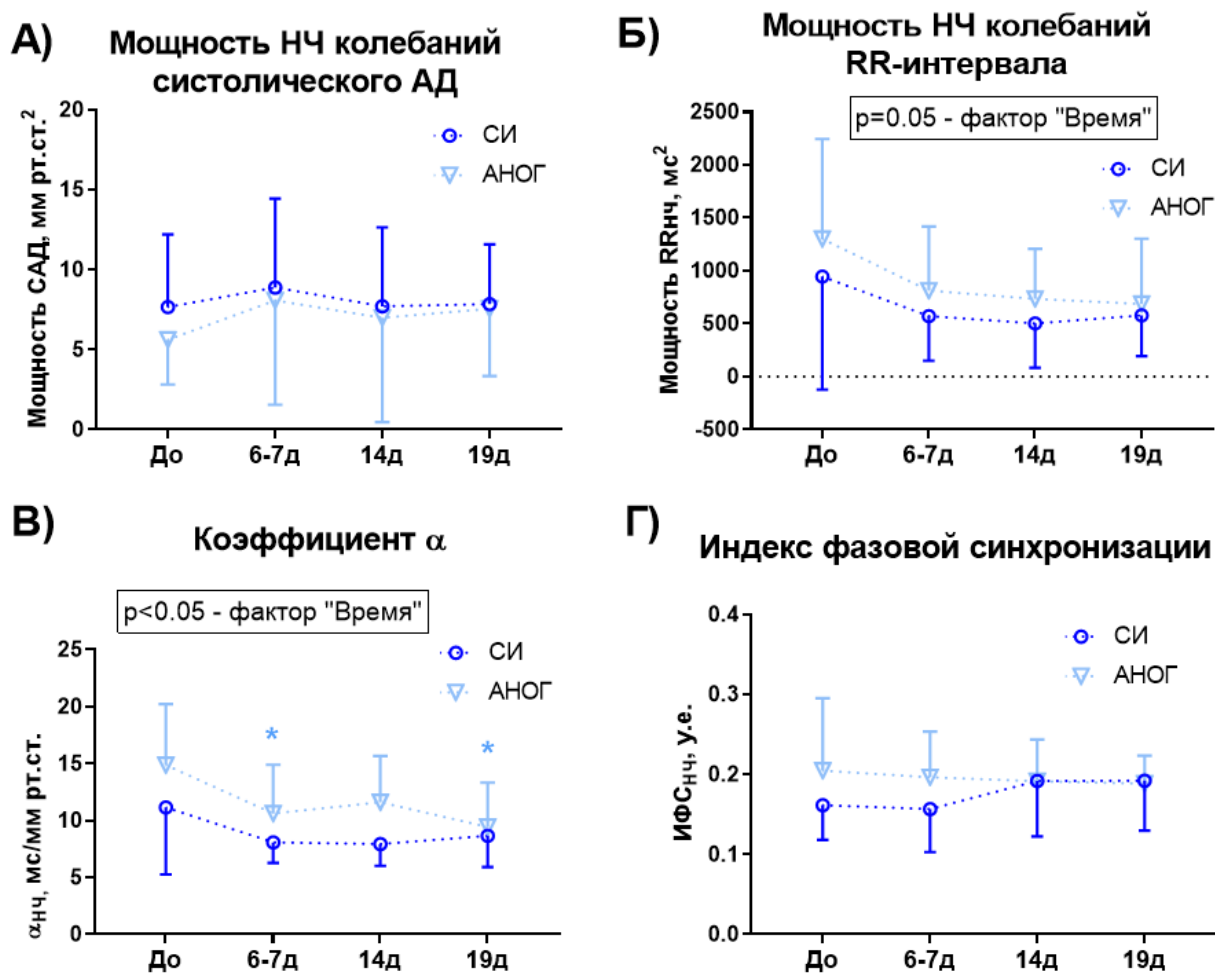


Рисунок 3.5 – Регуляторные показатели добровольцев в горизонтальном положении до, на 6-7-е, 14-е и 19-е сутки после пребывания в условиях СИ (синим) и АНОГ (голубым). (А) Мощность НЧ колебаний систолического АД, САД_{нч}; (Б) Мощность НЧ колебаний RR интервала, RR_{нч}; (В) Коэффициент α для НЧ колебаний, $\alpha_{нч}$; (Г) индекс фазовой синхронизации в низкочастотном диапазоне, ИФС_{нч}; Представлены усредненные по группам данные в виде среднего и одностороннего стандартного отклонения (n=8 для группы СИ, n=9 для группы АНОГ). В точках “19д” представлены данные для двух группам из 7 человек каждая. * - $p < 0.05$ при сравнении со значением до гравитационной разгрузки (линейная модель для смешанных эффектов с поправкой Сидака на множественные сравнения)

Также до гравитационной разгрузки группы не отличались по реакции сердечного барорефлекса на ортостаз (Рисунок 3.6): в обеих группах переход в вертикальное положение сопровождался повышением мощности НЧ колебаний систолического АД ($p < 0.05$ –

одновыборочный t-тест для сравнения изменений, выраженных в процентах, с гипотетическим нулевым изменением), отсутствием систематической реакции RR-интервала ($p > 0.05$), падением коэффициента α ($p < 0.05$) и увеличением фазовой синхронизации колебаний систолического АД и RR-интервала ($p < 0.05$).

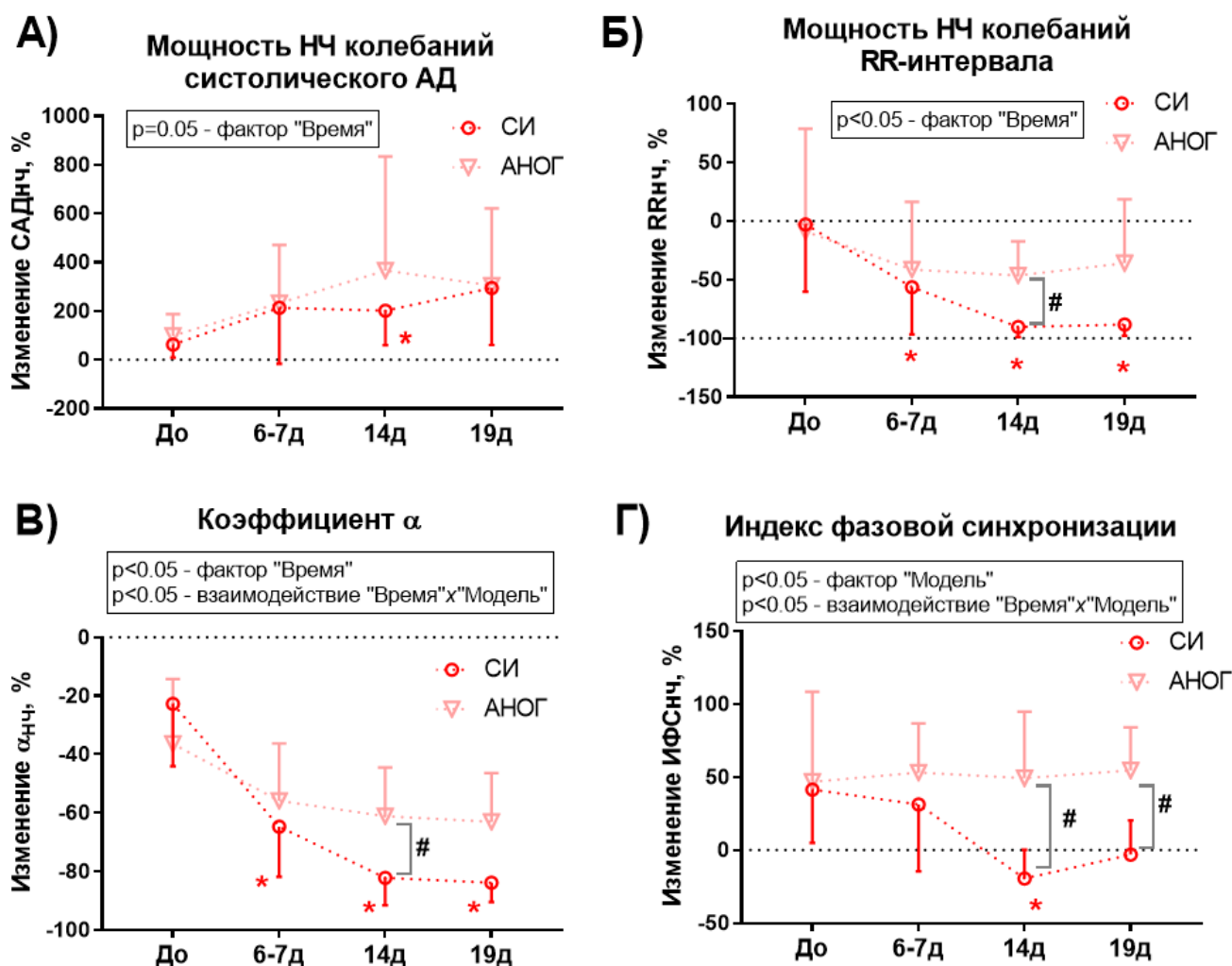


Рисунок 3.6 – Изменение регуляторных показателей добровольцев при ортопробе относительно положения лежа (%) в разных временных точках СИ (красным) и АНОГ (розовым). (А) Изменение мощности НЧ колебаний систолического АД, САДнч; (Б) Изменение мощности НЧ колебаний RR интервала, RRнч; (В) Изменение коэффициента α для НЧ колебаний, $\alpha_{нч}$; (Г) Изменение индекса фазовой синхронизации в НЧ диапазоне, ИФСнч. Представлены усредненные по группам данные в виде среднего и одностороннего стандартного отклонения ($n=8$ для группы СИ, $n=9$ для группы АНОГ). В точках "19д" представлены данные для двух групп из 7 человек каждая. * - $p < 0.05$ - при сравнении с точкой "До" в соответствующем эксперименте; # - $p < 0.05$ - при сравнении показателей двух тестов в одной временной точке (линейная модель для смешанных эффектов с поправкой Сидака на множественные сравнения)

Зарегистрированная в горизонтальном положении мощность НЧ колебаний систолического АД не изменялась под влиянием двух моделей гравитационной разгрузки и не различалась между моделями в одинаковых временных точках (Рисунок 3.5 А). Мощность НЧ колебаний RR-интервала изменялась под влиянием СИ и АНОГ без отличий между моделями ($F_{1,6,22,5} = 3.9$; $p < 0.05$ для влияния фактора “Время”), однако мощности апостериорных тестов было недостаточно для выявления статистически значимых изменений в отдельных временных точках экспериментов (Рисунок 3.5 Б). Коэффициент α также изменялся под влиянием СИ и АНОГ без отличий между моделями ($F_{2,0,27,8} = 7.6$; $p < 0.05$ для влияния фактора “Время”), однако статистически значимое снижение в отдельных временных точках удалось обнаружить только под влиянием АНОГ (на 6-е и 19-е сутки) (Рисунок 3.5 В). Индекс фазовой синхронизации не изменялся под влиянием двух моделей и не различался между моделями в одинаковых временных точках (Рисунок 3.5 Г).

Для оценки силы реакции показателей кардиального барорефлекса в ответ на ортостаз и изменений этой реакции под влиянием СИ и АНОГ вычисляли процентное изменение этих показателей при вертикализации относительно горизонтального положения при каждом тестировании (Рисунок 3.6). Реакция мощности НЧ колебаний систолического АД усиливалась под влиянием гравитационной разгрузки, без отличий между моделями ($F_{1,6,22,7} = 3.6$; $p = 0.05$ для влияния фактора “Время”), однако статистически значимое усиление в отдельных временных точках удалось обнаружить только под влиянием СИ на 14 сутки (Рисунок 3.6 А). В то же время реакция мощности НЧ колебаний RR интервала в ответ на ортостаз значимо изменялась под влиянием гравитационной разгрузки ($F_{1,8,25,5} = 5.2$; $p < 0.05$ для влияния фактора “Время”): выявлено значимое резкое снижение этого показателя на 14-е и 19-е сутки СИ, причем реакция на ортостаз на 14-е сутки значимо отличалась между СИ и АНОГ (Рисунок 3.6 Б).

Для реакции коэффициента α на ортостаз обнаружили влияние гравитационной разгрузки ($F_{2,0,27,3} = 29.3$; $p < 0.05$ для фактора “Время”) и различие во влиянии двух моделей разгрузки ($F_{3,42} = 4.9$; $p < 0.05$ для взаимодействия факторов “Время” и “Модель”) (Рисунок 3.6 В). Соответственно только при воздействии СИ наблюдались значимые изменения реакции коэффициента α в ответ на ортостаз на всем протяжении гравитационной разгрузки, начиная с 7-х суток. После АНОГ степень падения коэффициента α при ортостазе имела тенденцию к изменению, однако порог статистической значимости не достигался для апостериорных сравнений данных в отдельных временных точках ($p = 0.06$ на 6-е и 14-е сутки по сравнению с точкой “До”, Рисунок 3.6 В). Реакция ИФС на ортостаз также отличалась в двух моделях гравитационной разгрузки ($F_{3,42} = 3.8$; $p < 0.05$ для взаимодействия факторов “Время” и “Модель”). Реакция ИФС значимо изменялась под влиянием СИ на 14-е сутки, но не изменялась под влиянием АНОГ, причем реакция на 14-е и 19-е сутки моделируемой гравитационной разгрузки

значимо различалась между группами (Рисунок 3.6 Г). Более того, на 7-е и 19-е сутки СИ значимый прирост ИФС в ответ на ортостаз не обнаруживался ($p > 0.05$ – одновыборочный t-тест для сравнения изменений с гипотетическим нулевым изменением), а на 14-й день даже было выявлено снижение этого показателя ($p < 0.05$).

3.2.2 Обсуждение результатов

При выполнении данной задачи сравнили влияние двух моделей гравитационной разгрузки: СИ и АНОГ – на ортостатическую реакцию системы барорефлекторного контроля ритма сердца. Для этого впервые сопоставили данные, полученные в схожих временных точках “сухой” иммерсии и АНОГ длительностью 21 сутки, для двух групп, не отличающихся статистически по фоновым показателям барорефлекторной регуляции. Оценка “спонтанного” кардиального барорефлекса в этих условиях проводилась как с помощью “классического” соотношения мощности низкочастотных колебаний RR-интервалов и систолического АД (коэффициента α) [Pagani et al., 1988], так и с помощью определения фазовых соотношений этих колебаний (индекса фазовой синхронизации) [Borovik et al., 2014]. Так как фаза колебания, строго говоря, является независимой от амплитуды характеристикой, оценка функции сердечного барорефлекса с помощью подобного подхода является более комплексной (более подробно см. раздел “1.2 Методы оценки функции барорефлекса”).

3.2.2.1 Механизмы изменения показателей барорефлекторной регуляции ритма сердца под влиянием моделируемой гравитационной разгрузки

До гравитационной разгрузки переход в положение ортостаза приводил к ожидаемому усилению НЧ колебаний систолического АД, поскольку при этих воздействиях происходит повышение вазомоторной симпатической активности, низкочастотная модуляция которой под действием барорефлекса и служит причиной колебаний артериального давления в НЧ диапазоне [Furlan et al., 2000; Julien, 2006; Tanaka et al., 2013]. В диссертационном исследовании пребывание в условиях гравитационной разгрузки приводило к усилению реакции НЧ-колебаний систолического АД при ортопробе, что соотносится с данными литературы по 20-дневной АНОГ [Tanaka et al., 2013]. Известно, что пребывание в условиях реальной или моделируемой гравитационной разгрузки сопровождается значительным повышением активности симпатических постганглионарных волокон, иннервирующих сосуды скелетной мускулатуры при проведении ортопробы или ОДНТ [Iwase et al., 2000; Ertl et al., 2002; Levine et al., 2002; Tanaka et al., 2013]. Такие изменения после гравитационной разгрузки связывают с уменьшением объема

крови/ударного объема и, следовательно, с более выраженным изменением активности барорецепторов и кардиопульмонарных рецепторов при перераспределении крови в нижнюю часть тела [Iwase et al., 2000; Levine et al., 2002].

Амплитуда НЧ-колебаний RR-интервала практически не изменялась в ответ на ортопробу до гравитационной разгрузки, что в целом согласуется с данными о небольшом снижении [Taylor, Eckberg, 1996] или отсутствии изменений [Furlan et al., 2000; Barbic et al., 2019] таких колебаний RR-интервала при центральной гиповолемии. Под влиянием СИ и АНОГ амплитуда НЧ колебаний RR-интервала в покое снижалась, что согласуется с представлениями о подавлении вагусной регуляции сердечного ритма при гравитационной разгрузке [Eckberg et al., 2010]. Согласно “классической” точке зрения, НЧ колебания сердечного ритма представляют собой результат сочетанного влияния симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы на сердце, причем при снижении АД и/или центрального объема крови вклад симпатических влияний растет, а парасимпатических – напротив, снижается [Elghozi, Julien, 2007]. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что НЧ колебания сердечного ритма в основном имеют парасимпатическую природу [Clemson et al., 2022; Yokobori et al., 2023]. Под влиянием гравитационной разгрузки мощность НЧ колебаний RR-интервала начинает резко падать в ответ на ортопробу. При этом стоит отметить, что в СИ это падение настолько сильно выражено, что НЧ пик на спектрах практически полностью исчезает так же, как при парасимпатической блокаде [Wray et al., 2001]. Это критическое изменение в СИ может отражать практически полное исчезновение вагусных кардиотропных влияний при ортостазе в этой модели, в то время как в АНОГ эти влияния, вероятно, лишь ослабляются.

Поскольку до гравитационной разгрузки мощность НЧ колебаний RR-интервала не изменялась при ортопробе и, таким образом, не “отрабатывала” усилившиеся НЧ колебания систолического АД, α -коэффициент, характеризующий чувствительность “спонтанного” сердечного барорефлекса, снижался. По данным литературы, характер изменения чувствительности сердечного барорефлекса при ортостазе зависит от метода ее оценки: см. подробнее в разделе “1.3.1 Реакция на ортостаз и антиортостаз”. Излагая в сокращенном виде: чувствительность барорефлекса, оцениваемая по центральной точке сигмовидной кривой зависимости ритма сердца от АД при введении вазоактивных веществ, не изменяется [Stewart, Schwartz, 2012; Stewart et al., 2021], а при оценке с помощью шейной камеры – даже повышается [Cooper, Hainsworth, 2002; Ogoh et al., 2006; Akimoto et al., 2011]. Функционирование “спонтанного” барорефлекса проявляется в области “рабочей точки”, абсцисса и ордината которой соответствуют средним уровням RR-интервала и систолического АД в текущем физиологическом состоянии и могут отличаться от координат “центральной точки”. В положении лежа “рабочая точка” барорефлекса близка к “центральной точке”, а при ортостазе

сдвигается от нее ближе к нижнему плато сигмовидной кривой, в связи с чем чувствительность “спонтанного” барорефлекса оказывается сниженной [Schwartz et al., 2013]. Таким образом, результаты проведенного в рамках диссертации исследования согласуются с данными литературы о влиянии центральной гиповолемии на чувствительность “спонтанного” кардиального барорефлекса [Schwartz et al., 2013; De Abreu et al., 2017; Xiang et al., 2018].

Известно, что после космического полета происходит изменение барорефлекторной регуляции сердечного ритма, это было показано как с использованием методики шейной камеры [Fritsch-Yelle et al., 1994; Eckberg et al., 2010], так и при оценке чувствительности “спонтанного” сердечного барорефлекса [Hughson et al., 2012]. Модельные эксперименты различной длительности в целом воспроизводили эти изменения [De Abreu et al., 2017; Barbic et al., 2019]. В рамках этой работы было впервые выявлено отличие влияний двух моделей – СИ и АНОГ – на ортостатическую реакцию коэффициента α в сопоставимых временных точках. Под влиянием двух моделей данный показатель резко снижался при ортостазе, однако СИ вызывала более выраженное снижение по сравнению с АНОГ. Такие отличия связаны с тем, что, как указано выше, снижение мощности колебаний RR-интервала значительно отличалось между экспериментами, причем в группе СИ индивидуальные изменения были как более выраженными, так и “более однонаправленными” (снижение более чем на 90% к 14 дню у 5 человек в СИ, и только у одного человека в АНОГ). Ранее с помощью косвенных оценок было показано снижение парасимпатических влияний на сердце в условиях продолжительной гравитационной разгрузки [Baevsky et al., 1998; Cox et al., 2002; Eckberg et al., 2010]. Таким образом, можно предположить, что СИ, в отличие от АНОГ, приводит к более значительному снижению парасимпатических влияний на сердце при ортостазе, что влечет за собой более выраженное снижение чувствительности “спонтанного” кардиального барорефлекса.

Индекс фазовой синхронизации в НЧ диапазоне увеличивался в ответ на ортостаз до гравитационной разгрузки, что может характеризовать активацию барорефлекса [Borovik et al., 2014; Negulyaev et al., 2019]. Под влиянием СИ данная реакция полностью пропадает, в то время как в АНОГ реакция ИФС не изменяется на фоне снижения чувствительности кардиального барорефлекса, что подтверждает частичную независимость этих двух характеристик. Подобная динамика может объясняться следующим. В случае исчезновения выраженного низкочастотного пика на спектрах мощности RR-интервалов (как мы наблюдаем при ортостазе в условиях СИ) (Рисунок 3.4 В), остаточный шум в этом диапазоне, являющийся случайным по своей природе [Altimiras, 1999], не будет синхронизован с ярко выраженными НЧ колебаниями систолического АД [Negulyaev et al., 2019]. Так как при АНОГ снижение НЧ колебаний RR-интервала в ответ на ортостаз не столь выражено, вероятно, оно не достигает “критических” значений, при которых физиологический шум будет “доминировать” в низкочастотной области, поэтому реакция ИФС

остается неизменной. Ранее было показано снижение ИФС у людей при выполнении субмаксимальной аэробной физической нагрузки [Орлова и др., 2021] – в условиях, когда парасимпатическая регуляция ритма сердца практически не активна, и, как следствие, “спонтанный” кардиальный барорефлекс не проявляется. Также было показано отсутствие повышения ИФС в ответ на ортостаз у людей с вазовагальными обмороками [Боровик и др., 2019], а у животных с бароденервацией было показано снижение когерентности – аналога этого показателя [Cerutti et al., 1994; Head et al., 2001].

Таким образом, реакция ИФС на ортостаз, вероятно, может являться оценкой наличия или отсутствия функционирования “спонтанного” кардиального барорефлекса, тогда как коэффициент α позволяет производить количественную оценку этой функции. Причем при низких значениях ИФС также, как и при низких значениях когерентности АД и ритма сердца [de Boer, Karemaker, Strackee, 1985], производить оценку чувствительности по спонтанным колебаниям становится некорректно (при отсутствующем НЧ пике на спектрах ритма сердца оценка будет “завышаться” за счёт физиологического шума). Исходя из вышесказанного, СИ, предположительно, приводит к такому высокому уровню симпатической активности/снижению парасимпатических влияний на сердце при ортостазе, при котором “спонтанный” кардиальный барорефлекс перестаёт функционировать, в отличие от АНОГ, в котором этот рефлекс при ортостазе лишь “ослабляется”.

3.2.2.2 Сравнение влияния моделей гравитационной разгрузки и космического полёта

Начиная с 90-х годов, когда в условиях АНОГ было показано снижение ортостатической устойчивости, связанное с изменением чувствительности кардиального барорефлекса [Convertino et al., 1990], предпринималось несколько попыток оценить влияние космического полёта на барорефлекторную регуляцию сердечного ритма. С этой целью в космических миссиях различной продолжительности использовали метод шейной камеры [Fritsch et al., 1992; Fritsch-Yelle et al., 1994; Eckberg et al., 2010], пробу Вальсальвы [Fritsch-Yelle et al., 1994; Cox et al., 2002], а также методы оценки спонтанных колебаний: спектральный, кросс-спектральный анализ [Cooke et al., 2000; Gisolf et al., 2005] и метод последовательностей с кросс-корреляционным анализом [Di Rienzo et al., 2008; Beckers et al., 2009; Verheyden et al., 2009; Hughson et al., 2012]. Несмотря на относительно большое разнообразие и количество статей, динамика изменений в условиях реальной микрогравитации прослеживается плохо, так как исследования проводились на разных этапах космического полёта и, кроме того, результаты оценки чувствительности барорефлекса могут различаться при использовании разных методик [Akimoto et al., 2011]. Грубо обобщая полученные в условиях полета результаты, в большинстве исследований при сравнении

чувствительности кардиального барорефлекса в полёте (от 6 до 180 суток) и после него (от 1 до 5 суток после приземления) с чувствительностью барорефлекса до полёта (в положении лёжа) было показано снижение этого показателя на 20-40%, что соотносится данными, полученными в модельных экспериментах в рамках этой диссертационной работы. В двух исследованиях при оценке когерентности колебаний АД и ритма сердца в НЧ диапазоне было показано сохранение синхронности этих волн [Cooke et al., 2000; Gisolf et al., 2005], что также сходится с данными, полученными во время АНОГ и СИ при горизонтальном положении тела.

Наиболее интересными в свете сравнения влияния космического полёта и моделей гравитационной разгрузки являются исследования изменений барорефлекторной регуляции при ортостазе до и после пребывания в условиях микрогравитации [Gisolf et al., 2005; Beckers et al., 2009]. По данным этих исследований, до космического полёта при ортостазе значение чувствительности барорефлекса составляет 8-10 мс/мм рт.ст., а после 10-11-дневного полета оно снижается до 5-6 мс/мм рт.ст. В диссертационном исследовании значения чувствительности барорефлекса при ортостазе до моделируемой гравитационной разгрузки были сходными с описанными в литературе 8-10 мс/мм рт.ст.. Во время АНОГ (на 6-7-е и на 14-е сутки) чувствительность барорефлекса при ортостазе снижалась в среднем до 4.4 мс/мм рт.ст. Во время СИ изменение чувствительности барорефлекса было более выраженным: на 6-7-е сутки она снижалась до 2.8 мс/мм рт.ст., а на 14-е сутки – до 1.4 мс/мм рт.ст. Таким образом, вероятно, АНОГ более точно отражает изменения барорефлекторной регуляции ритма сердца, тогда как СИ за схожее время приводит к более глубоким изменениям, чем космический полёт. Интересно, что в исследовании [Beckers et al., 2009] было показано сохранение когерентности НЧ колебаний АД и ритма сердца при ортостазе на предполётном уровне. Однако в диссертационном исследовании СИ изменяла реакцию ИФС (аналога когерентности) на ортостаз, что так же частично подтверждает более выраженное влияние СИ на барорефлекторную регуляцию ритма сердца по сравнению с космическим полётом. Однако, стоит учитывать, что подобный вывод является предварительным, так как, во-первых, для его подтверждения требуется статистическая проверка, и, во-вторых, тестирования в комических исследованиях проводились не сразу же после полёта, а только через 1-3 дня после приземления.

3.2.2.3 Предполагаемые механизмы, приводящие к различиям влияния “сухой” иммерсии и АНОГ

Одним из возможных факторов, обуславливающих более глубокое изменение функции кардиального барорефлекса при ортостазе под влиянием СИ по сравнению с АНОГ, может являться различие в степени уменьшения объема плазмы крови и гемоконцентрации, и, как

следствие, при разном уровне симпатической и парасимпатической активности автономной нервной системы в одинаковых условиях. Две модели отличаются по механизму “централизации” кровотока, которая в дальнейшем приводит к снижению объема плазмы: “сухая” иммерсия, вызывает компрессию периферических тканей, в то время как АНОГ создаёт гидростатический градиент от ног к голове (см. более подробное описание различий этих механизмов в главе “1.4 Реакция сердечно-сосудистой системы на хроническое перераспределение крови в краниальном направлении”). Литературные данные по сопоставлению 3-суточных СИ и АНОГ [Navasiolava et al., 2011], а также 3-суточной СИ и 21-суточной АНОГ [Amirova et al., 2020] указывают на то, что СИ может приводить к большей потере плазмы крови, что, вероятно, будет приводить к большей активации симпатической системы и снижению вагусного влияния на сердце, через которое преимущественно осуществляется сердечный барорефлекс. Однако отсутствие подобных сравнений на более поздних точках (на 2 и 3 неделе экспозиции) не позволяет сделать более точное предположение о влиянии этого фактора. Впрочем, сопоставление УО в этих моделях в горизонтальном положении и при ортостазе косвенно подтверждают различия в степени развития центральной гиповолемии и при длительной экспозиции (Рисунок 3.7 Б), что также отражается на более выраженной реакции ЧСС в СИ (Рисунок 3.7 А).

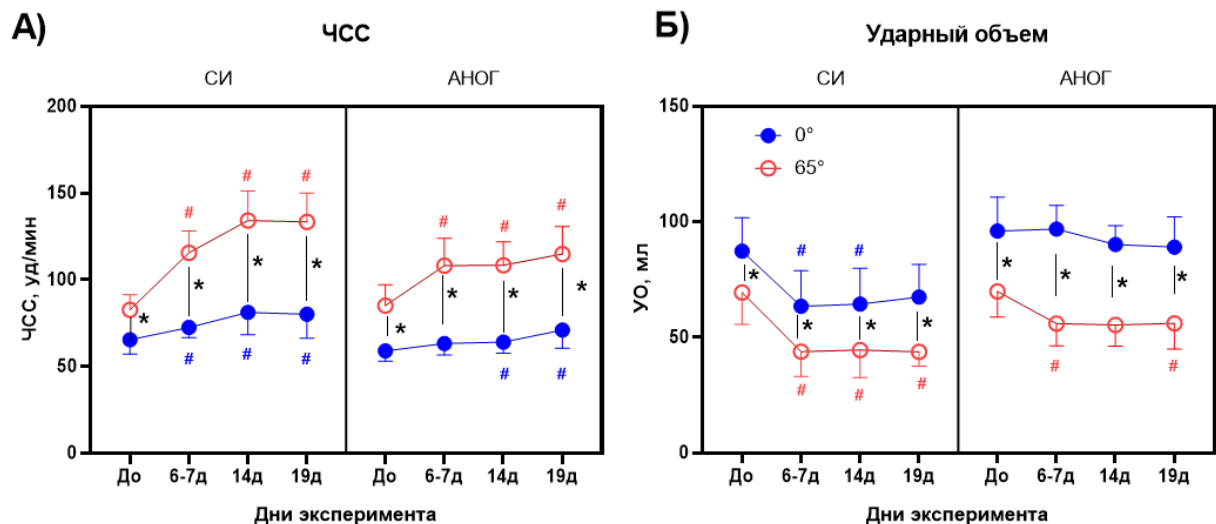


Рисунок 3.7 – Влияние СИ (слева) и АНОГ (справа) на показатели ЧСС (А) и ударного объема (Б) в горизонтальном положении (синим) и при ортостазе (красным). Модифицированная иллюстрация из [Borovik et al., 2020] с добавлением данных по АНОГ при решении первой задачи данной работы. * - $p < 0.05$ при сравнении значений в положении лёжа и стоя; # - $p < 0.05$ при сравнении с соответствующим значением в точке “До” (линейная модель для смешанных эффектов с поправкой Сидака на множественные сравнения)

Однако стоит помнить, что различия в падении УО при ортостазе в двух моделях могут объясняться не только различным уровнем снижения объема плазмы, но и потенциально разной выраженностью перераспределения крови в нижнюю половину тела.

Снижение объема интерстициальной жидкости в конечностях под влиянием компрессии в СИ может играть важную роль в оценке параметров гемодинамики в горизонтальном положении. Так, остановка компрессии во время выемки из иммерсионной ванны, вероятно, будет вызывать снижение объема циркулирующей плазмы крови через быстрый возврат жидкости в межклеточное пространство поверхностных тканей [Khosla, DuBois, 1981]. В это же время возврат в горизонтальное положение из антиортостатического, вероятно, не сильно скажется на общем объеме плазмы крови [Sandler, Grigoriev, 1990]. Данные по резкому снижению УО в покое под влиянием СИ и отсутствию подобного в АНОГ косвенно поддерживают это предположение (Рисунок 3.7 Б). Таким образом, вероятно, организм человека в горизонтальном положении сразу после окончания экспозиции к СИ обладает меньшим объёмом плазмы, чем после окончания АНОГ, ещё и по этой причине. Хотя существуют данные о практически отсутствующем влиянии острого изменения объема плазмы крови на чувствительность кардиального барорефлекса в горизонтальном положении [Thompson et al., 1990], что согласуется с полученными экспериментальными данными о минимальных изменениях в покое (Рисунок 3.5 В,Г), есть значительная вероятность, что при усилении центральной гиповолемии в ортостатическом положении влияние этого фактора будет критическим.

Другим фактором, который мог бы объяснять более выраженное изменение барорефлекторной реакции на ортостаз в СИ, может являться хроническая разгрузка барорецепторов дуги аорты и синокаротидной области из-за компрессии грудной клетки и шеи, происходящей в иммерсионной ванне. Эксперименты, оценивающие изменение внутригрудного давления при погружении в воду, показывали его повышение [Echt et al., 1974]. Однако хотя величина этой прибавки (в среднем до +3 мм рт.ст.) может быть достаточно значимой для изменения трансмурального давления в венах, для артериальной сети, вероятно, подобные изменения не будут значимыми и, соответственно, не будут приводить к выраженным изменениям.

Не стоит отбрасывать возможность того, что выявленные изменения барорефлекторной регуляции происходят не только из-за взаимодействия барорефлекса с иными механизмами, повышающими общий уровень симпатической активности и снижающих парасимпатические влияния на сердце, но и из-за изменения на уровне самой барорефлекторной петли (например, снижения чувствительности рецепторов к барорефлекторному стимулу или сердца – к возбуждению). Однако подобные исследования требуют оценки барорефлекса при “выравнивании” общего уровня симпатического/парасимпатического тонуса после

гравитационной разгрузки со значениями до разгрузки, устраняя по возможности влияние иных механизмов, задействованных в автономной регуляции сердечного ритма. Ранее была произведена попытка подобной оценки с использованием градуированного ОДНТ до и после АНОГ с последующей нормировкой полученных значений чувствительности спонтанного кардиального барорефлекса на среднее значение ритма сердца (как косвенный показатель симпато-парасимпатического баланса) при различном уровне ОДНТ [Hughson et al., 1994]. Этот метод показал, что кардиальный барорефлекс при подобной нормировке не изменяет свою чувствительность под влиянием гравитационной разгрузки. Однако при отсутствии более комплексной оценки/без дополнительного применения других методик (например, фармакологической оценки барорефлекторной функции) с подобным экспериментальным дизайном, на данный момент строгого вывода о влиянии гравитационной разгрузки на всю систему барорефлекторной регуляции ритма сердца сделать невозможно.

3.3 Сравнение изменений гемодинамических показателей и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела в режиме коротких повторяющихся воздействий до и после 7-суточной СИ

Ортопроба и её аналог для космического полёта – воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ) – широко используются в космической медицине в качестве тестов для оценки состояния ССС. Хотя эти тесты могут вызывать сопоставимое перераспределение крови в сторону нижних конечностей, реакция показателей гемодинамики может различаться вследствие различий в активируемых регуляторных механизмах [Kitano et al., 2005; Tanaka et al., 2009]. СИ – как модель гравитационной разгрузки – нарушает регуляцию работы ССС, что в свою очередь может усилить или наоборот ослабить отличия в реакции ССС на ортопробу и ОДНТ. Данный раздел посвящен сравнению показателей гемодинамики и её барорефлекторной регуляции при пассивной ортопробе и ОДНТ после моделируемой гравитационной разгрузки.

Уровень ОДНТ, близкий к -35 мм рт.ст., вызывает сходное с ортостазом перетекание крови в сторону ног [Musgrave et al., 1969; Musgrave et al., 1971] и, как следствие, сопоставимое изменение ударного объема сердца [Негуляев и др., 2021], поэтому при выполнении данной задачи был выбран этот уровень давления в тесте ОДНТ. В ходе выполнения предыдущей задачи было обнаружено, что СИ вызывает большие, чем АНОГ, изменения показателей гемодинамики и барорефлекторной регуляции. Эти значимые изменения наблюдали, начиная с 7-го дня, а с 14-го дня измеряемые показатели барорефлекторной регуляции выходили на постоянный уровень. Поэтому в настоящем исследовании мы ограничились “сухой” иммерсией длительностью 7 дней. Для оценки преимущественно нервных механизмов регуляции гемодинамики в ответ на перераспределение крови в нижнюю часть тела нами был выбран краткосрочный “интервальный” режим ортопробы и ОДНТ (3 минуты активного воздействия, сменяемые 3 минутами отдыха, см. раздел “2.2 Методы”) [Goswami et al., 2019].

3.3.1 Результаты исследования

Так как измеряемые показатели в состоянии покоя (положении лежа при ортопробе и при атмосферном давлении в костюме “Чибиc”) были практически одинаковы как до, так и после СИ, было корректным усреднить их. Эти усредненные значения на разных этапах эксперимента представлены в таблице 3.1. На 7-й день СИ в покое зарегистрировали статистически значимое снижение УО и пульсового АД, повышение ЧСС, среднего и диастолического АД. На 3-й день

восстановительного периода практически все показатели за исключением диастолического и среднего АД не отличались от доиммерсионного уровня.

Таблица 3.1

Значения гемодинамических показателей в состоянии покоя
(положение лежа/атмосферное давление в костюме “Чибис”) до “сухой” иммерсии, на 7-й день
СИ и на 3-й день восстановления после СИ

Параметр	До СИ	СИ-7д	+3д
УО (мл)	101.3±17	81.1±15.2 *	98.3±17.5 [#]
ЧСС (уд/мин)	58.5±5.5	66.8±9.7 *	58.9±6.3 [#]
Систолическое АД (мм рт.ст.)	121±3.8	122.8±4.2	124.7±8.5
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	69.4±4.7	78.7±4.9 *	73.8±5.8 *,#
Среднее за кардиоцикл АД (мм рт.ст.)	88.1±5.8	96.1±4.8 *	92.8±7.2 *
Пульсовое АД (мм рт.ст.)	51.6±2.9	44.1±4.6 *	50.8±5.3 [#]

*Примечание. Представлены усредненные по группе из 9 человек данные в виде среднего и стандартного отклонения. “До СИ” – при измерении за три дня до СИ, “СИ-7д” – на 7-й день СИ, “+3д” – через 3 дня после СИ. * – $p < 0.05$ по сравнению со значением в точке “До СИ”; # – $p < 0.05$ по сравнению со значением в точке “СИ-7д” (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественные сравнения)*

Усредненные значения изменений показателей гемодинамики в ответ на пассивную ортопробу и ОДНТ, зарегистрированные на разных этапах эксперимента, представлены на рисунке 3.8. Во всех временных точках эксперимента снижение УО (мера ортостатического стресса) не различалось значимо между двумя тестами (Рисунок 3.8. Б).

До СИ реакция ЧСС в двух тестах не различалась (Рисунок 3.8 А), среднее АД не изменялось при ортопробе, но снижалось при ОДНТ (Рисунок 3.8 Д), что обусловлено различиями в реакции как систолического, так и диастолического АД (Рисунок 3.8 В, Г). Падение пульсового АД при ОДНТ также было выражено сильнее, чем при ортопробе (Рисунок 3.8 Е).

На седьмые сутки СИ реакция УО и ЧСС на ортостаз и ОДНТ усиливалась в одинаковой степени (Рисунок 3.8 А, Б). Вместе с тем реакция систолического, диастолического и среднего АД значимо изменилась только при ортопробе, но не при ОДНТ (Рисунок 3.8 В, Г, Д). Реакция пульсового давления усиливалась в обоих тестах на 7 сутки СИ, но оставалась всё так же более выраженной при ОДНТ (Рисунок 3.8 Е). Через 3 дня после выхода из “сухой” иммерсии реакция всех измеряемых гемодинамических параметров на оба теста не отличалась от уровня перед иммерсией (Рисунок 3.8).

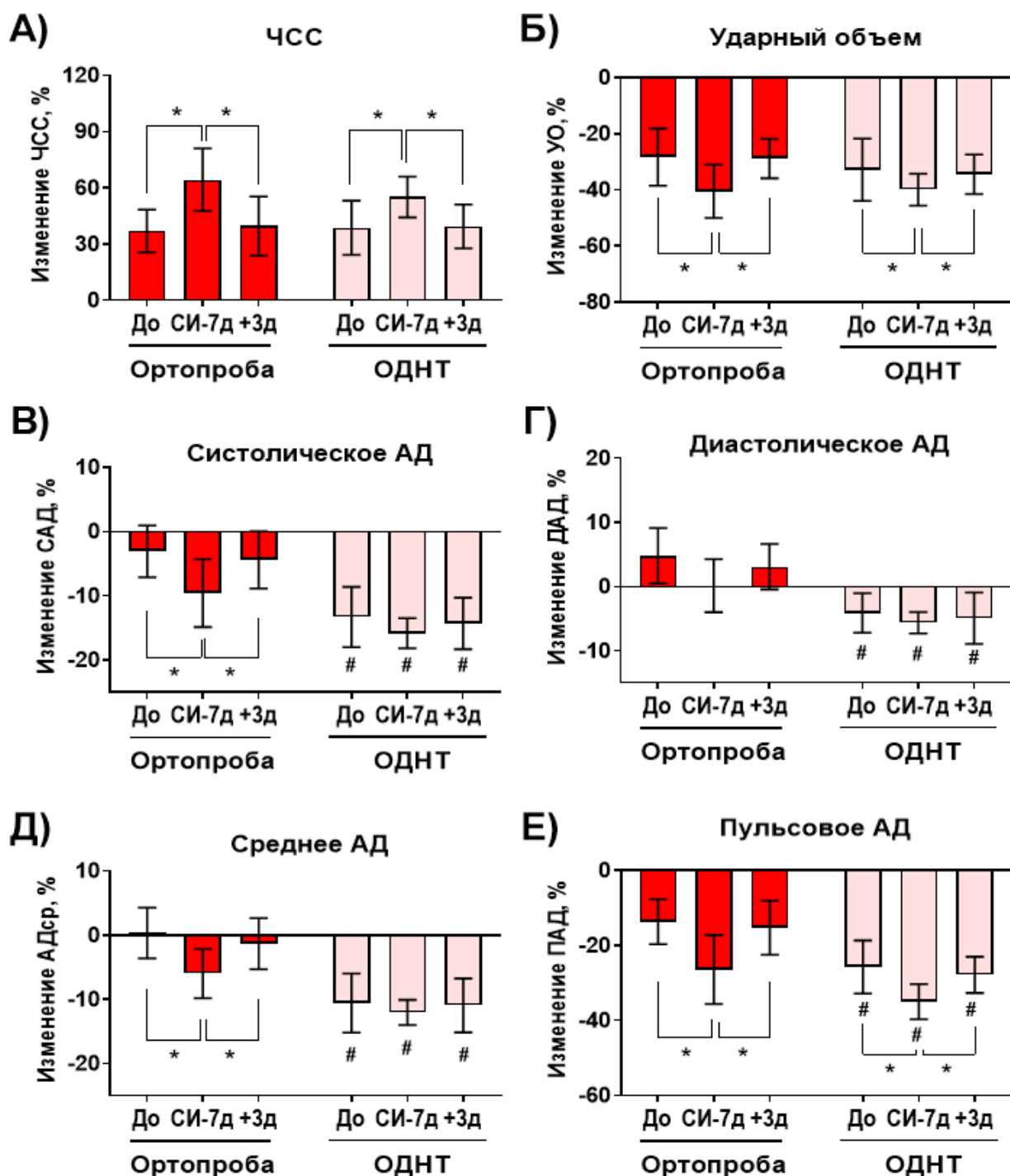


Рисунок 3.8 – Относительные изменения гемодинамических показателей в ответ на ортостаз (красным) и ОДНТ (розовым) до, на 7-е сутки (СИ-7д) и через 3 дня (+3д) после “сухой” иммерсии. (А) Частота сердечных сокращений, ЧСС; (Б) ударный объем, УО; (В) систолическое артериальное давление, САД; (Г) диастолическое артериальное давление, ДАД; (Д) среднее артериальное давление, АД_{ср}; (Е) пульсовое артериальное давление, ПАД. Представлены усредненные по группе из 9 человек данные в виде среднего и стандартного отклонения. * - $p < 0.05$ - при сравнении соединенных скобой показателей; # - $p < 0.05$ - при сравнении показателей двух тестов в одной временной точке (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественные сравнения)

Реакцию показателей барорефлекторной регуляции сердечного ритма в ответ на тесты определяли по вейвлет-спектрам сигналов систолического АД и RR-интервала, которые представлены на рисунке 3.9. Как и на спектрах мощности этих сигналов (см. главу 3.2), на вейвлет-спектрах обнаруживаются два пика: в высокочастотной области (~ 0.25 Гц) и в низкочастотной области (~ 0.1 Гц). В этой задаче определяли функцию кардиального барорефлекса по амплитудным соотношениям колебаний систолического АД и RR-интервала в НЧ области: от 0.05 до 0.13 Гц.

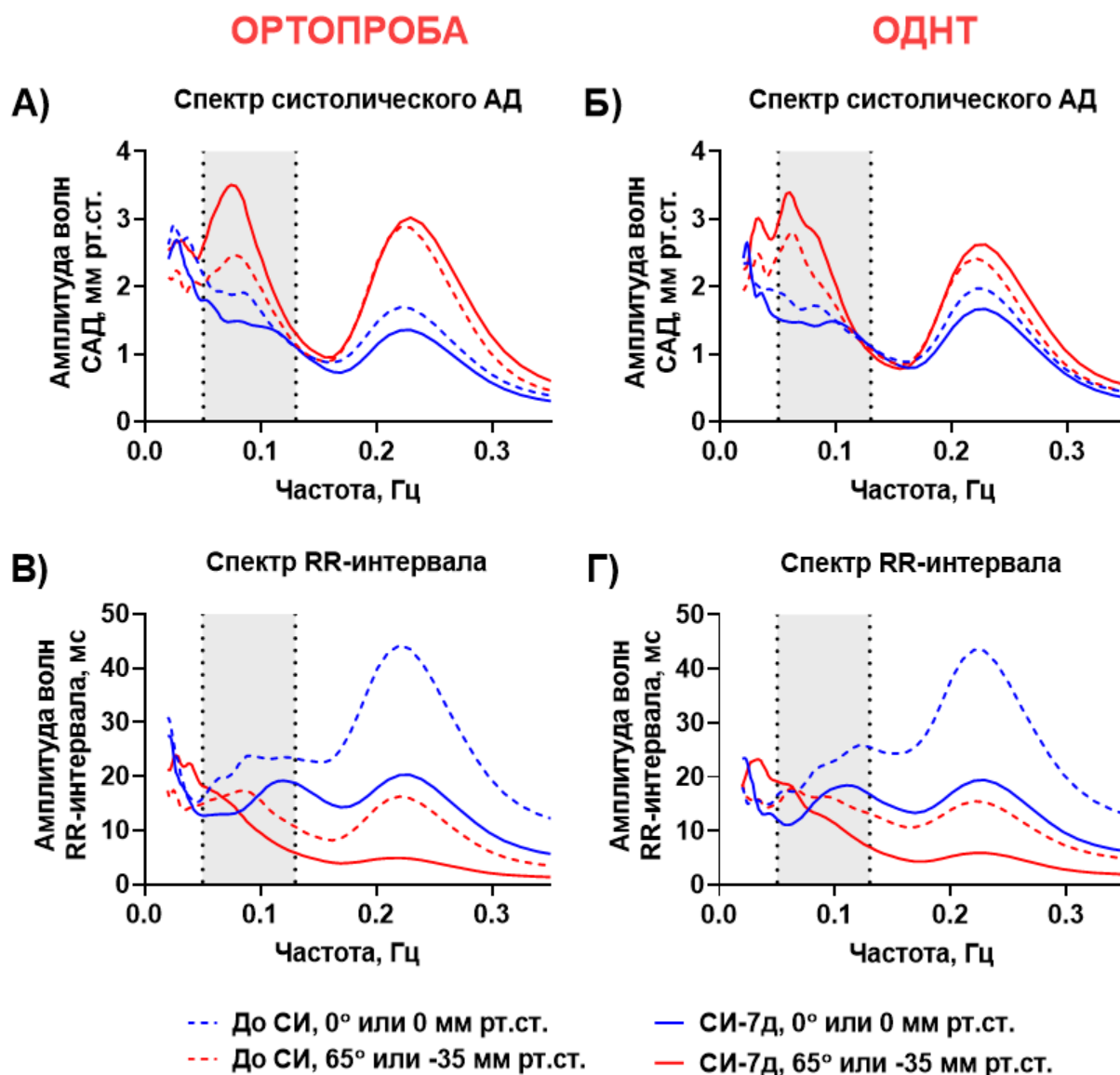


Рисунок 3.9 – Вейвлет-спектры систолического артериального давления (А, Б) и RR-интервала (В, Г) при ортопробе (А, В) и ОДНТ (Б, Г) до СИ (пунктирные линии) и на 7-е сутки СИ (СИ-7д, сплошные линии). Синие линии – до воздействия, красные линии – при вертикальном положении или создании ОДНТ; каждая линия отражает результат усреднения спектров для группы добровольцев ($n=9$). Серой областью, ограниченной вертикальными пунктирными линиями, показан низкочастотный “барорефлекторный” диапазон (0.05-0.13 Гц).

После пребывания в СИ в отсутствие тестовых воздействий (в горизонтальном положении в состоянии покоя) изменялись параметры барорефлекторной регуляции сердечного ритма (таблица 3.2): снижалась амплитуда НЧ колебаний RR-интервала при неизменной амплитуде НЧ колебаний систолического АД, что, как следствие, приводило к снижению чувствительности спонтанного кардиального барорефлекса, отражаемой коэффициентом α .

Таблица 3.2

Значения индексов variability гемодинамических показателей в НЧ-диапазоне в покое (положение лежа/атмосферное давление в костюме “Чибиc”) за трое суток до СИ (До СИ) и на 7-е сутки СИ (СИ-7д)

Показатели	До СИ	После СИ (СИ-7д)
Амплитуда НЧ колебаний САД, мм рт.ст.	1.63 ± 0.42	1.44 ± 0.24
Амплитуда НЧ колебаний RR-интервала, мс	22.3 ± 7.1	$15.6 \pm 4.7 *$
α -коэффициент, мс/мм рт.ст.	14.2 ± 4.8	$11.2 \pm 3.9 *$

Примечание. САД – систолическое артериальное давление. Приведены результаты усреднения показателей в двух тестах. * - $p < 0.05$ по сравнению со значением в точке “До СИ” (парный t-критерий Стьюдента)

Усредненные значения изменений регуляторных показателей в ответ на ортопробу и ОДНТ до и на 7-е сутки СИ, представлены на рисунке 3.10.

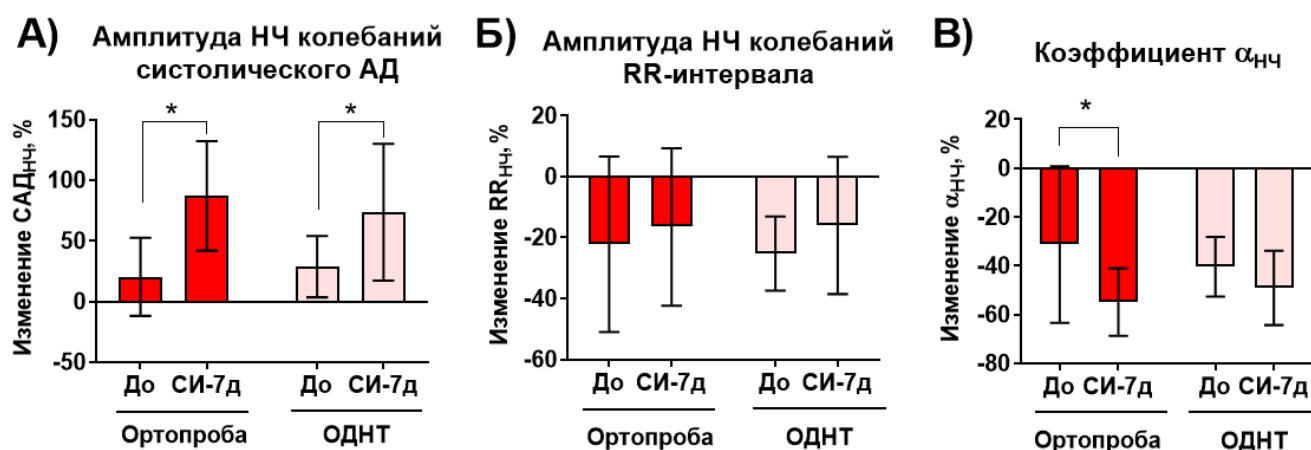


Рисунок 3.10 – Относительные изменения амплитуды колебаний систолического АД ($САД_{нч}$, А) и RR-интервала ($RR_{нч}$, Б) в НЧ диапазоне (0.05-0.13 Гц), а также α -коэффициента ($\alpha_{нч}$, В) при ортопробе (красным) и ОДНТ (розовым) до и после “сухой” иммерсии (n=9). * - $p < 0.05$ (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Сидака на множественные сравнения)

Амплитуда НЧ колебаний систолического АД после СИ возрастала в ответ на оба воздействия по сравнению с реакцией до иммерсии (Рисунок 3.10 А). При этом прирост амплитуды НЧ колебаний систолического АД относительно среднего прироста до иммерсии при ортостазе был более значительным, чем в тесте ОДНТ (в 4.3 ± 0.8 раз при ортопробе по сравнению с 2.6 ± 0.7 раз при ОДНТ, $p < 0.05$). В то же время амплитуда НЧ колебаний RR-интервала снижалась в ответ на оба воздействия как до, так и после иммерсии, причем реакция этого показателя значимо не изменилась под влиянием СИ в обоих тестах (Рисунок 3.10 Б). В результате падение коэффициента α , наблюдаемое до иммерсии в обоих тестах, после СИ при ортопробе стало значимо более глубоким, в то время как при ОДНТ – не изменилось (Рисунок 3.10 В).

3.3.2 Обсуждение результатов

В этом исследовании впервые в экспериментах с участием одних и тех же добровольцев проведено сопоставление реакции гемодинамических показателей на ортостаз и ОДНТ после пребывания в “сухой” иммерсии. Эти два воздействия традиционно используются для тестирования ортостатической устойчивости и регуляции ССС в космической медицине, однако в предыдущих работах после космического полета или моделируемой гравитационной разгрузки применяли лишь один из них [Fritsch-Yelle et al., 1994; Baisch et al., 2000; Levine et al., 2002; Barbic et al., 2019], или же тест ОДНТ выполнялся уже при ортостатическом положении тела человека для провокации обморока [De Abreu et al., 2017].

Проведение нагрузочных тестов в интервальном режиме (с использованием коротких, повторяющихся 3-минутных воздействий) позволило нам оценить быстрые изменения показателей гемодинамики, которые имеют преимущественно нервную природу при минимальном вовлечении более медленно реагирующих гормональных систем [Pump et al., 1999; Goswami et al., 2019]. Поскольку реакции всех исследуемых показателей хорошо воспроизводились от повтора к повтору (Рисунок 2.4, раздел “Методы”), было корректным их усреднить, что способствовало повышению соотношения сигнал/шум и выявлению закономерных реакций. Следует отметить, что короткие воздействия легче переносятся испытуемыми: снижается риск развития предсинкопального состояния, который сравнительно велик после пребывания в условиях “сухой” иммерсии [Iwase et al., 2000; De Abreu et al., 2017].

3.3.2.1 Механизмы изменения гемодинамических параметров в покое и при двух воздействиях после “сухой” иммерсии

Пребывание в условиях “сухой” иммерсии не оказало влияния на уровень систолического АД в состоянии покоя (горизонтальное положение тела без ОДНТ), но вызвало у добровольцев уменьшение УО и увеличение ЧСС, диастолического и среднего АД. Сходные изменения этих гемодинамических показателей наблюдались ранее после коротких космических полетов [Fritsch-Yelle et al., 1994; Levine et al., 2002] и после пребывания в условии СИ в течении 3-х и 7-и суток [De Abreu et al., 2017; Borovik et al., 2020]. Одной из основных причин таких изменений является уменьшение объема циркулирующей крови в условиях гравитационной разгрузки, происходящее в первые дни разгрузки [Levine et al., 2002; De Abreu et al., 2017].

До иммерсии УО одинаково снижался при ортопробе и ОДНТ. Уменьшение УО при этих воздействиях связано со снижением венозного возврата крови к сердцу в результате ее перераспределения в нижнюю часть тела [Goswami et al., 2019]. Так как величина снижения УО (мера, отражающая степень развития центральной гиповолемии) не различалась между тестами ни до, ни после иммерсии, было возможно корректно сравнивать напрямую изменения остальных показателей системной гемодинамики и их вариабельности при этих двух воздействиях. До иммерсии ЧСС одинаково повышалась, вместе с тем систолическое и среднее за кардиоцикл АД при ортостазе снижалось заметно меньше, чем при ОДНТ. Диастолическое АД повышалось при ортопробе, тогда как при ОДНТ оно снижалось. Интересно, что влияние иммерсии на реакцию в двух тестах было также разнородным. В то время как УО и ЧСС изменялись схожим образом (реакция на оба теста усиливалась), влияние СИ на реакцию АД в ответ на ОДНТ не было обнаружено, в отличие от ортопробы. Вероятно, эти различия как до, так и после СИ объясняются отличиями в механизмах контроля сердечно-сосудистой системы в двух тестах. Одним из наиболее важных механизмов, поддерживающих АД на необходимом уровне при перераспределении крови в сторону нижних конечностей, является периферическая вазоконстрикция, возникающая под влиянием нескольких регуляторных влияний: сосудистого барорефлекса, вестибуло-симпатического рефлекса и иных [Smit et al., 1999]. Вестибуло-симпатический рефлекс, играющий большую роль в регуляции периферического сопротивления при ортостазе [Ray, 2000; Yates et al., 2014], объясняет часть различий в реакции АД на два теста до СИ. Описываемый рефлекс, активирующийся при вертикализации, не активен при ОДНТ, и, соответственно, не играет роли в увеличении симпатической активности и периферического сопротивления при этом воздействии [Tanaka et al., 2009]. Ранее в эксперименте с другой моделью гравитационной разгрузки – АНОГ – было показано изменение чувствительности этого рефлекса [Dyckman et al., 2012]. Вероятно, это может частично объяснить, почему под влиянием

СИ реакция АД изменяется только при ортопробе, когда задействован этот рефлекс, но не при ОДНТ.

Другим фактором, объясняющим различие в реакции АД в ответ на ортопробу и ОДНТ, является влияние местных факторов, модулирующих изменение сопротивления сосудов нижних конечностей в двух тестах. Так, в работе Kitano с соавт. [Kitano et al., 2005] было показано, что ОДНТ вызывает схожее увеличение сопротивления сосудов верхних и нижних конечностей. В это же время ортопроба вызывает значительно большее увеличение сопротивления сосудов нижних конечностей по сравнению с таковым в верхних конечностях, хотя симпатическая активность, адресованная сосудам мышц ног и рук, повышается одинаково для этих сегментов тела [Imadojemu et al., 2001]. Таким образом, вероятно, что при ортостазе увеличение внутрисосудистого давления в нижней части тела за счёт значительного добавления гидростатического компонента приводит к активации миогенной вазоконстрикции, которая может модулировать ответ сосудов на симпатическую активацию [Rodionov et al., 1999]. Увеличение внутрисосудистого давления за счёт гидростатического градиента также будет приводить и к активации веноартериолярного рефлекса – сокращению артериол при увеличении давления в венах ниже по течению. Имеются сведения о нарушении миогенной вазоконстрикции сосудов задних конечностей у крыс под влиянием моделируемой гравитационной разгрузки (вывешивания за хвост) [Lin et al., 2009], а также о нарушении веноартериолярного рефлекса в нижних, но не в верхних конечностях людей под влиянием АНОГ [Wilson et al., 2003]. Так как увеличение внутрисосудистого давления в нижних конечностях под влиянием ОДНТ меньше, чем с гидростатической прибавкой давления при вертикализации, нарушение вышеуказанных механизмов, вероятно, будет приводить к более сильным изменениям ответа АД на ортопробу, чем ответа на ОДНТ, под влиянием гравитационной разгрузки.

3.3.2.2 Механизмы изменения барорефлекторной регуляции ритма сердца при двух воздействиях после “сухой” иммерсии

Для оценки влияния гравитационной разгрузки на барорефлекторные колебания систолического АД и ритма сердца во время кратковременного воздействия ортостаза или ОДНТ применяли вейвлет-анализ, который используется для изучения нестационарных процессов. Чувствительность кардиального барорефлекса оценивали по отношению амплитуды НЧ-колебаний RR-интервала и систолического АД, этот показатель является аналогом α -коэффициента, который используется для оценки чувствительности “спонтанного” кардиального барорефлекса при спектральном анализе мощности колебаний этих показателей гемодинамики [Pagani et al., 1988]. Была произведена попытка оценить фазовые соотношения

барорефлекторных колебаний систолического АД и ритма сердца, однако коротких 3-минутных интервалов оказалось недостаточно для оценки ИФС при этих воздействиях, поэтому данные по этому показателю не приведены в тексте.

Подробное обсуждение причин изменения НЧ волн АД и RR-интервала приведено в обсуждении к предыдущей задаче. Вкратце: наблюдаемое до иммерсии усиление НЧ колебаний систолического АД в ответ на перераспределение крови в нижнюю часть происходит вследствие повышения вазомоторной симпатической активности [Furlan et al., 2000; Julien, 2006; Tanaka et al., 2013], а некоторое ослабление мощности НЧ колебаний RR-интервала происходит вследствие снижения вагусных кардиотропных влияний [Elghozi, Julien, 2007; Clemson et al., 2022; Yokobori et al., 2023]. Отношение этих характеристик – коэффициент α – отражающий чувствительность “спонтанного” сердечного барорефлекса, снижалось в диссертационном исследовании в ответ на ортопробу и ОДНТ, что в целом согласуется с данными литературы [Schwartz et al., 2013; De Abreu et al., 2017; Xiang et al., 2018].

Пребывание в условиях реальной или моделируемой гравитационной разгрузки сопровождается значительным повышением активности симпатических постганглионарных волокон, иннервирующих сосуды скелетной мускулатуры [Kamiya et al., 1999; Iwase et al., 2000; Ertl et al., 2002; Tanaka et al., 2013], что связывают с уменьшением объема крови, которое приводит к активации барорецепторов и кардиопульмонарных рецепторов [Iwase et al., 2000; Levine et al., 2002]. Это повышение активности отражается на усилении реакции НЧ-колебаний систолического АД на ортопробу и ОДНТ, что было ранее описано при АНОГ [Tanaka et al., 2013]. Вместе с тем следует отметить, что в данном эксперименте изменение реакции НЧ-колебаний систолического АД после “сухой” иммерсии было более выраженным при ортопробе, чем в тесте ОДНТ, несмотря на одинаковое снижение УО в этих тестах. Это может быть связано с описанной выше дополнительной активацией вестибулосимпатического рефлекса [Ray, 2000; Tanaka et al., 2009] и значительной разгрузкой синокаротидных барорецепторов [Smit et al., 2002] – механизмов, задействованных при ортостазе, но в меньшей степени или совсем не активирующихся при ОДНТ. По всей видимости, влияние этих факторов на амплитуду НЧ колебаний систолического АД не проявляется при умеренном уровне симпатической активности (до “сухой” иммерсии), но может становиться заметным в условиях, когда средний уровень симпатической активности заметно возрастает (после иммерсии).

Изменения барорефлекторной регуляции сердечного ритма наблюдаются после пребывания в условиях космического полёта [Fritsch-Yelle et al., 1994; Eckberg et al., 2010] и “сухой” иммерсии [De Abreu et al., 2017; Borovik et al., 2020], что было подробно обсуждено в предыдущей задаче. Интересно, что 7-суточная “сухая” иммерсия не оказала выраженного влияния на степень снижения α -коэффициента при создании ОДНТ, но при этом значимо

изменила реакцию на ортопробу. Предполагается, что неодинаковое влияние гравитационной разгрузки на барорефлекторную регуляцию сердечного ритма при ортостазе и ОДНТ может быть связано с различным влиянием этих тестов на механизмы регуляции сердечно-сосудистой системы. Как было рассмотрено выше, в реакции на ортостаз задействовано большее количество регуляторных механизмов, активность которых может вызывать более значительное по сравнению с ОДНТ повышение эфферентной симпатической активности [Smit et al., 2002; Tanaka et al., 2009]. Вероятно, это может приводить к более выраженному изменению зависимости RR-интервала от систолического АД, в том числе к смещению “рабочей точки” сердечного барорефлекса еще ближе к нижнему плато и, соответственно, к дополнительному снижению оцениваемой таким способом чувствительности “спонтанного” барорефлекса.

Таким образом, влияние 7-дневной гравитационной разгрузки на барорефлекторную регуляцию ритма сердца проявляется более ярко при ортостазе, чем при ОДНТ, что может объясняться взаимодействием барорефлекса с другими механизмами, задействованными только при ортостазе. Следует отметить, что ортостатический тест более физиологичен, поскольку в наземных условиях регуляторные системы организма человека адаптированы к вертикализации, а при гравитационной разгрузке такая адаптация постепенно утрачивается. В связи с этим проведение ортостатического теста может служить более информативным подходом к изучению механизмов послеполетной ортостатической неустойчивости и к разработке методик ее коррекции.

3.4 Оценка влияния низкоинтенсивной электростимуляции мышц нижних конечностей в ходе 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения системной гемодинамики и барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе

В условиях космического полёта в качестве вспомогательного средства профилактики изменений скелетной мускулатуры используется электрическая миостимуляция [Yarmanova et al., 2015], однако её влияние на барорефлекторную регуляцию остается малоизученным. В литературе описано влияние физической тренировки на функционирование барорефлекса и переносимость ортостаза [van Lieshout, 2003; Winker et al., 2005; Miki, Yoshimoto, 2018], а также описан опыт применения миостимуляции с целью коррекции ортостатической гипотензии у пациентов с частичным повреждением спинного мозга [Hamzaid et al., 2015]. Поэтому финальный раздел исследования посвящен оценке возможности использования электростимуляции мышц нижних конечностей (ЭМС) для минимизации изменений гемодинамики и ее регуляции при гравитационной разгрузке, моделируемой с помощью СИ. Использование ЭМС в схожих условиях жесткой гиподинамии на Земле (в основном у лежачих больных) накладывает ограничение на интенсивность стимуляции, в то же время описываемые в литературе режимы низкочастотной и высокочастотной ЭМС, использующиеся в качестве тренировочного воздействия у спортсменов [Коц, Хвилон, 1971; Шенкман, Козловская, 2019], могут быть избыточными для поддержания необходимого уровня работоспособности в условиях гиподинамии. Поэтому в данном исследовании решили оценить влияние низкоинтенсивной комбинированной (НЧ и ВЧ) электростимуляции мышц нижних конечностей, проводимой ежедневно в условиях СИ два раза в сутки.

3.4.1 Результаты исследования

Использование ежедневной низкоинтенсивной электростимуляции мышц-разгибателей коленного сустава в течение 7-дневной СИ позитивно сказалось на работоспособности стимулируемых мышц (Рисунок 3.11). Если в СИ без применения методов профилактики наблюдалось снижение как максимальной произвольной силы (МПС), так и аэробной работоспособности (оцениваемой по максимальной мощности, достигнутой в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой до отказа), то после СИ с ЭМС у группы добровольцев не отмечалось снижения МПС, и даже наблюдалось увеличение аэробной работоспособности стимулируемых мышц.

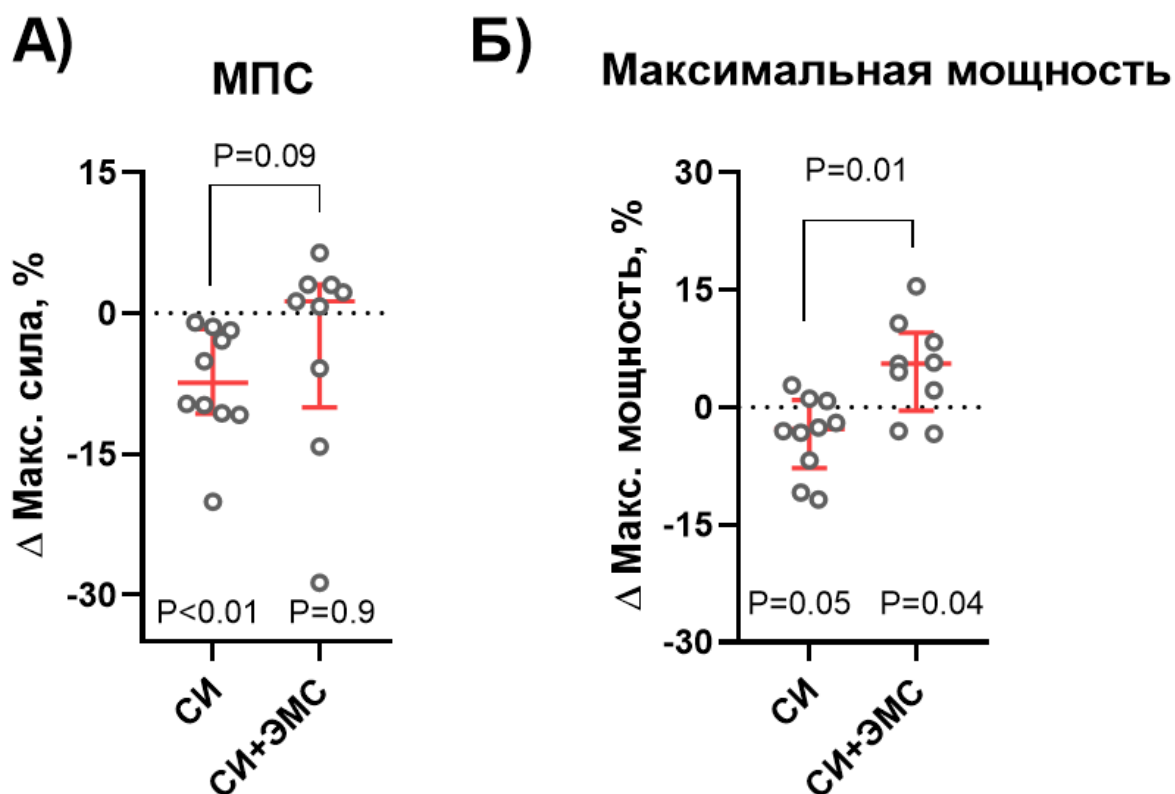


Рисунок 3.11 – Изменение работоспособности мышц нижних конечностей после СИ без методов профилактики (СИ) и СИ с использованием ЭМС (СИ+ЭМС). (А) - изменения максимальной произвольной силы мышц-разгибателей коленного сустава; (Б) - изменения максимальной мощности в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой до отказа (показатель аэробной выносливости) для этой же группы мышц. Представлены индивидуальные изменения (выраженные в процентах от исходного уровня) и медиана с межквартильным размахом. Под графиками указаны р-значения при сравнении изменений с нулевым значением (одновыборочный тест Вилкоксона), над графиками указаны р-значения для сравнений между группами (тест Манна-Уитни)

Сравнение значений гемодинамических параметров в покое в группах СИ и СИ+ЭМС до и после экспозиции к иммерсии представлено на рисунке 3.12, а процентные изменения этих показателей приведены на рисунке 3.12. Группы не отличались по показателям гемодинамики в точке “До СИ”. Пребывание в условиях 7-дневной СИ независимо от отсутствия или применения ЭМС приводило к повышению ЧСС (Рисунок 3.12 А) и снижению УО (Рисунок 3.12 Б). Систolicеское АД не изменялось, тогда как диastolicеское и среднее за кардиоцикл АД повышалось (Рисунок 3.12 В, Г, Д). Различий между группами после СИ не нашли ни по одному показателю, измеренному в положении лёжа.

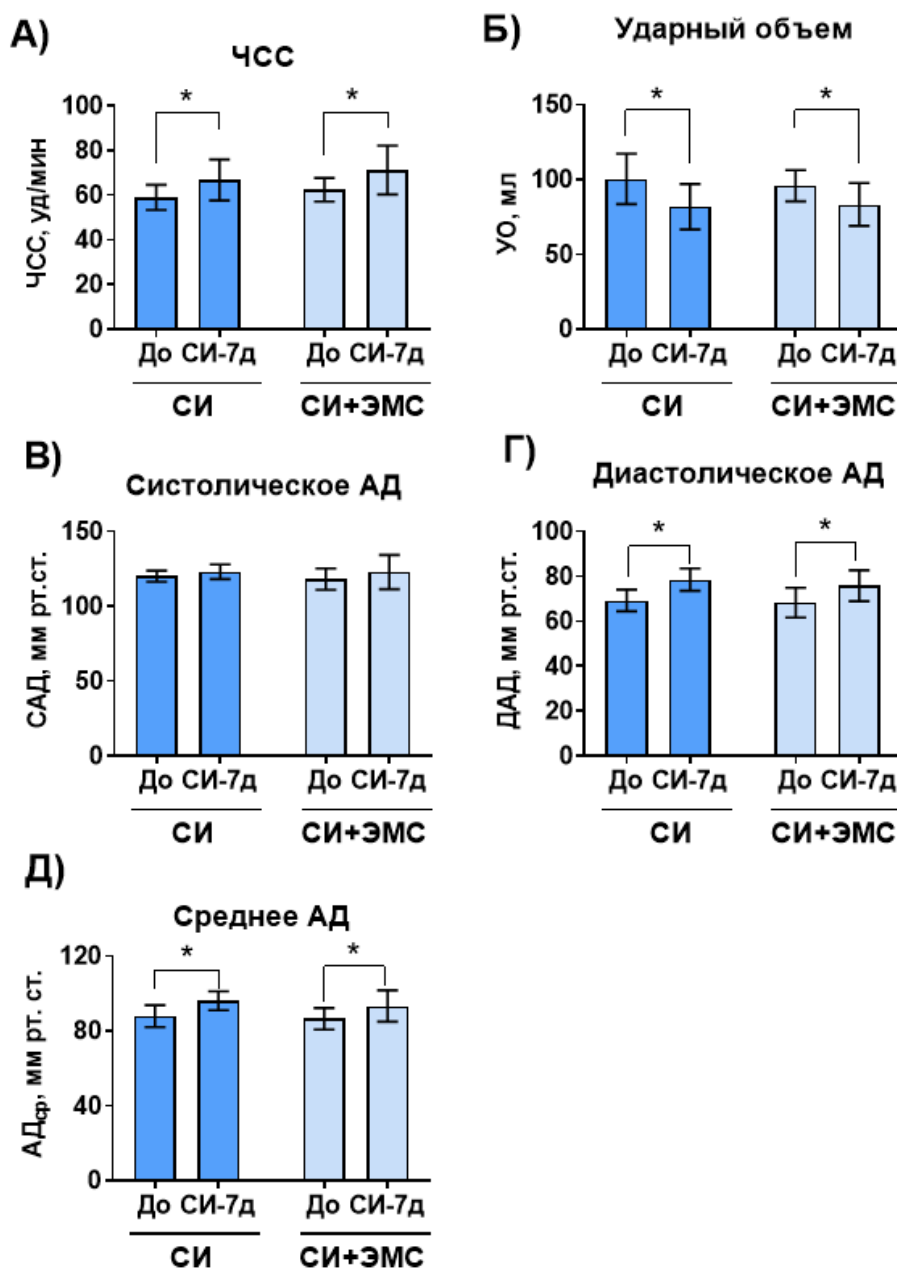


Рисунок 3.12 – Значения показателей гемодинамики при горизонтальном положении тела в тестах, проводившихся до СИ (“До”) и через 7 дней пребывания в СИ (“СИ-7д”). Синие столбики – группа добровольцев, у которых СИ проводилась без электромиостимуляции (n=9); голубые столбики - группа добровольцев, у которых во время СИ проводилась электромиостимуляция (n=10). (А) Частота сердечных сокращений, ЧСС; (Б) ударный объем, УО; (В) систолическое артериальное давление, САД; (Г) диастолическое артериальное давление, ДАД; (Д) среднее артериальное давление, АД_{ср}. Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. * – $p < 0.05$ (двухфакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Сидака)

Реакция показателей гемодинамики в ответ на ортостаз до и после СИ представлена на рисунке 3.13. Группы не отличались по реакции показателей гемодинамики в точке “До СИ”.

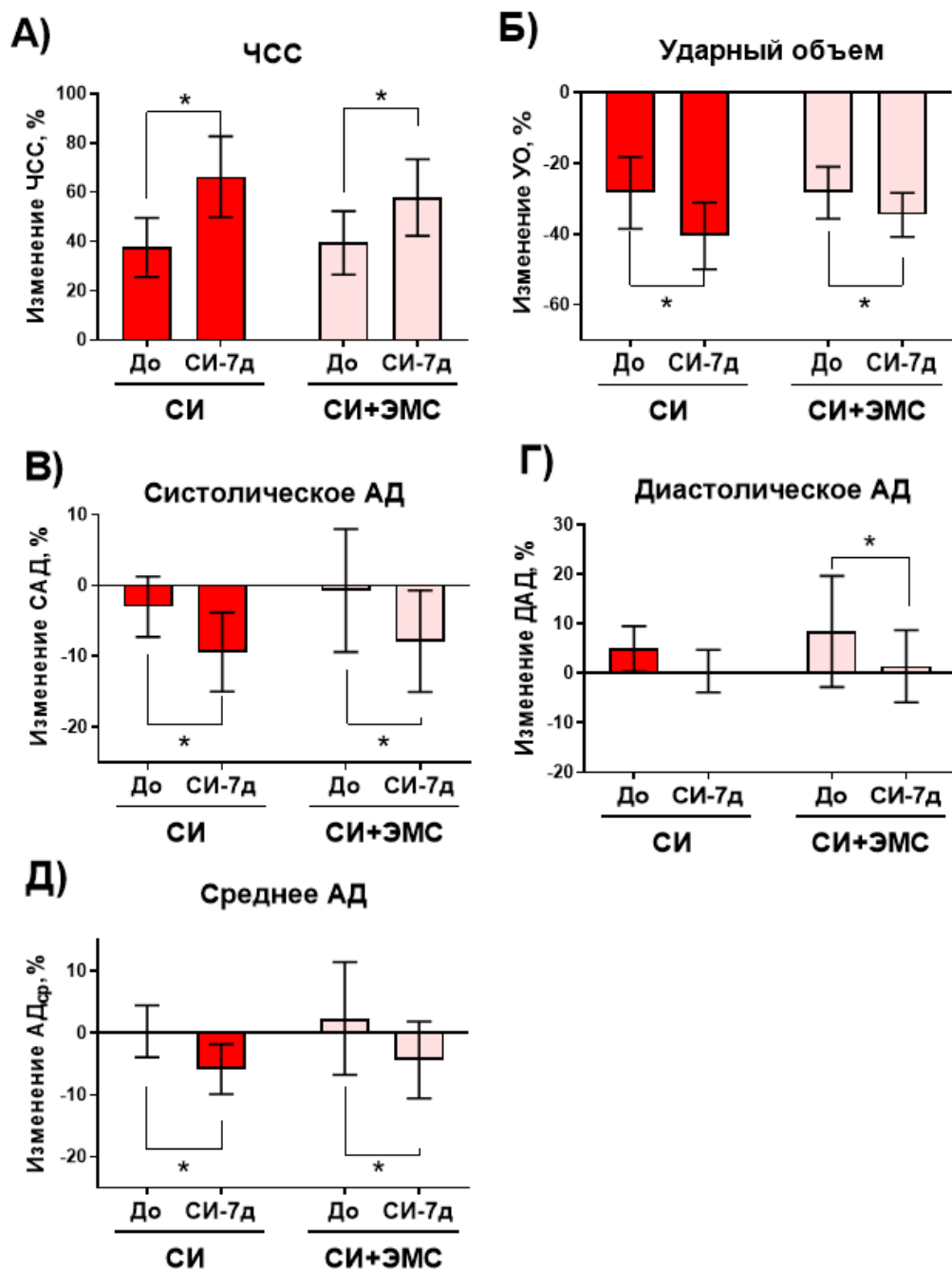


Рисунок 3.13 – Относительные изменения показателей гемодинамики при вертикализации тела группы СИ (красным, $n=9$) и СИ+ЭМС (розовым, $n=10$) в тестах, проводившихся до СИ (“До”) и через 7 дней пребывания в СИ (“СИ-7д”). (А) Частота сердечных сокращений, ЧСС; (Б) ударный объем, УО; (В) систолическое артериальное давление, САД; (Г) диастолическое артериальное давление, ДАД; (Д) среднее артериальное давление, АД_{ср}. Представлены усредненные по группам данные в виде среднего и стандартного отклонения. * - $p<0.05$ - при сравнении соединенных скобой показателей (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Сидака на множественные сравнения)

Пребывание в условиях 7-дневной СИ независимо от отсутствия или применения ЭМС приводило к усилению реакции ЧСС и УО в ответ на ортостаз (Рисунок 3.13 А, Б), однако в группе СИ изменение реакции ЧСС под влиянием гравитационной разгрузки было более выраженным, чем в СИ+ЭМС ($p < 0.05$ – взаимодействие факторов “Время” и “Наличие ЭМС”). Реакция систолического и среднего за кардиоцикл АД сходно усиливалась для двух групп (Рисунок 3.13 В, Д), в то время как реакция диастолического АД статистически значимо изменялась только в группе СИ+ЭМС (вероятно, за счёт немного более выраженной реакции до СИ). Таким образом, применение электромиостимуляции не оказало существенного влияния на реакции показателей АД и УО при ортостазе, измененные после пребывания в условиях СИ, однако имело некоторое влияние на ЧСС.

Показатели, характеризующие работу кардиального барорефлекса (НЧ колебания RR-интервала и систолического АД, а также их амплитудной взаимосвязи – коэффициент α), измеренные в горизонтальном положении до и после СИ, представлены на рисунке 3.14, а изменения их реакции на ортостаз – на рисунке 3.15. Только в СИ без применения средств профилактики обнаружили значимое снижение амплитуды НЧ колебаний RR-интервала в горизонтальном положении (3.14 Б). Остальные показатели значимо не изменялись в горизонтальном положении ни в СИ, ни в СИ+ЭМС. Реакция амплитуды НЧ колебаний систолического АД усиливалась при ортостазе как после СИ, так и после СИ+ЭМС (Рисунок 3.15 А), а реакция НЧ колебаний RR-интервала не изменялась в обеих группах (Рисунок 3.15 Б). Падение коэффициента α при ортостазе значимо усиливалось под влиянием СИ, в то время как после СИ+ЭМС подобных значимых изменений не наблюдается (Рисунок 3.15 В).

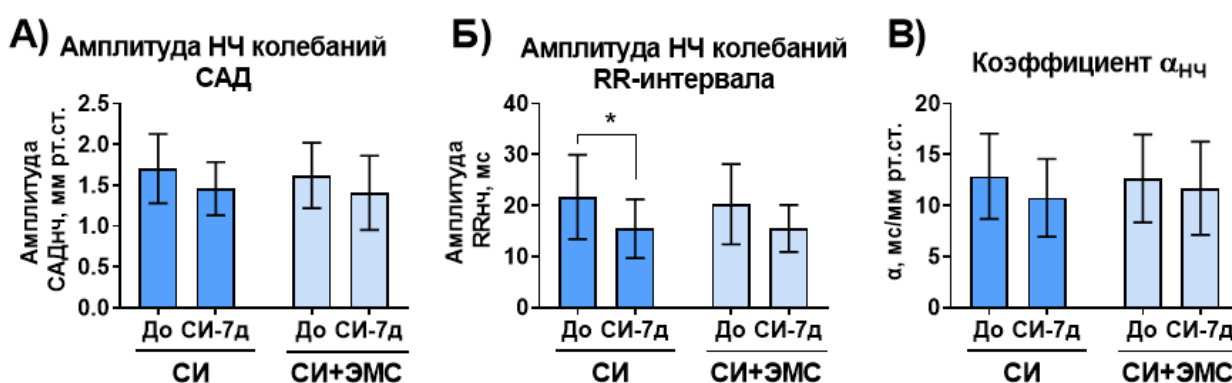


Рисунок 3.14 – Амплитуда колебаний систолического АД (А) и RR-интервала (Б), а также α -коэффициент (В) в НЧ диапазоне (0.05 0.13 Гц), измеренные в горизонтальном положении в группе СИ (синим, $n=9$) и СИ+ЭМС (голубым, $n=10$) до и после “сухой” иммерсии.

Представлены усредненные по группам данные в виде среднего и стандартного отклонения. * - $p < 0.05$ - при сравнении соединенных скобой показателей (двухфакторный ANOVA с поправкой

Сидака на множественные сравнения)

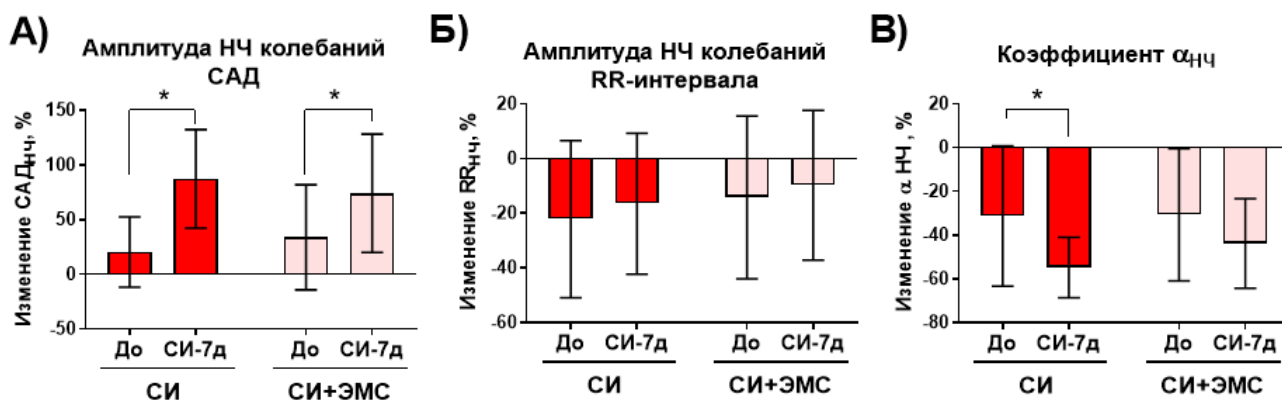


Рисунок 3.15 – Относительные изменения амплитуды колебаний систолического АД (А) и RR-интервала (Б), а также α -коэффициента (В) в НЧ диапазоне (0.05 0.13 Гц) при ортостазе в группе СИ (красным) и СИ+ЭМС (розовым) до и после “сухой” иммерсии (n=9). Представлены усредненные по группам данные в виде среднего и стандартного отклонения. * - $p < 0.05$ - при сравнении соединенных скобой показателей (двухфакторный ANOVA с поправкой Сидака на множественные сравнения)

3.4.2 Обсуждение результатов

Для решения этой задачи диссертационной работы впервые произвели оценку влияния низкоинтенсивной комбинированной (НЧ и ВЧ) электростимуляции мышц нижних конечностей на мышечную работоспособность, а также на показатели системной гемодинамики и её барорефлекторной регуляции.

3.4.2.1 Влияние ЭМС на показатели мышечной работоспособности в условиях “сухой” иммерсии

Согласно данным литературы, недельная гипокинезия вызывает 2.4-3.0% снижение мышечной массы и значительно большее падение мышечной силы, что связано с нарушением механизмов нервно-мышечного управления [Narici, de Boer, 2011; Hackney, Ploutz-Snyder, 2012; Tomilovskaya et al., 2019; Marusic et al., 2021]. Наблюдаемое нами снижение МПС в СИ было сопоставимым с данными литературы, в то время как комбинированная ЭМС предотвратила подобное падение. Ранее было показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью [Nuhr et al., 2004; Sbruzzi et al., 2010; Smart, Dieberg, Giallauria, 2013] и у здоровых людей [Nuhr et al., 2003] низкочастотная ЭМС увеличивает МПС мышц-разгибателей коленного сустава. С другой стороны, у здоровых добровольцев низкочастотная (15 Гц) ЭМС значительно большей длительности (4.5 недели, 6 д/неделю, 6 ч/сутки) выраженно снижает МПС (на 17%) мышц-

разгибателей коленного сустава [Shenkman et al., 2006; Shenkman et al., 2007]. Вероятно, данный тренировочный режим, направленный преимущественно на развитие аэробной работоспособности мышц, активирует “конкурентные” сигнальные пути в скелетных мышцах, усиливающие биогенез митохондрий, но в то же время уменьшающие мышечную массу и, как следствие, МПС [Hawley et al., 2014]. В данном исследовании ЭМС способствовала сохранению МПС после 7-суточной “сухой” иммерсии на исходном уровне. Применение ЭМС было задумано как поддерживающее воздействие на фоне жесткой гипокинезии, использована комбинированная ЭМС, включающая помимо низкочастотного компонента и высокочастотный. По-видимому, именно это обстоятельство способствовало сохранению силовых возможностей после воздействия гравитационной разгрузки на фоне ЭМС.

Для оценки влияния ЭМС на показатели аэробной работоспособности стимулируемых мышц использовали тест с непрерывно возрастающей нагрузкой, изолированно нагружающий интересующую нас группу мышц. Подобный подход позволяет отделить падение аэробной работоспособности, зависящее от локальных изменений, от изменений, связанных с нарушениями системы доставки кислорода (преимущественно за счёт падения объема циркулирующей крови и возможного влияния сердечной атрофии после гравитационной разгрузки) [Levine et al., 1997; Diedrich et al., 2007]. Ранее в литературе с использованием схожего подхода было показано снижение аэробной работоспособности мышц-разгибателей коленного сустава в тесте с возрастающей нагрузкой после 35-суточной АНОГ [Salvadego et al., 2011], в то время как недельная гипокинезия не вызывала уменьшения времени работы до отказа в тесте с разгибанием одной ноги в коленном суставе (~25 мин) [Ringholm et al., 2011]. Таким образом, полученные экспериментальные данные о небольшом снижении максимальной мощности в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой до отказа (медианное снижение на 3%) близки к указанным выше результатам. Подобное небольшое снижение максимальной аэробной мощности мышц-разгибателей коленного сустава скорее связано с обсужденным выше небольшим падением массы этих мышц и возможными изменениями в управлении движением. В то же время ЭМС не только предотвратила снижение аэробной работоспособности, но и немного увеличила ее. Ранее было показано увеличение максимальной аэробной мощности и максимального потребления кислорода организмом после низкочастотной (10 – 25 Гц) длительной (5-8 недель) ЭМС для мышц-разгибателей коленного сустава пациентов с сердечной недостаточностью, имеющих очень низкие окислительные возможности скелетных мышц [Sbruzzi et al., 2010; Smart et al., 2013], а также у здоровых добровольцев [Nuhr et al., 2003; Shenkman et al., 2006; Shenkman et al., 2007].

3.4.2.2 Механизмы влияния ЭМС на барорефлекторную регуляцию ритма сердца

Полученные данные об изменениях гемодинамических параметров и показателей барорефлекторной регуляции сердечного ритма при ортостазе после гравитационной разгрузки обсуждены в предыдущих главах. Основной находкой данной части работы является ослабление неблагоприятного влияния иммерсии на барорефлекторную регуляцию ритма сердца при ортостазе путем применения ежедневной низкоинтенсивной ЭМС. Так как нарушение чувствительности кардиального барорефлекса в условиях гравитационной разгрузки связывают с изменением вагусной регуляции сердца [Eckberg et al., 2010], полученные результаты могут указывать на частичное сохранение этого механизма автономной регуляции при ЭМС.

Вопрос о влиянии аэробных тренировок на изменения гемодинамики при ортостазе неоднократно затрагивался в литературе. Неоднократно показано позитивное влияние аэробных тренировок малой и средней интенсивности на ортостатическую реакцию гемодинамики и барорефлекторную регуляцию [Wieling et al., 2002; Winker et al., 2005; Brito et al., 2024]. Вместе с тем регулярные тренировки высокой интенсивности могут вызывать обратную реакцию: снижение ортостатической устойчивости [Levine et al., 1991]. Такое влияние физической нагрузки связывают с изменением объема циркулирующей крови [Wieling et al., 2002], а также с изменением функционирования барорефлекса, который при высокой интенсивности тренировок перенастраивается на более эффективный диапазон для выполнения физической работы, в ущерб оптимальному функционированию при ортостатическом стрессе [van Lieshout, 2003].

Хотя данные по влиянию аэробной тренировки на показатели гемодинамики и барорефлекторной регуляции ритма сердца достаточно обширны, сведений по влиянию ЭМС на эти показатели значительно меньше, и, насколько известно автору, положительное влияние ЭМС на фоне гравитационной разгрузки на показатели барорефлекторной регуляции ритма сердца у людей при ортостазе впервые показано в рамках данной диссертационной работы. Исходя из схожих данных по изменениям средних значений УО, ЧСС и АД в горизонтальном положении и в ответ на ортостаз в двух группах под влиянием иммерсии, можно предположить, что эффекты ЭМС на объем циркулирующей крови и локальные механизмы регуляции кровотока, характерные для аэробной тренировки, а также её влияние на податливость вен нижних конечностей, либо отсутствовали при применяемом низкоинтенсивном режиме стимуляции, либо были незначительными. Таким образом, влияние ЭМС на кардиальный барорефлекс в диссертационном исследовании имело по большей части “нейрогенную” природу, т.е. было связано преимущественно с изменением регуляции активности автономной нервной системы на центральном уровне.

Ранее в исследовании на людях со спинальной травмой было показано, что ЭМС нижних конечностей и прямой мышцы живота (1 ч/день, 4 д/неделю, 4 недели) может приводить к повышению ортостатической устойчивости [Hamzaid et al., 2015]. В исследовании на крысах с длительной НЧ стимуляцией икроножных мышц (30 мин/сутки, 5 д/неделю, 4 недели) было показано увеличение чувствительности кардиального барорефлекса как у здоровых животных, так и у животных с сердечной недостаточностью [Rucatti et al., 2015]. Одним из механизмов такого эффекта может быть взаимодействие афферентных входов эргорефлекса и барорефлекса в NTS [Potts et al., 1999], что далее может приводить к изменению состояния вышележащих нервных центров, задействованных в регуляции чувствительности барорефлекса [Williamson et al., 2006]. Подобный результат был достигнут у больных хронической сердечной недостаточностью при чрескожной стимуляции соматических нервов нижних конечностей, которая, по мнению авторов, активировала афференты эргорефлекса [Gademan et al., 2011]. Интересно, что в диссертационной работе стимуляция не оказывала влияние на средний уровень АД, но при этом приводила к повышению чувствительности кардиального барорефлекса.

Низкоинтенсивная ЭМС в условиях “сухой” иммерсии вызывала сокращения большого количества мышц, что, по всей видимости, было сопряжено с повышением их кровоснабжения в результате расширения сосудов. При расширении сосудов в большом количестве мышц может возникать угроза снижения системного АД, в предотвращении которого помимо других механизмов может быть задействован и кардиальный барорефлекс. Логично предположить, что в результате “тренировки” во время регулярных сеансов ЭМС барорефлекс может быть в меньшей степени подверженным изменениям под действием гравитационной разгрузки. Однако в отсутствие данных об изменениях показателей гемодинамики непосредственно во время стимуляционных тренировок, невозможно оценить воздействие ЭМС на мышечный кровоток и, соответственно, сделать аргументированный вывод об активации указанного выше механизма в проведенном исследовании.

Таким образом, низкоинтенсивная комбинированная (НЧ и ВЧ) электростимуляция мышц нижних конечностей, выполняемая на фоне жесткой гиподинамии в условиях, моделирующих гравитационную разгрузку в течение недели, поддерживает работоспособность стимулируемых мышц, а также ослабляет негативное влияние гравитационной разгрузки на барорефлекторную регуляцию сердечного ритма. В то же время, этот метод профилактики не обладает достаточной эффективностью, чтобы полностью предотвратить изменения регуляции ССС, обуславливающие усиление реакции гемодинамических показателей на ортостаз после иммерсии.

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перераспределение крови в организме затрагивает функционирование множества гравитационно зависимых систем, ключевой из которых является ССС. В диссертационной работе исследовались изменения регуляции ССС в двух основных моделях гравитационной разгрузки (ГР), вызывающих хроническое перераспределение крови в краниальном направлении (АНОГ и СИ), а также при проведении тестов, вызывающих быстрое перераспределение крови в нижнюю часть тела (пассивная ортопроба и ОДНТ). Обнаруженные различия в реакции на тесты после ГР позволили нам оценить степень вовлеченности нервных и локальных механизмов регуляции ССС в поддержание физиологического уровня АД при перераспределении крови, а также обозначить области применения описываемых методов.

Использование метода спектроскопии в ближнем ИК диапазоне [Nachiya et al., 2008; Truijten et al., 2012] для оценки динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела позволило нам обнаружить нарушение компенсаторной вазоконстрикции мелких сосудов при ортостазе, возникающее после 19-ти суток нахождения в АНОГ и приводящее к увеличению скопления крови в нижней части тела. Вероятной причиной изменения связанной с ортостазом динамики перераспределения крови после АНОГ является нарушение сужения сосудов нижних конечностей за счет ослабления влияния местных регуляторных механизмов [Delp, 1999; Rodionov et al., 1999].

На фоне усиления реакции УО и ЧСС в ответ на ортостаз после АНОГ изменяется функционирование кардиального барорефлекса. При значительном увеличении мощности барорефлекторных колебаний систолического АД, отражающих активность симпатических вазомоторных волокон [Tanaka et al., 2013], ортостаз после АНОГ вызывал резкое снижение мощности НЧ волн RR-интервала, что означает изменение функционирования барорефлекса. Использование другой модели гравитационной разгрузки – “сухой” иммерсии – приводило к ещё большему нарушению кардиального барорефлекса: при таком же сильном увеличении мощности НЧ колебаний систолического АД, барорефлекторные колебания RR-интервала практически полностью исчезали. Коэффициент α , характеризующий чувствительность кардиального барорефлекса при ортостазе после СИ снижался сильнее, чем после АНОГ и, вместе с этим, пропадала синхронность НЧ колебаний давления и ритма сердца. Эти изменения могут объясняться нарушением кардиального барорефлекса, возникающим при длительном пребывании в условиях микрогравитации [Eckberg et al., 2010]. Поэтому более глубокое изменение барорефлекторной регуляции сердечного ритма и гемодинамических параметров в СИ по сравнению с АНОГ, указывает на то, что СИ является более “жестким” воздействием для сердечно-сосудистой системы. При этом АНОГ, вероятно, более точно отражает изменения

барорефлекторной регуляции ритма сердца, происходящие в космическом полёте, тогда как СИ за схожее время приводит к более глубоким изменениям.

Примечательно, что оценка барорефлекторной регуляции ритма сердца в СИ и АНОГ позволила продемонстрировать определенную степень независимости двух характеристик функционирования кардиального барорефлекса: фазовой сопряженности и амплитудного соотношения НЧ колебаний АД и ритма сердца. При снижении чувствительности (“амплитудной характеристики”) кардиального барорефлекса при ортостазе в двух моделях фазовая сопряженность изменялась разнонаправленно в ответ на ортостаз: ИФС повышался при ортостазе в АНОГ (как и в фоновых тестах), но снижался в СИ. Стоит упомянуть, что и ранее демонстрировалось, что различные методы оценки функционирования барорефлекса порой показывают разнонаправленные изменения в ответ на одно и то же воздействие: например, метод оценки чувствительности кардиального барорефлекса с помощью шейной камеры показывает увеличение чувствительности в ответ на ортостаз [Cooper, Hainsworth, 2002; Ogoh et al., 2006; Akimoto et al., 2011], в то время как фармакологические методы показывают отсутствие реакции [Stewart, Schwartz, 2012; Stewart et al., 2021] или небольшое снижение чувствительности [Taylor et al., 2013], а методы оценки “спонтанных” барорефлекторных колебаний в подавляющем большинстве показывают снижение чувствительности при вертикализации [Bahjaoui-Bouhaddi et al., 1998; Cooke et al., 1999; O'Leary et al., 2003; Akimoto et al., 2011; Silvani et al., 2017]. Поэтому использование нескольких независимых подходов является предпочтительным, так как позволяет производить комплексную оценку функции кардиального барорефлекса. В диссертационном исследовании показано, что разные стороны этой сложной системы, обеспечивающей поддержание приемлемого уровня АД, могут изменяться по-разному и более полное представление о функционировании барорефлекса дает, по мнению автора этой работы, оценка разных сторон его активности, в частности, амплитудных и фазовых характеристик.

Как показали полученные данные, прямое сравнение результатов исследований ССС, выполняемых в космических полётах с помощью методики ОДНТ, с результатами ортопроб, проводимых на Земле до и после полёта, должно проводиться с осторожностью, так как реакция ССС на эти два воздействия может отличаться [Goswami et al., 2019]. Используя в своём эксперименте с 7-суточной “сухой” иммерсией короткие трёхминутные периоды вертикализации и ОДНТ, мы выявили отличия в преимущественно нейрогенной реакции организма на эти воздействия до и после ГР. Отсутствие падения артериального давления при ортопробе по сравнению с падением АД при ОДНТ до СИ может указывать на то, что при ортопробе активация симпатической нервной системы может происходить за счет дополнительных механизмов, которые в меньшей степени или совсем не задействованы при ОДНТ: например, в результате более значительной разгрузки синокаротидных барорецепторов [Smit et al., 2002], активации

вестибуло-симпатического рефлекса [Tanaka et al., 2009] или же потенциально более выраженной миогенной констрикции [Kitano et al., 2005]. Это предположение косвенно подтверждают различия в реакции на два воздействия после моделируемой ГР: влияние 7-дневной СИ на гемодинамические параметры и барорефлекторную регуляцию ритма сердца проявляется в большей степени при ортопробе (изменение реакции АД_{ср}, более сильный прирост амплитуды НЧ волн систолического АД и падение коэффициента α), что может объясняться кооперацией барорефлекса с другими механизмами, задействованными при вертикализации, но не при ОДНТ.

Рассмотренные выше нарушения барорефлекторной регуляции и локальных механизмов регуляции кровотока при гравитационной разгрузке ставят вопрос о поиске новых и проверке уже применяющихся методов профилактики. Одним из таковых является электростимуляционная тренировка мышц. В литературе описано влияние физической тренировки на функционирование барорефлекса и переносимость ортостаза [van Lieshout, 2003; Winker et al., 2005; Miki, Yoshimoto, 2018], а также описан опыт применения миостимуляции с целью коррекции ортостатической гипотензии у пациентов с частичным повреждением спинного мозга [Hamzaïd et al., 2015]. В диссертационном исследовании применение низкоинтенсивной НЧ и ВЧ ЭМС нижних конечностей предотвратило падение работоспособности мышц-разгибателей коленного сустава и чувствительности кардиального барорефлекса в ответ на вертикализацию тела. Таким образом, выбранный режим стимуляции может рассматриваться как профилактическое средство нарушений регуляции ССС при гравитационной разгрузке и гипокинезии. В то же время, данный режим ЭМС не предотвратил резких изменений на уровне гемодинамических показателей (хотя частично их ослабил), поэтому дальнейший поиск простых в применении методов профилактики всё так же остаётся актуальной задачей не только для космической медицины, но и для клиники, в частности, для больных, временно находящихся в условиях гипокинезии.

ВЫВОДЫ

1. После антиортостатической гипокинезии (АНОГ) в икроножной мышце к концу 15-минутного ортостатического теста наблюдается увеличение содержания дезоксигемоглобина в 1.5 раза и оксигемоглобина в 3.2 раза, что отражает повышение кровенаполнения мелких сосудов мышцы. Кроме того, после АНОГ отсутствует снижение содержания оксигемоглобина, которое начинается с первой минуты теста и отражает сужение сосудов ног при ортостазе.

2. Трехнедельное пребывание в “сухой” иммерсии приводит к более выраженному снижению коэффициента α (показателя чувствительности кардиального барорефлекса) при вертикализации тела по сравнению с АНОГ такой же длительности. Во время АНОГ индекс фазовой синхронизации низкочастотных колебаний АД и RR-интервала при ортостазе увеличивается, как и до моделирования гравитационной разгрузки, тогда как во время “сухой” иммерсии этот индекс при ортостазе перестает прирастать.

3. После 7-суточной “сухой” иммерсии изменения ЧСС и ударного объема при ортостазе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела сходным образом увеличиваются. Снижение систолического АД и коэффициента α при ортостазе усугубляется под влиянием “сухой” иммерсии, в то время как при воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела эти показатели значимо не изменяются.

4. Низкоинтенсивная комбинированная (низкочастотная и высокочастотная) электростимуляция мышц нижних конечностей в условиях “сухой” иммерсии предотвращает как снижение работоспособности стимулируемых мышц, так и уменьшение чувствительности кардиального барорефлекса при ортостазе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление;
- АДср – среднее за кардиоцикл артериальное давление;
- АНОГ – антиортостатическая гипокинезия;
- ГР – гравитационная разгрузка;
- ДАД – диастолическое артериальное давление;
- ИК – инфракрасный;
- ИФС – индекс фазовой синхронизации;
- МКС – Международная космическая станция;
- МПС – максимальная произвольная сила;
- МСНА – мышечная симпатическая нервная активность
- НЧ – низкочастотный;
- ОДНТ – отрицательное давление в области нижней части тела;
- ПАД – пульсовое артериальное давление;
- ППС – площадь поперечного сечения.
- САД – систолическое артериальное давление;
- САД_{нч} – средняя мощность низкочастотных колебаний систолического артериального давления;
- СИ – “сухая” иммерсия;
- ССС – сердечно-сосудистая система;
- УО – ударный объем;
- ЧБР – чувствительность барорефлекса;
- ЧД – частота дыхания;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- ЭКГ – электрокардиограмма
- ЭМС – электромиостимуляция;
- ННб – дезоксигемоглобин;
- ОНб – оксигемоглобин;
- RR_{нч} – средняя мощность низкочастотных колебаний RR-интервала;
- ТНб – общий гемоглобин;
- ТОI – индекс тканевой оксигенации;
- W_{max} – максимальная мощность, достигнутая в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой

СПИСОК ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи

1. **Zhedyayev R. Yu.** Diverse effects of seven-day dry immersion on hemodynamic responses in head-up tilt and lower body negative pressure tests / R. Yu. Zhedyayev, O. S. Tarasova, A. P. Sharova [et al.] // *Acta Astronautica*. – Vol. 208. – P. 105-110.

2. **Жедяев Р. Ю.** Влияние гравитационной разгрузки на динамику перераспределения крови при ортостазе: исследование методом ИК-спектроскопии / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. А. Пучкова [и др.] // *Физиология человека*. – Т. 49. – № 6. – С. 67-75.

3. **Zhedyayev R. Yu.** The change in baroreflex regulation of heart rhythm after “dry” immersion appears during orthostasis, but not lower body negative pressure test / R. Yu. Zhedyayev, O. S. Tarasova, Yu. S. Semenov [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – Vol. 60. – № 1. – P. 273-283.

Тезисы докладов

1. **Жедяев Р. Ю.** Влияние моделируемой гравитационной разгрузки на гемодинамические показатели и их барорефлекторную регуляцию при ортостазе и отрицательном давлении на нижнюю половину туловища / Р. Ю. Жедяев, Ю. С. Семенов // Материалы конференции «XIX Конференция молодых ученых, специалистов и студентов», посвящённая 60-летию первого полета человека в космос, М.: ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП РАН, 2021, С.32-33.

2. **Жедяев Р. Ю.** Воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела увеличивает синхронизацию барорефлекторных волн артериального давления и частоты сердечных сокращений / Р. Ю. Жедяев // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2022.

3. **Жедяев Р. Ю.** Влияние 21-суточной антиортостатической гипокинезии на функции скелетных мышц с различной композицией и функциональными возможностями / Р. Ю. Жедяев, А. С. Боровик, А. В. Шпаков, Д. В. Попов // *Motor control 2022: Сборник тезисов IX Российской, с международным участием, конференции по управлению движением, посвященной 95-летию со дня рождения И. Б. Козловской (Казань, 2-4 июня, 2022г.)* / под общ. ред. Т.В. Балтиной, Е.С. Томиловской. – Казань: Изд-во «Бриг», 2022, С.131.

4. **Жедяев Р. Ю.** Влияние 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения показателей гемодинамики при пассивной ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю

часть тела / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, Е. С. Томиловская [и др.] // III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII съезд физиологов СНГ; VII съезд биохимиков России; X российский симпозиум «белки и пептиды» (Сочи, Дагомыс, 3–8 октября 2022). НАУЧНЫЕ ТРУДЫ. Том 3. – М.: Издательство «Перо», 2022. – с.129

5. **Жедяев Р. Ю.** Низкочастотные волны АД и ЧСС при ортостазе и отрицательном давлении на нижнюю часть тела до и после “сухой” иммерсии / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. С. Боровик [и др.] // ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: Всероссийская конференция с международным участием, Санкт-Петербург (7-9 декабря 2022 г.). – Тезисы докладов. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2022. 213 с.

6. **Жедяев Р. Ю.** Пассивная ортопроба эффективнее ОДНТ для оценки изменения гемодинамики и барорефлекторной регуляции при гравитационной разгрузке / Р. Ю. Жедяев, Ю. С. Семенов // XXI Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 60-летию Института медико-биологических проблем: сборник материалов / / ГНЦ РФ — ИМБП РАН. — Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук. — 116 с.

7. **Жедяев Р. Ю.** “Гравитационная разгрузка изменяет динамику перераспределения крови при ортостазе: исследование методом ИК-спектроскопии” / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. А. Пучкова [и др.] // Сборник тезисов XXIV съезда физиологического общества им. И. П. Павлова : Сборник тезисов съезда, Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 года. – Санкт-Петербург: ООО "Издательство ВВМ", 2023. – С. 342-343.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова, Е. А. Сравнительная оценка изменений в организме человека при антиортостатической гипокинезии и иммерсии / Е. А. Александрова, К. И. Гоголев, Е. Б. Шульженко // Физиология человека. – 1980. – Т. 6. – № 6. – С. 978-983.
2. Афонин, Б. В. Состояние органов пищеварительной системы в условиях длительного космического полета / Б. В. Афонин, В. Б. Носков, В. В. Поляков // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 5. – С. 53-57.
3. Баевский, Р. М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р. М. Баевский, Г. Г. Иванов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2001. – № 3. – С. 108-127.
4. Боровик, А. С. Нарушение барорефлекторной синхронизации артериального давления и сердечного ритма при ортостазе предшествует развитию вазовагального обморока / А. С. Боровик, В. О. Негуляев, О. С. Тарасова [и др.] // Физиология человека. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 71-78.
5. Виноградова, О. Л. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях / О. Л. Виноградова, Е. С. Томиловская, И. Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2020. – Т. 54. – № 6. – С. 5-26.
6. Воробьев, Е. И. Медицинское обеспечение и основные результаты обследования экипажа космического корабля «Союз-9» / Е. И. Воробьев, А. Д. Егоров, Л. И. Какурин, Ю. Г. Нефедов // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1970. – № 6. – С. 26-31.
7. Генин, А. М. Патент № SU 365151 A1 СССР, МПК A61G 10/02, B63C 11/46, B64G 6/00. Устройство для создания пониженного барометрического давления на нижнюю часть тела человека : № 1636280/31-16 : заявл. 14.03.1971 : опубл. 08.01.1973 / А. М. Генин, В. П. Горюшев, И. Д. Пестов [и др.]; 3 с. : ил. – Текст : непосредственный.
8. Котовская, А. Р. Изменение состояния вен нижних конечностей космонавтов в длительных космических полетах / А. Р. Котовская, Г. А. Фомина, А. В. Сальников // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2015. – Т. 49. – № 5. – С. 5-10.
9. Котовская, А. Р. Исследования состояния вен голени космонавтов в повторных 6-месячных космических полетах на РС МКС / А. Р. Котовская, Г. А. Фомина, А. В. Сальников // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53. – № 1. – С. 44-48.
10. Коц, Я. М. Тренировка мышечной силы методом электростимуляции / Я. М. Коц, В. А. Хвилон // Теория и практика физической культуры. – 1971. – Т. 3. – С. 64-67.
11. Кузнецов, С. Ю. Определение аэробно-анаэробного перехода по интенсивности

ЭМГ и данным инфракрасной спектроскопии работающей мышцы / С. Ю. Кузнецов, Д. В. Попов, А. С. Боровик, О. Л. Виноградова // Физиология человека. – 2015. – Т. 41. – № 5. – С. 108.

12. Негуляев, В. О. Увеличение синхронизации барорефлекторных волн артериального давления и частоты сердечных сокращений при воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела / В. О. Негуляев, Е. А. Орлова, А. П. Шарова [и др.] // Физиология человека. – 2021. – Т. 47. – № 4. – С. 44-50.

13. Орлова, Е. А. Оценка барорефлекторной регуляции сердечного ритма при велоэргометрической работе с различной мощностью / Е. А. Орлова, О. С. Тарасова, О. Л. Виноградова, А. С. Боровик // Физиология человека. – 2021. – Т. 47. – № 2. – С. 92-100.

14. Пучкова, А. А. Общие результаты эксперимента с 21-суточной антиортостатической гипокинезией без применения средств профилактики / А. А. Пучкова, А. В. Шпаков, В. М. Баранов [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2023. – Т. 57. – № 4. – С. 31-41.

15. Ушаков, И. Б. История отечественной космической медицины : По материалам военно-медицинских учреждений / И. Б. Ушаков, В. С. Бедненко, Г. П. Ступаков [и др.] ; ГосНИИИ военной медицины МО РФ. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2001. – 320 с. – ISBN 5-9273-0097-9.

16. Фомина, Г. А. Изменения венозной гемодинамики человека в длительных космических полетах / Г. А. Фомина, А. Р. Котовская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2005. – Т. 39. – № 4. – С. 25-30.

17. Шенкман, Б. С. Физиологические основы низкочастотной электростимуляции мышц, перспективного средства профилактики саркопении и гипогравитационной атрофии / Б. С. Шенкман, И. Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2019. – Т. 53. – № 2. – С. 21-28.

18. Шульженко, Е. Б. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения / Е. Б. Шульженко, И. Ф. Виль-Вильямс // Косм. биол. и авиакосм. мед. – 1976. – Т. 10. – № 9. – С. 82-84.

19. Abboud, F. M. Interaction of cardiovascular reflexes in circulatory control / F. M. Abboud, M. D. Thames // Comprehensive physiology. – 1983. – P. 675-753.

20. Akimoto, T. Enhanced open-loop but not closed-loop cardiac baroreflex sensitivity during orthostatic stress in humans / T. Akimoto, J. Sugawara, D. Ichikawa [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2011. – Vol. 301. – № 5. – P. R1591-R1598. – DOI 10.1152/ajpregu.00347.2011.

21. Altimiras, J. Understanding autonomic sympathovagal balance from short-term heart rate variations. Are we analyzing noise? / J. Altimiras // Comparative Biochemistry and Physiology Part A:

Molecular & Integrative Physiology. – 1999. – Vol. 124. – № 4. – P. 447-460. – DOI 10.1016/S1095-6433(99)00137-3.

22. Amirova, L. Cardiovascular System Under Simulated Weightlessness: Head-Down Bed Rest vs. Dry Immersion / L. Amirova, N. Navasiolava, I. Rukavishnikov [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – Cardiovascular System in Microgravity Models. – DOI 10.3389/fphys.2020.00395.

23. Aratow, M. Transcapillary fluid responses to lower body negative pressure / M. Aratow, S. M. Fortney, D. E. Watenpugh [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1993. – Vol. 74. – № 6. – P. 2763-2770. – DOI 10.1152/jappl.1993.74.6.2763.

24. Arbeille, P. Insufficient flow reduction during LBNP in both splanchnic and lower limb areas is associated with orthostatic intolerance after bedrest / P. Arbeille, P. Kerbeci, L. Mattar [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2008. – Vol. 295. – № 5. – P. H1846-H1854. – DOI 10.1152/ajpheart.509.2008.

25. Arbeille, P. WISE-2005: tibial and gastrocnemius vein and calf tissue response to LBNP after a 60-day bed rest with and without countermeasures / P. Arbeille, P. Kerbeci, L. Mattar [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2008. – Vol. 104. – № 4. – P. 938-943. – DOI 10.1152/japplphysiol.01021.2007.

26. Arbeille, P. Carotid and Femoral Arterial Wall Distensibility During Long-Duration Spaceflight / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2017. – Vol. 88. – № 10. – P. 924-930. – DOI 10.3357/AMHP.4884.2017.

27. Arbeille, P. Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness During 6 Months of Spaceflight / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2016. – Vol. 87. – № 5. – P. 449-453. – DOI 10.3357/AMHP.4493.2016.

28. Arbeille, P. Measurements of jugular, portal, femoral, and calf vein cross-sectional area for the assessment of venous blood redistribution with long duration spaceflight (Vessel Imaging Experiment) / P. Arbeille, R. Provost, K. Zuj, N. Vincent // *European Journal of Applied Physiology*. – 2015. – Vol. 115. – № 10. – P. 2099-2106. – DOI 10.1007/s00421-015-3189-6.

29. Arbeille, P. Lower body negative pressure reduces jugular and portal vein volumes and counteracts the elevation of middle cerebral vein velocity during long-duration spaceflight / P. Arbeille, K. A. Zuj, B. R. Macias [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2021. – Vol. 131. – № 3. – P. 1080-1087. – DOI 10.1152/japplphysiol.00231.2021.

30. Atkov, Oy. Ultrasound techniques in space medicine / Oy. Atkov, V. S. Bednenko, G. A. Fomina // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1987. – Vol. 58. – № 9 Pt 2. – P. A69-73.

31. Axelrod, F. B. Electrocardiographic Measures and Heart Rate Variability in Patients with Familial Dysautonomia / F. B. Axelrod, D. Putman, D. Berlin, M. Rutkowski // *Cardiology*. – 1997. –

Vol. 88. – № 2. – P. 133-140. – DOI 10.1159/000177319.

32. Baevskii, R. M. Analysis of Heart Rate Variability in Space Medicine / R. M. Baevskii // Human Physiology. – 2002. – Vol. 28. – № 2. – P. 202-213. – DOI 10.1023/A:1014866501535.

33. Baevsky, R. M. Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflights aboard the International Space Station / R. M. Baevsky, V. M. Baranov, Funtova II [et al.] // J Appl Physiol (1985). – 2007. – Vol. 103. – № 1. – P. 156-161. – DOI 10.1152/japplphysiol.00137.2007.

34. Baevsky, R. M. Autonomic regulation of circulation and cardiac contractility during a 14-month space flight / R. M. Baevsky, M. Moser, G. A. Nikulina [et al.] // Acta Astronaut. – 1998. – Vol. 42. – № 1-8. – P. 159-173. – DOI 10.1016/s0094-5765(98)00114-3.

35. Bahjaoui-Bouhaddi, M. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects / M. Bahjaoui-Bouhaddi, M. T. Henriot, S. Cappelle [et al.] // Physiol Res. – 1998. – Vol. 47. – № 4. – P. 227-235.

36. Bailliar, O. Changes in lower limb volume in humans during parabolic flight / O. Bailliar, A. Capderou, B. P. Cholley [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1998. – Vol. 85. – № 6. – P. 2100-2105. – DOI 10.1152/jappl.1998.85.6.2100.

37. Baisch, F. Cardiovascular response to lower body negative pressure stimulation before, during, and after space flight / F. Baisch, L. Beck, G. Blomqvist [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2000. – Vol. 30. – № 12. – P. 1055-1065. – DOI 10.1046/j.1365-2362.2000.00750.x.

38. Bakay, L. Cervical and intracranial intra-arterial pressures with and without vascular occlusion / L. Bakay, W. H. Sweet // Surgery, gynecology & obstetrics. – 1952. – Vol. 95. – № 1. – P. 67-75.

39. Banner, N. R. Altered cardiovascular and neurohumoral responses to head-up tilt after heart-lung transplantation / N. R. Banner, T. D. Williams, N. Patel [et al.] // Circulation. – 1990. – Vol. 82. – № 3. – P. 863-871. – DOI 10.1161/01.CIR.82.3.863.

40. Barbic, F. Effects of Prolonged Head-Down Bed Rest on Cardiac and Vascular Baroreceptor Modulation and Orthostatic Tolerance in Healthy Individuals / F. Barbic, K. Heusser, M. Minonzio [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10. – Baroreflex control after Bed Rest. – DOI 10.3389/fphys.2019.01061.

41. Barisano, G. The effect of prolonged spaceflight on cerebrospinal fluid and perivascular spaces of astronauts and cosmonauts / G. Barisano, F. Sepehrband, H. R. Collins [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2022. – Vol. 119. – № 17. – P. e2120439119. – DOI 10.1073/pnas.2120439119.

42. Barstow, T. J. Understanding near infrared spectroscopy and its application to skeletal muscle research / T. J. Barstow // J Appl Physiol (1985). – 2019. – Vol. 126. – № 5. – P. 1360-1376. –

DOI 10.1152/japplphysiol.00166.2018.

43. Beckers, F. Cardiovascular autonomic control after short-duration spaceflights / F. Beckers, B. Verheyden, J. Liu, A. E. Aubert // *Acta Astronautica*. – 2009. – Vol. 65. – № 5. – P. 804-812. – DOI 10.1016/j.actaastro.2009.03.004.
44. Bennett, T. Involvement of vasopressin in cardiovascular regulation / T. Bennett, S. M. Gardiner // *Cardiovascular Research*. – 1985. – Vol. 19. – № 2. – P. 57-68. – DOI 10.1093/cvr/19.2.57.
45. Bertram, D. The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves / D. Bertram, C. Barrès, G. Cuisinaud, C. Julien // *The Journal of Physiology*. – 1998. – Vol. 513. – № 1. – P. 251-261. – DOI 10.1111/j.1469-7793.1998.251by.x.
46. Binzoni, T. Human calf microvascular compliance measured by near-infrared spectroscopy / T. Binzoni, V. Quaresima, M. Ferrari [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2000. – Vol. 88. – № 2. – P. 369-372. – DOI 10.1152/jappl.2000.88.2.369.
47. Bleeker, M. W. P. Vascular adaptation to deconditioning and the effect of an exercise countermeasure: results of the Berlin Bed Rest study / M. W. P. Bleeker, P. C. E. De Groot, G. A. Rongen [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 99. – № 4. – P. 1293-1300. – DOI 10.1152/japplphysiol.00118.2005.
48. Borovik, A. S. Phase Synchronization of Arterial Pressure and Heart Rate as a Measure of Baroreflex Activity / A. S. Borovik, S. Y. Kuznetsov, O. L. Vinogradova // 2014 8th Conference of the European Study Group on Cardiovascular Oscillations (Esgco). – 2014. – P. 217.
49. Borovik, A. S. Phase Coupling Between Baroreflex Oscillations of Blood Pressure and Heart Rate Changes in 21-Day Dry Immersion / A. S. Borovik, E. A. Orlova, E. S. Tomilovskaya [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – Dry immersion effects on cardiovascular coupling. – DOI 10.3389/fphys.2020.00455.
50. Borst, C. Frequency limitation in the human baroreceptor reflex / C. Borst, J. M. Karemaker, A. J. Dunning [et al.] // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1983. – Vol. 9. – № 2. – P. 381-397. – DOI 10.1016/0165-1838(83)90003-6.
51. Brito, L. C. Evening but not morning aerobic training improves sympathetic activity and baroreflex sensitivity in elderly patients with treated hypertension / L. C. Brito, L. M. Azevêdo, G. Amaro-Vicente [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2024. – Vol. 602. – P. 1049-1063. – DOI 10.1113/JP285966.
52. Bronzwaer, A.-S. G. T. The cerebrovascular response to lower-body negative pressure vs. head-up tilt / A.-S. G. T. Bronzwaer, J. Verbree, W. J. Stok [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2017. – Vol. 122. – № 4. – P. 877-883. – DOI 10.1152/japplphysiol.00797.2016.
53. Buckey, J. C. Central Venous Pressure in Space / J. C. Buckey, F. A. Gaffney, L. D. Lane

[et al.] // New England Journal of Medicine. – 1993. – Vol. 328. – № 25. – P. 1853-1854. – DOI 10.1056/nejm199306243282516.

54. Burgoyne, S. Systemic vascular effects of acute electrical baroreflex stimulation / S. Burgoyne, D. Georgakopoulos, I. Belenkie, J. V Tyberg // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2014. – Vol. 307. – № 2. – P. H236-H241. – DOI 10.1152/ajpheart.00422.2013.

55. Cerutti, C. Baroreflex modulation of blood pressure and heart rate variabilities in rats: assessment by spectral analysis / C. Cerutti, C. Barres, C. Paultre // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1994. – Vol. 266. – № 5. – P. H1993-H2000. – DOI 10.1152/ajpheart.1994.266.5.H1993.

56. Cevese, A. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by α -blockade and cross-spectral analysis in healthy humans / A. Cevese, G. Gulli, E. Polati [et al.] // The Journal of Physiology. – 2001. – Vol. 531. – № 1. – P. 235-244. – DOI 10.1111/j.1469-7793.2001.0235j.x.

57. Chapleau, M. W. Peripheral and central mechanisms of baroreflex resetting / M. W. Chapleau, G. Hajduczuk, F. M. Abboud // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 1989. – Vol. 16. – № s15. – P. 31-43. – DOI 10.1111/j.1440-1681.1989.tb02994.x.

58. Chemla, D. Comparison of fast Fourier transform and autoregressive spectral analysis for the study of heart rate variability in diabetic patients / D. Chemla, J. Young, F. Badilini [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2005. – Vol. 104. – № 3. – P. 307-313. – DOI 10.1016/j.ijcard.2004.12.018.

59. Clemson, P. T. Beyond the Baroreflex: A New Measure of Autonomic Regulation Based on the Time-Frequency Assessment of Variability, Phase Coherence and Couplings / P. T. Clemson, J. B. Hoag, W. H. Cooke [et al.] // Frontiers in Network Physiology. – 2022. – Vol. 2. – DOI 10.3389/fnetp.2022.891604.

60. Convertino, V. A. Exercise and Adaptation to Microgravity Environments / V. A. Convertino // Comprehensive physiology. – 1995. – Vol. 2. – P. 815-843.

61. Convertino, V. A. Neurohumoral mechanisms associated with orthostasis: reaffirmation of the significant contribution of the heart rate response / V. A. Convertino // Front Physiol. – 2014. – Vol. 5. – P. 236. – DOI 10.3389/fphys.2014.00236.

62. Convertino, V. A. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension / V. A. Convertino, D. F. Doerr, D. L. Eckberg [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 1990. – Vol. 68. – № 4. – P. 1458-1464. – DOI 10.1152/jappl.1990.68.4.1458.

63. Convertino, V. A. Changes in size and compliance of the calf after 30 days of simulated microgravity / V. A. Convertino, D. F. Doerr, S. L. Stein // Journal of Applied Physiology. – 1989. – Vol. 66. – № 3. – P. 1509-1512. – DOI 10.1152/jappl.1989.66.3.1509.

64. Cooke, W. H. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration / W. H. Cooke, J. B. Hoag, A. A. Crossman [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 517. – № 2. – P. 617-628. – DOI 10.1111/j.1469-7793.1999.0617t.x.
65. Cooke, W. H. Nine months in space: effects on human autonomic cardiovascular regulation / W. H. Cooke, I. V James E. Ames, A. A. Crossman [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2000. – Vol. 89. – № 3. – P. 1039-1045. – DOI 10.1152/jappl.2000.89.3.1039.
66. Cooper, V. L. Carotid Baroreceptor Reflexes in Humans During Orthostatic Stress / V. L. Cooper, R. Hainsworth // *Experimental Physiology*. – 2001. – Vol. 86. – № 5. – P. 677-681. – DOI 10.1113/eph8602213.
67. Cooper, V. L. Effects of head-up tilting on baroreceptor control in subjects with different tolerances to orthostatic stress / V. L. Cooper, R. Hainsworth // *Clinical Science*. – 2002. – Vol. 103. – № 3. – P. 221-226. – DOI 10.1042/cs1030221.
68. Coote, J. H. A role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the autonomic control of heart and kidney / J. H. Coote // *Experimental Physiology*. – 2005. – Vol. 90. – № 2. – P. 169-173. – DOI 10.1113/expphysiol.2004.029041.
69. Cox, J. F. Influence of microgravity on astronauts' sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre / J. F. Cox, K. U. O. Tahvanainen, T. A. Kuusela [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2002. – Vol. 538. – № 1. – P. 309-320. – DOI 10.1113/jphysiol.2001.012574.
70. Crystal, G. J. The Bainbridge and the "Reverse" Bainbridge Reflexes: History, Physiology, and Clinical Relevance / G. J. Crystal, M. R. Salem // *Anesthesia and Analgesia*. – 2012. – Vol. 114. – № 3. – P. 520-532. – DOI 10.1213/ANE.0b013e3182312e21.
71. Custaud, M.-A. Orthostatic tolerance and spontaneous baroreflex sensitivity in men versus women after 7 days of head-down bed rest / M.-A. Custaud, E. P. de Souza Neto, P. Abry [et al.] // *Autonomic Neuroscience*. – 2002. – Vol. 100. – № 1. – P. 66-76. – DOI 10.1016/S1566-0702(02)00132-7.
72. Dampney, R. A. Central neural control of the cardiovascular system: current perspectives / R. A. Dampney // *Adv Physiol Educ*. – 2016. – Vol. 40. – № 3. – P. 283-296. – DOI 10.1152/advan.00027.2016.
73. De Abreu, S. Multi-System Deconditioning in 3-Day Dry Immersion without Daily Raise / S. De Abreu, L. Amirova, R. Murphy [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – Integrative effects of dry immersion. – DOI 10.3389/fphys.2017.00799.
74. De Boer, R. W. Cross-Wavelet Time-Frequency Analysis Reveals Sympathetic Contribution to Baroreflex Sensitivity as Cause of Variable Phase Delay Between Blood Pressure and Heart Rate / R. W. De Boer, J. M. Karemaker // *Frontiers in Neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – Wavelet analysis detects instantaneous BRS. – DOI 10.3389/fnins.2019.00694.

75. deBoer, R. W. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model / R. W. deBoer, J. M. Karemaker, J. Strackee // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1987. – Vol. 253. – № 3. – P. H680-H689. – DOI 10.1152/ajpheart.1987.253.3.H680.
76. De Boer, R. W. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects I: a spectral analysis approach / R. W. De Boer, J. M. Karemaker, J. Strackee // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 1985. – Vol. 23. – № 4. – P. 352-358. – DOI 10.1007/BF02441589.
77. Delp, M. D. Myogenic and vasoconstrictor responsiveness of skeletal muscle arterioles is diminished by hindlimb unloading / M. D. Delp // *Journal of Applied Physiology*. – 1999. – Vol. 86. – № 4. – P. 1178-1184. – DOI 10.1152/jappl.1999.86.4.1178.
78. DiBona, G. F. Differentiated sympathetic neural control of the kidney / G. F. DiBona, L. L. Sawin, S. Y. Jones // *Am J Physiol*. – 1996. – Vol. 271. – № 1 Pt 2. – P. R84-90. – DOI 10.1152/ajpregu.1996.271.1.R84.
79. Diedrich, A. Plasma and Blood Volume in Space / A. Diedrich, S. Y. Paranjape, D. Robertson // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2007. – Vol. 334. – № 1. – P. 80-86. – DOI 10.1097/MAJ.0b013e318065b89b.
80. DiMicco, J. A. The dorsomedial hypothalamus and the response to stress: Part renaissance, part revolution / J. A. DiMicco, B. C. Samuels, M. V Zaretskaia, D. V Zaretsky // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2002. – Vol. 71. – № 3. – P. 469-480. – DOI 10.1016/S0091-3057(01)00689-X.
81. Di Rienzo, M. Dynamic adaptation of cardiac baroreflex sensitivity to prolonged exposure to microgravity: data from a 16-day spaceflight / M. Di Rienzo, P. Castiglioni, F. Iellamo [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2008. – Vol. 105. – № 5. – P. 1569-1575. – DOI 10.1152/japplphysiol.90625.2008.
82. Drummer, C. Body fluid regulation in μ -gravity differs from that on Earth: an overview / C. Drummer, R. Gerzer, F. Baisch, M. Heer // *Pflügers Archiv*. – 2000. – Vol. 441. – № 1. – P. R66-R72. – DOI 10.1007/s004240000335.
83. Dyckman, D. J. Effects of short-term and prolonged bed rest on the vestibulosympathetic reflex / D. J. Dyckman, C. L. Sauder, C. A. Ray // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2012. – Vol. 302. – № 1. – P. H368-H374. – DOI 10.1152/ajpheart.00193.2011.
84. Echt, M. Changes of peripheral venous tone and central transmural venous pressure during immersion in a thermo-neutral bath / M. Echt, L. Lange, O. H. Gauer // *Pflügers Archiv*. – 1974. – Vol. 352. – № 3. – P. 211-217. – DOI 10.1007/BF00590486.
85. Eckberg, D. L. Nonlinearities of the human carotid baroreceptor-cardiac reflex / D. L.

Eckberg // *Circulation Research*. – 1980. – Vol. 47. – № 2. – P. 208-216. – DOI 10.1161/01.RES.47.2.208.

86. Eckberg, D. L. The human respiratory gate / D. L. Eckberg // *J Physiol*. – 2003. – Vol. 548. – № 2. – P. 339-352. – DOI 10.1113/jphysiol.2002.037192.

87. Eckberg, D. L. Human vagal baroreflex mechanisms in space / D. L. Eckberg, J. R. Halliwill, L. A. Beightol [et al.] // *J Physiol*. – 2010. – Vol. 588. – № 7. – P. 1129-1138. – DOI 10.1113/jphysiol.2009.186650.

88. Ei-Bedawi, K. M. Combined head-up tilt and lower body suction: A test of orthostatic tolerance / K. M. Ei-Bedawi, R. Hainsworth // *Clinical Autonomic Research*. – 1994. – Vol. 4. – № 1. – P. 41-47. – DOI 10.1007/BF01828837.

89. Elghozi, J.-L. Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation / J.-L. Elghozi, C. Julien // *Fundamental & Clinical Pharmacology*. – 2007. – Vol. 21. – № 4. – P. 337-347. – DOI 10.1111/j.1472-8206.2007.00502.x.

90. Elstad, M. Respiratory sinus arrhythmia stabilizes mean arterial blood pressure at high-frequency interval in healthy humans / M. Elstad, L. Walløe, N. L. A. Holme [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2015. – Vol. 115. – № 3. – P. 521-530. – DOI 10.1007/s00421-014-3042-3.

91. Ertl, A. C. Baroreflex dysfunction induced by microgravity: potential relevance to postflight orthostatic intolerance / A. C. Ertl, A. Diedrich, I. Biaggioni // *Clinical Autonomic Research*. – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 269-277. – DOI 10.1007/BF02281109.

92. Ertl, A. C. Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space / A. C. Ertl, A. Diedrich, I. Biaggioni [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2002. – Vol. 538. – № 1. – P. 321-329. – DOI 10.1113/jphysiol.2001.012576.

93. Esler, M. Clinical Application of Noradrenaline Spillover Methodology: Delineation of Regional Human Sympathetic Nervous Responses / M. Esler // *Pharmacology & Toxicology*. – 1993. – Vol. 73. – № 5. – P. 243-253. – DOI 10.1111/j.1600-0773.1993.tb00579.x.

94. Euteneuer, F. A meta-analysis of heart rate variability in major depression / F. Euteneuer, C. Koch, W. Rief [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2019. – Vol. 49. – № 12. – P. 1948-1957. – DOI 10.1017/S0033291719001351.

95. Fadel, P. J. New insights into differential baroreflex control of heart rate in humans / P. J. Fadel, M. Stromstad, D. W. Wray [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2003. – Vol. 284. – № 2. – P. H735-43. – DOI 10.1152/ajpheart.00246.2002.

96. Faes, L. Mechanisms of causal interaction between short-term RR interval and systolic arterial pressure oscillations during orthostatic challenge / L. Faes, G. Nollo, A. Porta // *Journal of Applied Physiology*. – 2013. – Vol. 114. – № 12. – P. 1657-1667. – DOI 10.1152/jappphysiol.01172.2012.

97. Fedele, L. The Intrinsic Cardiac Nervous System and Its Role in Cardiac Pacemaking and Conduction / L. Fedele, T. Brand // *J Cardiovasc Dev Dis.* – 2020. – Vol. 7. – № 4. – DOI 10.3390/jcdd7040054.
98. Ferguson, D. W. Relative contribution of aortic and carotid baroreflexes to heart rate control in man during steady state and dynamic increases in arterial pressure / D. W. Ferguson, F. M. Abboud, A. L. Mark // *Journal of Clinical Investigation.* – 1985. – Vol. 76. – № 6. – P. 2265-2274. – DOI 10.1172/jci112236.
99. Fitts, R. H. Prolonged space flight-induced alterations in the structure and function of human skeletal muscle fibres / R. H. Fitts, S. W. Trappe, D. L. Costill [et al.] // *The Journal of Physiology.* – 2010. – Vol. 588. – № 18. – P. 3567-3592. – DOI 10.1113/jphysiol.2010.188508.
100. Folkow, B. Veins and venous tone / B. Folkow, S. Mellander // *American Heart Journal.* – 1964. – Vol. 68. – № 3. – P. 397-408. – DOI 10.1016/0002-8703(64)90308-4.
101. Foux, A. Effects of lower body negative pressure (LBNP) on the distribution of body fluids / A. Foux, R. Seliktar, A. Valero // *J Appl Physiol.* – 1976. – Vol. 41. – № 5 Pt. 1. – P. 719-726. – DOI 10.1152/jappl.1976.41.5.719.
102. Franzeck, U. K. Effect of postural changes on human lymphatic capillary pressure of the skin / U. K. Franzeck, M. Fischer, U. Costanzo [et al.] // *The Journal of Physiology.* – 1996. – Vol. 494. – № 2. – P. 595-600. – DOI 10.1113/jphysiol.1996.sp021517.
103. Frerichs, I. Effect of lower body negative pressure and gravity on regional lung ventilation determined by EIT / I. Frerichs, M. Bodenstein, T. Dudykevych [et al.] // *Physiological Measurement.* – 2005. – Vol. 26. – № 2. – P. S27. – DOI 10.1088/0967-3334/26/2/003.
104. Frings-Meuthen, P. Natriuretic Peptide Resetting in Astronauts / P. Frings-Meuthen, E. Luchitskaya, J. Jordan [et al.] // *Circulation.* – 2020. – Vol. 141. – № 19. – P. 1593-1595. – DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044203.
105. Fritsch-Yelle, J. M. Spaceflight alters autonomic regulation of arterial pressure in humans / J. M. Fritsch-Yelle, J. B. Charles, M. M. Jones [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 1994. – Vol. 77. – № 4. – P. 1776-1783. – DOI 10.1152/jappl.1994.77.4.1776.
106. Fritsch, J. M. Short-duration spaceflight impairs human carotid baroreceptor-cardiac reflex responses / J. M. Fritsch, J. B. Charles, B. S. Bennett [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 1992. – Vol. 73. – № 2. – P. 664-671. – DOI 10.1152/jappl.1992.73.2.664.
107. Fu, Q. Effects of simulated microgravity on leg venous compliance in orthostatic intolerance / Q. Fu, O. L. Vinogradova, A. Kamiya [et al.] // *Aviakosm Ekolog Med.* – 2002. – Vol. 36. – № 3. – P. 46-50.
108. Furlan, R. Oscillatory Patterns in Sympathetic Neural Discharge and Cardiovascular Variables During Orthostatic Stimulus / R. Furlan, A. Porta, F. Costa [et al.] // *Circulation.* – 2000. –

Vol. 101. – № 8. – P. 886-892. – DOI 10.1161/01.CIR.101.8.886.

109. Gabrielsen, A. Central cardiovascular pressures during graded water immersion in humans / A. Gabrielsen, L. B. Johansen, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology*. – 1993. – Vol. 75. – № 2. – P. 581-585. – DOI 10.1152/jappl.1993.75.2.581.

110. Gabrielsen, A. Effect of spaceflight on the subcutaneous venoarteriolar reflex in the human lower leg / A. Gabrielsen, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology*. – 2007. – Vol. 103. – № 3. – P. 959-962. – DOI 10.1152/japplphysiol.00899.2006.

111. Gademan, M. G. J. Rehabilitation: Periodic somatosensory stimulation increases arterial baroreflex sensitivity in chronic heart failure patients / M. G. J. Gademan, Y. Sun, L. Han [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2011. – Vol. 152. – № 2. – P. 237-241. – DOI 10.1016/j.ijcard.2010.07.022.

112. Gaffney, F. A. Cardiovascular deconditioning produced by 20 hours of bedrest with head-down tilt (-5°) in middle-aged healthy men / F. A. Gaffney, J. V Nixon, E. S. Karlsson [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 1985. – Vol. 56. – № 10. – P. 634-638. – DOI 10.1016/0002-9149(85)91025-2.

113. Gazenko, O. G. Summary of medical investigations in the U.S.S.R. manned space missions / O. G. Gazenko, A. M. Genin, A. D. Egorov // *Acta Astronautica*. – 1981. – Vol. 8. – № 9. – P. 907-917. – DOI 10.1016/0094-5765(81)90061-8.

114. Gerlach, D. A. Real-Time Magnetic Resonance Imaging to Study Orthostatic Intolerance Mechanisms in Human Beings: Proof of Concept / D. A. Gerlach, A. Maier, J. Manuel [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2022. – Vol. 11. – № 21. – P. e026437. – DOI 10.1161/JAHA.122.026437.

115. Gisolf, J. Orthostatic blood pressure control before and after spaceflight, determined by time-domain baroreflex method / J. Gisolf, R. V Immink, J. J. van Lieshout [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2005. – Vol. 98. – № 5. – P. 1682-1690. – DOI 10.1152/japplphysiol.01219.2004.

116. Goldberger, A. L. Heart rate dynamics during long-term space flight: Report on Mir cosmonauts / A. L. Goldberger, M. W. Bungo, R. M. Baevsky [et al.] // *American Heart Journal*. – 1994. – Vol. 128. – № 1. – P. 202-204. – DOI 10.1016/0002-8703(94)90033-7.

117. Goswami, N. Lower Body Negative Pressure: Physiological Effects, Applications, and Implementation / N. Goswami, A. P. Blaber, H. Hinghofer-Szalkay, V. A. Convertino // *Physiological Reviews*. – 2019. – Vol. 99. – № 1. – P. 807-851. – DOI 10.1152/physrev.00006.2018.

118. Guasti, L. Components of arterial systolic pressure and RR-interval oscillation spectra in a case of baroreflex failure, a human open-loop model of vascular control / L. Guasti, L. T. Mainardi, G. Baselli [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2010. – Vol. 24. – № 6. – P. 417-426. – DOI 10.1038/jhh.2009.79.

119. Gunnar Wallin, B. Relationship between spontaneous variations of muscle sympathetic activity and succeeding changes of blood pressure in man / B. Gunnar Wallin, C. Nerhed // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1982. – Vol. 6. – № 3. – P. 293-302. – DOI 10.1016/0165-1838(82)90002-9.
120. Hachiya, T. Near-infrared spectroscopy provides an index of blood flow and vasoconstriction in calf skeletal muscle during lower body negative pressure / T. Hachiya, A. P. Blaber, M. Saito // *Acta Physiologica*. – 2008. – Vol. 193. – № 2. – P. 117-127. – DOI 10.1111/j.1748-1716.2007.01827.x.
121. Hackney, K. J. Unilateral lower limb suspension: integrative physiological knowledge from the past 20 years (1991-2011) / K. J. Hackney, L. L. Ploutz-Snyder // *Eur J Appl Physiol*. – 2012. – Vol. 112. – № 1. – P. 9-22. – DOI 10.1007/s00421-011-1971-7.
122. Hagan, R. D. Plasma volume changes with movement to supine and standing positions / R. D. Hagan, F. J. Diaz, S. M. Horvath // *Journal of Applied Physiology*. – 1978. – Vol. 45. – № 3. – P. 414-417. – DOI 10.1152/jappl.1978.45.3.414.
123. Hainsworth, R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors / R. Hainsworth // *Experimental Physiology*. – 2014. – Vol. 99. – № 2. – P. 312-319. – DOI 10.1113/expphysiol.2013.072637.
124. Hamilton, D. R. On-Orbit Prospective Echocardiography on International Space Station Crew / D. R. Hamilton, A. E. Sargsyan, D. S. Martin [et al.] // *Echocardiography*. – 2011. – Vol. 28. – № 5. – P. 491-501. – DOI 10.1111/j.1540-8175.2011.01385.x.
125. Hamzaid, N. A. Electrical stimulation-evoked contractions blunt orthostatic hypotension in sub-acute spinal cord-injured individuals: two clinical case studies / N. A. Hamzaid, L. T. Tean, G. M. Davis [et al.] // *Spinal Cord*. – 2015. – Vol. 53. – № 5. – P. 375-379. – DOI 10.1038/sc.2014.187.
126. Hargens, A. R. Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight / A. R. Hargens, S. Richardson // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2009. – Vol. 169. – P. S30-S33. – DOI 10.1016/j.resp.2009.07.005.
127. Hargens, A. R. Long-duration bed rest as an analog to microgravity / A. R. Hargens, L. Vico // *Journal of Applied Physiology*. – 2016. – Vol. 120. – № 8. – P. 891-903. – DOI 10.1152/jappphysiol.00935.2015.
128. Hawley, J. A. Integrative Biology of Exercise / J. A. Hawley, M. Hargreaves, M. J. Joyner, J. R. Zierath // *Cell*. – 2014. – Vol. 159. – № 4. – P. 738-749. – DOI 10.1016/j.cell.2014.10.029.
129. Head, G. A. Comparing spectral and invasive estimates of baroreflex gain / G. A. Head, E. V Lukoshkova, S. L. Burke [et al.] // *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. – 2001. – Vol. 20. – № 2. – P. 43-52. – DOI 10.1109/51.917723.
130. Henriksen, O. Local Reflex in Microcirculation in Human Skeletal Muscle / O.

Henriksen, P. Sejrsen // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1977. – Vol. 99. – № 1. – P. 19-26. – DOI 10.1111/j.1748-1716.1977.tb10347.x.

131. Herault, S. Cardiac, arterial and venous adaptation to weightlessness during 6-month MIR spaceflights with and without thigh cuffs (bracelets) / S. Herault, G. Fomina, I. Alferova [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2000. – Vol. 81. – № 5. – P. 384-390. – DOI 10.1007/s004210050058.

132. Hillebrand, S. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression / S. Hillebrand, K. B. Gast, R. de Mutsert [et al.] // *EP Europace*. – 2013. – Vol. 15. – № 5. – P. 742-749. – DOI 10.1093/europace/eus341.

133. Hirayanagi, K. Autonomic cardiovascular changes during and after 14 days of head-down bed rest / K. Hirayanagi, A. Kamiya, S. Iwase [et al.] // *Auton Neurosci*. – 2004. – Vol. 110. – № 2. – P. 121-128. – DOI 10.1016/j.autneu.2004.01.001.

134. Houle, M. S. Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity / M. S. Houle, G. E. Billman // *Am J Physiol*. – 1999. – Vol. 276. – № 1. – P. H215-23. – DOI 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H215.

135. Hughson, R. L. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system / R. L. Hughson, A. Helm, M. Durante // *Nat Rev Cardiol*. – 2018. – Vol. 15. – № 3. – P. 167-180. – DOI 10.1038/nrcardio.2017.157.

136. Hughson, R. L. Reduced spontaneous baroreflex response slope during lower body negative pressure after 28 days of head-down bed rest / R. L. Hughson, A. Maillet, C. Gharib [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1994. – Vol. 77. – № 1. – P. 69-77. – DOI 10.1152/jappl.1994.77.1.69.

137. Hughson, R. L. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station / R. L. Hughson, J. K. Shoemaker, A. P. Blaber [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2012. – Vol. 112. – № 5. – P. 719-727. – DOI 10.1152/japplphysiol.01196.2011.

138. Hunt, B. E. Quantification of Mechanical and Neural Components of Vagal Baroreflex in Humans / B. E. Hunt, L. Fahy, W. B. Farquhar, J. A. Taylor // *Hypertension*. – 2001. – Vol. 37. – № 6. – P. 1362-1368. – DOI 10.1161/01.HYP.37.6.1362.

139. Ichinose, M. Blood pressure regulation II: what happens when one system must serve two masters—oxygen delivery and pressure regulation? / M. Ichinose, S. Maeda, N. Kondo, T. Nishiyasu // *European Journal of Applied Physiology*. – 2014. – Vol. 114. – № 3. – P. 451-465. – DOI 10.1007/s00421-013-2691-y.

140. Imadojemu, V. A. Contribution of perfusion pressure to vascular resistance response during head-up tilt / V. A. Imadojemu, M. E. J. Lott, K. Gleeson [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2001. – Vol. 281. – № 1. – P. H371-H375. – DOI

10.1152/ajpheart.2001.281.1.H371.

141. Incognito, A. V. Evidence for differential control of muscle sympathetic single units during mild sympathoexcitation in young, healthy humans / A. V Incognito, C. J. Doherty, M. Nardone [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2019. – Vol. 316. – № 1. – P. H13-H23. – DOI 10.1152/ajpheart.00675.2018.

142. Iriki, M. Differential control of efferent sympathetic activity revisited / M. Iriki, E. Simon // *The Journal of Physiological Sciences*. – 2012. – Vol. 62. – № 4. – P. 275-298. – DOI 10.1007/s12576-012-0208-9.

143. Ishii, K. Differential contribution of aortic and carotid sinus baroreflexes to control of heart rate and renal sympathetic nerve activity / K. Ishii, I. Mitsuhiro, K. Matsukawa // *The Journal of Physiological Sciences*. – 2015. – Vol. 65. – № 5. – P. 471-480. – DOI 10.1007/s12576-015-0387-2.

144. Iwase, S. Sympathetic outflow to muscle in humans during short periods of microgravity produced by parabolic flight / S. Iwase, T. Mano, J. Cui [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1999. – Vol. 277. – № 2. – P. R419-R426. – DOI 10.1152/ajpregu.1999.277.2.R419.

145. Iwase, S. Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial blood pressure in humans / S. Iwase, Y. Sugiyama, C. Miwa [et al.] // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 2000. – Vol. 79. – № 2. – P. 156-164. – DOI 10.1016/S0165-1838(99)00076-4.

146. J. C. Buckey, J. Orthostatic intolerance after spaceflight / J. J. C. Buckey, L. D. Lane, B. D. Levine [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1996. – Vol. 81. – № 1. – P. 7-18. – DOI 10.1152/jappl.1996.81.1.7.

147. Jacobsen, T. N. Relative contributions of cardiopulmonary and sinoaortic baroreflexes in causing sympathetic activation in the human skeletal muscle circulation during orthostatic stress / T. N. Jacobsen, B. J. Morgan, U. Scherrer [et al.] // *Circulation Research*. – 1993. – Vol. 73. – № 2. – P. 367-378. – DOI 10.1161/01.RES.73.2.367.

148. Janssen, B. J. Hemodynamic basis of oscillations in systemic arterial pressure in conscious rats / B. J. Janssen, J. Oosting, D. W. Slaaf [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1995. – Vol. 269. – № 1. – P. H62-H71. – DOI 10.1152/ajpheart.1995.269.1.H62.

149. Japundzic, N. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers / N. Japundzic, M.-L. Grichois, P. Zitoun [et al.] // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1990. – Vol. 30. – № 2. – P. 91-100. – DOI 10.1016/0165-1838(90)90132-3.

150. Jarczok, M. N. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations / M. N. Jarczok, K. Weimer, C. Braun [et al.] //

Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2022. – Vol. 143. – P. 104907. – DOI 10.1016/j.neubiorev.2022.104907.

151. Jasien, J. V. Noninvasive indicators of intracranial pressure before, during, and after long-duration spaceflight / J. V. Jasien, S. S. Laurie, S. M. C. Lee [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2022. – Vol. 133. – № 3. – P. 721-731. – DOI 10.1152/japplphysiol.00625.2021.

152. Jordan, J. Cardiovascular autonomic nervous system responses and orthostatic intolerance in astronauts and their relevance in daily medicine / J. Jordan, U. Limper, J. Tank // Neurological Sciences. – 2022. – Vol. 43. – № 5. – P. 3039-3051. – DOI 10.1007/s10072-022-05963-7.

153. Julien, C. An update on the enigma of Mayer waves / C. Julien // Cardiovasc Res. – 2020. – Vol. 116. – № 14. – P. e210-e211. – DOI 10.1093/cvr/cvz327.

154. Julien, C. The enigma of Mayer waves: Facts and models / C. Julien // Cardiovasc Res. – 2006. – Vol. 70. – № 1. – P. 12-21. – DOI 10.1016/j.cardiores.2005.11.008.

155. Julien, C. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors / C. Julien, B. Chapuis, Y. Cheng, C. Barrès // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2003. – Vol. 285. – № 4. – P. R834-R841. – DOI 10.1152/ajpregu.00102.2003.

156. Julien, C. Hemodynamic analysis of arterial pressure oscillations in conscious rats / C. Julien, Z. Q. Zhang, C. Cerutti, C. Barrès // Journal of the Autonomic Nervous System. – 1995. – Vol. 50. – № 3. – P. 239-252. – DOI 10.1016/0165-1838(94)00095-2.

157. Kaminski, R. J. Sympathetic unit activity associated with Mayer waves in the spinal dog / R. J. Kaminski, G. A. Meyer, D. L. Winter // Am J Physiol. – 1970. – Vol. 219. – № 6. – P. 1768-1771. – DOI 10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1768.

158. Kamiya, A. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity after 120 days of 6° head-down bed rest / A. Kamiya, S. Iwase, H. Kitazawa [et al.] // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2000. – Vol. 278. – № 2. – P. R445-R452. – DOI 10.1152/ajpregu.2000.278.2.R445.

159. Kamiya, A. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) after 120 days of 6 degrees head-down bed rest (HDBR) / A. Kamiya, S. Iwase, H. Kitazawa, T. Mano // Environ Med. – 1999. – Vol. 43. – № 2. – P. 150-152.

160. Kansal, N. Carotid baroreceptor stimulation blood pressure response mapped in patients undergoing carotid endarterectomy (C-Map study) / N. Kansal, D. G. Clair, D. A. Jaye, A. Scheiner // Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. – 2016. – Vol. 201. – P. 60-67. – DOI 10.1016/j.autneu.2016.07.010.

161. Katayama, P. L. Interaction between baroreflex and chemoreflex in the cardiorespiratory responses to stimulation of the carotid sinus/nerve in conscious rats / P. L. Katayama, J. A. Castania, R.

Fazan Jr., H. C. Salgado // *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. – 2019. – Vol. 216. – P. 17-24. – DOI 10.1016/j.autneu.2018.12.001.

162. Katkov, V. E. Blood pressure and oxygenation in different cardiovascular compartments of a normal man during postural exposures / V. E. Katkov, V. V Chestukhin // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1980. – Vol. 51. – P. 1234-1242.

163. Kato, T. Effects of -10° and -30° head-down tilt on cerebral blood velocity, dynamic cerebral autoregulation, and noninvasively estimated intracranial pressure / T. Kato, T. Kurazumi, T. Konishi [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2022. – Vol. 132. – № 4. – P. 938-946. – DOI 10.1152/jappphysiol.00283.2021.

164. Kaufmann, H. Baroreflex Dysfunction / H. Kaufmann, L. Norcliffe-Kaufmann, J. A. Palma // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 2. – P. 163-178. – DOI 10.1056/NEJMr1509723.

165. Keil, L. The effect of head-down tilt and water immersion on intracranial pressure in nonhuman primates / L. Keil, K. McKeever, M. Skidmore [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 1992. – Vol. 63. – № 3. – P. 181-185.

166. Khosla, S. S. Osmoregulation and interstitial fluid pressure changes in humans during water immersion / S. S. Khosla, A. B. DuBois // *Journal of Applied Physiology*. – 1981. – Vol. 51. – № 3. – P. 686-692. – DOI 10.1152/jappl.1981.51.3.686.

167. Kirsch, K. A. Venous Pressure in Man During Weightlessness / K. A. Kirsch, L. Röcker, O. H. Gauer [et al.] // *Science*. – 1984. – Vol. 225. – № 4658. – P. 218-219. – DOI 10.1126/science.6729478.

168. Kitano, A. Comparison of cardiovascular responses between lower body negative pressure and head-up tilt / A. Kitano, J. K. Shoemaker, M. Ichinose [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2005. – Vol. 98. – № 6. – P. 2081-2086. – DOI 10.1152/jappphysiol.00563.2004.

169. Klein, T. Transient cerebral blood flow responses during microgravity / T. Klein, M. Sanders, P. Wollseiffen [et al.] // *Life Sciences in Space Research*. – 2020. – Vol. 25. – P. 66-71. – DOI 10.1016/j.lssr.2020.03.003.

170. Kocsis, B. Two-phase change of sympathetic rhythms in brain ischemia, Cushing reaction, and asphyxia / B. Kocsis, L. Fedina, E. Pasztor // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1989. – Vol. 256. – № 1. – P. R120-R132. – DOI 10.1152/ajpregu.1989.256.1.R120.

171. Kornet, L. Carotid diameter variations as a non-invasive tool to examine cardiac baroreceptor sensitivity / L. Kornet, A. P. Hoeks, B. J. Janssen [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2002. – Vol. 20. – № 6. – P. 1165-1173.

172. Kramer, L. A. Intracranial Effects of Microgravity: A Prospective Longitudinal MRI Study / L. A. Kramer, K. M. Hasan, M. B. Stenger [et al.] // *Radiology*. – 2020. – Vol. 295. – № 3. – P.

640-648. – DOI 10.1148/radiol.2020191413.

173. Kuznetsov, S. Y. Determination of aerobic–anaerobic transition in the working muscle using EMG and near-infrared spectroscopy data / S. Y. Kuznetsov, D. V Popov, A. S. Borovik, O. L. Vinogradova // *Human Physiology*. – 2015. – Vol. 41. – № 5. – P. 548-552. – DOI 10.1134/S0362119715050096.

174. Kvetňanský, R. Activity of the sympathoadrenal system in cosmonauts during 25-day space flight on station Mir / R. Kvetňanský, V. B. Noskov, P. Blazicek [et al.] // *Acta Astronautica*. – 1991. – Vol. 23. – P. 109-116. – DOI 10.1016/0094-5765(91)90106-F.

175. Lagi, A. Plasma volume and hematocrit changes in recurrent fainters / A. Lagi, A. Rossi, P. Sorelli [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2003. – Vol. 13. – № 6. – P. 439-442. – DOI 10.1007/s10286-003-0126-2.

176. Lau, E. O.-C. Aortic Baroreceptors Display Higher Mechanosensitivity than Carotid Baroreceptors / E. O.-C. Lau, C.-Y. Lo, Y. Yao [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2016. – Vol. 7. – DOI 10.3389/fphys.2016.00384.

177. Laude, D. Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study) / D. Laude, J.-L. Elghozi, A. Girard [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2004. – Vol. 286. – № 1. – P. R226-R231. – DOI 10.1152/ajpregu.00709.2002.

178. Lauer, M. S. Heart Rate Recovery: Coming Back Full-Circle to the Baroreceptor Reflex / M. S. Lauer // *Circ Res*. – 2016. – Vol. 119. – № 5. – P. 582-583. – DOI 10.1161/CIRCRESAHA.116.309392.

179. Lawley, J. S. Effect of gravity and microgravity on intracranial pressure / J. S. Lawley, L. G. Petersen, E. J. Howden [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595. – № 6. – P. 2115-2127. – DOI 10.1113/JP273557.

180. Leach, C. S. Regulation of body fluid compartments during short-term spaceflight / C. S. Leach, C. P. Alfrey, W. N. Suki [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1996. – Vol. 81. – № 1. – P. 105-116. – DOI 10.1152/jappl.1996.81.1.105.

181. Lee, A. G. Space flight-associated neuro-ocular syndrome (SANS) / A. G. Lee, T. H. Mader, C. R. Gibson [et al.] // *Eye*. – 2018. – Vol. 32. – № 7. – P. 1164-1167. – DOI 10.1038/s41433-018-0070-y.

182. Lee, S. M. C. Orthostatic Intolerance After ISS and Space Shuttle Missions / S. M. C. Lee, A. H. Feiveson, S. Stein [et al.] // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2015. – Vol. 86. – № 12. – P. A54-A67. – DOI 10.3357/AMHP.EC08.2015.

183. Lee, S. M. C. Arterial structure and function during and after long-duration spaceflight / S. M. C. Lee, L. C. Ribeiro, D. S. Martin [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2020. – Vol. 129. –

№ 1. – P. 108-123. – DOI 10.1152/japplphysiol.00550.2019.

184. Levine, B. D. Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance / B. D. Levine, J. C. Buckey, J. M. Fritsch [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1991. – Vol. 70. – № 1. – P. 112-122. – DOI 10.1152/jappl.1991.70.1.112.

185. Levine, B. D. Human muscle sympathetic neural and haemodynamic responses to tilt following spaceflight / B. D. Levine, J. A. Pawelczyk, A. C. Ertl [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2002. – Vol. 538. – № 1. – P. 331-340. – DOI 10.1113/jphysiol.2001.012575.

186. Levine, B. D. Cardiac Atrophy After Bed-Rest Deconditioning / B. D. Levine, J. H. Zuckerman, J. A. Pawelczyk // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96. – № 2. – P. 517-525. – DOI 10.1161/01.CIR.96.2.517.

187. Levy, M. N. Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart / M. N. Levy // *Circulation Research*. – 1971. – Vol. 29. – № 5. – P. 437-445. – DOI 10.1161/01.RES.29.5.437.

188. Lilly, J. M. Generalized Morse Wavelets as a Superfamily of Analytic Wavelets / J. M. Lilly, S. C. Olhede // *IEEE Transactions on Signal Processing*. – 2012. – Vol. 60. – № 11. – P. 6036-6041. – DOI 10.1109/TSP.2012.2210890.

189. Lin, L.-J. Contrasting effects of simulated microgravity with and without daily –Gx gravitation on structure and function of cerebral and mesenteric small arteries in rats / L.-J. Lin, F. Gao, Y.-G. Bai [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2009. – Vol. 107. – № 6. – P. 1710-1721. – DOI 10.1152/japplphysiol.00493.2009.

190. Lipman, R. D. Spontaneous indices are inconsistent with arterial baroreflex gain / R. D. Lipman, J. K. Salisbury, J. A. Taylor // *Hypertension*. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 481-487. – DOI 10.1161/01.HYP.0000091370.83602.E6.

191. Lohmeier, T. E. The Baroreflex as a Long-Term Controller of Arterial Pressure / T. E. Lohmeier, R. Iliescu // *Physiology*. – 2015. – Vol. 30. – № 2. – P. 148-158. – DOI 10.1152/physiol.00035.2014.

192. Lott, M. E. J. Vasoconstrictor responses in the upper and lower limbs to increases in transmural pressure / M. E. J. Lott, C. Hogeman, M. Herr [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2009. – Vol. 106. – № 1. – P. 302-310. – DOI 10.1152/japplphysiol.90449.2008.

193. Lovelace, J. W. Vagal sensory neurons mediate the Bezold–Jarisch reflex and induce syncope / J. W. Lovelace, J. Ma, S. Yadav [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 623. – № 7986. – P. 387-396. – DOI 10.1038/s41586-023-06680-7.

194. Low, P. The arterial baroreflex in neurogenic orthostatic hypotension / P. Low, W. Singer // *Clinical Autonomic Research*. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 81-82. – DOI 10.1007/s10286-023-00945-x.

195. Lu, Y. The Ion Channel ASIC2 Is Required for Baroreceptor and Autonomic Control of

the Circulation / Y. Lu, X. Ma, R. Sabharwal [et al.] // *Neuron*. – 2009. – Vol. 64. – № 6. – P. 885-897. – DOI 10.1016/j.neuron.2009.11.007.

196. Ludbrook, J. The musculo-venous pumps of the human lower limb / J. Ludbrook // *American Heart Journal*. – 1966. – Vol. 71. – № 5. – P. 635-641. – DOI 10.1016/0002-8703(66)90313-9.

197. Ludbrook, J. The variable-pressure neck-chamber method for studying the carotid baroreflex in man / J. Ludbrook, G. Mancina, A. Ferrari, A. Zanchetti // *Clin Sci Mol Med*. – 1977. – Vol. 53. – № 2. – P. 165-171. – DOI 10.1042/cs0530165.

198. Lundvall, J. Failure of hemoconcentration during standing to reveal plasma volume decline induced in the erect posture / J. Lundvall, P. Bjerkhoel // *Journal of Applied Physiology*. – 1994. – Vol. 77. – № 5. – P. 2155-2162. – DOI 10.1152/jappl.1994.77.5.2155.

199. Macias, B. R. Intraocular and Intracranial Pressures During Head-Down Tilt with Lower Body Negative Pressure / B. R. Macias, J. H. K. Liu, N. Grande-Gutierrez, A. R. Hargens // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2015. – Vol. 86. – № 1. – P. 3-7. – DOI 10.3357/AMHP.4044.2015.

200. Maestri, R. Noninvasive measurement of blood pressure variability: accuracy of the Finometer monitor and comparison with the Finapres device / R. Maestri, G. D. Pinna, E. Robbi [et al.] // *Physiological Measurement*. – 2005. – Vol. 26. – № 6. – P. 1125. – DOI 10.1088/0967-3334/26/6/021.

201. Marusic, U. Nonuniform loss of muscle strength and atrophy during bed rest: a systematic review / U. Marusic, M. Narici, B. Simunic [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2021. – Vol. 131. – № 1. – P. 194-206. – DOI 10.1152/japplphysiol.00363.2020.

202. Mateika, J. H. Effects of lung volume and chemoreceptor activity on blood pressure and R-R interval during the Valsalva maneuver / J. H. Mateika, R. E. DeMeersman, J. Kim // *Clinical Autonomic Research*. – 2002. – Vol. 12. – № 1. – P. 24-34. – DOI 10.1007/s102860200007.

203. Matzen, S. Atrial natriuretic peptide during head-up tilt induced hypovolaemic shock in man / S. Matzen, U. Knigge, H. J. Schütten [et al.] // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1990. – Vol. 140. – № 2. – P. 161-166. – DOI 10.1111/j.1748-1716.1990.tb08987.x.

204. Mayer, S. Studien zur Physiologie des Herzens und der Blutfasse V. nder spontane Blutdruck schwankungen / S. Mayer // *Akad Wiss Wien Math Nat KI*. – 1876. – Vol. 74. – P. 281-307.

205. Meck, J. V. Mechanisms of postspaceflight orthostatic hypotension: low α 1-adrenergic receptor responses before flight and central autonomic dysregulation postflight / J. V Meck, W. W. Waters, M. G. Ziegler [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2004. – Vol. 286. – № 4. – P. H1486-H1495. – DOI 10.1152/ajpheart.00740.2003.

206. Miki, K. Interstitial and intravascular pressures in conscious dogs during head-out water immersion / K. Miki, M. R. Klocke, S. K. Hong, J. A. Krasney // *American Journal of Physiology*-

Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 1989. – Vol. 257. – № 2. – P. R358-R364. – DOI 10.1152/ajpregu.1989.257.2.R358.

207. Miki, K. Exercise-Induced Modulation of Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity / K. Miki, M. Yoshimoto // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – Exercise and baroreflex. – DOI 10.3389/fnins.2018.00493.

208. Min, S. Arterial Baroreceptors Sense Blood Pressure through Decorated Aortic Claws / S. Min, R. B. Chang, S. L. Prescott [et al.] // *Cell Rep*. – 2019. – Vol. 29. – № 8. – P. 2192-2201 – DOI 10.1016/j.celrep.2019.10.040.

209. Moertl, M. G. Phase Synchronization of Hemodynamic Variables at Rest and after Deep Breathing Measured during the Course of Pregnancy / M. G. Moertl, H. K. Lackner, I. Papousek [et al.] // *PLOS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 4. – P. e60675. – DOI 10.1371/journal.pone.0060675.

210. Montano, N. Presence of vasomotor and respiratory rhythms in the discharge of single medullary neurons involved in the regulation of cardiovascular system / N. Montano, T. Gnecciuscone, A. Porta [et al.] // *Journal of the Autonomic Nervous System*. – 1996. – Vol. 57. – № 1. – P. 116-122. – DOI 10.1016/0165-1838(95)00113-1.

211. Moore, J. P. Differential contributions of cardiac, coronary and pulmonary artery vagal mechanoreceptors to reflex control of the circulation / J. P. Moore, L. L. Simpson, M. J. Drinkhill // *The Journal of Physiology*. – 2022. – Vol. 600. – № 18. – P. 4069-4087. – DOI 10.1113/JP282305.

212. Mukai, C. N. Acute Hemodynamic Responses to Weightlessness During Parabolic Flight / C. N. Mukai, C. M. Lathers, J. B. Charles [et al.] // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 1991. – Vol. 31. – № 10. – P. 993-1000. – DOI 10.1002/j.1552-4604.1991.tb03662.x.

213. Musgrave, F. S. Changes in total leg volume during lower body negative pressure / F. S. Musgrave, F. W. Zechman, R. C. Mains // *Aerospace medicine*. – 1969. – Vol. 40. – № 6. – P. 602-606.

214. Musgrave, F. S. Comparison of the effects of 70 degrees tilt and several levels of lower body negative pressure on heart rate and blood pressure in man / F. S. Musgrave, F. W. Zechman, R. C. Mains // *Aerospace medicine*. – 1971. – Vol. 42. – № 10. – P. 1065-1069.

215. Narici, M. V. Disuse of the musculo-skeletal system in space and on earth / M. V Narici, M. D. de Boer // *Eur J Appl Physiol*. – 2011. – Vol. 111. – № 3. – P. 403-420. – DOI 10.1007/s00421-010-1556-x.

216. Navasolava, N. M. Long-term dry immersion: review and prospects / N. M. Navasolava, M.-A. Custaud, E. S. Tomilovskaya [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2011. – Vol. 111. – № 7. – P. 1235-1260. – DOI 10.1007/s00421-010-1750-x.

217. Negulyaev, V. O. Phase synchronization of baroreflex oscillations of blood pressure and pulse interval in rats: the effects of cardiac autonomic blockade and gradual blood loss / V. O. Negulyaev, O. S. Tarasova, N. V Tarasova [et al.] // *Physiological Measurement*. – 2019. – Vol. 40. –

№ 5. – DOI 10.1088/1361-6579/ab10d6.

218. Norcliffe-Kaufmann, L. Afferent baroreflex failure in familial dysautonomia / L. Norcliffe-Kaufmann, F. Axelrod, H. Kaufmann // *Neurology*. – 2010. – Vol. 75. – № 21. – P. 1904-1911. – DOI 10.1212/WNL.0b013e3181feb283.

219. Norsk, P. Adaptation of the cardiovascular system to weightlessness: Surprises, paradoxes and implications for deep space missions / P. Norsk // *Acta Physiologica*. – 2020. – Vol. 228. – № 3. – P. e13434. – DOI 10.1111/apha.13434.

220. Norsk, P. Role of arginine vasopressin in the regulation of extracellular fluid volume / P. Norsk // *Medicine & Science in Sports & Exercise*. – 1996. – Vol. 28. – № 10. – P. 36-41.

221. Norsk, P. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight / P. Norsk, A. Asmar, M. Damgaard, N. J. Christensen // *The Journal of Physiology*. – 2015. – Vol. 593. – № 3. – P. 573-584. – DOI 10.1113/jphysiol.2014.284869.

222. Norsk, P. Renal and endocrine responses in humans to isotonic saline infusion during microgravity / P. Norsk, C. Drummer, L. Rocker [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1995. – Vol. 78. – № 6. – P. 2253-2259. – DOI 10.1152/jappl.1995.78.6.2253.

223. Nuhr, M. Functional and biochemical properties of chronically stimulated human skeletal muscle / M. Nuhr, R. Crevenna, B. Gohlsch [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2003. – Vol. 89. – № 2. – P. 202-208. – DOI 10.1007/s00421-003-0792-8.

224. Nuhr, M. J. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure / M. J. Nuhr, D. Pette, R. Berger [et al.] // *Eur Heart J*. – 2004. – Vol. 25. – № 2. – P. 136-143. – DOI 10.1016/j.ehj.2003.09.027.

225. O'Leary, D. D. Differential Effect of head-up tilt on Cardiovagal and Sympathetic Baroreflex Sensitivity in Humans / D. D. O'Leary, D. S. Kimmerly, A. D. Cechetto, J. K. Shoemaker // *Experimental Physiology*. – 2003. – Vol. 88. – № 6. – P. 769-774. – DOI 10.1113/eph8802632.

226. Ogoh, S. Interaction between graviception and carotid baroreflex function in humans during parabolic flight-induced microgravity / S. Ogoh, M. Marais, R. Lericollais [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2018. – Vol. 125. – № 2. – P. 634-641. – DOI 10.1152/jappphysiol.00198.2018.

227. Ogoh, S. Blood flow in internal carotid and vertebral arteries during graded lower body negative pressure in humans / S. Ogoh, K. Sato, K. Okazaki [et al.] // *Exp Physiol*. – 2015. – Vol. 100. – № 3. – P. 259-266. – DOI 10.1113/expphysiol.2014.083964.

228. Ogoh, S. Carotid baroreflex responsiveness to head-up tilt-induced central hypovolaemia: effect of aerobic fitness / S. Ogoh, S. Volianitis, P. Nissen [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 551. – № 2. – P. 601-608. – DOI 10.1113/jphysiol.2003.046029.

229. Ogoh, S. Carotid-Cardiac Baroreflex Function Does Not Influence Blood Pressure Regulation during Head-Up Tilt in Humans / S. Ogoh, C. C. Yoshiga, N. H. Secher, P. B. Raven // *The*

Journal of Physiological Sciences. – 2006. – Vol. 56. – № 3. – P. 227-233. – DOI 10.2170/physiolsci.RP001306.

230. Pagani, M. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog / M. Pagani, F. Lombardi, S. Guzzetti [et al.] // *Circ Res.* – 1986. – Vol. 59. – № 2. – P. 178-193. – DOI 10.1161/01.res.59.2.178.

231. Pagani, M. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension / M. Pagani, V. Somers, R. Furlan [et al.] // *Hypertension.* – 1988. – Vol. 12. – № 6. – P. 600-610. – DOI 10.1161/01.HYP.12.6.600.

232. Pandiarajan, M. Ground-Based Analogs for Human Spaceflight / M. Pandiarajan, A. R. Hargens // *Frontiers in Physiology.* – 2020. – Vol. 11. – Human Spaceflight Analogs. – DOI 10.3389/fphys.2020.00716.

233. Parati, G. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans / G. Parati, M. Di Rienzo, G. Bertinieri [et al.] // *Hypertension.* – 1988. – Vol. 12. – № 2. – P. 214-222. – DOI 10.1161/01.HYP.12.2.214.

234. Parati, G. Assessing the Sensitivity of Spontaneous Baroreflex Control of the Heart: Deeper Insight Into Complex Physiology / G. Parati, M. Di Rienzo, P. Castiglioni [et al.] // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43. – № 5. – P. e32-e34. – DOI 10.1161/01.HYP.0000126689.12940.cd.

235. Parati, G. Spectral Analysis of Blood Pressure and Heart Rate Variability in Evaluating Cardiovascular Regulation / G. Parati, J. P. Saul, M. Di Rienzo, G. Mancia // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – № 6. – P. 1276-1286. – DOI 10.1161/01.HYP.25.6.1276.

236. Parlow, J. Spontaneous Cardiac Baroreflex in Humans / J. Parlow, J.-P. Viale, G. Annat [et al.] // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 25. – № 5. – P. 1058-1068. – DOI 10.1161/01.HYP.25.5.1058.

237. Pavy-Le Traon, A. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) / A. Pavy-Le Traon, M. Heer, M. V Narici [et al.] // *European Journal of Applied Physiology.* – 2007. – Vol. 101. – № 2. – P. 143-194. – DOI 10.1007/s00421-007-0474-z.

238. Penaz, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger / J. Penaz // *Digest of the 10th international conference on medical and biological engineering-Dresden*, 1973. – Vol. 104.

239. Perhonen, M. A. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight / M. A. Perhonen, F. Franco, L. D. Lane [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 2001. – Vol. 91. – № 2. – P. 645-653. – DOI 10.1152/jappl.2001.91.2.645.

240. Petersen, L. G. Lower body negative pressure to safely reduce intracranial pressure / L. G. Petersen, J. S. Lawley, A. Lilja-Cyron [et al.] // *J Physiol.* – 2019. – Vol. 597. – № 1. – P. 237-248. – DOI 10.1113/JP276557.

241. Peveler, R. C. The Effect of Phenylephrine upon Arterial Pressure, Carotid Sinus Radius

and Baroreflex Sensitivity in the Conscious Greyhound / R. C. Peveler, D. H. Bergel, J. L. Robinson, P. Sleight // *Clinical Science*. – 1983. – Vol. 64. – № 5. – P. 455-461. – DOI 10.1042/cs0640455.

242. Pfurtscheller, G. Verification of a Central Pacemaker in Brain Stem by Phase-Coupling Analysis Between HR Interval- and BOLD-Oscillations in the 0.10-0.15 Hz Frequency Band / G. Pfurtscheller, A. R. Schwerdtfeger, B. Rassler [et al.] // *Front Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 922. – DOI 10.3389/fnins.2020.00922.

243. Pierce, G. L. Estimated aortic stiffness is independently associated with cardiac baroreflex sensitivity in humans: role of ageing and habitual endurance exercise / G. L. Pierce, S. A. Harris, D. R. Seals [et al.] // *Journal of Human Hypertension*. – 2016. – Vol. 30. – № 9. – P. 513-520. – DOI 10.1038/jhh.2016.3.

244. Pinna, G. D. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method / G. D. Pinna, R. Maestri // *Medical and Biological Engineering and Computing*. – 2002. – Vol. 40. – № 1. – P. 79-84. – DOI 10.1007/BF02347699.

245. Pinna, G. D. Assessment of baroreflex sensitivity from spontaneous oscillations of blood pressure and heart rate: proven clinical value? / G. D. Pinna, R. Maestri, M. T. La Rovere // *Physiological Measurement*. – 2015. – Vol. 36. – № 4. – P. 741. – DOI 10.1088/0967-3334/36/4/741.

246. Platts, S. H. Cardiovascular Adaptations to Long-Duration Head-Down Bed Rest / S. H. Platts, D. S. Martin, M. B. Stenger [et al.] // *Aviation, space, and environmental medicine*. – 2009. – Vol. 80. – № 5. – P. A29-A36. – DOI 10.3357/ASEM.BR03.2009.

247. Pomeranz, B. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis / B. Pomeranz, R. J. Macaulay, M. A. Caudill [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1985. – Vol. 248. – № 1. – P. H151-H153. – DOI 10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151.

248. Porzionato, A. The Carotid Sinus Nerve-Structure, Function, and Clinical Implications / A. Porzionato, V. Macchi, C. Stecco, R. De Caro // *Anat Rec (Hoboken)*. – 2019. – Vol. 302. – № 4. – P. 575-587. – DOI 10.1002/ar.23829.

249. Potts, J. T. Skeletal muscle afferent fibres release substance P in the nucleus tractus solitarii of anaesthetized cats / J. T. Potts, I. E. Fuchs, J. Li [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 514. – № 3. – P. 829-841. – DOI 10.1111/j.1469-7793.1999.829ad.x.

250. Preiss, G. Patterns of sympathetic neuron activity associated with Mayer waves / G. Preiss, C. Polosa // *Am J Physiol*. – 1974. – Vol. 226. – № 3. – P. 724-730. – DOI 10.1152/ajplegacy.1974.226.3.724.

251. Pstras, L. The Valsalva manoeuvre: physiology and clinical examples / L. Pstras, K. Thomaseth, J. Waniewski [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2016. – Vol. 217. – № 2. – P. 103-119. – DOI 10.1111/apha.12639.

252. Pump, B. Mechanisms of inhibition of vasopressin release during moderate antiothostatic posture change in humans / B. Pump, A. Gabrielsen, N. J. Christensen [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1999. – Vol. 277. – № 1. – P. R229-R235. – DOI 10.1152/ajpregu.1999.277.1.R229.
253. Pump, B. Arterial pressure in humans during weightlessness induced by parabolic flights / B. Pump, R. Videbæk, A. Gabrielsen, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology*. – 1999. – Vol. 87. – № 3. – P. 928-932. – DOI 10.1152/jappl.1999.87.3.928.
254. Raczak, G. Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test / G. Raczak, M. T. La Rovere, G. D. Pinna [et al.] // *Clinical Science*. – 2001. – Vol. 100. – № 1. – P. 33-41. – DOI 10.1042/Cs20000143.
255. Rajendran, P. S. Identification of peripheral neural circuits that regulate heart rate using optogenetic and viral vector strategies / P. S. Rajendran, R. C. Challis, C. C. Fowlkes [et al.] // *Nature Communications*. – 2019. – Vol. 10. – № 1. – P. 1944. – DOI 10.1038/s41467-019-09770-1.
256. Raven, P. B. Arterial baroreflex resetting during exercise: a current perspective. / P. B. Raven, P. J. Fadel, S. Ogoh // *Experimental physiology*. – 2006. – Vol. 91. – № 1. – P. 37-49. – DOI 10.1113/expphysiol.2005.032250.
257. Ray, C. A. Interaction of the vestibular system and baroreflexes on sympathetic nerve activity in humans / C. A. Ray // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2000. – Vol. 279. – № 5. – P. H2399-H2404. – DOI 10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2399.
258. Reschke, M. F. Vestibular and Sensorimotor Dysfunction During Space Flight / M. F. Reschke, G. Clément // *Current Pathobiology Reports*. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 177-183. – DOI 10.1007/s40139-018-0173-y.
259. Ringholm, S. Bed rest reduces metabolic protein content and abolishes exercise-induced mRNA responses in human skeletal muscle / S. Ringholm, R. S. Bienso, K. Kiilerich [et al.] // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. – 2011. – Vol. 301. – № 4. – P. E649-58. – DOI 10.1152/ajpendo.00230.2011.
260. Robbe, H. W. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis / H. W. Robbe, L. J. Mulder, H. Ruddel [et al.] // *Hypertension*. – 1987. – Vol. 10. – № 5. – P. 538-543. – DOI 10.1161/01.hyp.10.5.538.
261. Rodionov, I. M. An experimental study and mathematical simulation of adrenergic control of hindlimb vessels in rats after 3-week tail suspension / I. M. Rodionov, E. N. Timin, V. V. Matchkov [et al.] // *Environ Med*. – 1999. – Vol. 43. – № 1. – P. 1-9.
262. Rosner, M. J. Cerebral perfusion pressure, intracranial pressure, and head elevation / M. J. Rosner, I. B. Coley // *Journal of Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 65. – № 5. – P. 636-641. – DOI

10.3171/jns.1986.65.5.0636.

263. Rucatti, A. L. Skeletal muscle electrical stimulation improves baroreflex sensitivity and heart rate variability in heart failure rats / A. L. Rucatti, R. B. Jaenisch, D. D. Rossato [et al.] // *Autonomic Neuroscience*. – 2015. – Vol. 193. – P. 92-96.

264. Rudas, L. Human sympathetic and vagal baroreflex responses to sequential nitroprusside and phenylephrine / L. Rudas, A. A. Crossman, C. A. Morillo [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1999. – Vol. 276. – № 5. – P. H1691-H1698. – DOI 10.1152/ajpheart.1999.276.5.H1691.

265. Salvadego, D. Functional impairment of skeletal muscle oxidative metabolism during knee extension exercise after bed rest / D. Salvadego, S. Lazzer, M. Marzorati [et al.] // *J Appl Physiol* (1985). – 2011. – Vol. 111. – № 6. – P. 1719-1726. – DOI 10.1152/jappphysiol.01380.2010.

266. Sandler, H. Joint US/USSR study: comparison of effects of horizontal and head-down bed rest / H. Sandler, A. I. Grigoriev. – 1990.

267. Sbruzzi, G. Functional electrical stimulation in the treatment of patients with chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials / G. Sbruzzi, R. A. Ribeiro, B. D. Schaan [et al.] // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2010. – Vol. 17. – № 3. – P. 254-260. – DOI 10.1097/HJR.0b013e328339b5a2.

268. Schlegel, T. T. Cardiovascular and Valsalva responses during parabolic flight / T. T. Schlegel, E. W. Benavides, D. C. Barker [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1998. – Vol. 85. – № 5. – P. 1957-1965. – DOI 10.1152/jappl.1998.85.5.1957.

269. Schneider, S. Changes in cerebral oxygenation during parabolic flight / S. Schneider, V. Abeln, C. D. Askew [et al.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2013. – Vol. 113. – № 6. – P. 1617-1623. – DOI 10.1007/s00421-013-2588-9.

270. Schwartz, C. E. Disruption of phase synchronization between blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in postural vasovagal syncope / C. E. Schwartz, E. Lambert, M. S. Medow, J. M. Stewart // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2013. – Vol. 305. – № 8. – P. H1238-H1245. – DOI 10.1152/ajpheart.00415.2013.

271. Schwartz, C. E. Spontaneous fluctuation indices of the cardiovagal baroreflex accurately measure the baroreflex sensitivity at the operating point during upright tilt / C. E. Schwartz, M. S. Medow, Z. Messer, J. M. Stewart // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2013. – Vol. 304. – № 12. – P. R1107-R1113. – DOI 10.1152/ajpregu.00559.2012.

272. Sejrsen, P. E. R. Effect of orthostatic blood pressure changes upon capillary filtration-absorption rate in the human calf / P. E. R. Sejrsen, O. L. E. Henriksen, W. P. Paaske // *Acta Physiologica Scandinavica*. – 1981. – Vol. 111. – № 3. – P. 287-291. – DOI 10.1111/j.1748-1716.1981.tb06738.x.

273. Shaffer, F. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms / F. Shaffer, J. P. Ginsberg // *Frontiers in Public Health*. – 2017. – Vol. 5. – An Overview of HRV Metrics and Norms. – DOI 10.3389/fpubh.2017.00258.
274. Shaffer, F. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability / F. Shaffer, R. McCraty, C. L. Zerr // *Frontiers in Psychology*. – 2014. – Vol. 5. – A healthy heart is not a metronome. – DOI 10.3389/fpsyg.2014.01040.
275. Shelhamer, M. Parabolic flight as a spaceflight analog / M. Shelhamer // *Journal of Applied Physiology*. – 2016. – Vol. 120. – № 12. – P. 1442-1448. – DOI 10.1152/jappphysiol.01046.2015.
276. Shenkman, B. S. Chronic effects of low-frequency low-intensity electrical stimulation of stretched human muscle / B. S. Shenkman, E. V Lyubaeva, D. V Popov [et al.] // *Acta Astronautica*. – 2007. – Vol. 60. – № 4-7. – P. 505-511. – DOI 10.1016/j.actaastro.2006.09.014.
277. Shenkman, B. S. Effects of chronic low-frequency electrical stimulation of human knee extensor muscles exposed to static passive stretching / B. S. Shenkman, E. V Lyubaeva, D. V Popov [et al.] // *Human Physiology*. – 2006. – Vol. 32. – P. 74-80. – DOI 10.1134/S0362119706010117.
278. Shiraishi, M. Comparison of acute cardiovascular responses to water immersion and head-down tilt in humans / M. Shiraishi, M. Schou, M. Gybel [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2002. – Vol. 92. – № 1. – P. 264-268. – DOI 10.1152/jappl.2002.92.1.264.
279. Silva, L. E. V. Revisiting the Sequence Method for Baroreflex Analysis / L. E. V. Silva, D. P. M. Dias, C. A. A. da Silva [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – Revisiting the sequence method. – DOI 10.3389/fnins.2019.00017.
280. Silvani, A. Physiological Mechanisms Mediating the Coupling between Heart Period and Arterial Pressure in Response to Postural Changes in Humans / A. Silvani, G. Calandra-Buonaura, B. D. Johnson [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2017. – Vol. 8. – Posture-related changes in cardiovascular coupling. – DOI 10.3389/fphys.2017.00163.
281. Smart, N. A. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis / N. A. Smart, G. Dieberg, F. Giallauria // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 167. – № 1. – P. 80-86. – DOI 10.1016/j.ijcard.2011.12.019.
282. Smit, A. A. J. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure / A. A. J. Smit, J. R. Halliwill, P. A. Low, W. Wieling // *The Journal of Physiology*. – 1999. – Vol. 519. – № 1. – P. 1-10. – DOI 10.1111/j.1469-7793.1999.00010.x.
283. Smit, A. A. J. Long-Term Effects of Carotid Sinus Denervation on Arterial Blood Pressure in Humans / A. A. J. Smit, H. J. L. M. Timmers, W. Wieling [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 11. – P. 1329-1335. – DOI 10.1161/hc1102.105744.
284. Smith, S. A. Comparison of aortic and carotid baroreflex stimulus-response

characteristics in humans / S. A. Smith, R. G. Querry, P. J. Fadel [et al.] // *Auton Neurosci.* – 2001. – Vol. 88. – № 1-2. – P. 74-85. – DOI 10.1016/S1566-0702(01)00214-4.

285. Smyth, H. S. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity / H. S. Smyth, P. Sleight, G. W. Pickering // *Circ Res.* – 1969. – Vol. 24. – № 1. – P. 109-121. – DOI 10.1161/01.res.24.1.109.

286. Spiering, W. Endovascular baroreflex amplification for resistant hypertension: a safety and proof-of-principle clinical study / W. Spiering, B. Williams, J. Van der Heyden [et al.] // *The Lancet.* – 2017. – Vol. 390. – № 10113. – P. 2655-2661. – DOI 10.1016/S0140-6736(17)32337-1.

287. Stabley, J. N. Spaceflight reduces vasoconstrictor responsiveness of skeletal muscle resistance arteries in mice / J. N. Stabley, I. I. James M. Dominguez, C. E. Dominguez [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 2012. – Vol. 113. – № 9. – P. 1439-1445. – DOI 10.1152/jappphysiol.00772.2012.

288. Steinback, C. D. Carotid distensibility, baroreflex sensitivity, and orthostatic stress / C. D. Steinback, D. D. O'Leary, J. Bakker [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 2005. – Vol. 99. – № 1. – P. 64-70. – DOI 10.1152/jappphysiol.01248.2004.

289. Steinback, C. D. Sympathetic neural activation: an ordered affair / C. D. Steinback, A. Salmanpour, T. Breskovic [et al.] // *The Journal of Physiology.* – 2010. – Vol. 588. – № 23. – P. 4825-4836. – DOI 10.1113/jphysiol.2010.195941.

290. Stewart, J. M. Supine Parasympathetic Withdrawal and Upright Sympathetic Activation Underly Abnormalities of the Baroreflex in Postural Tachycardia Syndrome / J. M. Stewart, I. A. Warsy, P. Visintainer [et al.] // *Hypertension.* – 2021. – Vol. 77. – № 4. – P. 1234-1244. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16113.

291. Stewart, J. The Arterial Baroreflex Resets with Orthostasis / J. Stewart, C. Schwartz // *Frontiers in Physiology.* – 2012. – Vol. 3. – The Arterial Baroreflex Resets with Orthostasis. – DOI 10.3389/fphys.2012.00461.

292. Tanaka, K. Vestibular system plays a significant role in arterial pressure control during head-up tilt in young subjects / K. Tanaka, C. Abe, C. Awazu, H. Morita // *Auton Neurosci.* – 2009. – Vol. 148. – № 1-2. – P. 90-96. – DOI 10.1016/j.autneu.2009.03.007.

293. Tanaka, K. Arterial pressure oscillation and muscle sympathetic nerve activity after 20days of head-down bed rest / K. Tanaka, N. Nishimura, M. Sato [et al.] // *Autonomic Neuroscience.* – 2013. – Vol. 177. – № 2. – P. 266-270. – DOI 10.1016/j.autneu.2013.02.025.

294. Taneja, I. Differential effects of lower body negative pressure and upright tilt on splanchnic blood volume / I. Taneja, C. Moran, M. S. Medow [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2007. – Vol. 292. – № 3. – P. H1420-H1426. – DOI 10.1152/ajpheart.01096.2006.

295. Tarasova, O. S. Simulated Microgravity Induces Regionally Distinct Neurovascular and Structural Remodeling of Skeletal Muscle and Cutaneous Arteries in the Rat / O. S. Tarasova, V. U. Kalenchuk, A. S. Borovik [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2020. – Vol. 11. – Arterial remodeling in simulated microgravity. – DOI 10.3389/fphys.2020.00675.
296. Taylor, C. E. Assessment of human baroreflex function using carotid ultrasonography: what have we learnt? / C. E. Taylor, C. K. Willie, P. N. Ainslie, Y.-C. Tzeng // *Acta Physiologica*. – 2014. – Vol. 211. – № 2. – P. 297-313. – DOI 10.1111/apha.12302.
297. Taylor, C. E. Postural influences on the mechanical and neural components of the cardiovagal baroreflex / C. E. Taylor, C. K. Willie, G. Atkinson [et al.] // *Acta Physiologica*. – 2013. – Vol. 208. – № 1. – P. 66-73. – DOI 10.1111/apha.12087.
298. Taylor, J. A. Fundamental Relations Between Short-term RR Interval and Arterial Pressure Oscillations in Humans / J. A. Taylor, D. L. Eckberg // *Circulation*. – 1996. – Vol. 93. – № 8. – P. 1527-1532. – DOI 10.1161/01.CIR.93.8.1527.
299. Thompson, C. A. Baroreflex responses to acute changes in blood volume in humans / C. A. Thompson, D. L. Tatro, D. A. Ludwig, V. A. Convertino // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 1990. – Vol. 259. – № 4. – P. R792-R798. – DOI 10.1152/ajpregu.1990.259.4.R792.
300. Timmers, H. J. Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans / H. J. Timmers, W. Wieling, J. M. Karemaker, J. W. Lenders // *J Physiol*. – 2003. – Vol. 553. – № Pt 1. – P. 3-11. – DOI 10.1113/jphysiol.2003.052415.
301. Toledo, E. Wavelet analysis of instantaneous heart rate: a study of autonomic control during thrombolysis / E. Toledo, O. Gurevitz, H. Hod [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2003. – Vol. 284. – № 4. – P. R1079-R1091. – DOI 10.1152/ajpregu.00287.2002.
302. Tomilovskaya, E. Dry Immersion as a Ground-Based Model of Microgravity Physiological Effects / E. Tomilovskaya, T. Shigueva, D. Sayenko [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2019. – Vol. 10. – Dry Immersion. – DOI 10.3389/fphys.2019.00284.
303. Toner, A. Baroreflex impairment and morbidity after major surgery / A. Toner, N. Jenkins, G. L. Ackland // *British Journal of Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 117. – № 3. – P. 324-331. – DOI 10.1093/bja/aew257.
304. Tong, Y. Time lag dependent multimodal processing of concurrent fMRI and near-infrared spectroscopy (NIRS) data suggests a global circulatory origin for low-frequency oscillation signals in human brain / Y. Tong, B. D. Frederick // *Neuroimage*. – 2010. – Vol. 53. – № 2. – P. 553-564. – DOI 10.1016/j.neuroimage.2010.06.049.
305. Traube, L. About periodic actions of the vasomotor and inhibitory nerve center [Ueber

periodische Thätigkeits-Aeusserungen des vasomotorischen und Hemmungs-Nervencentrums] / L. Traube // *Centralblatt medizinischer Wissenschaften Berlin*. – 1865. – Vol. 3. – P. 881-885.

306. Trudel, G. Characterizing the effect of exposure to microgravity on anemia: more space is worse / G. Trudel, J. Shafer, O. Laneuville, T. Ramsay // *American Journal of Hematology*. – 2020. – Vol. 95. – № 3. – P. 267-273. – DOI 10.1002/ajh.25699.

307. Trudel, G. Hemolysis contributes to anemia during long-duration space flight / G. Trudel, N. Shahin, T. Ramsay [et al.] // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28. – № 1. – P. 59-62. – DOI 10.1038/s41591-021-01637-7.

308. Truijen, J. Orthostatic leg blood volume changes assessed by near-infrared spectroscopy / J. Truijen, Y. S. Kim, C. T. P. Krediet [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2012. – Vol. 97. – № 3. – P. 353-361. – DOI 10.1113/expphysiol.2011.061051.

309. Van Campen, C. M. C. Cerebral blood flow changes during tilt table testing in healthy volunteers, as assessed by Doppler imaging of the carotid and vertebral arteries / C. M. C. Van Campen, F. W. A. Verheugt, F. C. Visser // *Clinical Neurophysiology Practice*. – 2018. – Vol. 3. – P. 91-95. – DOI 10.1016/j.cnp.2018.02.004.

310. Van der Kooy, D. The organization of projections from the cortex, amygdala, and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat / D. Van der Kooy, L. Y. Koda, J. F. McGinty [et al.] // *Journal of Comparative Neurology*. – 1984. – Vol. 224. – № 1. – P. 1-24. – DOI 10.1002/cne.902240102.

311. Van Lieshout, J. J. Exercise training and orthostatic intolerance: a paradox? / J. J. Van Lieshout // *The Journal of Physiology*. – 2003. – Vol. 551. – № 2. – P. 401. – DOI 10.1113/jphysiol.2003.049205.

312. Verheyden, B. Adaptation of heart rate and blood pressure to short and long duration space missions / B. Verheyden, J. Liu, F. Beckers, A. E. Aubert // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2009. – Vol. 169. – P. S13-S16. – DOI 10.1016/j.resp.2009.03.008.

313. Videbaek, R. Atrial distension in humans during microgravity induced by parabolic flights / R. Videbaek, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology*. – 1997. – Vol. 83. – № 6. – P. 1862-1866. – DOI 10.1152/jappl.1997.83.6.1862.

314. Vinogradova, O. L. Muscle transverse stiffness and venous compliance under conditions of simulated supportlessness / O. L. Vinogradova, D. V Popov, I. V Saenko, I. B. Kozlovskaya // *J Gravit Physiol*. – 2002. – Vol. 9. – № 1. – P. P327-9.

315. Walgenbach, S. C. Inhibition by carotid baroreflex of exercise-induced increases in arterial pressure / S. C. Walgenbach, D. E. Donald // *Circulation Research*. – 1983. – Vol. 52. – № 3. – P. 253-262. – DOI 10.1161/01.RES.52.3.253.

316. Wallbach, M. Baroreceptors in the carotid and hypertension—systematic review and

meta-analysis of the effects of baroreflex activation therapy on blood pressure / M. Wallbach, M. J. Koziolk / Nephrology Dialysis Transplantation. – 2017. – Vol. 33. – № 9. – P. 1485-1493. – DOI 10.1093/ndt/gfx279.

317. Wang, Y. The effect of changes in posture and of graded exercise on stroke volume in man / Y. Wang, R. J. Marshall, J. T. Shepherd // The Journal of Clinical Investigation. – 1960. – Vol. 39. – № 7. – P. 1051-1061. – DOI 10.1172/JCI104120.

318. Watenpugh, D. E. Fluid volume control during short-term space flight and implications for human performance / D. E. Watenpugh // Journal of Experimental Biology. – 2001. – Vol. 204. – № 18. – P. 3209-3215. – DOI 10.1242/jeb.204.18.3209.

319. Watenpugh, D. E. The Cardiovascular System in Microgravity / D. E. Watenpugh, A. R. Hargens // Comprehensive physiology. – 1996. – P. 631-674.

320. Watkins, W. Lower-body negative pressure decreases noninvasively measured intracranial pressure and internal jugular vein cross-sectional area during head-down tilt / W. Watkins, A. R. Hargens, S. Seidl [et al.] // J Appl Physiol (1985). – 2017. – Vol. 123. – № 1. – P. 260-266. – DOI 10.1152/jappphysiol.00091.2017.

321. Wesseling, K. H. Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peñáz / K. H. Wesseling // Blood Pressure Measurements / W. Meyer-Sabellek [et al.] eds. . – Heidelberg : Steinkopff, 1990. – P. 161-172.

322. Wesseling, K. H. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model / K. H. Wesseling, J. R. Jansen, J. J. Settels, J. J. Schreuder // Journal of Applied Physiology. – 1993. – Vol. 74. – № 5. – P. 2566-2573. – DOI 10.1152/jappl.1993.74.5.2566.

323. Whittle, R. S. Gravitational effects on carotid and jugular characteristics in graded head-up and head-down tilt / R. S. Whittle, A. Diaz-Artiles // J Appl Physiol (1985). – 2023. – Vol. 134. – № 2. – P. 217-229. – DOI 10.1152/jappphysiol.00248.2022.

324. Whittle, R. S. Gravitational Dose-Response Curves for Acute Cardiovascular Hemodynamics and Autonomic Responses in a Tilt Paradigm / R. S. Whittle, N. Keller, E. A. Hall [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2022. – Vol. 11. – № 14. – P. e024175. – DOI 10.1161/JAHA.121.024175.

325. Wieling, W. 290Measurement of heart rate and blood pressure to evaluate disturbances in neurocardiovascular control / W. Wieling, J. M. Karemaker // Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System / C. J. Mathias, S. R. Bannister eds. . – Oxford University Press, 2013. – P. 0.

326. Wieling, W. Diagnosis and treatment of orthostatic hypotension / W. Wieling, H. Kaufmann, V. E. Claydon [et al.] // The Lancet Neurology. – 2022. – Vol. 21. – № 8. – P. 735-746. – DOI 10.1016/s1474-4422(22)00169-7.

327. Wieling, W. The heart cannot pump blood that it does not receive / W. Wieling, F. J. de

Lange, D. L. Jardine // *Front Physiol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 360. – DOI 10.3389/fphys.2014.00360.

328. Wieling, W. Extracellular fluid volume expansion in patients with posturally related syncope / W. Wieling, J. J. van Lieshout, R. Hainsworth // *Clinical Autonomic Research.* – 2002. – Vol. 12. – № 4. – P. 242-249. – DOI 10.1007/s10286-002-0024-z.

329. Williamson, J. W. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update / J. W. Williamson, P. J. Fadel, J. H. Mitchell // *Exp Physiol.* – 2006. – Vol. 91. – № 1. – P. 51-58. – DOI 10.1113/expphysiol.2005.032037.

330. Wilson, T. E. Effects of 14 days of head-down tilt bed rest on cutaneous vasoconstrictor responses in humans / T. E. Wilson, M. Shibasaki, J. Cui [et al.] // *Journal of Applied Physiology.* – 2003. – Vol. 94. – № 6. – P. 2113-2118. – DOI 10.1152/jappphysiol.00067.2002.

331. Winker, R. Endurance Exercise Training in Orthostatic Intolerance / R. Winker, A. Barth, D. Bidmon [et al.] // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 45. – № 3. – P. 391-398. – DOI 10.1161/01.HYP.0000156540.25707.af.

332. Wolthuis, R. A. Physiological effects of locally applied reduced pressure in man / R. A. Wolthuis, S. A. Bergman, A. E. Nicogossian // *Physiol Rev.* – 1974. – Vol. 54. – № 3. – P. 566-595. – DOI 10.1152/physrev.1974.54.3.566.

333. Wray, D. W. Vagal cardiac function and arterial blood pressure stability / D. W. Wray, K. J. Formes, M. S. Weiss [et al.] // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* – 2001. – Vol. 281. – № 5. – P. H1870-H1880. – DOI 10.1152/ajpheart.2001.281.5.H1870.

334. Xiang, L. Time course of compensatory physiological responses to central hypovolemia in high- and low-tolerant human subjects / L. Xiang, C. Hinojosa-Laborde, K. L. Ryan [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2018. – Vol. 315. – № 2. – P. R408-R416. – DOI 10.1152/ajpregu.00361.2017.

335. Xu, D. Reduced heart rate variability during sleep in long-duration spaceflight / D. Xu, J. K. Shoemaker, A. P. Blaber [et al.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2013. – Vol. 305. – № 2. – P. R164-R170. – DOI 10.1152/ajpregu.00423.2012.

336. Yarmanova, E. N. Evolution of Russian Microgravity Countermeasures / E. N. Yarmanova, I. B. Kozlovskaya, N. N. Khimoroda, E. V Fomina // *Aerospace Medicine and Human Performance.* – 2015. – Vol. 86. – № 12. – P. A32-A37. – DOI 10.3357/AMHP.EC05.2015.

337. Yates, B. J. Vestibulo-sympathetic responses / B. J. Yates, P. S. Bolton, V. G. Macefield // *Compr Physiol.* – 2014. – Vol. 4. – № 2. – P. 851-887. – DOI 10.1002/cphy.c130041.

338. Yokobori, Y. Temporal relationships among changes in the RR-interval and the powers of the low- and high-frequency components of heart rate variability in normal subjects / Y. Yokobori, H. Nakane, C. Uehara [et al.] // *Physiological Reports.* – 2023. – Vol. 11. – № 2. – P. e15557. – DOI

10.14814/phy2.15557.

339. Yucel, M. A. Mayer waves reduce the accuracy of estimated hemodynamic response functions in functional near-infrared spectroscopy / M. A. Yucel, J. Selb, C. M. Aasted [et al.] // *Biomed Opt Express*. – 2016. – Vol. 7. – № 8. – P. 3078-3088. – DOI 10.1364/BOE.7.003078.

340. Zeng, W.-Z. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex / W.-Z. Zeng, K. L. Marshall, S. Min [et al.] // *Science*. – 2018. – Vol. 362. – № 6413. – P. 464-467. – DOI 10.1126/science.aau6324.

341. Zhang, L.-F. Spaceflight-Induced Intracranial Hypertension and Visual Impairment: Pathophysiology and Countermeasures / L.-F. Zhang, A. R. Hargens // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 98. – № 1. – P. 59-87. – DOI 10.1152/physrev.00017.2016.