

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

На правах рукописи

Пашкова Дарья Валерьевна

**РЕГИОНАРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
МИКРОСОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ У ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА ПРИ
МОДЕЛИРОВАНИИ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА**

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Научный руководитель:

Попова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук

Москва 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	10
1.1 Микроциркуляторное русло как часть сердечно-сосудистой системы.....	10
1.1.1 Строение микроциркуляторного русла.....	11
1.1.2 Регуляция микроциркуляторного русла.....	13
1.1.3 Микроциркуляторное русло кожи и его регуляция.....	15
1.2 Обзор существующих методов исследования микроциркуляторного русла кожи	20
1.2.1 Оптические методы.....	21
1.2.2 Плетизмография	25
1.2.3 Методы, основанные на эффекте Доплера	26
1.3 Влияние различных факторов космического полета на микрогемодинамику	30
кожи.....	30
1.3.1 Исследования микроциркуляторного русла в условиях невесомости	32
1.3.2 Исследования микроциркуляторного русла в условиях антиортостатической	
гипокинезии.....	33
1.3.3 Исследования микроциркуляторного русла в условиях «сухой» иммерсии.....	35
1.3.4 Микроциркуляторное русло при действии перегрузок	36
1.4 Микроциркуляторное русло при проведении ортостатического теста	38
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛГИЯ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ	42
2.1 Объем исследований	42
2.2 Циклограмма исследований и условия проведения экспериментов	43
2.2.1 «Сухая» иммерсия и антиортостатическая гипокинезия	44
2.2.2 Серия вращений на центрифуге короткого радиуса.....	45
2.2.3 Ортостатический тест до и после 5-суточной «сухой» иммерсии	47
2.3 Оценка изменения микрогемодинамики кожи методом лазерной доплеровской	47
флоуметрии.....	47
2.3.1 Портативные лазерные анализаторы	49
2.3.2 Условия для проведения исследований методом ЛДФ.....	51
2.3.3 Применение функциональных проб.....	51
2.4 Определяемые параметры и методика обработки данных.....	54
2.5 Статистическая обработка данных	58
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ	59
3.1 Исследования кожного кровотока в условиях «сухой» иммерсии	59

3.1.1 7-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-мужчин.....	59
3.1.2 3-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-женщин	64
3.1.3 5-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-женщин	67
3.2 Исследования кожного кровотока в условиях антиортостатической гипокинезии ...	72
3.3 Исследования кожного кровотока в условиях действия перегрузок при вращении на центрифуге короткого радиуса	78
3.4 Характеристика функционального состояния микроциркуляторного русла кожи при ортостатическом воздействии до и после 5-суточной «сухой» иммерсии у обследуемых-женщин	83
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ	90
4.1 Реакция микрогемодинамики кожи на условия «сухой» иммерсии	90
4.2 Реакция микрогемодинамики кожи на условия антиортостатической гипокинезии	92
4.3 Реакция микрогемодинамики кожи на действие перегрузок	93
4.4 Реакция микрогемодинамики кожи на ортостатическое воздействие	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	98
ВЫВОДЫ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	101
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	102

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Начиная с первых космических полетов, внимание исследователей было приковано к реакции организма на факторы космического полета, в том числе, на условия невесомости. Несомненно, важным объектом исследования являлась сердечно-сосудистая система (ССС). На сегодняшний день существует достаточно ясное представление о центральной гемодинамике (Носков, 2011; Gerber et al., 2018) и состоянии крупных периферических сосудов (Fortrat et al., 2017) в условиях космического полета. В первую очередь, происходит перераспределение жидкости в краниальном направлении вследствие снятия гидростатического давления крови. Можно было бы ожидать, что интенсификация гемодинамических процессов (усиление притока крови и увеличение объёма кровенаполнения сосудистых регионов верхней части тела) будет приводить к улучшению и усилению кровотока. Однако наблюдаемая картина в полете демонстрирует иную динамику.

Процессы перераспределения крови и увеличение кровенаполнения приводят к формированию венозного стаза. Данное явление сопровождается нарушением тонкой координации механизмов микроциркуляции. В результате значительная часть кровотока осуществляется посредством артериовенозных шунтов, при этом, объём крови, поступающей в капиллярное русло, существенно снижается. Уменьшение объёма капиллярного кровотока закономерно приводит к дестабилизации процессов оксигенации тканей, что выражается в ухудшении снабжения тканей кислородом на локальном уровне. Также в условиях невесомости регистрируется феномен умеренной отёчности поверхностных тканей организма. Данные изменения свидетельствуют о комплексной модификации гемодинамических процессов, включающих не только нарушение микроциркуляции в сосудистом русле, но и интенсификацию трансудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. Эти изменения преимущественно локализуются в поверхностных структурах дермы, а также в слизистых оболочках краниофациальной области и верхней половины туловища.

Кроме того, все еще сохраняет свою актуальность вопрос снижения ортостатической устойчивости космонавтов при воздействии невесомости, что, в том числе, является следствием детренированности СССР. Этот феномен наблюдается после завершения космических полетов и характеризуется тем, что организм не способен поддерживать артериальное давление при вертикализации (Григорьев, 2008; Котовская и др. 2016; Convertino, 2005). Следующий этап развития пилотируемой космонавтики представляет подготовку к лунным миссиям, которые включают в себя высадку на поверхность Луны, в том числе, и осуществление работ на ней. В подобных обстоятельствах снижение ортостатической устойчивости может оказывать критическое

воздействие на состояние космонавта, препятствуя выполнению поставленных задач или нанося вред здоровью. Тем не менее, на сегодняшний день нет однозначного объяснения механизмов развития этого явления. Вследствие чего сохраняется потребность в разработке и новых средств профилактики (Котовская и др., 2013). В перспективе межпланетных полетов для профилактики негативных эффектов невесомости (таких, как снятие гидростатического давления крови, перераспределение жидкости в организме в краниальном направлении и разгрузка гравирецепторов) потенциальным средством предупреждения описанных явлений выступает центрифуга короткого радиуса (Орлов и Колотева, 2017). Вместе с тем, остается открытым вопрос свидетельствуют ли изменения со стороны сосудистой системы в космическом полете о развитии сосудистых заболеваний или это признаки адаптации организма (Garrett-Bakelman et al., 2019; Hughson, 2016). Недавние исследования показали, что в космическом полете выявили наличие венозного застоя, изменение эндотелиальной функции и реологии крови (Limper, 2021).

Перспектива длительных космических полетов, в том числе, к другим небесным телам, открывает новые задачи для исследователей, включающие в себя изучение на более глубоком уровне регуляцию и адаптацию различных систем организма.

В связи с вышеописанным, до сих пор существует необходимость в более глубоком понимании механизмов влияния невесомости на ССС. Несомненно, достаточно важным звеном этой системы является микроциркуляторное русло (МЦР), которое включает в себя кровеносные сосуды диаметром менее 100-150 мкм. Являясь как бы «конечным звеном» ССС, оно одним из первых реагирует на изменения, происходящие в окружающей среде (Pizzorni et al, 2016).

С развитием современных методов исследования МЦР, в том числе и метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), появилась возможность более детально и мультизонально изучить это звено ССС (Бархатов, 2014). Среди основных объектов неинвазивного исследования МЦР наиболее удобным и доступным является кожа, позволяющая проводить широкий спектр функциональных тестов (Silva et. al., 2017). Применение метода ЛДФ позволяет провести оценку изменения кровотока на уровне МЦР, а также оценку регуляторных механизмов формирования микрососудистого тонуса в динамике (Вчерашний и др., 2014).

Следует отметить, что исследования микроциркуляции кожи также позволят получить более глубокую картину о работе терморегуляторных механизмах в условиях невесомости. Поскольку адекватная реакция кожного кровотока на температурные изменения является важной частью для осуществления нормальной терморегуляции организма (Rowell, 1983; Charkoudian, 2003).

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что концепция о системе кровообращения как индикаторе адаптационных реакций организма существует достаточно давно (Парин и др., 1967), исследований в области космической медицины, посвященных изучению ССС на микроуровне, существует не так много (Lloret и др., 2019; Vimprong-Buta и др., 2020; Дунаев и др., 2024). Тем не менее, такие исследования вызывают интерес, поскольку многие системные нарушения начинаются с уровня периферической гемодинамики и МЦР.

В клинической практике было показано, что микроциркуляторные изменения сосудистой системы являются маркерами многих нарушений, приводящих к заболеваниям со стороны ССС (Guttermani др., 2016). Было показано, что различные отклонения в МЦР могут отражать развитие сахарного диабета II типа, системного склероза, синдрома Рейно (Garland and Dora, 2016; Стаценко и др., 2015; Ruaro и др., 2015; Jonasson et al., 2017; Жарких и др., 2024). Отслеживание подобных изменений может найти применение и в дальних космических полетах.

Исследование параметров микроциркуляции кожи представляет собой доступный, простой и высокоинформативный метод оценки состояния организма. Кожные покровы выступают интегральным индикатором гомеостаза организма, отражая изменения метаболизма внутренних органов, особенно в аспекте гемодинамических показателей.

Таким образом, анализ характеристик микроциркуляции кожи даст возможность получить комплексную оценку функционального состояния организма, позволит оценивать сдвиги, происходящие в ССС, ее регуляцию и адаптационные возможности к новым условиям всесторонне, не только на макро-, но и на микроуровне. Учитывая вышеперечисленные факты, получение новых научных данных о реакции МЦР на моделируемые факторы космического полета, в перспективе позволит выявить функциональные изменения ССС на микроуровне, что несомненно является важным для дальних космических полетов.

Цель работы состояла в изучении регионарных особенностей функционального состояния микрососудистого русла кожи у здорового человека при моделировании факторов космического полета.

Задачи:

1. Изучить особенности регионарной кожной микрогемодинамики у здоровых обследуемых (мужчин и женщин) в условиях «сухой» иммерсии.

2. Выявить половые различия в реакции микрососудистого русла кожи при моделировании опорной разгрузки в условиях «сухой» иммерсии.
3. Изучить особенности регионарной кожной микрогемодинамики у здоровых мужчин при моделировании перераспределения крови в краниальном направлении в условиях антиортостатической гипокинезии.
4. Исследовать характер реакции микроциркуляции кожи у здорового человека при проведении функциональных проб в экспериментах, моделирующих влияние факторов космического полета.
5. Изучить реакцию кожного кровотока в области кожи лба и нижних конечностей у здоровых обследуемых на воздействие перегрузок при вращениях на центрифуге короткого радиуса.
6. Оценить изменения микрогемодинамики в коже лба и нижних конечностей при проведении пассивного ортостатического теста до и после «сухой» иммерсии.

Научная новизна исследования

В диссертационной работе впервые с использованием метода ЛДФ получены уникальные данные по микроциркуляции крови в кожных покровах у здоровых женщин в условиях «сухой» иммерсии (СИ). В ходе исследования выявлены ранее не описанные половые различия в динамике кожной перфузии по анатомическим регионам в условиях СИ. В частности, у женщин, в отличие от мужчин в аналогичных условиях, было зафиксировано статистически значимое увеличение базальной перфузии в коже нижних конечностей. При этом у всех обследуемых обоего пола воздействие СИ вызывало изменения миогенной регуляции тонуса микрососудов в коже ног и лба, что проявлялось в снижении базального тонуса гладкомышечных клеток артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Впервые в модельных экспериментах получены эмпирические данные об изменении регионарной микрогемодинамики кожи у здоровых испытуемых при одномоментной регистрации показателей кожного кровотока в регионах: голова, верхние и нижние конечности.. Выявлено, что условия антиортостатической гипокинезии (АНОГ) вызывают снижение базальной перфузии как в коже нижних конечностей, так и в коже лба, что сочетается с признаками увеличения базального тонуса гладкомышечных клеток микрососудов исследуемых регионов.

Впервые выявлен феномен снижения реактивности регуляторных тонус-формирующих механизмов на уровне МЦР в ответ на вазодилататорные и вазоконстрикторные стимулы при воздействии как АНОГ, так и СИ.

Кроме того, впервые продемонстрировано, что гравитационные воздействия (перегрузки до 2 G, пассивный ортостатический тест) инициируют однонаправленные изменения кожного микрокровотока в зонах лба и нижних конечностей. Эти изменения проявляются в изменении миогенной и нейрогенной регуляции и сопровождаются снижением перфузии.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные важны для более глубокого понимания механизмов адаптации ССС на уровне микрогемодинамики к моделируемым факторам космического полета. Результаты проведенных исследований выявили снижение тонуса микрососудов, признаки наличия венозного застоя и эндотелиальной дисфункции, что, в дальнейшем, может послужить основой для выявления нарушений со стороны ССС при длительных космических полетах, в том числе, межпланетных. Данные о влиянии перегрузок и ортостатического воздействия на регионарную микрогемодинамику кожи также в перспективе длительных космических полетов могут быть рассмотрены в комплексе критериев интегральной оценки ортостатической устойчивости. Оценка параметров кожной микроциркуляции может иметь существенное значение при проведении медицинского контроля и принятии решений в космическом полете, поскольку может помочь выявить ранние маркеры изменений, ассоциированных с воздействием условий невесомости.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях «сухой» иммерсии выявлены половые различия на условия экспериментального воздействия, выраженные в большей реактивности микрогемодинамики в коже у обследуемых женщин.
2. Условия как «сухой» иммерсии, так и антиортостатической гипокинезии сопровождаются однонаправленными реакциями микроциркуляторного русла кожи на вазоконстрикторные и вазодилататорные функциональные пробы, что косвенно указывает на изменение эндотелиальной функции.
3. Гравитационное воздействие по оси «голова-ноги», как в случае перегрузок до 2 G, так и при пассивном ортостатическом тесте вызывает однонаправленные реакции кожного микрокровотока в регионах кожи лба и нижних конечностей.

Степень достоверности результатов и апробация проведенных исследований

Выводы по результатам диссертационной работы основаны на статистически значимых результатах, полученных при использовании адекватных методов оценки функционального состояния МЦР при моделировании ряда факторов космического полета. Статистическая

значимость результатов экспериментов обусловлена достаточным количеством наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов анализа данных.

Интерпретация результатов проводилась на основе анализа данных мировой научной литературы по соответствующей тематике.

Основные результаты и положения диссертации были представлены и обсуждены на научных мероприятиях: XVII и XVIII Международных молодежных научных конференциях «Гагаринские чтения» (Москва, 2021, 2022), XIX, XX Конференциях молодых ученых, специалистов и студентов», посвящённых 60-летию первого полета человека в космос и 165-летию со дня рождения К.Э. Циолковского (Москва, 2021, 2022), XXI Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященной 60-летию Института медико-биологических проблем (Москва, 2023), XXII Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященной 300-летию Российской академии наук (Москва, 2024), XLVII и XLVIII Академических чтениях по космонавтике, посвященных памяти академика С.П. Королёва и других выдающихся отечественных ученых – пионеров освоения космического пространства «Королёвские чтения» (Москва, 2023, 2024), Четвертой международной научно-практической конференции «Экспериментальные и клинические аспекты микроциркуляции и функции эндотелия» (Смоленск, 2024).

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ и 9 тезисов докладов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 117 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 основных глав, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 65 рисунками и 9 таблицами. Список цитируемой литературы включает 173 источника, из них 62 на русском и 111 на иностранном языке.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

1.1 Микроциркуляторное русло как часть сердечно-сосудистой системы

Систему кровообращения в организме человека условно можно разделить на два уровня – центральное и периферическое кровообращение. Первый включает в себя сердце и крупные магистральные сосуды, в то время как ко второму относятся сосуды органов.

Периферическое кровообращение обеспечивает постоянный процесс движения крови в замкнутой кровеносной системе сердца и кровеносных сосудов. Оно выполняет важнейшие функции:

- транспортное направление потока крови ко всем тканям организма;
- регуляцию кровоснабжения в соответствии с потребностями ткани-эффектора;
- транспорт кислорода, питательных веществ и продуктов метаболизма.

МЦР, считается «конечным» звеном ССС (Крупаткин, 2013). Основная функция микроциркуляции заключается в участии в обменных процессах. Также известно (Tuma et al., 2011), что МЦР участвует в терморегуляции.

Ведущая роль в обменных процессах принадлежит двухсторонней диффузии, скорость которой через общую обменную поверхность составляет примерно 85000 л/сут (Шмидт и Тевс, 2007). Проницаемость капилляров зависит от соотношения молекул обменных веществ и пор. Если молекула слишком крупная для проникновения через капиллярную стенку, она может усваиваться путем пиноцитоза (захвата и поглощения клеткой).

Еще одним механизмом обменных процессов является фильтрация и реабсорбция. Считается, что в норме жидкость, фильтрующейся в артериальной части, и жидкость, реабсорбирующейся в венозной, находятся в динамическом равновесии (теория Стерлинга). В случае нарушения этого равновесия, объемы внутрисосудистой и межклеточной жидкости перераспределяются, что может оказать влияние на функционирование ССС. На интенсивность процессов фильтрации и реабсорбции оказывает влияние множество факторов. К ним относят: онкотическое давление (в плазме и тканевой жидкости), гидростатическое давление (в капиллярах и тканевой жидкости), коэффициент фильтрации, гуморальные.

1.1.1 Строение микроциркуляторного русла

МЦР — это система мельчайших сосудов, которые формируют связующее звено между конечной артерией и начальной веной (Fagrell and Intaglietta, 1997; Аминова, 2003) (рисунок 1). Характерная особенность данной сети — малый диаметр составляющих её сосудов, не превышающий 100 мкм (Johnson, 2008). Структура сосудистого русла подразделяется на два основных отдела — артериальный и венозный. Артериальный отдел объединяет несколько типов сосудов: амортизирующие, включающие в себя аорту и крупные артерии; резистивные, представленные мелкими артериями и артериолами; распределители капиллярного кровотока, которые включают в себя терминальные артериолы, содержащие гладкомышечные элементы, а также метартериолы (прекапилляры), оснащённые прекапиллярными сфинктерами. Еще один тип сосудов — обменные, в которые входят капилляры, а также частично посткапиллярные венолы, в том числе высокоэндотелиальные. Венозный отдел состоит из: аккумулирующих сосудов — венул и мелких вен, а также сосудов, обеспечивающих возврат крови к сердцу — крупных вен и полых вен.

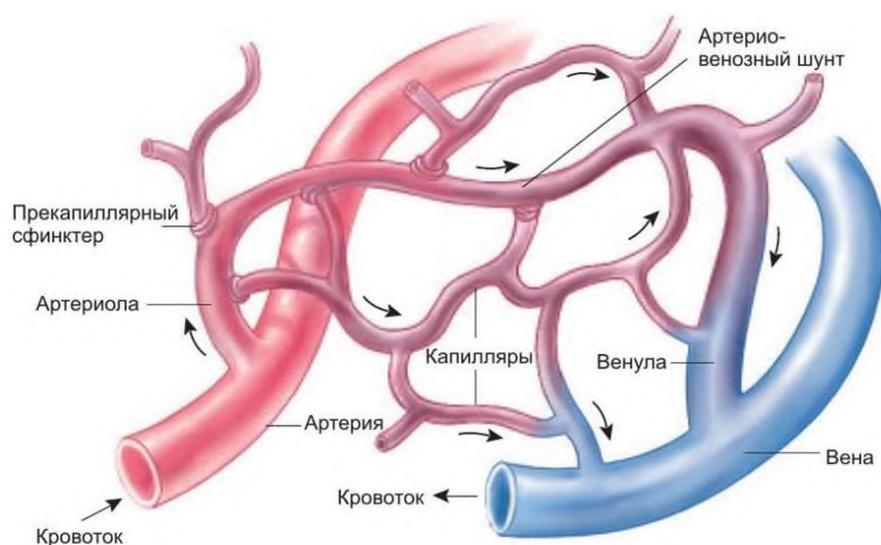


Рисунок 1 – Схема строения микроциркуляторного русла (Крупаткин, 2013)

Основную резистивную функцию в МЦР выполняют артериолы. Они состоят из гладкомышечных клеток, которые обеспечивают вазомоцию (сужение или расширение) сосуда, в результате чего изменяется их просвет. Это, в свою очередь, позволяет регулировать кровенаполнение и артериальное давление. Диаметр данных сосудов составляет 50-100 мкм.

Прекапилляры являются распределителями капиллярного кровотока. Подобно артериолам, в своей структуре содержат гладкомышечные клетки, что также позволяет им

сокращаться. Их диаметр составляет около 15 мкм. Являются промежуточным звеном между артериолами и капиллярами. Но основной особенностью данных сосудов является их высокая чувствительность к химическим (сосудосуживающим и сосудорасширяющим) веществам, что определяет их функционирование (Braverman, 1997).

В местах перехода прекапиллярных артериол и капилляров расположены прекапиллярные сфинктеры, которые также за счет гладкомышечных волокон могут сокращаться, что позволяет им регулировать кровоток в капиллярной сети. От степени их сокращения зависит, какая часть крови проходит через функционирующие капилляры. Как правило, данный вид сосудов открывается во время физических нагрузок.

Основными обменными сосудами являются капилляры. Именно благодаря им происходит обмен веществ между кровью и тканями. Это обусловлено структурой капилляра, который состоит из множества капиллярных пор, что позволяет проводить через них низкомолекулярные вещества и воду. В совокупности капилляры образуют капиллярную сеть пространственная ориентация и плотность которой зависят от конкретного органа (Чернух, 1984.). В целом, площадь поперечного сечения капилляра составляет 30 мкм², площадь поверхности – около 14 тыс. мкм² (Шмидт и Тевс, 2007). Однако, поскольку, как описано выше, в покое кровь циркулирует в 25-35% капилляров, общая площадь поперечного сечения капилляров составляет примерно 11000 см². Стенка таких сосудов сформирована двумя оболочками — эндотелиальной и адвентициальной, а между ними находится базальная мембрана. Важно отметить, что капилляры лишены сократительных элементов в своей структуре, что обуславливает их неспособность к сокращению. Вместе с тем они обладают ограниченной эластичностью, то есть могут подвергаться незначительному растяжению. Капилляры являются тонкостенными сосудами (толщина составляет 0,5 мкм), диаметр варьируется от 3-5 до 30-40 мкм. Для них характерен прерывистый кровоток, то есть периодически капилляры закрываются или открываются (Гайтон и Холл, 2008). Увеличение числа функционирующих капилляров, иными словами тех, которые перфузируются кровью, играет важную роль, так как в этом случае улучшается кровоснабжение тканей органа за счет уменьшения диффузного расстояния между клетками и капиллярами.

Посткапиллярные вены представляют собой начальное звено венозной системы. Имеют диаметр 15-30 мкм, образуются путем слияния двух капилляров. В данном типе сосудов возрастает число перicyтов, которые в совокупности с базальной мембраной образуют адвентициальную оболочку. В стенках посткапиллярных венул отсутствуют гладкомышечные стенки, но при этом они обладают хорошей растяжимостью и высокой проницаемостью. Благодаря своим особенностям имеют выраженные емкостные свойства, а также резистивные функции. Впадают в вены.

Венулы относятся к системе отводящих сосудов, их диаметр составляет от 25 до 50 мкм. Стенка выстлана соединительными клетками и волокнами, появляются рассеянные мышечные клетки. Схожи с артериолами и имеют вид разветвленного дерева. В венулах имеются мышечные сфинктеры и клапаны, благодаря чему они могут осуществлять регуляцию оттока крови (Popel and Johnson, 2005).

Артериоловеноулярные анастомозы (АВА) – сосуды, благодаря работе которых кровь может попадать из артериол в венулы, минуя капилляры (Flavahan, 2015). Имеют диаметр от 25-30 мкм, стенка сосуда состоит из сократительных клеток, а также богато снабжена нервными окончаниями и рецепторами. Благодаря этой особенности АВА принимают активное участие в перераспределении крови, регуляции сосудистого давления, играют значимую роль в терморегуляции.

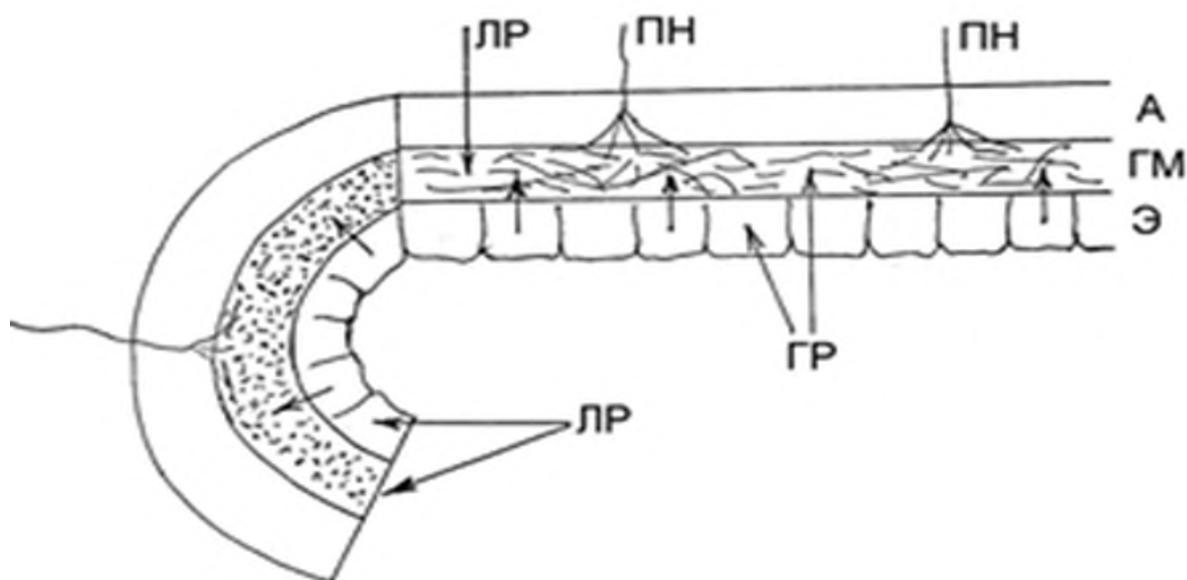
1.1.2 Регуляция микроциркуляторного русла

Важной составляющей является регуляция сосудистого тонуса – длительно поддерживаемое возбуждение гладкомышечных клеток. Функционирование сосудистого русла определяется комплексом взаимосвязанных факторов, среди которых ключевыми выступают: трансмуральное внутрисосудистое давление, упруго-эластические характеристики компонентов сосудистой стенки, степень сокращения гладкомышечных элементов сосудов.

Регуляция микроциркуляторного русла представляет собой один из наиболее сложных разделов физиологии сосудистой системы. Механизм контроля микрокровотока реализуется двумя основными путями: непосредственным изменением просвета микрососудов, а также опосредованным воздействием через регуляцию тонуса более крупных сосудов. Особенности регуляторных механизмов варьируют в зависимости от типа сосудов:

- Нейросинаптическая регуляция (обеспечивает быструю адаптивную реакцию) наиболее выражена в: артериях; артериолах; анастомозах. Менее значима для метартериол и мелких вен.
- Гуморальная регуляция (местная и гормональная), включая нейрогенные безсинаптические механизмы, доминирует в прекапиллярных сфинктерах; капиллярах; венулах.

На рисунке 2 схематически представлены ключевые факторы регуляции сосудистого тонуса с обозначением.



На рисунке: ЛР - факторы локальной регуляции; ГР - гуморальной регуляции; ПН - периваскулярные нервные волокна; А - адвентициальная наружная оболочка сосудистой стенки; ГМ - гладкомышечные клетки средней оболочки; Э - эндотелиальные клетки внутренней оболочки

Рисунок 2 – Факторы регуляции сосудистого тонуса (Крупаткин, 2013)

Общий объём кровотока в микроциркуляторном русле тканевых регионов преимущественно контролируется посредством нервной синаптической регуляции.

В регуляции гемодинамики МЦР участвуют три локальных механизма, действующих автономно от центральных рефлексов (Зайчик и Чурилов, 2001). Их можно классифицировать следующим образом:

- Гистометаболический механизм — основан на влиянии локальных метаболических факторов на гладкомышечные клетки и эндотелиоциты.
- Кислородозависимый механизм — обеспечивает расслабление гладкомышечных клеток в условиях гипоксии без участия метаболических вазодилататоров. Такой эффект наблюдается, например, при физических нагрузках, когда потребление кислорода возрастает, создавая относительный дефицит.
- Гистомеханический механизм активируется вследствие изменения трансмурального давления, приводящего к растяжению гладкомышечных клеток и запуску миогенной реакции.

Все эти механизмы объединяют химические и биофизические компоненты, обеспечивающие тонкую настройку локального кровотока.

Гормональная регуляция основана на циркуляции в крови физиологически активных веществ. В первую очередь на параметры системной гемодинамики влияют следующие

гормональные факторы: катехоламины, ангиотензины, вазопрессин (антидиуретический гормон).

Вегетативная иннервация сосудистого русла включает сложную сеть нервных волокон. В частности, сосуды кожи снабжены постганглионарными симпатическими волокнами двух типов: адренергическими и холинергическими. Согласно данным (Крупаткин, 2003) последние имеют клиническое значение преимущественно в неакральных зонах конечностей и на туловище. Вегетативные нервные волокна в организме человека распределены повсеместно: они присутствуют как в соматических структурах, так и в области висцеральных органов и сосудистой системы. Такое широкое распространение позволяет обеспечивать поддержание динамического равновесия внутренней среды, регуляцию поведенческих реакций, а также адаптацию физиологических функций к меняющимся условиям внешней среды.

В МЦР ключевое значение имеет координация работы всего сосудистого русла, снабжающего функциональные единицы органа, а не контроль отдельных капилляров. Причина в том, что иннервация по синаптическому типу обладает узкой направленностью: она нацелена на конкретные функциональные элементы и не способна эффективно обеспечивать системную регуляцию кровотока.

1.1.3 Микроциркуляторное русло кожи и его регуляция

Кожа является самым большим органом организма человека. Состоит из эпидермиса, дермы и подкожно-жировой клетчатки, так называемой гиподермы.

Эпидермис представляет из себя слоистую структуру, состоящую из пяти или шести слоев: базального слоя, остистого слоя, гранулезного слоя, прозрачного слоя и рогового слоя, от внутреннего к внешнему. Является плотным и не содержит сосудов. Основная функция заключается в защите органов. Дерма – непосредственно кожа – является соединительной тканью, состоящей из сосочкового и сетчатого слоев.

Согласно представлениям (Braverman, 2000; Johnson et al., 2014), кожная микроциркуляция организована в двух сплетениях, которые располагаются параллельно поверхности кожи (рисунок 3). Верхнее сплетение состоит из артериол и венул с капиллярными петлями, расположенными перпендикулярно поверхности кожи (Yen and Braverman, 1976). Само верхнее сплетение расположено в сосочковом слое дермы и вносит большой вклад в питание кожи. Нижнее сплетение расположено на границе дермы и гиподермы и состоит из артерий и вен, отходящих от подлежащей мышечной и жировой ткани и перфорирующих фасцию с образованием восходящих артериол и нисходящих венул, соединенных с поверхностным сплетением (Czacowski and Roustit, 2020).

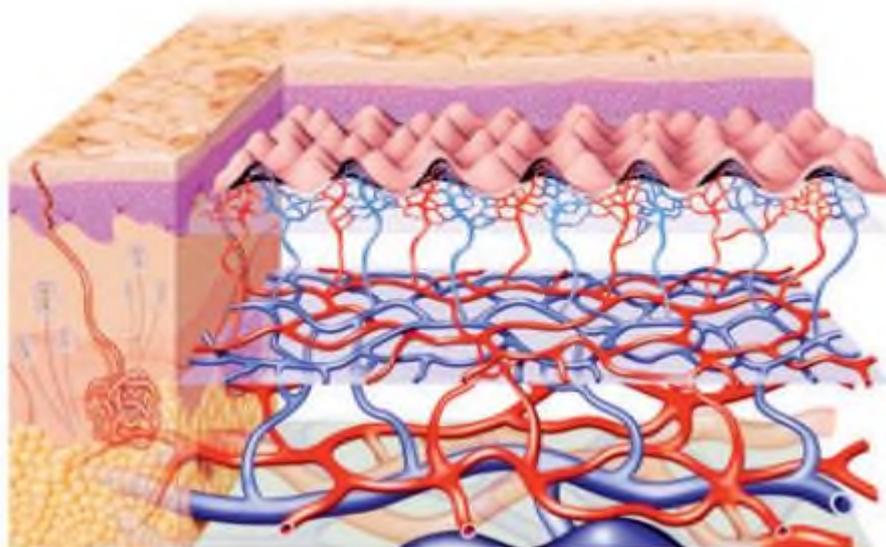


Рисунок 3 – Строение микроциркуляторного русла кожи (Johnson et al., 2014.)

В коже находятся артериальные (глубокое и поверхностное) и венозные (глубокое и два поверхностных) сплетения. Артериальная сеть кожи берёт начало от сосудов, расположенных в фасциальных пространствах скелетных мышц и подкожной жировой клетчатке. От мелких артерий отходят артериолы, чей просвет постепенно сужается по мере приближения к периферии. В зависимости от диаметра выделяют три типа артериол: крупные — с поперечником (50–100 мкм); мелкие — до 20–30 мкм; терминальные — в диапазоне 15–20 мкм. Данный тип сосудов характеризуется практически полным отсутствием эластических элементов в стенке и наличием прерывистого слоя гладкомышечных клеток.

В отдельных участках сосудистой стенки обнаруживаются лишь базальная мембрана и эндотелиальный слой. Такие зоны обеспечивают возможность гемато-тканевого обмена.

Хотя в целом строение кожи однородно, были найдены анатомические различия между областями с грубой (стопы, ладони) и тонкой кожей. Первая, то есть толстая кожа, характеризуется отсутствием волосяного покрова, что зарубежные авторы называют термином *glabrous* (Hodges et al., 2019). Известно, что толстая кожа содержит много АВА, которые располагаются в сосочковом сплетении и принимают активное участие в терморегуляции. В литературе упоминаются (Sangiorgi et al., 2004) АВА клубочковой формы и прямого соединения. Первый вид образует сеть, второй – состоит из трех отделов: артериальной части с гладкой мышечной стенкой и узким просветом, промежуточной части с толстой стенкой и плотной иннервацией и венозной части с тонкой стенкой и воронкообразным просветом. Анастомозы были обнаружены на внутренних поверхностях кистей и стоп, в ногтевых ложах (наибольшее количество, порядка 500 на см²), а также в коже наружного уха, но отсутствуют в области кожи голени и предплечий.

Кожа является терморегуляторным органом: от кожных температурных рецепторов поступает информация об изменениях температуры в центральный терморептор, роль которого выполняет медиальная преоптическая область гипоталамуса (Пономарева, 2018). Например, при нагреве, АВА способны резко увеличивать кожный кровоток, в результате чего отводится избыточное тепло и, как следствие, снижается температура тела. При охлаждении организма, суживаются артериальные и венозные сосуды кожи, в результате чего кровоток распределяется в глубокие вены, тем самым сохраняя тепло.

Кожный кровоток сильно варьируется в зависимости от внутренних факторов и факторов окружающей среды. Считается, что его значения могут изменяться от фактически нулевого уровня (при гипотермии) до 6-8 л/мин (при гипертермии) (Charkoudian, 2010). Регуляция кожного кровотока сложна и находится под влиянием как симпатической, так и чувствительной нервной регуляции с взаимодействием эндотелиальной, миогенной и метаболической регуляции.

Для многих биологических систем свойственны колебательные процессы, поскольку это позволяет подстроиться под изменения окружающей среды. Сердце, являясь автономным осциллятором колебаний, участвует, в том числе, в модуляции частоты сердечного ритма (ЧСС). Колебания, которые происходят на более низких частотах (ниже 0,5 Гц) называют вариабельностью. В микрокровотоке наблюдаются схожие процессы, которые считали ошибкой измерения. Однако ряду авторов (Akselrod et al., 1981; Colantuoni et al., 1984; Akselrod et al., 1985) удалось количественно измерить вариабельность и доказать, что она содержит информацию о регуляторных механизмах. Полагают, что колебания, находящиеся на частоте меньше 0,15 Гц, связаны с микрососудистым тонусом. Исследователями (Nilsson et al., 2003) были выявлены колебания на частоте от 0,01 до 0,3 Гц, которые связывали с активными механизмами регуляции сосудистого тонуса. При этом проявление этих колебаний было также подтверждено *in vitro*, что свидетельствует о том, что данные вазомоции характерны именно для сосудистой стенки (Aalkjer et al., 2011).

На сегодняшний день, в диапазоне низких частот (от 0,005 до 1,6 Гц) выделяют (Kvernmo et al., 1999; Kvandal et al., 2006; Крупаткин, 2013) пять типов колебаний, отвечающих за регуляцию сосудистого тонуса. Регуляция микрососудов происходит под контролем факторов, имеющих разную природу – активную и пассивную. Активные механизмы регуляции проявляются колебаниями кровотока в определенных частотных диапазонах. К ним относят: эндотелиальные, нейрогенные и миогенные. Кроме этого, существуют колебания, которые формируются вне МЦР – пульсовые и веноулярные.

На состояние сосудистой стенки воздействуют два типа факторов — активные и пассивные. Первые реализуют своё влияние через мышечный компонент стенки, тогда как

пассивные воздействуют непосредственно на её структуру за счёт колебаний кровотока. Среди активных факторов выделяют такие типы регуляции, как нейрогенная — направлена на артериолы и артериоло-венулярные анастомозы; миогенная — локализована преимущественно на прекапиллярах и сфинктерах; эндотелиальная — затрагивает преимущественно прекапиллярное звено (артерии, артериолы, прекапилляры) (Mayer et al., 2003).

Миогенные и нейрогенные колебания распространяются в капиллярное русло посредством прекапилляров.

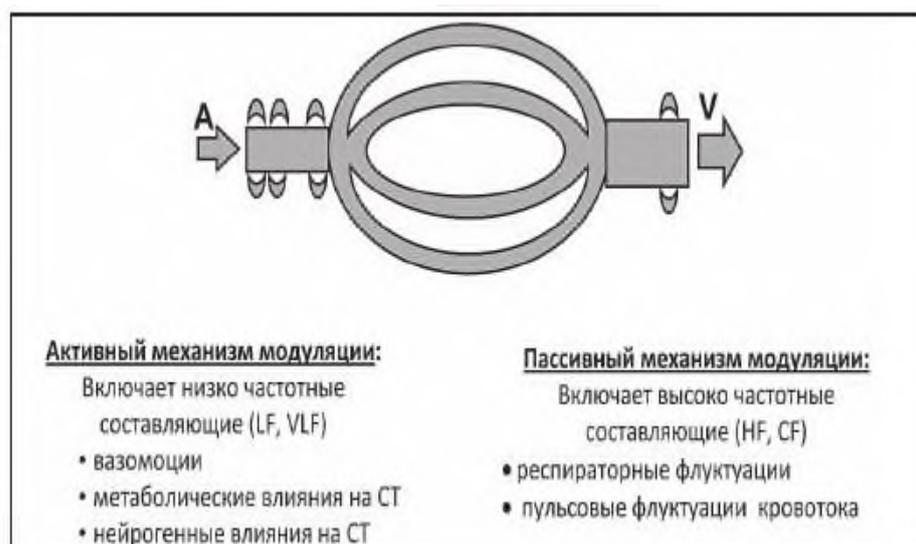


Рисунок 4 – Механизмы регуляции микрососудистого тонуса в коже (Крупаткин, 2013)

Самыми низкочастотными осцилляциями являются эндотелиальные. Они подразделяются на два подвида: NO-зависимые, расположенные в диапазоне 0,0095-0,021 Гц (Bernjak and Stefanovska, 2007), и NO-независимые, расположенные в диапазоне от 0,05 до 0,021 Гц (Kvernmo et al., 1999; Kvandal et al., 2006; Крупаткин, 2013). Первые связаны с выработкой оксида азота (II). В своей работе Kvernmo и др. локально вводили специфические агенты (ацетилхолин и нитропруссид натрия), которые вызывали вазодилатацию сосудов. Реактивность микрососудов оценивали с помощью ионофореза, который позволяет лекарственным средствам проникать через кожный барьер с помощью небольшого постоянного тока. В результате, авторами было показано, что опосредованная эндотелием вазодилатация проявляется в виде колебаний с частотой около 0,01 Гц. Согласно исследованиям, амплитуда эндотелиальных колебаний коррелирует с уровнем сатурации крови кислородом (Fedorovich, 2012). Кроме того, установлено, что процесс утилизации глюкозы тканями приводит к возрастанию амплитуды данного типа колебаний (Thorn et al., 2011). Диагностическая ценность эндотелиальных колебаний обусловлена их способностью отражать состояние эндотелиальной функции, в том числе, выявлять признаки её дисфункции.

Нейрогенные колебания кожного кровотока связывают с активностью симпатического отдела нервной системы (Landsverk et al., 2006). Частотный диапазон рассматриваемых колебаний составляет 0,021–0,052 Гц. Чувствительные нервные волокна кожи классифицируются по степени миелинизации и скорости проведения импульса: сильно миелинизированные, быстро проводящие (А α -волокна); умеренно миелинизированные (А β -волокна); тонко миелинизированные, промежуточной проводимости (А δ -волокна); немиелинизированные, медленно проводящие (С-волокна), составляющие 45 % кожных афферентных волокон. Кроме того, некоторые нейропептиды, а также непептидные посредники синтезируются локально, что свидетельствует о наличии сложных аутокринных и паракринных систем в коже. Кожные постганглионарные вегетативные нервы содержат нейротрансмиттеры, такие как норадреналин или ацетилхолин, а также нейропептиды или непептидные коферменты, такие как нейропептид Y, галанин, предсердный натрийуретический пептид, пептид, связанный с геном кальцитонина, вазоактивный кишечный полипептид, пептид гистидин-метионин и пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза. Анализ нейрогенных колебаний даёт возможность оценить осцилляторный компонент симпатической адренергической регуляции артериол и артериоло-венулярных анастомозов.

Миогенные колебания вызваны вазомоциями сосудов. В настоящее время выделяют два подвида осцилляций данного типа – более низкочастотные колебания, находящиеся в диапазоне от 0,047 до 0,069 Гц (Hodges and Del Pozzi, 2014), и более высокочастотный, находящийся в диапазоне от 0,07 до 0,145 Гц. Исследование этого типа колебаний позволяет определить характеристики колебательного компонента тонуса мышц прекапилляров, отвечающих за регуляцию притока крови в нутритивное русло.

Венулярные колебания относятся к пассивным, то есть формируются вне МЦР. Данный тип колебаний синхронизирован с дыханием, в микрососуды распространяется со стороны путей оттока крови, регистрируется в венах. Находятся в частотном диапазоне от 0,145 – 0,6 Гц (Hodges and Del Pozzi, 2014). Исследователи полагают, что важную роль в формировании дыхательных осцилляций на микроциркуляторном уровне влияет градиент перфузионного давления. Было выявлено (Федорович, 2010; Федорович и др., 2008), что его снижение приводит к увеличению значений амплитуд венулярных колебаний, а это, в свою очередь, может свидетельствовать о наличии застойных процессов на уровне венул. Связь рассматриваемых колебаний с венулярным звеном в процессе естественного дыхания определяет их диагностическое значение. Как было показано (Крупаткина, 2013), возрастание амплитуды дыхательных осцилляций может сигнализировать о двух явлениях: снижении микроциркуляторного давления или ухудшении венозного оттока.

Механизм пульсовых колебаний связан с распространением волны повышенного давления (пульсовой волны) по аорте и артериальному руслу. Источником этого процесса выступает выброс крови из левого желудочка в фазу систолы. Данные колебания лежат в частотном диапазоне 0,6–2 Гц (Bernjak et al., 2008). Экспериментальные данные показывают, что на величину амплитуды пульсовой волны влияют такие факторы, как возраст, пол, температура тела и тонус резистивных сосудов. В диагностическом плане увеличение амплитуды пульсовых колебаний указывает на усиление притока артериальной крови в МЦР.

1.2 Обзор существующих методов исследования микроциркуляторного русла кожи

Неинвазивное исследование МЦР всегда вызывало интерес. Поскольку нарушения, возникающие в микроциркуляторном кровотоке, могут являться факторами многих заболеваний. Например, таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия или синдром Рейно (вибрационная болезнь) (Бархатов, 2014). При этом на при многих заболеваниях нарушения на микроциркуляторном уровне возникают еще на ранних стадиях.

По описанным выше причинам, существует необходимость в неинвазивных методах диагностики МЦР. С этой точки зрения, очевидно, что одним из наиболее удобных органов для исследования микрогемодинамики является кожа. К тому же, ряд авторов (Rossi et al., 1997; Rossi et al., 2006) предполагает, что кожная микрогемодинамика может быть представлена в качестве обобщенной модели всей системы МЦР человека.

Пространственная структура микрососудистого русла является неоднородной, в связи с чем перфузия крови в МЦР может иметь высокую вариабельность с течением времени, что вызывает определенные трудности для физиологических измерений. Тем не менее, существует целый ряд неинвазивных методов, который позволяет исследовать данную область. Исторически в первых исследованиях кожного кровотока использовали такие методы, как колориметрия тела (Hardy and Soderstrom, 1938), оценивали скорость поглощения гелия кожей в нормальных условиях (Behnke and Willmon, 1940), также применяли фотоплетизмографию (Hertzman, 1948), некоторые исследователи использовали мониторинг температуры кожи (Grant and Holling, 1938). В более поздних исследованиях применяли венозную окклюзионную плетизмографию (Whitney, 1949). Однако, на сегодняшний день разработаны достаточно информативные и современные технологии для неинвазивного исследования МЦР. На сегодняшний день современные методы имеют несколько направлений – методы, основанные на изменении объема и физических характеристик ткани в зависимости от ее кровенаполнения,

методы, основанные на эффекте Доплера, а также методы, основанные на оптической визуализации (Власов и Власова, 2024).

1.2.1 Оптические методы

Капилляроскопия (КС) является неинвазивным методом, который позволяет оценивать микроциркуляцию (рисунок 5). Основоположником метода стал J.C. Kolhaus, применив в 1633 году простейший микроскоп для изучения ногтевого ложа. Известно, что самым распространённым объектом для исследования является ногтевое ложе III-IV пальца руки. Выбор данного региона обусловлен тем, что анатомически в этой области капилляры расположены параллельно поверхности кожи (Козлов, 2006) в то время как в других участках – перпендикулярно. В методе используется микроскоп, который позволяет изучить морфологию капиллярных петель, захватывая при этом ширину нескольких десятков петель. Несмотря на то, что метод достаточно простой, он может предоставить ценную клиническую информацию.

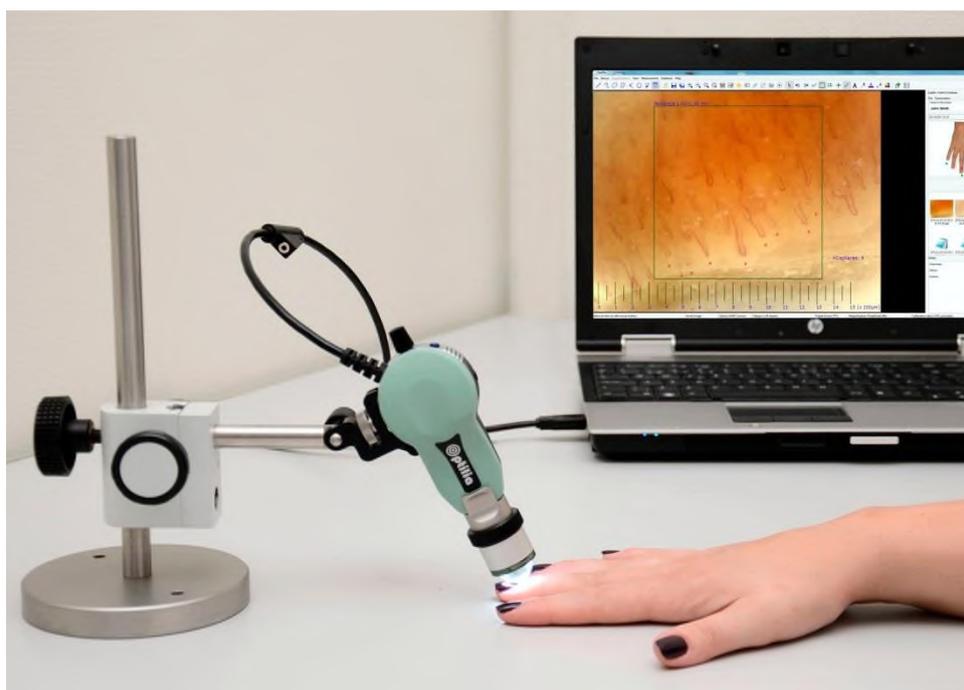


Рисунок 5 – Метод капилляроскопии ногтевого ложа (<https://korenovsk-rc.ru/foto/kapillyaroskopiya-nogtevogo-lozha-pri-sklerodermii.html>). Дата обращения: 24.09.2025)

Метод капилляроскопии может осуществляться на различных оптических приборах: как на обычном микроскопе, так и на капилляроскопе, предназначенном специально для проведения КС. Капилляроскоп состоит из микроскопа с выносимым источником света, обеспечивающее увеличение в 20-400х раз, устройства для захвата изображения и специального программного обеспечения. Данный метод позволяет оценить степень проницаемости кожи,

количество капиллярных петель, их размер, форму и расположение, наличие петехий, деформацию капилляров, скорость капиллярного кровотока. В научной практике в основном применяются такие виды КС, как флюоресцентная и видеокапилляроскопия (ВКС). ВКС по сравнению с обычной КС позволяет получить более четкое изображение ногтевого ложа. Также позволяет оценивать динамику МЦР.

Метод нашел широкое применение в клинической практике. Известно, что в норме картина ногтевого ложа одного и того же пальца существенно не изменяется во времени. Соответственно, наличие каких-либо существенных изменений в наблюдаемой картине может свидетельствовать о возникновении патологий в МЦР. К часто наблюдаемым изменениям относят: гигантские капилляры, мегакапилляры, расширенные петли, извилистые капилляры и области с уменьшенным количеством и неоднородным расположением микрососудов (Cutolo and Smith, 2011). КС и ВКС могут помочь в диагностике как ревматических заболеваний (например, воспалительный артрит или системная красная волчанка), так и заболеваний кожи (например, розацеа или псориаз) (Grassi and Angelis, 2007; Smith et al., 2023).

Например, в работе Lazar и др. (Lazar et al., 2023.) был проведен мета-анализ, который включал в себя 22 исследования, посвященных КС ногтевого ложа как одному из способов диагностики псориаза и псориатического артрита. Анализ показал, что у пациентов с псориазом достоверно снижается плотность капилляров по сравнению с группой здоровых людей.

К тому же, ВКС может применяться при диагностике ССС. Так, в работе Tibirica и др. (Tibirica et al., 2015) был проведен анализ в различии капиллярных сетей в ногтевом ложе между 30 пациентами с ранними проявлениями ишемической болезни сердца и 30 здоровыми добровольцами. Было показано, что у группы людей с заболеванием значительно снижена плотность капилляров, наблюдаются некоторые различия в морфологии.

Данный метод имеет ряд ограничений. Во-первых, важно отметить, что кровоток в дистальных фалангах пальцев зависит от множества факторов. Перед исследованием не рекомендуют делать косметические процедуры (маникюр и педикюр). Но основным ограничением для данного метода является чувствительность кровотока в конечностях к окружающей температуре, что выражается в вазоконстрикции сосудов. Кроме того, при использовании КС визуализируются только концевые капилляры, но при этом остается неизученным достаточно большая часть МЦР (Ковалева и Жмерецкий, 2020).

Изменение перфузии ткани часто приводит к изменению температуры. На этом принципе основана термография, в которой используются инфракрасная тепловизионная камера для определения температуры тканей тела человека (рисунок 6). Согласно закону Сэфана-Больцмана все объекты с температурой выше абсолютного нуля излучают энергию. Существует понятие излучательной способности материала – коэффициента, который

указывает: насколько хорошо объект излучает энергию. Было показано, что человеческая кожа ведет себя как черное тело, что делает кожу эффективным инфракрасным излучателем (Allen and Howell, 2014). Тепловизор чувствителен к изменению энергии в инфракрасной полосе излучения: при изменении температуры тела количество пропускаемой энергии в поле тепловизора также изменится.



Тепловизор для определения температуры поверхности исследуемого объекта

Термограмма - распределение температурных полей

Рисунок 6 – Метод термографии (<https://news.myseldon.com/ru/news/index/240016687>. Дата обращения: 24.09.2025)

Было показано (Sivanandam et al., 2012.), что температура кожи, измеренная у 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, ниже в области ладоней, большеберцовой кости и коленей, чем у 30 здоровых добровольцев. Кроме того, некоторые исследования показывают, что данный метод может применяться для диагностики диабетической нейропатии (Balbinot et al., 2012), а также в кардиохирургии для определения участков с нарушенной перфузией (John et al., 2016).

Устройства, работающие на принципе лазерной спекл-контрастной визуализации, позволяют отображать микрососудистое русло (рисунок 7): лазерное пятно возникает из интерференционной картины, создаваемой при рассеивании лазерного излучения от освещенной поверхности (Allen and Howell, 2014). Контраст пятна (спекла) зависит от отношения стандартного отклонения к средней интенсивности, которая для рассеяния от идеальной поверхности равняется 1, но на практике всегда меньше. Если на освещенной поверхности находятся движущиеся клетки (эритроциты), то со временем на выделенной поверхности пятна станут некоррелированными, и контраст изменится. Интегрирование контраста пятна по времени и площади позволяет оценить время корреляции спеклов, которое отражает скорость рассеивателей. В результате чего данный метод отражает неоднородную

структуру микрососудистого русла, с помощью него создают картографирование МЦР кожи на глубине около 300 мкм.

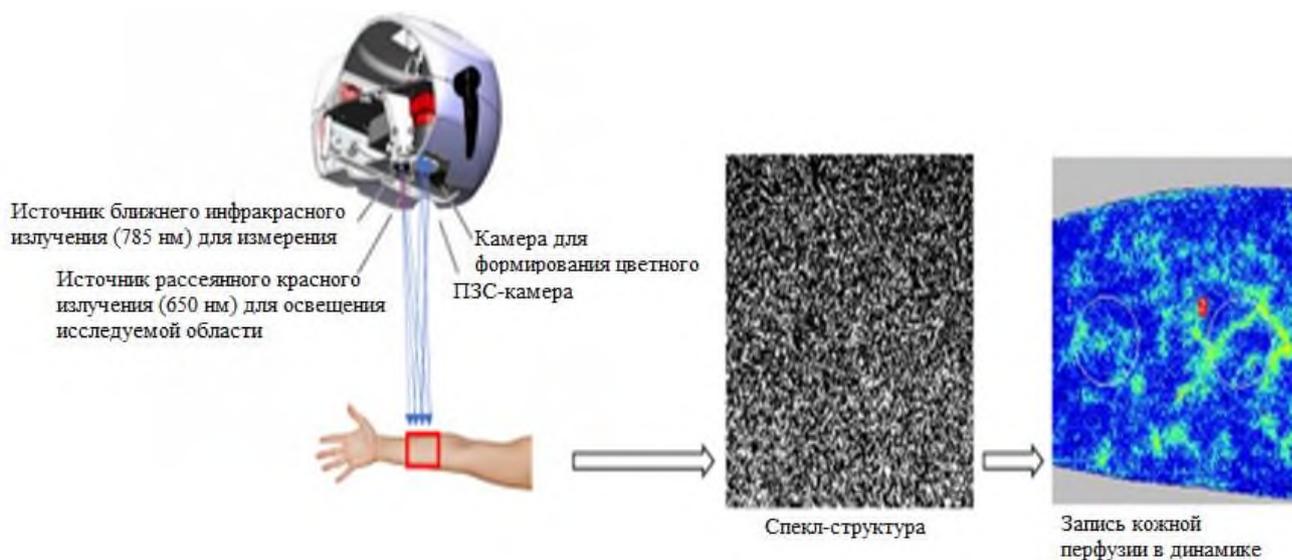


Рисунок 7 – Принцип работы LSCI (Lazaridis et al., 2022)

Поскольку данный метод позволяет визуализировать МЦР в достаточно высоком расширении, достаточно широко используется и в научных исследованиях, и в клинической практике. В клинической области есть исследования, показывающие, что метод применяли для мониторинга мозгового кровотока во время нейрохирургических операций (Parthasarathy et al., 2010), в ревматологии для определения системного склероза (Della Rossa et al., 2013; Cutolo et al., 2018). Но на сегодняшний день, наиболее распространенной областью применения данного метода является офтальмология (Heeman et al., 2019).

Основной проблемой метода лазерно-спекл контрастной визуализации, как и перечисленных выше, является вариабельность параметров, в связи с чем возникают затруднения в сравнении между разными людьми. К тому же, данному методу не хватает разрешения, чтобы более глубоко визуализировать морфологию МЦР, что тоже может вызывать некоторые затруднения (Deegan and Wang, 2019).

Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии изначально был разработан для визуализации микрососудов глаза. Основан на методе оптической когерентной томографии, который использует интерференцию когерентного света для получения объемных изображений сосудистого русла и поперечного сечения. по принципу действия метод схож с ультразвуковым исследованием, однако для получения диагностической информации вместо ультразвука используется свет. Низкокогерентный ближний инфракрасный свет направляется на целевую ткань, в данном случае на кожу, причем обратное рассеяние такого света

используется для генерации информации, основанной на оптических свойствах различных структур внутри кожи. Просто световой луч расщепляется и одновременно направляется как на кожу, так и на внутреннее эталонное зеркало. Когда оба источника объединяются, возникает явление, называемое интерференцией (Deegan and Wang, 2019).

В настоящее время, применяется и для визуализации микрососудистого русла кожи. Например, метод сверхвысококонтрастной оптической микроангиографии для визуализации микроциркуляции кожи в 3D и количественной оценки плотности микрососудистых сосудов применялся в работе Jia Qin, Jingying Jiang, et. al (Qin et al., 2011).

Преимуществом метода, несомненно, является его большое разрешение и достаточно хорошая способность визуализировать МЦР на уровне отдельных микрососудов. Однако, с этим свойством связан и основной недостаток. Он попросту может быть слишком «точечным» в тех случаях, когда возникает необходимость визуализировать общую картину, происходящую в МЦР, что в свою очередь, может затруднить идентификацию области исследования.

1.2.2 Плетизмография

Плетизмография - метод исследования кровенаполнения части тела, основанный на графической регистрации изменения ее объема или других сопутствующих явлений. В основном данный метод используется для оценки сосудистого тонуса.

Одним из самых распространенных методов плетизмографии является реография, основанная на регистрации колебаний импеданса (электрического сопротивления) переменному току высокой частоты. Преимуществом данного метода является то, что он позволяет оценить кровенаполняемость сосудов на большой исследуемой области, однако по точности и информативности уступает ультразвуковым способам оценки гемодинамики органов и тканей (Власов и Власова, 2024). Кроме того, с помощью данного метода нельзя оценить отдельно микрососуды, поскольку итоговое кровенаполнение сосудов, определяемое данным методом, включает информацию, полученную, в том числе, и с крупных сосудов.

Метод фотоплетизмографии, который представляет собой неинвазивную оптическую технологию, стал довольно популярным. Он позволяет исследовать изменения объема крови в микрососудах.

В основе метода лежит динамическое измерение интенсивности света, отражающегося от исследуемой ткани. Затем проводится математический анализ полученного сигнала. Для освещения ткани чаще всего используют свет в ближнем инфракрасном и красном диапазоне (635–770 нм).

Хотя природа изменений интенсивности света ещё не до конца изучена, основными факторами, влияющими на эти изменения, являются:

- смещение направления эритроцитов в разные фазы сердечного цикла;
- движение стенки сосуда;
- изменение объёма крови в тканях.

Эти факторы определяются взаимодействием сердечно-сосудистой, дыхательной и вегетативной нервной систем, а также зависят от интенсивности метаболических процессов в исследуемой ткани. На сегодняшний день развитие получила некоторая модификация данного метода – веб-фотоплетизмография, которая основана на измерении разности контрастности пикселей при анализе видеозаписи кожного покрова (Гаранин и др., 2023). Существуют работы (Yan et al., 2018; Luo et al., 2019; Гуров и др., 2019), в которых с помощью данного метода удалось оценить оценку сердечного ритма, артериального давления, а также скорость капиллярного кровотока.

1.2.3 Методы, основанные на эффекте Доплера

Впервые эффект, который на сегодняшний день определяют как изменение частоты колебаний, воспринимаемых наблюдателем при движении источника колебаний и наблюдателя относительно друг друга (Кологривов, 2012), Кристиан Андреас Доплер (1803 – 1853) представил в своем докладе «О цветах двойных звезд» 25 мая 1842 года. Однако большого научного интереса его выступление не вызвало: на слушании присутствовало всего пять человек.

Лишь в 1871 году Фогель напрямую смог подтвердить формулы, выведенные Доплером (Vogel, 1872). Однако, несмотря на то, что к концу XIX века возможность применения эффекта Доплера в отношении световых волн была подтверждена многими астрономическими наблюдениями, все еще оставалась необходимость подтвердить данный принцип в лабораторных условиях. Это смог осуществить Белопольский А.А. в 1900 году (Белопольский, 1954). Он в лабораторных условиях создал быстро движущийся источник света, используя зеркала, параллельно сближающиеся или удаляющиеся, от которых многократно отражалась световая волна. Источником света служило Солнце. С помощью гелиостата он направлял его лучи и фотографировал, получившиеся спектры, после чего фиксировалась разница между линейными спектрами.

В результате вышеописанного исследования, было установлено, что эмпирические спектральные сдвиги с допустимой погрешностью совпадают с теоретическими, полученными

по формулам Доплера. Таким образом, спустя почти 80 лет после своего открытия, принцип Доплера, наконец, был твердо принят всем научным сообществом.

Однако использование данного эффекта в исследовании кровотока получило развитие позже, когда в 70-х годах был предложен метод спектрального анализа доплеровского сигнала, что позволило дать качественную оценку, получаемым изменениям. А особенно мощный скачок развития случился в следующее десятилетие после того, как Rune Aaslid et al. впервые смогли провести исследование скорости кровотока у 50 добровольцев, результаты которого были опубликованы в 1992 году (Aaslid and Newell, 1992).

Метод ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) помогает визуализировать сосуды в режиме реального времени (рисунок 8). Основан на эффекте Доплера. Отражение ультразвуковых волн от движущихся форменных элементов крови при сканировании органов и тканей позволяет оценить скорость кровотока. После анализа полученных скоростей получаются двухмерные цветные изображения. Выделяют транскраниальное УЗДГ, под которым подразумевают сосуды головного мозга, а также УЗД верхних и нижних конечностей.



Рисунок 8 – Метод ультразвуковой доплерографии (<https://drvdovin.ru/flebolog/metody-diagnostiki/dopplerografiya-sosudov-shei-i-golovy-390>. Дата обращения: 24.09.2025)

Основным преимуществом данного метода является возможность диагностировать различные нарушения кровотока с предоставлением информации о месте нахождения этого нарушения. К тому же, к несомненным плюсам относятся анатомическая визуализация исследуемых сосудов и определение скорости кровотока в этих сосудах. Однако, у метода есть и свои недостатки, одним из которых является сложность интерпретации полученных результатов: анализ данных требует высокой квалификации врача. Кроме того, с помощью этого метода, в отличие от ранее перечисленных, нельзя осуществлять раннюю диагностику патологических изменений, происходящих в ССС, поскольку проведение УЗДГ – исследования возможно только в крупных и средних сосудах. Однако на сегодняшний день существует много исследований, посвященных изучению микроциркуляции методом ультразвуковой

доплерографии. Например, была осуществлена попытка определить элементный состав крови в области большого пальца руки (Скедина и др., 2008). В клинической практике оценивали влияние препаратов класса прямых антикоагулянтов на функциональное состояние МЦР (Домашенко и др., 2003).

Одним из распространенных и доступных методов исследования микрососудистого русла кожи является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ).

В основу этого метода положено применение зондирования ткани лазерным излучением (рисунок 9); для обработки отраженного излучения применяется выделение доплеровского сдвига частоты отраженного сигнала, который пропорционален скорости движения эритроцитов. Также в ходе исследования методом ЛДФ с помощью флоуметрии регистрируется изменение кровотока в МЦР. В нем применяется коротковолновое зондирующее лазерное излучение, благодаря чему можно получить отраженный сигнал наибольшей амплитуды из слоя толщиной около 1 мм. В таком слое могут содержаться: артериолы, терминальные артериолы, капилляры, посткапиллярные вены, вены и артериоло-венулярные анастомозы.

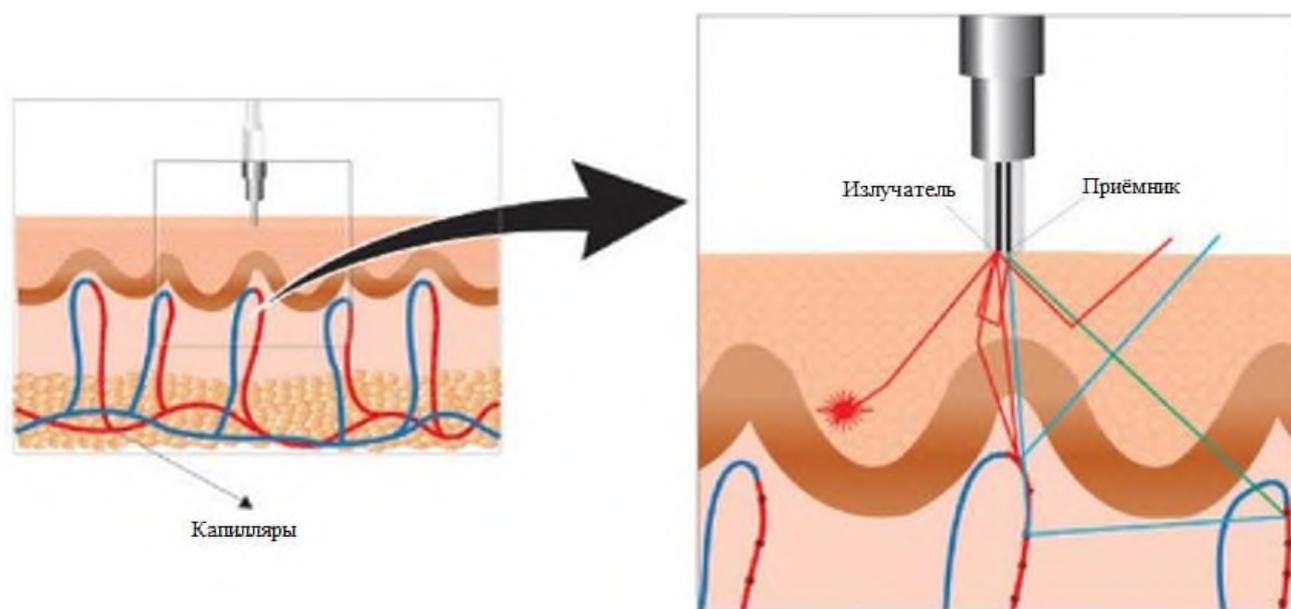


Рисунок 9 – Схема исследования ткани лазерным излучением в методе ЛДФ (Low et al., 2020)

Поскольку ЛДФ является достаточно удобным в применении, существует множество работ, в которых микроциркуляция исследуется данным методом.

В работе Hodges GJ, Del Pozzi AT (Hodges and Del Pozzi, 2014) с помощью метода ЛДФ оценивали региональные различия в кожных микрососудистых реакциях между предплечьем и голенью. Исследование проводилось на 18 здоровых людях. Артериальное давление регистрировали методом осциллографии. Параметры определяли как в термонеutralных

условиях (33°C), так и при гипертермии в исследуемой области (42°C). Результаты показали, что между предплечьем и голенью наблюдались значительные различия.

В статье (Ley et al., 2010) методом ЛДФ исследовали реактивность микрососудов при изменении температуры кончиков пальцев во время ишемии и гиперемии. Были изучены взаимосвязи между параметрами, характеризующими перфузию крови, и тепловой реакцией кончиков пальцев. Исследование проводилось на 12 здоровых добровольцах. Результаты показали, что температура пальцев, тепловой поток и перфузия демонстрируют различные скорости восстановления после ишемических стимулов и что дифференциальные реакции связаны с начальной температурой пальцев.

С методологической точки зрения представляет интерес исследование Yunus A Abdulhameed, Gemma Lancaster, et al (Abdulhameed et al., 2019). Его целью было оценить эффективность ЛДФ при измерении перфузии крови на темнопигментированной коже, т.е. с высокой концентрацией меланина. Динамика микрососудистого кровотока измерялась на правой и левой голени. Полученные авторами результаты показывают, что высокие концентрации меланина в коже не оказывают существенного влияния на способность ЛДФ контролировать динамику микрососудистого кровотока при использовании лазера с длиной волны 780 нм.

Однако при всех своих плюсах и широком использовании ЛДФ в различного рода исследованиях, данный метод не используется повсеместно в клинической практике. Вероятно, основная проблема тесно связана с главным плюсом данного метода - неинвазивностью и простотой оценки перфузии кожи. Однако кожа – это орган, отвечающий за терморегуляцию организма, а значит, показатель микроциркуляции определяется, в том числе, и температурными значениями. К тому же, кожная перфузия так же зависит от ряда других факторов. По этой причине возникает большая вариабельность данных в рамках исследований, проводимых на одном человеке, не говоря уже о выборке больших размеров. К тому же, из-за вариабельности данных, возникают затруднения с их воспроизводимостью (Рогаткин, 2012). Ко всему прочему, пока что нет достаточного количества статистических данных об изменении микроциркуляции, как у здоровых людей, так и у людей, имеющих патологические нарушения на уровне микрогемодинамики. Поэтому возникают затруднения при практическом применении метода. Так же, на сегодняшний день, остается открытым вопрос о точности измерений приборов. Поскольку приборы, основанные на методе ЛДФ, относятся к аппаратуре индикаторного типа (Рогаткин, 2010), невозможно проводить сравнение данных, полученных на разных модификациях приборов по причине того, что для них неизвестны погрешности.

Основным несомненным преимуществом метода ЛДФ является возможность оценки регуляторных механизмов МЦР, что не реализовано в вышеописанных методах. Применение

данного метода позволяет провести оценку изменения картины МЦР в динамике (Вчерашний и др., 2014).

1.3 Влияние различных факторов космического полета на микрогемодинамику кожи

Как известно, в условиях космического полета на организм человека действует множество различных факторов (рисунок 10). Влиянию невесомости на организм человека уделяют много внимания (Богомолов, 2001), поскольку под ее влиянием происходят изменения во многих физиологических системах (рисунок 11), в том числе в ССС (Котовская, 2010).

Благодаря множеству исследований, проводимых непосредственно при воздействии невесомости, на сегодняшний день имеется достаточно четкое представление, что происходит с ССС (в частности, с центральной гемодинамикой) в условиях космического полета. При воздействии невесомости происходит перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении. В условиях земной гравитации гидростатическое давление крови создает градиент, направление которого может отличаться на разных участках ССС. Например, в сосудах, находящихся ниже уровня сердце градиент давления является положительным, выше – отрицательным. При гравитационной разгрузке гидростатическое давление на сосуды нижней части тела снимается, в результате чего происходит перераспределение жидких средств, что Graveline (Graveline, 1962) полагал единственной причиной изменений, происходящих в организме человека.



Рисунок 10 – Факторы космического полета

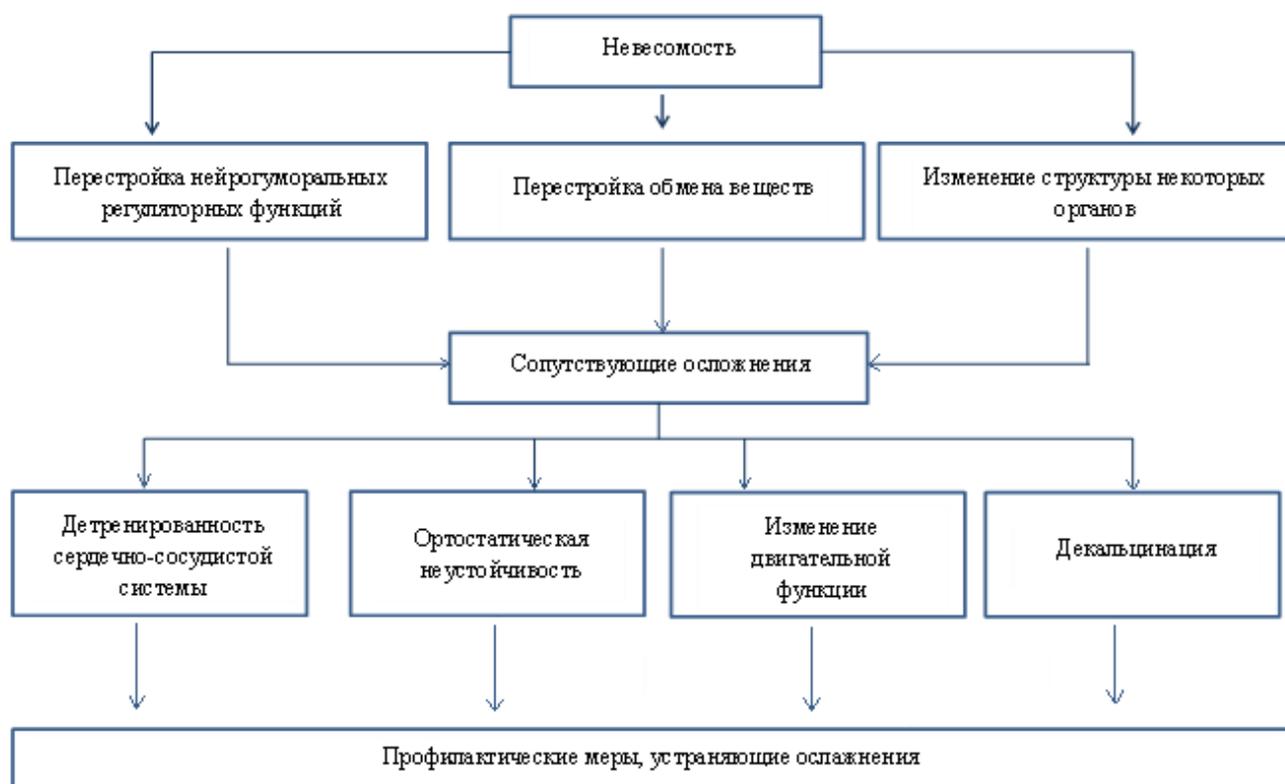


Рисунок 11 – Влияние невесомости на различные физиологические системы

В 60-х годах Henry и Gauer (Gauer and Henry, 1963) описали явления, развивающиеся в организме человека, происходящие из-за увеличения притока крови в сердце. В своих работах они описали, что при притоке крови в верхнюю часть тела происходит задержка в выделении андиуретического гормона, что, в свою очередь, приводит к повышению диуреза. В результате развития данного процесса происходит изменение водно-солевого обмена, которое отражается в снижении объема плазмы в организме, в возрастании гематокрита. Происходит уменьшение объема циркулирующей крови и ее сгущение. Однако перераспределение жидких сред вызывает изменения не только со стороны водно-солевого обмена, были обнаружены (Генин и др., 1969) изменения и в регуляции сердечного тонуса.

Наземные модельные эксперименты внесли значимый вклад в понимание сути процессов, происходящих с организмом в космическом полете. Очевидно, что по сей день существует потребность в моделировании факторов космического полета. Так как в условиях Земли невозможно воссоздать единовременно все отрицательные эффекты невесомости. Достаточно плотно, но всего лишь в течение несколько минут невесомость моделируется при полете самолетов-лабораторий по параболе Кеплера, в скоростном лифте или при баллистическом полете (Григорьев и др., 1998). Для воспроизведения более длительных эффектов используются такие модели, как АНОГ и СИ.

1.3.1 Исследования микроциркуляторного русла в условиях невесомости

Несмотря на достаточно хорошо изученные изменения, происходящее с ССС в невесомости, перспектива длительных космических полетов ставит все новые и более сложные задачи перед исследователями. Эти задачи включают в себя, в том числе, и исследования МЦР, которому раньше уделялось не так много внимания в космических исследованиях и в космической медицине, в целом. Тем не менее, глубокое исследование всей системы, начиная от исследования «конечного» звена – микроциркуляции, возможно, в перспективе даст возможность разработать новые средства профилактики или диагностики, которые будут необходимы при дальних космических полетах. Поскольку МЦР стали уделять гораздо больше внимания не так давно, на сегодняшний день существует не так много исследований, посвященных изучению этого звена ССС в условиях невесомости, включая космические полеты.

В 2016 году на китайской космической лаборатории «Тяньгун-2» проводили эксперимент «Cardiospace» для изучения параметров ССС. Кроме того, данный эксперимент включал в себя исследование кожной микроциркуляции методом ЛДФ. В результате проведенных исследований были обнаружены нарушения эндотелиальной функции сосудов на уровне кожной микроциркуляции (Lloret et al., 2019).

В 2020 году группой авторов (Vimpong-Buta et al., 2020) было проведено исследование микроциркуляции во время параболических полетов. В эксперименте приняло участие 12 здоровых добровольцев. В каждый полетный день исследование проводили на 3 участниках, оценку микроциркуляции осуществляли во время 10 парабол, 5 из которых обследуемые проводили в положении лежа, а пять – сидя. МЦР изучали с помощью портативного видеомикроскопа, работающего на методе визуализации в темном поле бокового потока. Освещение обеспечивается концентрически расположенными светодиодами, что позволяет избежать размытия изображения и повысить его контрастность. Это достаточно новый неинвазивный метод визуализации с высокой чувствительностью, позволяющей визуализировать исследуемую область в хорошем качестве (Treu et al., 2010). Измерения проводили в подъязычной области. Результаты исследования, показали, что микроциркуляция оставалась стабильной при нулевой гравитации как в положении лежа, так и в положении сидя. Авторы предположили, что это связано с тем, что организм человека в некоторой степени обладает компенсаторными механизмами для противодействия, которые направлены на сохранение стабильной перфузии органов для обеспечения обмена питательных веществ и газов. В таком случае, стабильность микрокровотока в подъязычной области можно объяснить

локальной регуляцией микрососудов, которая осуществляется через миогенную регуляцию и работу прекапиллярных сфинктеров.

В 2021 было проведено исследование МЦР в космическом полете российскими учеными (Дунаев и др., 2024). Исследование проводили в рамках космического эксперимента SFP-MCS «ЛАЗМА» по исследованию МЦР и флуоресценцией биотканей в условиях невесомости на борту МКС (модуль «Наука» российского сегмента (РС) МКС) во время посещения станции 2 космическими туристами и профессиональным космонавтом (ЭП-20, 8-20 декабря 2021г.). Исследованию микроциркуляции проводили с помощью портативных датчиков, основанных на методе ЛДФ, которые располагали в височной области и в области I пальца ноги. Результаты исследования показали, что кожная перфузия во время космического полета снижалась во всех исследуемых областях, при этом наиболее выраженные изменения наблюдались на 2 и 3 сутки полета. Кроме того, изменения в перфузии сопровождалось повышением сосудистого тонуса с наиболее выраженными изменениями в диапазоне частот, характерных для нейрогенных и эндотелиальных механизмов. Авторы предполагают, что функциональная перестройка регуляторных механизмов сосудистого тонуса направлена на поддержание тканевого гомеостаза в условиях невесомости.

1.3.2 Исследования микроциркуляторного русла в условиях антиортостатической гипокинезии

АНОГ с углом наклона от -6° до -15° (рисунок 12), как одну из моделей воспроизведения некоторых эффектов невесомости, начали применять с середины 60-х годов. Данная модель позволяет воспроизводить гиподинамию, перераспределение жидких сред в краниальном направлении, снятие опорной нагрузки с поверхности стоп. На сегодняшний день, одной из самых часто используемых моделей является АНОГ с углом наклона -6° (Cromwell et al., 2019).

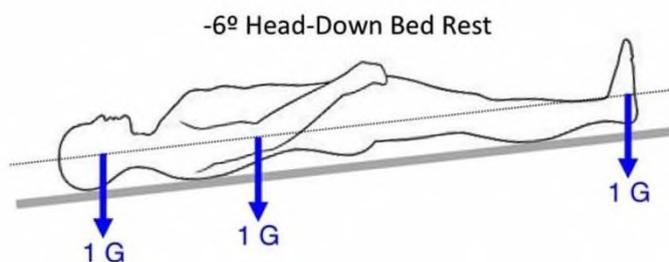


Рисунок 12 – АНОГ с углом наклона – 6° (Clément G.R, 2015)

Исследования ССС, в том числе МЦР, в условиях АНОГ до сих пор вызывают интерес. Briet и др. в 1993 (Breit, 1993.) проводили исследование по реакции микроциркуляции в области

кожи шеи и голени на перевод из вертикального положения в антиортостатическое. В исследовании использовали ступенчатый протокол наклона от -6° до -12° . Изучение кожного кровотока осуществляли с помощью ЛДФ. Данные, которые они получили, показали увеличение перфузии в области кожи голени от исходного уровня, при этом снижение в области кожи шеи. Авторы пришли к выводу, что реакция МЦР на изменения положения тела в первую очередь зависит от регуляции кровотока. В 1995 M.S. Stout и др. (Stout et al., 1995) показали с использованием метода ЛДФ, что при нахождении человека во время АНОГ с углом -6° в течение 24 часов, кожный кровоток возрастает в области щеки и ноги. Авторы эти изменения также связали с местной регуляцией кровотока и опосредованным влиянием барорефлекса. C.G. Crandall с соавт (Crandall et al., 2003) в своем исследовании во время 14-суточной АНОГ (-6°) подтвердили гипотезу о том, что при длительном нахождении вниз головой снижается кожная сосудорасширяющая способность в области предплечья. Также были получены данные (Wilson et al., 2003.), свидетельствующие о снижении величины кожной вазоконстрикции в области ног. В исследовании 2009 года (Couré et al., 2009.), проводимом во время 56-суточной АНОГ с углом наклона -6° , оценивали эндотелиальную функцию на 16 женщинах-добровольцев, 8 из которых входили в контрольную группу, а остальные участвовали в АНОГ. По результатам исследования было обнаружено, что длительное пребывание в условиях гиподинамии приводит к нарушению эндотелийзависимых функций на уровне микроциркуляции на фоне увеличения количества циркулирующих эндотелиальных клеток.

Российские ученые также проводили исследования микрогемодинамики и МЦР в условиях антиортостатической гиподинамии. В 2014 году М.А. Скедина и др. (Скедина, 2014) проводили исследование динамики кровотока в МЦР в области ногтевого валика большого пальца левой руки и в области ногтевого валика большого пальца левой ноги с помощью УЗДГ в рамках 3-х серий 21-часовой АНОГ с углом наклона тела -15° . Авторами было обнаружено снижение показателей кровотока как в верхних, так и нижних конечностях. Кроме того, было отмечено, что более значительное снижение наблюдали в нижних конечностях.

В 2017 году Руденко и др. (Руденко, 2017) проводили исследование МЦР методом видеокапилляроскопии в условиях 21-суточной АНОГ под углом -6° . Авторы обнаружили, что при АНОГ увеличивалась линейная скорость кровотока, а также наблюдалась вазоконстрикция на уровне артерий. Кроме того, была показана минимальная тенденция к увеличению периваскулярной зоны, что отражает проницаемость сосудистой стенки.

Однако в литературе можно обнаружить и противоречивые данные. В своем исследовании кожного и костного кровотоков в микрососудах с помощью фотоплетизмографии Howden соавт. (Howden, 2017) обнаружили, что при переводе человека вниз головой от -6° до $-$

30° микрокровоток в коже в области ноги остается практически неизменным. Напротив, Kurazumi и др. (Kurazumi, 2022) в своем исследовании показали, что при переводе в более крутые углы наклона (до -30°) наблюдается снижение кожного кровотока в области щек на фоне увеличения сосудистого сопротивления. Данное явление авторы связали с образованием застоя венозного возврата, возникшем из-за слишком крутого угла наклона.

1.3.3 Исследования микроциркуляторного русла в условиях «сухой» иммерсии

Одной из более широко распространенных наземных моделей моделирования некоторых эффектов невесомости является СИ. Она точно и быстро воспроизводит большинство физиологических эффектов кратковременных космических полетов, такие как: отсутствие опоры, механическая и осевая разгрузка, а также гиподинамия. Данная модель представляет собой иммерсионную ванну с водой, температура которой поддерживается на уровне 32-34,5° С. Сверху расположена водонепроницаемая пленка, которая значительно больше самой ванны. Обследуемого размещают на специальном подъемном механизме, находящимся под водонепроницаемой пленкой, в горизонтально положении на спине. После чего его погружают в ванну по шею (рисунок 13) и укутывают в пленку со всех сторон.

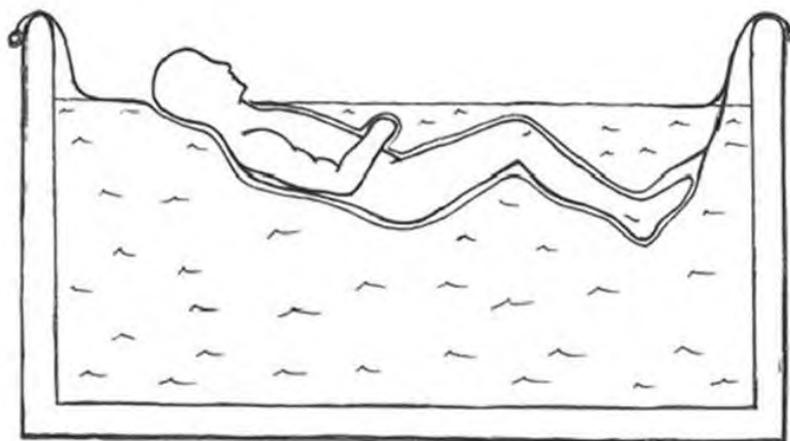


Рисунок 13 – Размещение обследуемого в СИ (Шульженко и Виль-Вильямс, 1976)

Поскольку ССС остро реагирует на эффекты невесомости, её изучению в условиях СИ посвящено много исследований, в том числе касающихся и МЦР. Так, Ларина И.М. и др. (Ларина и Кусто М-А., 2008) в условиях 7-суточной СИ оценивали функциональное состояние МЦР кожи с применением проб с ацетилхолином и нитропрссудом. Полученные данные показали, что пребывание в иммерсионной ванне в условиях гиподинамии приводит к эндотелиальной дисфункции и, как следствие, может вызвать апоптоз эндотелиоцитов. Также было обнаружено (Navasiolava et al., 2010), что пребывание в условиях 7-суточной СИ приводит к повышению вазоконстрикции сосудов кожи. Авторы предполагают, что это может быть

связано с нарушением эндотелиальной функции. В пользу предположения о том, что СИ вызывает нарушения микрососудистого русла, связанные со снижением эндотелиальной функцией выступают данные, полученные Navasiolava N. M и др. (Navasiolava and Custaud, 2011). Они обнаружили, что в условиях 7-суточной СИ снижается базальный кровоток и эндотелий-зависимая вазодилатация. Авторы отмечают, что впоследствии микроциркуляторная эндотелиальная дисфункция может способствовать декондиционированию ССС, а также развитию патологий, связанных с гиподинамией. Исследования МЦР в условиях 5-суточной СИ с помощью методов ВКС и ЛДФ (Суворов и др., 2017) выявили увеличение количества функционирующих капилляров и увеличение количества крови, протекающей через микрососуды кожи. В работе (Robin et al., 2023) оценивали биомаркеры эндотелиальной дисфункции и МЦР ногтевого ложа в условиях 5-суточной женской СИ. На 3 и 5 сутки СИ было обнаружено увеличение васкулоэндотелиального фактора роста, что может свидетельствовать о снижении эндотелиальной функции. Изменений в количестве функционирующих капилляров обнаружено не было.

1.3.4 Микроциркуляторное русло при действии перегрузок

Одним из важных факторов, действующих на организм человека во время КП, являются перегрузки (инерционные силы). Представляют из себя векторную величину, не имеющую размерности и выражающуюся относительными единицами. По факту, эти относительные единицы указывают на то, во сколько раз увеличился вес тела при действии той или иной перегрузки относительно обычной земной гравитации. Иными словами, отношение динамического веса к его статическому весу в покое или при равномерном прямолинейном движении.

Перегрузки характеризуются такими параметрами, как направление величина, время действия и повторность действия, а также скорость нарастания. Согласно классификации, разработанной Ассоциацией авиакосмической медицины, перегрузки делятся по направлению вектора относительно трех осей тела человека (рисунок 14). Ось Z обозначает действие в направлении вниз, то есть голова – ноги (положительное направление, +Gz) или, наоборот, ноги – голова (отрицательное направление, -Gz). Поперечные инерционные силы, то есть в направлении грудь-спина, обозначаются осью X, так же бывают положительными (+Gx) и отрицательными (-Gx). Третьей осью (Y) обозначают боковые поперечные перегрузки, действующие в направлении бок-бок справа налево (+Gy) или слева направо (-Gy).

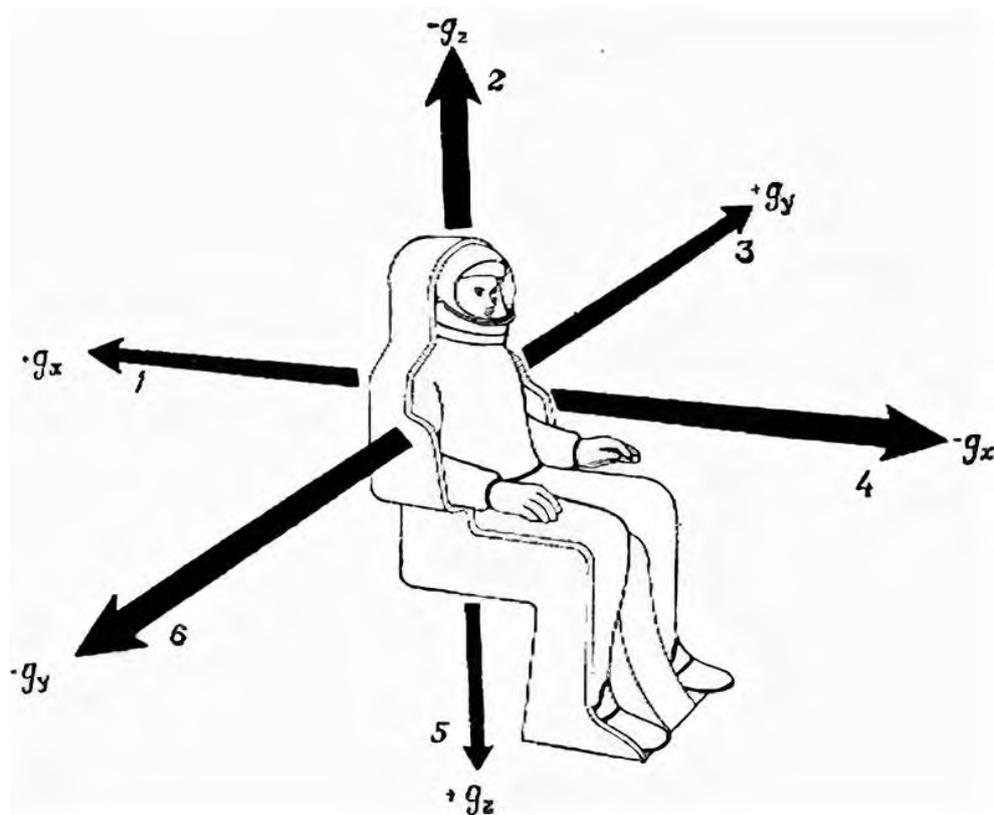


Рисунок 14 – Классификация перегрузок (Котовская и Фомина, 2010)

Реакция организма на перегрузки характеризуется большим разнообразием и сложностью, зависит от множества факторов. Тем не менее, выделяют две стадии реакции: первая характеризуется действием компенсаторных механизмов, вторая – представляет собой действие декомпенсации, характеризуется угнетением и подавлением жизненно важных систем организма. На первом этапе действия перегрузок приводит к скапливанию венозной крови в нижней части тела, что впоследствии приводит к уменьшению ударного объема. Вследствие чего, происходит включение барорефлекторной регуляции, что сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений и общего периферического сопротивления, что помогает поддерживать уровень артериального давления. Более длительное воздействие перегрузок может привести к возникновению зрительных расстройств и впоследствии коллапса.

Однако, если речь идет о небольших значениях перегрузок (до 2 G) в направлении голова – ноги (+Gz), то можно вспомнить о центрифуге короткого радиуса (ЦКР) – устройстве, позволяющем создавать на короткое время искусственную силу тяжести. Известно, что пребывание человека в условиях невесомости приводит к детренированности организма, в том числе и ССС (Котовская и Фомина, 2010). Еще на заре космонавтики Циолковский полагал, что решением для устранения такого фактора КП, как невесомость, может быть создание на борту космической станции искусственной силы тяжести, например, путем создания корабля тороидной формы, который бы вращался вокруг своей оси. Однако, на сегодняшний день,

создание искусственной гравитации вышеописанным методом является маловероятным для реализации, поэтому была разработана ЦКР в качестве средства профилактики детренированности организма (Орлов и Колотева, 2017). М.Е. Isasi и E.S. Isasi разработали протокол вращения на центрифуге, согласно которому добровольцы помещаются на плечо устройства в горизонтальном положении головой к оси вращения и подвергаются к воздействию перегрузок от 0 до 6 G. Хотя при вращении на центрифугах большого радиуса человек располагается в положении сидя, предложенный протокол позволяет создать вектор действия ускорений в направлении от головы к ногам (Isasi et al., 2022).

Существует не так много исследований, посвященных изучению микроциркуляции кожи при воздействии перегрузок, но все-таки есть несколько работ, освещающих эту область. Так, в работе Watenpaugh D.E и др. (Watenpaugh et al., 2004) была проведена оценка реакции микрососудов на различные гравитационные воздействия, созданные искусственным путем с помощью вращения на центрифугах большого (8,5 м) и короткого (2,4 м) радиуса и при создании отрицательного давления на нижнюю часть тела. В исследовании принимали участие 15 здоровых добровольцев, а кожный кровоток оценивали методом ЛДФ в нескольких областях кожи: в области шеи (между крайней точкой нижней челюсти и медиальной линией ключицы), в области передней части бедра, а также на уровне максимального обхвата икры. Результаты показали, что кожный кровоток снижается во всех областях уже при действии перегрузки, равной 0,2 G. Авторы заключили, что все гравитационные воздействия приводили к вазоконстрикции сосудов, которая в большей степени выражалась при вращении на ЦКР. Схожие данные были получены и в работе Nabazettl H. и др. (Nabazettl et al., 2016). Они проводили вращение на ЦКР у 12 добровольцев, величина перегрузок при этом увеличивалась до 2G. Для оценки кожного кровотока в работе использовали метод ЛДФ. По результатам исследования было выявлено, что при вращении на ЦКР кожный кровоток снижался на 19%, что авторы на фоне увеличения общего гемоглобина связали с обеднением кожного кровотока, которое способствовало увеличению емкости мягких тканей.

1.4 Микроциркуляторное русло при проведении ортостатического теста

До настоящего времени ортостатическая неустойчивость является основной медицинской проблемой у космонавтов после длительного воздействия невесомости.

Известно, что смена положения тела оказывает влияние на гемодинамику. Обычно, при вертикализации человека среди факторов, оказывающих воздействие на ССС в этот момент, наиболее важными являются изменение гидростатического давления и перераспределение объема крови. В результате перехода в вертикальное положение происходят пассивные

гемодинамические сдвиги, которые сопровождаются временным снижением венозного возврата, центрального венозного давления, ударного объема и систолического давления. К тому же, падение гидростатического давления в области барорецепторов, которые расположены в дуге аорты и каротидном синусе, приводит к тому, что снижается импульсация с этих рецепторов, вследствие чего запускаются компенсаторные реакции. Они сопровождаются такими процессами, как увеличение частоты сердечных сокращений, сужение сосудов (резистивных и емкостных), повышение секреции катехоламинов, активация ренин-ангиотензиновой системы, повышенная выработка вазопрессина и альдостерона (Шмидт и Тевс, 2007).

Очевидно, что изменения, происходящее в ССС, в первую очередь, связаны с компенсацией мозгового кровотока. Падение гидростатического давления, возникающее при вертикализации человека, должно сопровождаться снижением мозгового кровотока, однако, благодаря влиянию миогенных и метаболических факторов, происходит ауторегуляторное сужение сосудов, что помогает компенсировать данное явление. В результате этих процессов кровотоки в головном мозге снижаются в умеренной степени. Компенсация артериального давления достигается повышением общего периферического сопротивления, которое возникает из-за вазоконстрикции резистивных сосудов. В свою очередь, поддержание на нормальном уровне центрального венозного давления происходит за счет уменьшения ёмкости сосудов, происходящее в результате сужения емкостных сосудов (в большей степени кожных и чревных вен). Сердечный выброс регулируется за счет увеличения частоты сердечных сокращений. Что касается нижней части тела, то там гемодинамические сдвиги, происходящее при вертикализации, уменьшаются за счет работы мышечного насоса.

Но иногда у некоторых людей, даже в обычной, повседневной жизни, может наблюдаться такое явление, как ортостатический коллапс. Как правило, это связано с тем, что компенсаторные механизмы недостаточны для поддержания нормальной гемодинамики, вследствие чего возникает падение мозгового кровотока, которое и приводит к вышеописанным последствиям.

Явление снижения ортостатической устойчивости очень часто наблюдается у космонавтов после космического полета. Еще в 1967 году О.Г. Газенко и Г.Ю. Гюрджиан (Газенко О.Г, 1967) отмечали, что у космонавтов развиваются признаки ортостатической неустойчивости уже при кратковременных космических полетах, продолжительность которых составляла 1-5 суток. В последствии признаки снижения ортоустойчивости наблюдали и после полетов, продолжительность которых составляла 10 суток. А после 18-суточных полетов вообще клинически значимые нарушения такие, как приступы головокружения, тошнота, потемнения в глазах, гипергидроз и тахикардия, которые сопровождали попытки космонавтов

вертикализироваться (Газенко и др., 1990). Исследования, проведенные в НАСА, в различных космических миссиях также подтверждают быстрое развитие снижения ортоустойчивости. Например, ее ухудшение было обнаружено уже после 34 часов полета в рамках программы «Меркурий», похожие данные были получены и после 3-14-дневных полетов (Summers et al., 2008). Эксперимент с применением отрицательного давления на нижнюю часть тела, проводимый на борту во время полета, показал, что феномен неустойчивости развивается непосредственно во время пребывания в невесомости (Григорьев и Егоров, 1997). Данный феномен может стать значимым фактором в перспективе проведения как Лунной миссии, так и миссий по освоению дальнего космоса. В условиях отсутствия возможности в достаточно короткий срок вернуться на Землю, снижение ортоустойчивости может препятствовать выполнению поставленных задач и оказывать отрицательное воздействие на состояние космонавтов. Однако на сегодняшний день нет однозначного объяснения механизмов развития этого явления. А.Д. Егоров (Егоров, 2001) в своей статье на основе анализа ряда работ выделил несколько факторов, приводящих к развитию такого явления, как ухудшение ортостатической устойчивости в космическом полете. К ним относятся: гиперволемия и гипергидротация, то есть уменьшение объема межтканевой жидкости и циркулирующей крови; снижение эффективности мышечной помпы в гемодинамике; изменение регуляции артериального сосудистого тонуса; повышение емкости и растяжимости вен голени; изменение нейро-эндокринной регуляции циркуляторного гомеостаза.

Конечно, в этом случае интересно узнать вклад МЦР как звена ССС в развитие описанного феномена. На сегодняшний день, существует не так много работ, посвященных исследованию МЦР кожи при вертикализации тела, однако результаты каждого из них показывают, что эта часть ССС также вносит свой вклад. Watenpaugh D.E и др. (Watenpaugh et al., 2004) в своей статье проводили исследование кожной микроциркуляции методом ЛДФ при вертикализации здоровых добровольцев головой вверх на поворотном столе с электрическим приводом. Полученные ими результаты показали, что кожный кровоток снижался в исследуемых областях, но в большей степени это было выражено в области ног (оно составило около 40% от фоновых значений). Авторы предполагают, что снижение кожного кровотока вызвано вазоконстрикцией сосудов, происходящей при переводе в вертикальное положение, активируемой миогенным механизмом регуляции сосудистого тонуса. Tikhonova I.V. и др. (Tikhonova et al., 2020) во время проведения постуральной пробы, проводимой на 25 добровольцах, также отметили более выраженное снижение кожного кровотока в области нижних конечностей. К тому же, было зафиксировано снижение частоты амплитуды пульсовых колебаний в области ног, что авторы связывают с компенсаторным прекращением кровотока через большинство капилляров, приводящее к закрытию капиллярных сфинктеров. Снижение

кожной перфузии при проведении ортопробы на поворотном столе под углом $+75^\circ$ было обнаружено и в работе Fedorovich A.A. и др. (Fedorovich et al., 2021). Исследование проводили на 10 добровольцах, МЦР кожи исследовали методом ЛДФ. Наиболее выраженное снижение перфузии, как и в предыдущих работах, наблюдали в области нижних конечностей. К тому же, авторы в области кожи головы наблюдали снижение амплитуд активных колебаний, участвующих в формировании сосудистого тонуса, что свидетельствует о вазоконстрикции микрососудов.

ГЛАВА 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Объем исследований

Общее количество исследований приведено в таблице 1.

Таблица 1 – Объем исследований

Эксперимент	Длительность	Количество обследуемых, n	Пол обследуемых	Функциональные пробы
«Сухая» иммерсия	7 суток	10	Мужчины	Дыхательная проба, Артериальная и венозная окклюзии
	3 суток	6	Женщины	Дыхательная проба
	5 суток	20	Женщины	Дыхательная проба, Артериальная и венозная окклюзии
Антиортостатическая гипокинезия (-6°)	21 сутки	7	Мужчины	Дыхательная проба, Артериальная и венозная окклюзии
Серия вращений на центрифуге короткого радиуса	5 вращений по 60 мин	12	Мужчины	Дыхательная проба, Артериальная и венозная окклюзии
Ортостатический тест до и после пребывания в условиях «сухой» иммерсии	15 мин	20	Женщины	-

Все эксперименты, представленные в данной диссертационной работе, проводили на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Россия, Москва). Программы всех исследований были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН / физиологической секцией Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО и соответствовали принципам биомедицинской этики, сформулированным в Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Все обследуемые, принимавшие участия в исследованиях, предоставили добровольное информированное согласие на свое участие. Перед участием прошли врачебно-экспертную комиссию.

2.2 Циклограмма исследований и условия проведения экспериментов

Все исследования МЦР во всех экспериментах осуществляли с помощью портативных лазерных анализаторов. Во всех экспериментах в фоновом периоде и в периоде последствия регистрацию параметров кожной микроциркуляции у обследуемых осуществляли в горизонтальном положении.

В условиях 7-суточной и 5-суточной СИ, АНОГ, при вращении на ЦКР и проведение ортостатического теста использовали три датчика, которые располагали в центральной части кожи лба, на передней поверхности кожи предплечья недоминантной руки, а также в нижней трети голени на передне-внутренней поверхности со стороны недоминантной руки (рисунок 15). Все датчики фиксировали при помощи трубчатых эластичных бинтов.

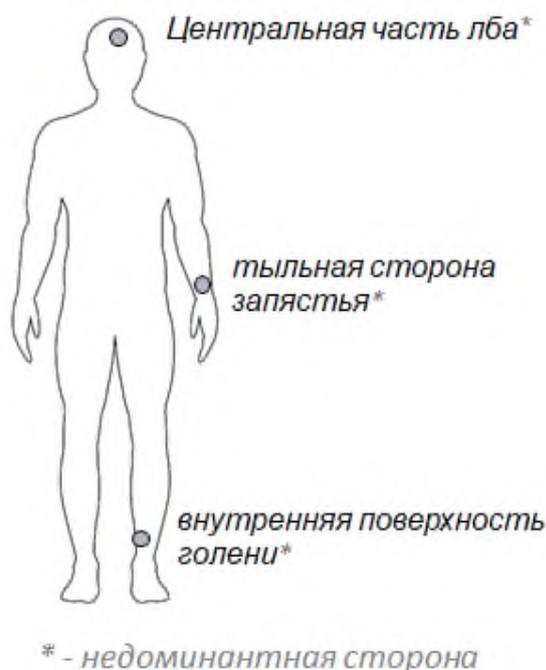


Рисунок 15 – Области размещения анализаторов

В условиях 3-суточной СИ применяли шесть портативных лазерных анализаторов, которые устанавливали на симметричные участки кожи обследуемых. Два датчика фиксировали в центральной зоне лба. Оставшиеся четыре устанавливали в области верхних конечностей: два из них — на дистальных фалангах III пальцев правой и левой кистей ладонной поверхности, а два других — на наружной поверхности предплечий (рисунок 16А). После этого четыре датчика с верхних конечностей установили на нижние: два — на подошвенных поверхностях дистальных фаланг I пальцев стоп, а ещё два — в области передне-внутренней поверхности голени на 4 см выше медиальной лодыжки (рисунок 16Б).

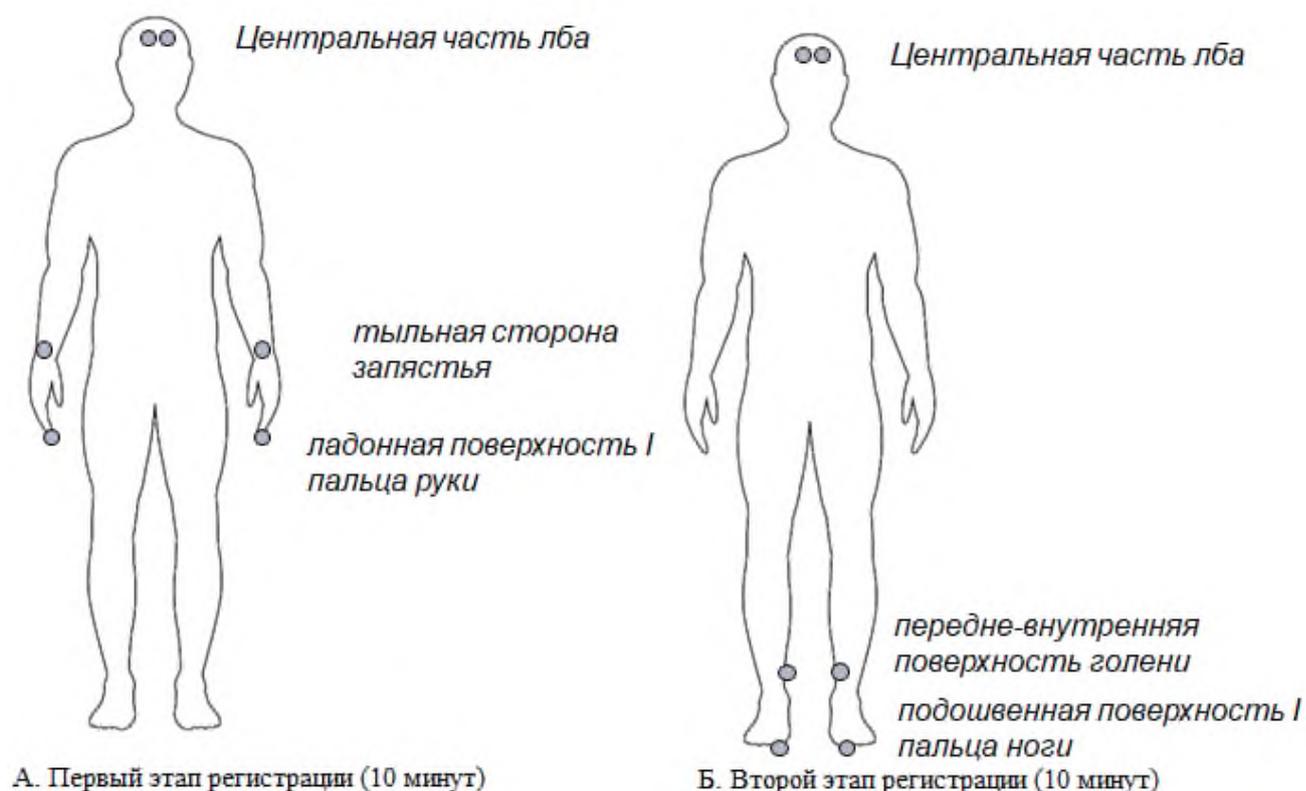


Рисунок 16 – Размещение анализаторов во время исследования в условиях 3-суточной СИ

2.2.1 «Сухая» иммерсия и антиортостатическая гипокинезия

Исследования проводились в рамках комплексных экспериментах: в условиях СИ – на базе лаборатории О-061 «Гравитационной физиологии сенсомоторной системы» (руководитель – к.б.н. Е.С. Томиловская) на стенде «Сухая иммерсия», в условиях АНОГ – на базе лаборатории О-064 «Физиологических эффектов гипокинетических воздействий» (руководитель – д.б.н. А.В. Шпаков) на стенде «Гипогравиация». Циклограмма эксперимента, параметры окружающей среды во время исследований, антропометрические данные

обследуемых представлены в таблице 2. В таблице: $P_{\text{атм}}$ – атмосферное давление, $T_{\text{ос}}$ – температура окружающей среды, φ – относительная влажность воздуха. Все эксперименты как СИ, так и АНОГ проводили без использования средств профилактики.

Таблица 2 – Характеристика контингента и условий проведения исследований

Эксперимент	Количество обследуемых, n	Пол	Антропометрические данные обследуемых		Параметры окружающей среды		Период исследования, сутки	
7-суточная СИ	10	М	Рост, см	172±8	$P_{\text{атм}}$, мм рт.ст	746±2	Фон	-2
			Вес, кг	78±3	$T_{\text{ос}}$, °C	23±1	Воздействие	3, 7
			Возраст, лет	31±5	φ , %	35±9	После	+2
3-суточная СИ	6	Ж	Рост, см	166±10	$P_{\text{атм}}$, мм рт.ст	745±6	Фон	-2
			Вес, кг	62±8	$T_{\text{ос}}$, °C	23±1	Воздействие	3
			Возраст, лет	30±5	φ , %	59±5	После	+2
5-суточная СИ	23	Ж	Рост, см	168±6	$P_{\text{атм}}$, мм рт.ст	746±7	Фон	-2
			Вес, кг	63±10	$T_{\text{ос}}$, °C	23±2	Воздействие	1, 3, 5
			Возраст, лет	29±5	φ , %	69±6	После	+2
21-суточная АНОГ (-6°)	7	М	Рост, см	177±6	$P_{\text{атм}}$, мм рт.ст	741±16	Фон	-2
			Вес, кг	73±8	$T_{\text{ос}}$, °C	24±3	Воздействие	3, 7, 15, 18, 20
			Возраст, лет	30±5	φ , %	54±3	После	+2

2.2.2 Серия вращений на центрифуге короткого радиуса

На базе лаборатории ГНЦ РФ — ИМБП РАН «Физиологии ускорений и искусственной силы тяжести» (О-051, руководитель: к.м.н. Колотева М.И.) на стенде «Центрифуга короткого радиуса» (ЦКР) провели экспериментальное исследование кожного кровотока, в котором

приняли участие 12 здоровых мужчин-добровольцев. Демографические и антропометрические характеристики выборки представлены следующими показателями: средний возраст — $38,5 \pm 4,5$ лет, средняя масса тела — $80,7 \pm 3,8$ кг, средний рост — $179,8 \pm 9,2$ см.

В рамках проведённого исследования каждый участник-доброволец выполнил серию из шести сеансов вращения на ЦКР. Между сериями эксперимента был двухдневный интервал, в течение которого испытуемые сохраняли привычный режим жизнедеятельности. Во время проведения сеансов в экспериментальном помещении обеспечивалось поддержание следующих параметров микроклимата:

температура воздуха: 15–23 °С;

относительная влажность: 45–85 %;

атмосферное давление: 630–800 мм рт. ст.

Экспериментальный режим вращения на ЦКР предусматривал применение интервальной схемы воздействия перегрузок. Обоснование выбора данного режима опиралось на результаты предшествующих модельных экспериментов, продемонстрировавших его превосходство в эффективности по сравнению с непрерывным режимом вращения.

Каждый сеанс вращения состоял из четырёх повторяющихся циклов со ступенчатым увеличением перегрузки до целевого значения. При этом число оборотов на фиксированных режимах оставалось постоянным (рис. 17). Цикл состоял из 3 этапов, отраженных на рисунке ...

На 1 этапе значения перегрузок составляли 0,32 G(голова), 0,58 G (сердце), 1,27 G(ноги). На второй площадке в области головы, сердца и ног значения перегрузок были 0,53 G; 0,95 G; 2,06 G, соответственно. Процесс замедления ЦКР осуществлялся с градиентом замедления 0,01 ед./с до достижения скорости вращения 22 об/мин. При этом в исследуемых анатомических областях были так же как на 2 этапе исследования. Далее 3 раза цикл был повторен.

Общая продолжительность сеанса вращения составила 60 мин. При этом величина гравитационного градиента (ΔG) достигала 74,5 %. Указанный градиент формировался при расположении головы испытуемого на расстоянии 60 см от оси вращения центрифуги.

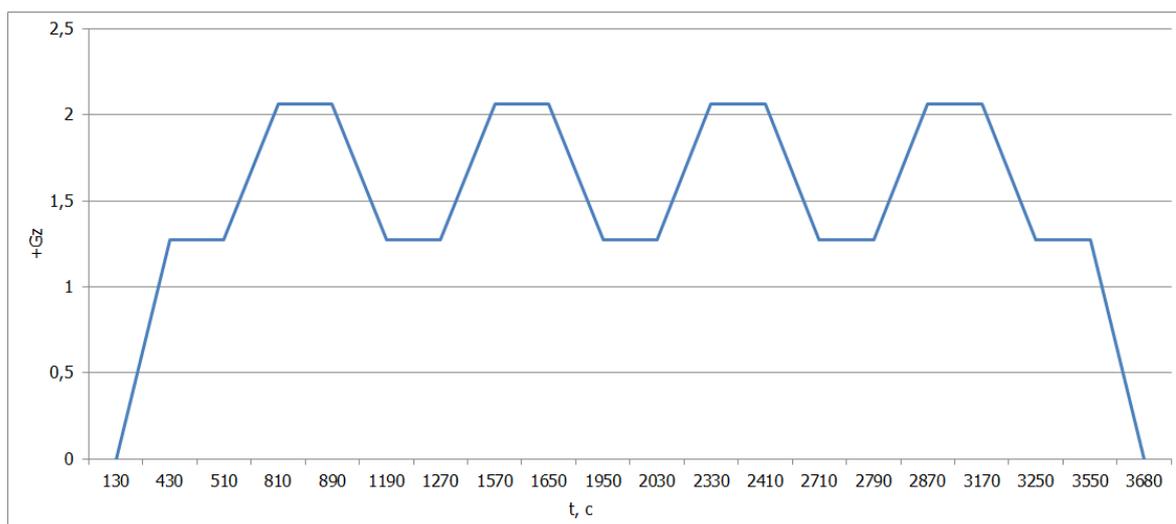


Рисунок 17 – Профиль вращения на центрифуге короткого радиуса

2.2.3 Ортостатический тест до и после 5-суточной «сухой» иммерсии

Пассивную ортостатическую пробу проводили в соответствии с рекомендациями по стандартизации методик в аналоговых экспериментах (Sundblad and Orlov, 2014). Сначала регистрацию параметров микро- и макрогемодинамики осуществляли в положении обследуемого на поворотном столе горизонтально (угол наклона — 0°). Затем поворотный стол переводили в вертикальное положение головой обследуемого вверх (угол наклона составлял $+75^\circ$, 15 минут), в завершение теста обследуемого снова переводили в горизонтальное положение ещё на 5 минут, если пробу не приходилось прерывать досрочно. Во время ортостатического теста каждые две минуты регистрировали основные параметры центральной гемодинамики: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, ударный объём, сердечный выброс и общее периферическое сопротивление; параметры МЦР регистрировали непрерывно на протяжении всего теста. Для этого использовали кардиомонитор МПР6-03 «Тритон» (ООО «Тритон-ЭлектроникС», Россия). Ортостатическую пробу проводили за 5 дней до начала иммерсионного воздействия и на следующий день после окончания СИ.

2.3 Оценка изменения микрогемодинамики кожи методом лазерной доплеровской флоуметрии

Одним из неинвазивных методов исследования микрогемодинамики в коже является ЛДФ. Данный метод позволяет регистрировать изменения потока крови в МЦР путем зондирования ткани лазерным излучением. То есть, излучение, проникая в кожу на глубину

около 1 мм, отражается от движущихся частиц крови (эритроцитов). Получаемый в результате исследования отраженный сигнал, оценивается с помощью эффекта Доплера.

В методе ЛДФ отраженный сигнал включает в себя отражение от эритроцитов, которые находятся в исследуемой области, передвигаясь в ней с различными скоростями, а также имея неравномерное распределение в этой области. В связи с чем, в данном методе применяется усреднение, благодаря которому вычисляется средний доплеровский сдвиг по всем эритроцитам, находящимся в поле видимости. К тому же известно, что мощность отраженного сигнала зависит от распределения эритроцитов в исследуемой области. Иными словами, чем больше скученность (концентрация) эритроцитов, тем больше будет мощность отраженного сигнала. Учитывая все эти аспекты, результирующей величиной метода ЛДФ является параметр, отражающий динамическую характеристику микроциркуляции крови, то есть, перфузия. Однако, поскольку ЛДФ-сигнал формируется непрерывно в течение всего исследования (рисунок 18), результирующая перфузия имеет как постоянную составляющую, так и переменную во времени. Под постоянной составляющей подразумевают (Крупаткин, 2013) базальную перфузию, то есть средняя перфузия в МЦР за определенный интервал исследования.



Рисунок 18 – Пример ЛДФ-граммы

Переменная составляющая зависит от факторов, влияющих на микрогемодинамику в зондируемой области, то есть от параметров, непосредственно воздействующих на скорость и количество эритроцитов. К ним относятся и скорость кровотока, и сосудистый тонус, которые,

в свою очередь, как известно, регулируются активными и пассивными механизмами (рисунок 19). Их влияние вызывает модуляцию перфузии, которую регистрируют как сложный колебательный процесс. Таким образом, графическая запись исследования методом ЛДФ (ЛДФ-грамма) – это результат наложения различных колебаний, отражающих активные механизмы (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный), так и пассивные механизмы (пульсовой, венолярный) формирования сосудистого тонуса.

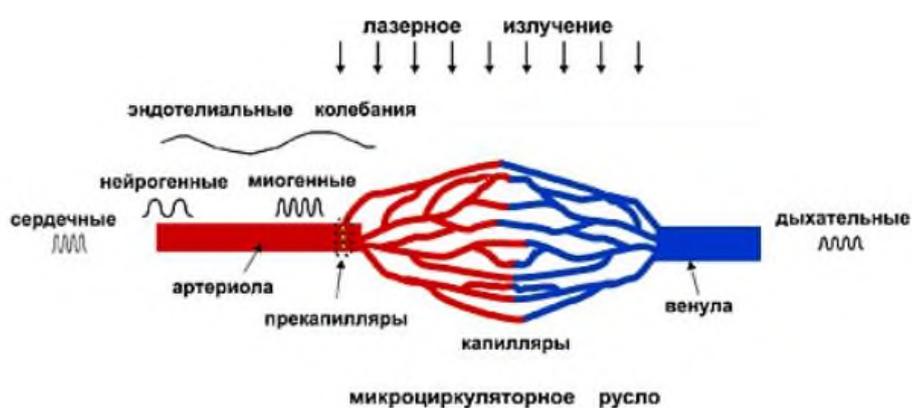


Рисунок 19 – Пространственная локализация воздействий на МЦР факторов, формирующих сосудистый тонус (Крупаткин и Сидоров., 2005)

2.3.1 Портативные лазерные анализаторы

Во всех исследованиях применяли лазерные анализаторы «ЛАЗМА ПФ» производства ООО НПП «ЛАЗМА» (Россия), предназначенные для неинвазивной диагностики периферического кровотока (рисунок 20), выполненные в виде портативных приборов. В отличие от разработанного и применяемого ранее комплекса «ЛАЗМА МЦ», анализатор «ЛАЗМА ПФ» создан без применения оптического волокна. Обеспечивает беспроводную передачу информации в компьютер по протоколу Bluetooth. В качестве источника излучения установлен лазер, длина волны которого составляет 850 нм, а мощность излучения на выходе – 1мВт.

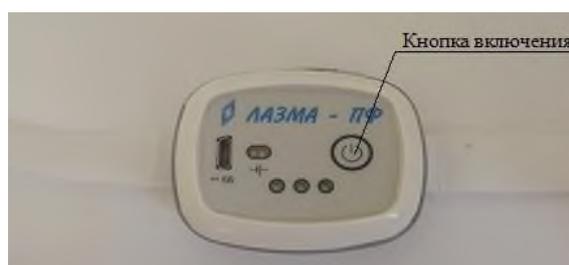


Рисунок 20 – Общий вид портативного лазерного анализатора

Позволяет одновременно проводить исследование с помощью нескольких портативных анализаторов, то есть можно организовать распределенную систему контроля микроциркуляции в нескольких областях (до шести), например, на лбу, верхних и нижних конечностях.

На рисунке 21 представлена структурная схема лазерного анализатора «ЛАЗМА ПФ». Прибор содержит источник излучения на определенную длину волны (1) и стандартный оптический фокусирующий объектив (2). Излучение от генератора поступает к биологической ткани (3), а отраженный от нее луч направляется в ахроматический коллиматор (4), который формирует параллельный пучок света. Затем он направляется в полихроматор (5), где разлагается в спектр, проходя через вогнутую дифракционную решетку (6). Полученный спектр регистрируется фотоприемником, а затем проходит через усилитель, фильтруется и передается в устройство сбора и трансляции данных (10). Поступающие данные о доплеровском сдвиге непрерывно регистрируются с помощью фотоприемника (7) и разностного блока (8). Также датчик содержит усилитель-формирователь сигналов спектрофотометрического метода диагностики (9). Окончательный перевод сигналов в форму стандартных компьютерных осуществляется в устройстве сбора и трансляции данных (10). Затем полученные показатели передаются на компьютер, планшет или смартфон (11).

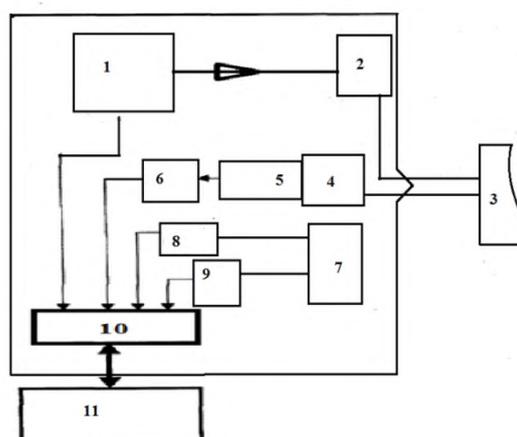


Рисунок 21 – Структурная схема портативного лазерного анализатора

Важным дополнением является то, что в портативный анализатор встроен акселерометр для отслеживания артефактов движения и температурный датчик для регистрации температуры в исследуемой области.

2.3.2 Условия для проведения исследований методом ЛДФ

Известно, что для МЦР в качестве объекта исследования свойственна, как было описано выше, неравномерность распределения микрососудов. Кроме того, колебания перфузии варьируются во времени. Необходимо при исследовании учитывать несколько условий.

В первую очередь – выбор области для обследования. Поскольку датчик можно установить практически в любой участок кожи, выбор области исследования зависит от поставленных целей и задач. Если есть необходимость в изучении зоны бедных артериоло-венулярных анастомозов, то датчик устанавливают в такие регионы, как кожа предплечья, тыльная сторона кисти (как правило, зона I и II межпальцевого промежутка), а также тыльная сторона стопы. Все эти области относят к *glabrous skin*, то есть микрососуды этих регионов в меньшей степени подвержены влиянию вегетативных нейрогенных факторов. Также в зонах с малым количеством артериоло-венулярных анастомозов почти нет вариабельности перфузии, то есть меньше проявляется выраженность шунтирования, в связи с чем регистрируемые значения базальной перфузии в большей степени отражают нутритивный кровоток. Если есть необходимость исследовать шунтовую составляющую перфузии, то есть терморегуляторную направленность, следует выбирать зоны с большим количеством поверхностно расположенных артериоло-венулярных анастомозов. К таким регионам относят кожу дистальных отделов конечностей рук и ног, основная функция которой в этой области исполнять роль радиатора, изолятора и испарителя (Taylor and Machado-Moreira, 2014). Выбор расположения датчиков в данной работе был обусловлен градиентом распределения крови в экспериментальных условиях.

В данном исследовании соблюдались температурные условия, согласно рекомендациям: регистрация при одинаковой температуре в помещении около 21-24°C. Обследуемые в течение пятнадцати минут перед началом исследования находились в спокойном состоянии, с открытой тестируемой областью. К ограничениям исследования относились: курение, прием пищи (в течение 1,5 ч до исследования), и кофеинсодержащих напитков (в день проведения исследования), исключение выполнения физических тренировок. К тому же, критериями исключения для исследования МЦР кожи методом ЛДФ являлись наличие у обследуемых невусов и татуировок в области наложения датчиков.

2.3.3 Применение функциональных проб

При ЛДФ исследованиях для выявления адаптационных резервов системы микроциркуляции, оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, а также

общего функционального состояния МЦР применяют функциональные пробы. Это позволяет отследить характеристики, отражающие факт системного и органного нарушения микроциркуляции. Обычно используют такие функциональные пробы, как дыхательная, окклюзионная, поструральная, локальная тепловая, локальная холододовая, электростимуляционная, фармакологическая.

В данном исследовании для оценки реакции МЦР на вазоконстрикторный и вазодилататорный стимулы применяли дыхательную и окклюзионные (венозную и артериальную) функциональные пробы.

При дыхательной пробе выполняется быстрый и глубокий вдох, который активирует вазомоторный рефлекс. Вследствие чего, происходит кратковременное снижение кожного кровотока (рисунок 22), во время которого фиксируется максимально низкое значение перфузии. После выполнения глубоко вдоха выполняется задержка дыхания продолжительностью 15 секунд, во время которой регистрируется реакция перфузии. Уровень уменьшения перфузии при дыхательной пробе мало зависит от наличия или отсутствия артериоло-веноулярных анастомозов в коже, в связи с чем область как тыла, так и ладонной поверхности пальцев можно использовать для оценки вегето-сосудистой регуляции (Lau et al., 1995). Данная функциональная проба позволяет провести оценку функционального состояния симпатической вазомоторной регуляции.

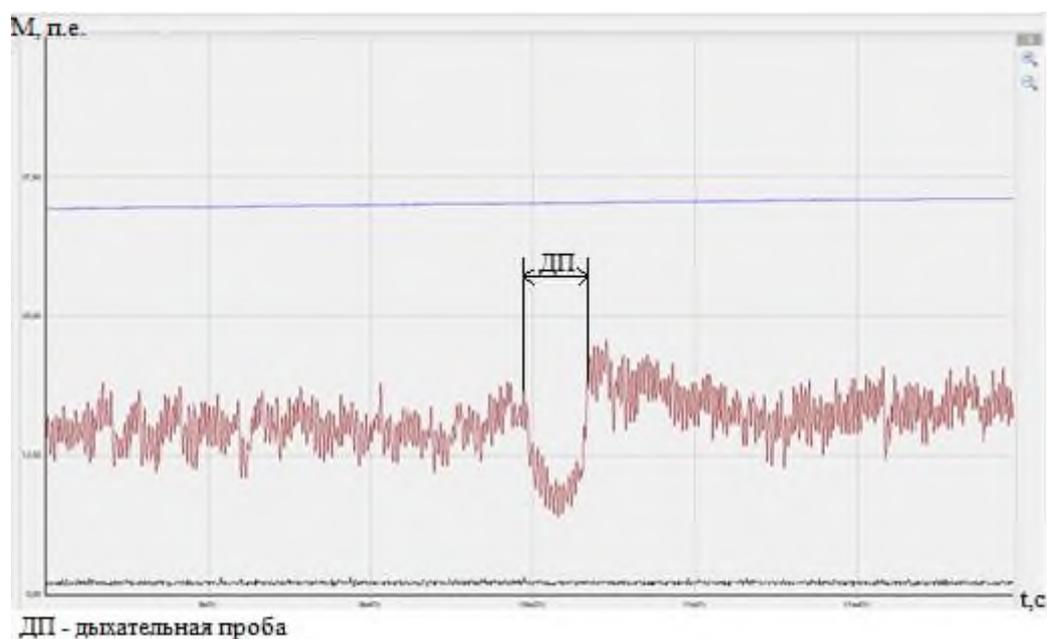


Рисунок 22 – Пример дыхательной пробы на ЛДФ-грамме

Артериальная окклюзионная проба позволяет оценивать резервные возможности МЦР (рисунок 23). Дополнительно, проведение данного вида пробы методом ЛДФ позволяет

оценить реакцию отдельно каждого механизма регуляции сосудистого тонуса (Сагайдачный, 2018). Сама функциональная проба проводится путем пережатия манжетой тонометра конечности, на которой проводится исследование, в течение 3 минут. При этом давление в манжете нагнетается на 50 мм рт.ст. выше собственного систолического. При окклюзии создаются условия искусственной ишемии тканей, приток артериальной крови к конечности снижается, как следствие перфузия в исследуемой области стремится к «биологическому нулю». После прекращения пережатия манжеты кровоток восстанавливается и возникает постокклюзионная гиперемия, во время которой возникает увеличение перфузии. Как раз, по этому приросту и оценивают резервные возможности МЦР. Считают (Wood et al., 1955; Carlsson et al., 1987; Lorenzo and Minson, 2007), что возникающая при пробе постокклюзионная гиперемия не зависит от иннервации и связана с влиянием миогенных механизмов, возникновением метаболитов – вазодилататоров и резким изменением давления в сосудах конечности.

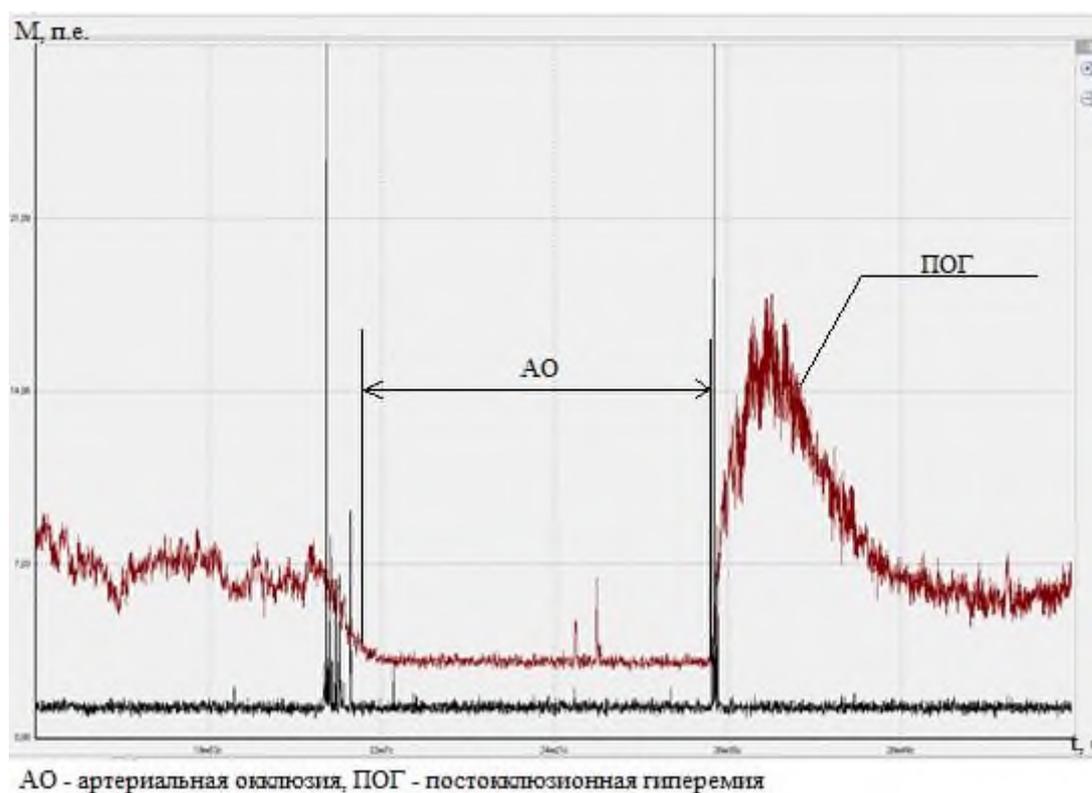
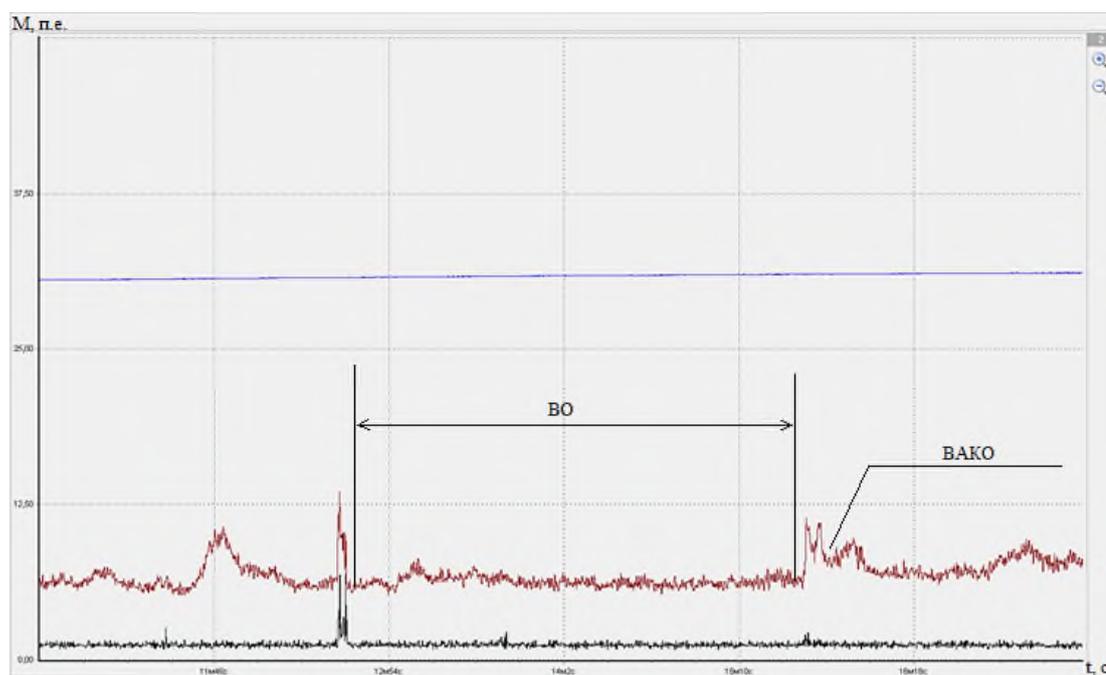


Рисунок 23 – Пример артериальной окклюзионной пробы на ЛДФ-грамме

Кроме того, с помощью окклюзионной пробы косвенно оценивают эндотелиальную функцию сосудов. Это связано с тем, что в фазу постокклюзионной гиперемии в исследуемой области резко увеличивается скорость кровотока, что, в свою очередь, вызывает возрастание напряжение сдвига, прикладываемое к эндотелиальным клеткам. Увеличение напряжение

сдвига активирует синтез оксида азота этими клетками. Происходит увеличение оксида азота в исследуемой области, в ответ на которое происходит дилатация гладких клеток мышц. В то же время, о дилатации гладкомышечных клеток сосудов в МЦР при окклюзионной пробе может свидетельствовать возрастание амплитуды пульсовых колебаний (Жеребцова и др., 2016).

Венозная окклюзионная проба позволяет оценить веноу-артериолярную реакцию МЦР (рисунок 24). При проведении данной пробы создается увеличение посткапиллярного давления, путем нагнетания давления в окклюзионной манжете до 40 мм рт. ст. в области предплечья. При этом артериальный приток крови не блокируется. После снятия окклюзионной манжеты с предплечья возникает веноу-артериолярный констрикторный (противоотёчный) ответ. Примечательно, что данная реакция реализуется без участия симпатической нервной системы, которая в ситуациях, когда нарушается венозный дренаж, действует противоположным образом — вызывает дилатацию кожных артериол. Поскольку веноу-артериальный ответ включается без вовлечения симпатической системы, в случае застоя происходит расширение кожных артериол (Федорович, 2017). Таким образом, при нарушении венозного оттока происходит снижение констрикторной активности.



ВО - венозная окклюзия; ВАКО - веноу-артериолярный констрикторный ответ

Рисунок 24 – Пример венозной окклюзионной пробы на ЛДФ-грамме

2.4 Определяемые параметры и методика обработки данных

Основными параметрами, получаемыми непосредственно во время регистрации с помощью специально разработанного программного обеспечения – LDF (ООО НПП «ЛАЗМА»,

Россия), являются базальная перфузия, коэффициент вариации, а также стандартное отклонение.

Как было описано выше, базальная перфузия является постоянной составляющей регистрируемого колебательного процесса и с расчетной точки зрения представляет собой среднюю величину перфузии в заданном интервале (1). Характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке.

$$M = \frac{\int_{t_1}^{t_2} PM(t) dt}{t_2 - t_1} \quad (1)$$

где M – средняя перфузия в микроциркуляторном русле за определенный промежуток времени исследований, связанная со скоростью кровотока и концентрацией эритроцитов, п.е.;

$PM(t)$ – переменная составляющая перфузии, п.е.;

$t_2 - t_1$ – интервал усреднения, определяемый частотой передачи информации.

Среднеквадратичное отклонение от базальной перфузии, называемое средним колебанием перфузии (σ), отражает уровень средней модуляции кровотока в заданных частотных диапазонах. Иными словами, рост этого параметра может свидетельствовать о вовлечении механизмов активного регулирования МЦР.

Напряжённость функционирования регуляторных систем микрососудистого русла оценивается посредством коэффициента вариации. Данный показатель математически связан с базальной перфузией и стандартным квадратичным отклонением (2).

$$K_v = \frac{\sigma}{M} * 100\% \quad (2)$$

где K_v – коэффициент вариации, %;

σ – среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови, п.е.;

M – базальная перфузия, п.е.

Описанные выше параметры позволяют получить общую оценку МЦР. Более детальную картину дает переменная составляющая регистрируемого ЛДФ-сигнала, которая, в свою очередь, характеризует пассивные и активные механизма контроля перфузии. Колебания эндотелиального, нейрогенного, миогенного, венолярного и пульсового диапазона можно выделить из общей ЛДФ-граммы, представляющую из себя случайную функцию, применяя амплитудно-частотный анализ. В основном, применяют такие алгоритмы, как быстрое преобразование Фурье, набор математических узкополосных фильтров Butterworth и вейвлет-анализ. Хотя используют все три способа, последний из перечисленных наилучшим образом позволяет выявить периодичность коротких и длительных процессов. В основе программной реализации Вейвлет-анализа лежит почленное перемножение массива данных ЛДФ-граммы на массив, содержащий вейвлеты для разных частот (рисунок 25). Под вейвлетом понимают (Астафьева, 1996) семейство математических функций, которые локализованы по времени и

частоте. Обычно анализ данных происходит следующим образом: начало вейвлет-функции сопоставляют с началом анализируемого сигнала, после чего вычисляются вейвлет-коэффициенты и сопоставляются следующие участки функции. Так происходит до тех пор, пока не совпадут концы сопоставляемых функций. Для чистоты результатов не используется информация, полученная с конечных сигналов, в связи с чем возникает необходимость в длительной (по возможности, не меньше 8 минут) регистрации ЛДФ-сигнала, чтобы получить корректный вейвлет-анализ низкочастотных колебаний, таких как эндотелиальные.

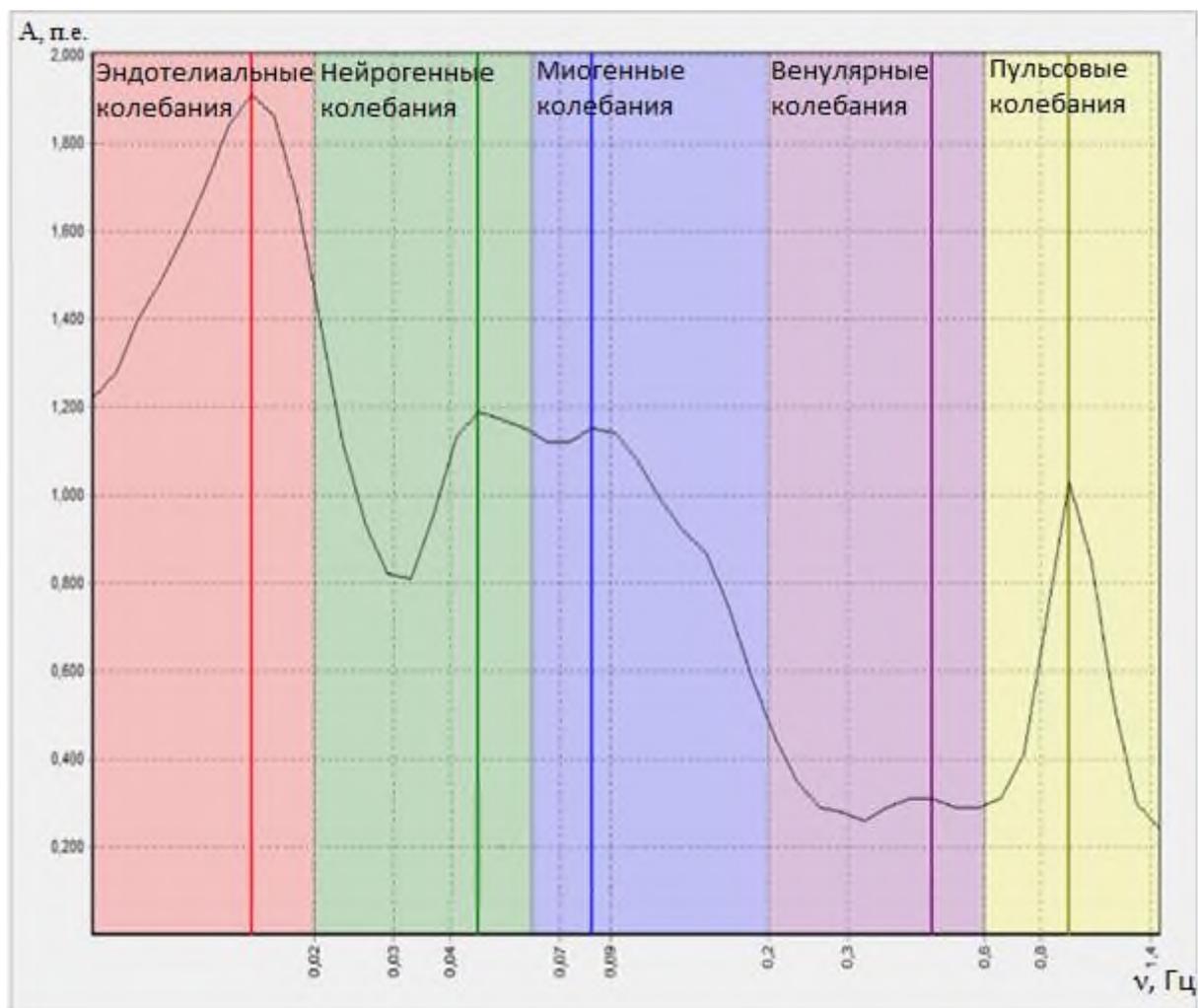


Рисунок 25 – Пример спектра ЛДФ-граммы, полученного на основе вейвлет-анализа

Следует учитывать, что значительный разброс данных при измерении амплитуд колебаний затрудняет оценку вклада отдельных механизмов регуляции сосудистого тонуса исключительно на основании абсолютных значений амплитуд. В связи с этим анализируют долю амплитуды колебаний конкретной группы ритмов относительно средней модуляции кровотока. Поскольку изменения амплитуды колебаний и средней модуляции кровотока происходят однонаправленно, их соотношение позволяет нивелировать влияние нестандартных

условий исследования. Для повышения точности оценки амплитудных изменений, участвующих в регуляции микрососудистого тонуса, проводят анализ нормированных и приведённых величин. Это даёт возможность оценить как функциональный вклад каждого звена в модуляцию кровотока (3), так и вклад в общий уровень тканевой перфузии (4).

$$A_1 = \frac{A_{max}}{3 \cdot \sigma} * 100\% \quad (3)$$

где A_{max} – максимальная амплитуда каждого из факторов контроля микроциркуляции, п.е.;
 σ – среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови, п.е.

$$A_2 = \frac{A_{max}}{M} * 100\% \quad (4)$$

где A_{max} – максимальная амплитуда каждого из факторов контроля микроциркуляции, п.е.;
 M – базальная перфузия, п.е.

Проведение функциональных проб (дыхательной и окклюзионной) позволяет оценить следующие параметры: степень снижения показателя микроциркуляции при дыхательной пробе (индекс дыхательной пробы – ИДП, %) , величину веноу-артериолярной реакции (ВАР, %) при венозной окклюзии, резерв капиллярного кровотока (РКК, %) – прирост кровотока после снятия окклюзии. В таблице 3 приведён список определяемых параметров во время наших исследований.

Таблица 3 – Исследуемые параметры

Показатель	Обозначение	Единицы измерения
Базальная перфузия	М	п.е.
Среднеквадратичное отклонение колебаний кровотока от среднего значения М	σ	п.е
Коэффициент вариации колебаний кровотока	Кv	
Температура исследуемой области	Тобл	°С
Амплитуда эндотелиальных колебаний	Аэ	п.е
Амплитуда нейрогенных колебаний	Ан	п.е
Амплитуду миогенных колебаний	Ам	п.е
Амплитуда дыхательных колебаний	Ав	п.е
Амплитуда сердечных колебаний	Ас	п.е
Нормированная амплитуда	A_1	%
Приведенная амплитуда	A_2	%
Индекс дыхательной пробы	ИДП	%
Венула-артериолярная реакция	ВАР	%
Резерв капиллярного кровотока	РКК	%

2.5 Статистическая обработка данных

Анализ полученных данных осуществляли с использованием программ «Statistica v.13.0» и «Microsoft Excel». Вследствие малого размера выборок данных, для проверки нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка (Shapiro and Wilk, 1965). Статистическую значимость зависимых выборок, не отвечающих нормальному распределению, определяли с использованием непараметрического парного критерия Т-Вилкоксона (Носовский и др., 2023). Достоверность отличий принимали при $p < 0,05$. В качестве описательной статистики использовали средние и интерквартильный размах.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 Исследования кожного кровотока в условиях «сухой» иммерсии

3.1.1 7-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-мужчин

Общий анализ всех показателей, зарегистрированных во время исследования в каждой области, с помощью метода главных компонент, выявил, что один обследуемый (9) выходит за пределы двух стандартных отклонений (рисунок 26). То есть, один из 10 обследуемых-мужчин, представленных в группе, не входит в генеральную совокупность.

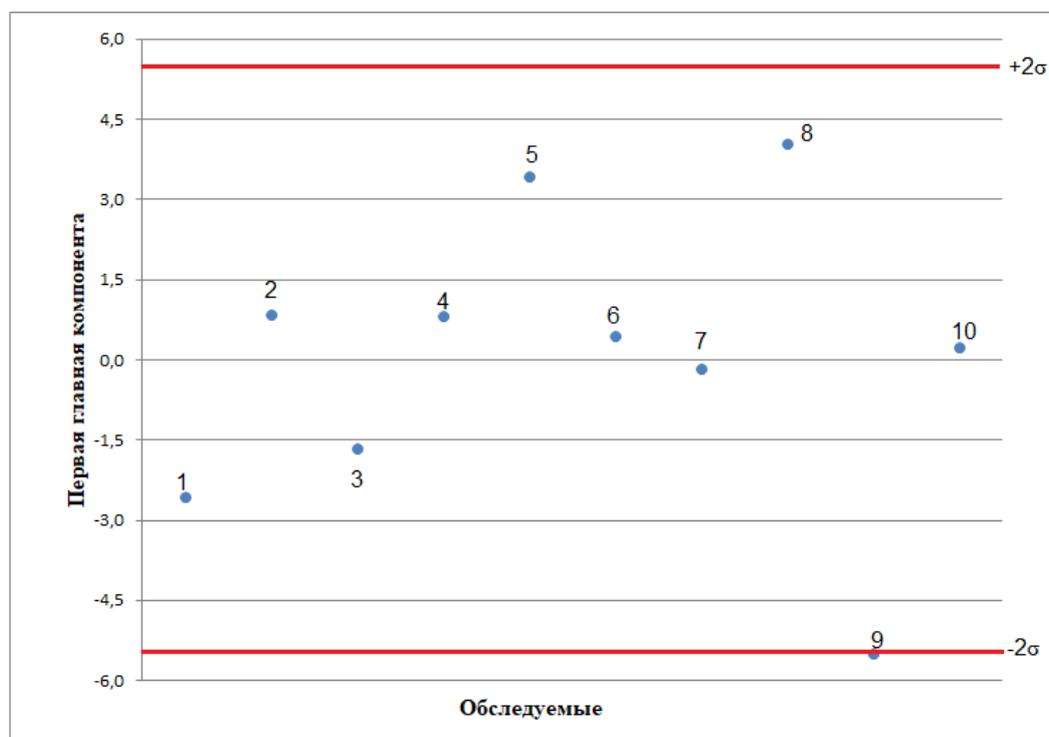


Рисунок 26 – Проверка на однородность группы методом главных компонент

Следующим этапом был проведен факторный анализ, в результате которого из общей совокупности регистрируемых показателей были выделены те, которые вносили существенный ($p < 0,05$) вклад в исследуемый сигнал. К таким факторам относились: амплитуды колебаний активных механизмов, формирующих сосудистый тонус (Ан, Ам), базальная перфузия (М).

Анализ параметров, зарегистрированных в области кожи голени выявил наличие статистически значимых ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) изменений, связанных с увеличением

амплитуд колебаний всех активных механизмов формирования сосудистого тонуса. Стоит отметить, что увеличение амплитуды нейрогенных колебаний (рисунок 27) было зафиксировано на 3 сутки пребывания обследуемых в условиях СИ, в то время как амплитуда миогенных колебаний (рисунок 27) была увеличенной относительно фонового исследования и на 7 сутки СИ.

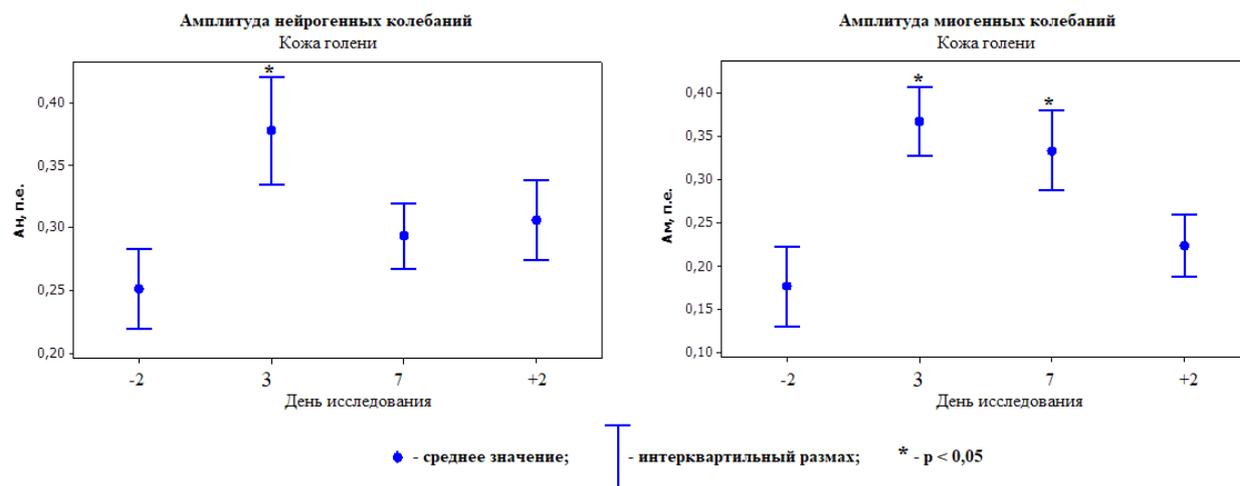


Рисунок 27 – Изменения амплитуд колебаний активных механизмов (Ан, Ам) формирования сосудистого тонуса в коже голени обследуемых в условиях 7-суточной СИ

Анализ данных в области кожи предплечья показал схожие изменения с областью кожи голени амплитуд миогенных и нейрогенных колебаний (рисунок 28): увеличение Ан и Ам на 3 сутки. Кроме того, увеличенные значения относительно фонового исследования амплитуды миогенных колебаний сохраняются и на 7 сутки пребывания в условиях СИ.

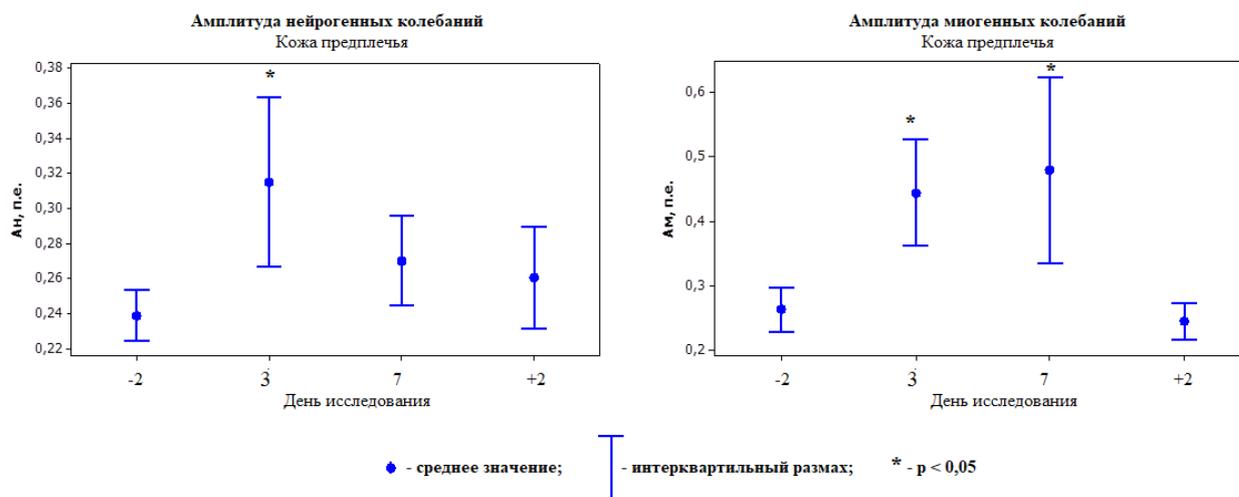


Рисунок 28 - Изменения амплитуд колебаний активных механизмов (Ан, Ам) формирования сосудистого тонуса в коже предплечья в условиях 7-суточной СИ

При этом в области кожи голени базальная перфузия оставалась стабильной и не было выявлено никаких температурных изменений в исследуемой области (рисунок 29).

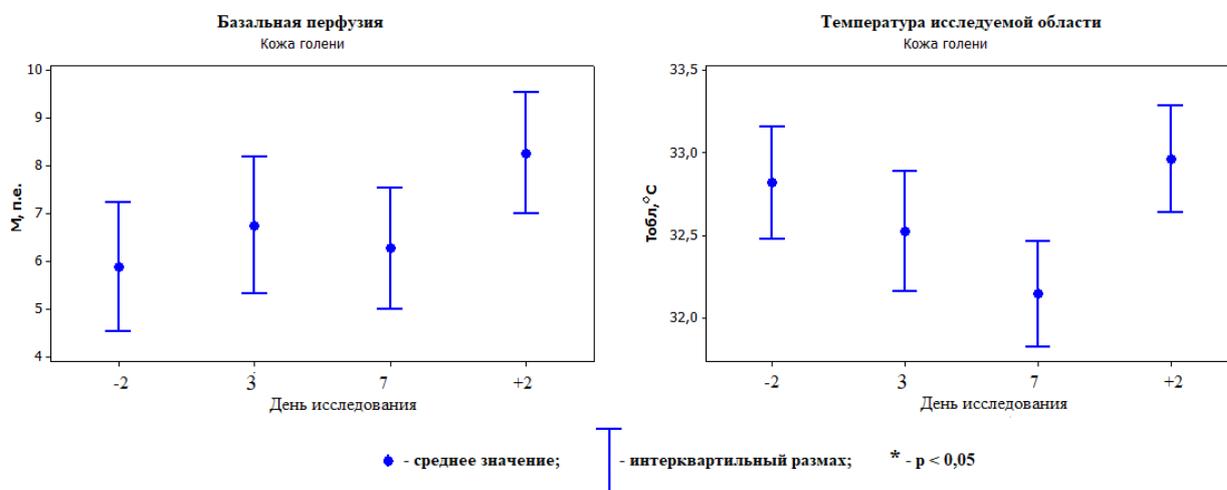


Рисунок 29 – Базальная перфузия и температура исследуемой области в коже голени обследуемых в условиях 7-суточной СИ

В области кожи лба также были обнаружены некоторые изменения в МЦР в ответ на действие СИ. Было зафиксировано изменение амплитуды миогенных колебаний (рисунок 30), сохраняющиеся и в последствии.

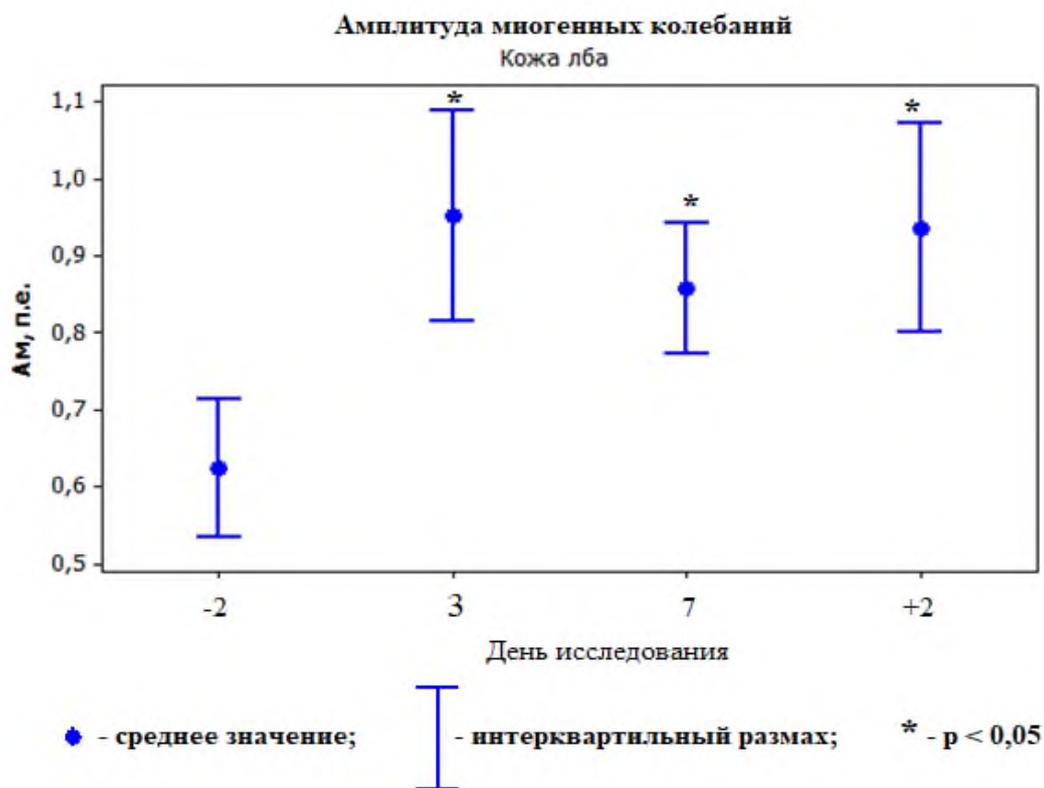


Рисунок 30 – Изменения амплитуды миогенных колебаний в условиях 7-суточной СИ

При этом реакция механизмов формирования сосудистого тонуса, связанных с миогенными колебаниями, носит схожий характер с изменениями, обнаруженными как в области кожи голени, так и в области предплечья: происходит увеличение Ам. В таблице 4 приведены изменения нормированных и приведенных амплитуд. Как видно из таблицы, динамика этих показателей носила такой же характер, как и амплитуд колебаний.

Таблица 4 – Изменения величин нормированных и приведенных амплитуд в условиях 7-суточной СИ

Показатель		Область			
		Лоб			
		-2	3	7	+2
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M ₁ , %)	12,2±1,9	20,4±4,7*	16,6±1,7*	11,0±3,0
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M ₂ , %)	3,9±1,1	6,8±1,4*	5,9±0,7*	4,8±1,5
Показатель		Предплечье			
Амплитуда нейрогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (H ₁ , %)	10,7±0,8	10,2±1,1	14,5±2,2*	11,8±1,3
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (H ₂ , %)	4,7±1,6	7,1±3,2	9,5±2,5*	5,4±1,8
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M ₁ , %)	9,4±1,0	13,1±1,1*	15,2±2,0*	12,0±1,5
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M ₂ , %)	3,9±1,1	6,6±1,7*	5,7±1,3*	4,4±1,5
Показатель		Голень			
Амплитуда нейрогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (H ₁ , %)	11,0±0,9	14,1±1,1*	11,7±1,9	12,4±1,7
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (H ₂ , %)	3,3±1,4	6,4±1,1*	4,7±1,5	5,3±1,2
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M ₁ , %)	7,0±2,2	11,9±1,8*	13,4±2,1*	8,5±2,2
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M ₂ , %)	2,7±0,6	6,6±2,6*	6,3±2,6*	3,2±1,4

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с горизонтом ($p < 0,05$)

При анализе функциональных проб было обнаружено снижение на 3 сутки как индекса дыхательной пробы (рисунок 31), так и венуло-артериолярной реакции (рисунок 32), которое сохранялась и на 7 сутки СИ. При этом резерв капиллярного кровотока (рисунок 33) увеличивался к 7 суткам.

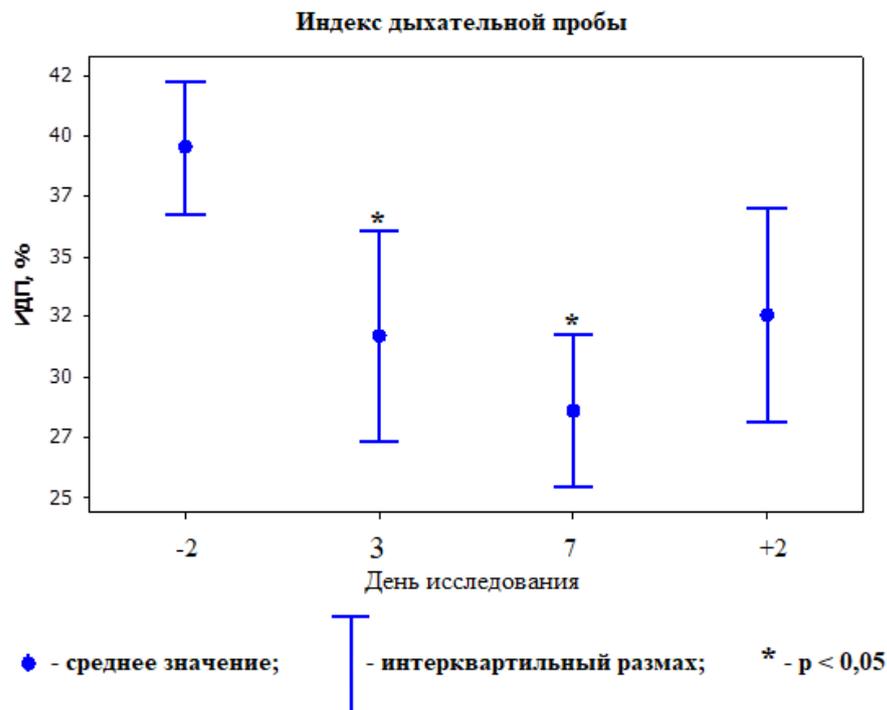


Рисунок 31 – Изменения индекса дыхательной пробы в условиях 7-суточной СИ

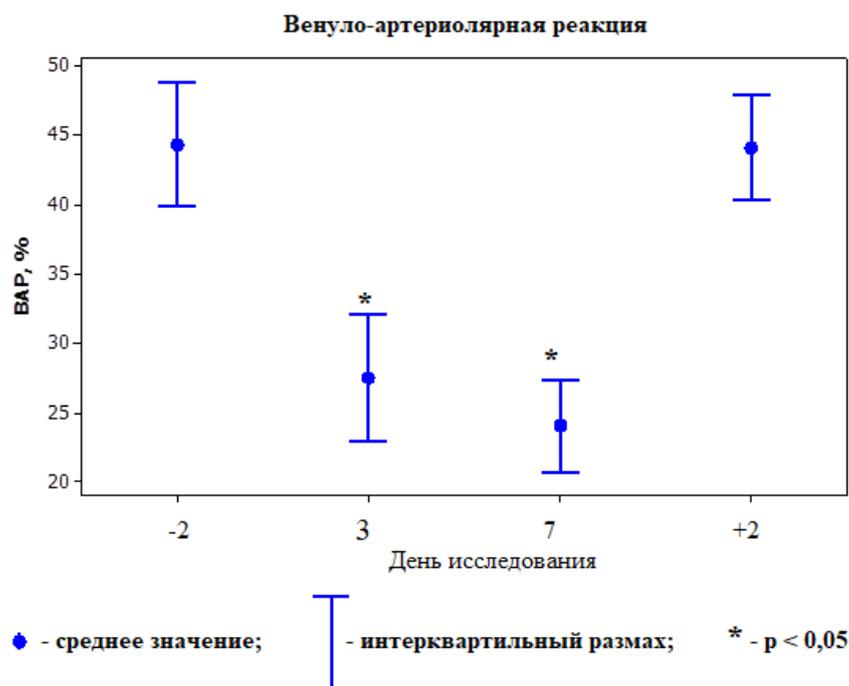


Рисунок 32 – Изменения венуло-артериолярной реакции в условиях 7-суточной СИ

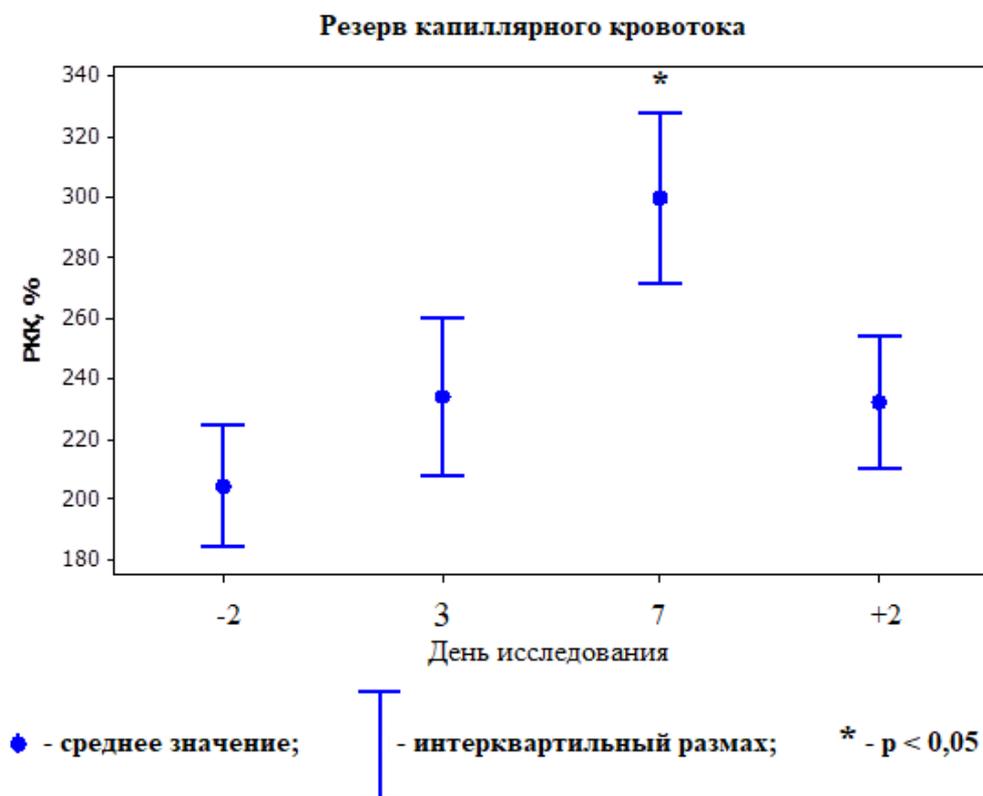


Рисунок 33 – Изменения резерва капиллярного кровотока в условиях 7-суточной СИ

3.1.2 3-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-женщин

Исследуемая группа была проверена на однородность с помощью метода главных компонент (рисунок 34), который показал, что ни одна из обследуемых женщин по всем показателям, регистрируемым во время исследования в каждой области, не выходит за пределы значений двух стандартных отклонений (2σ).

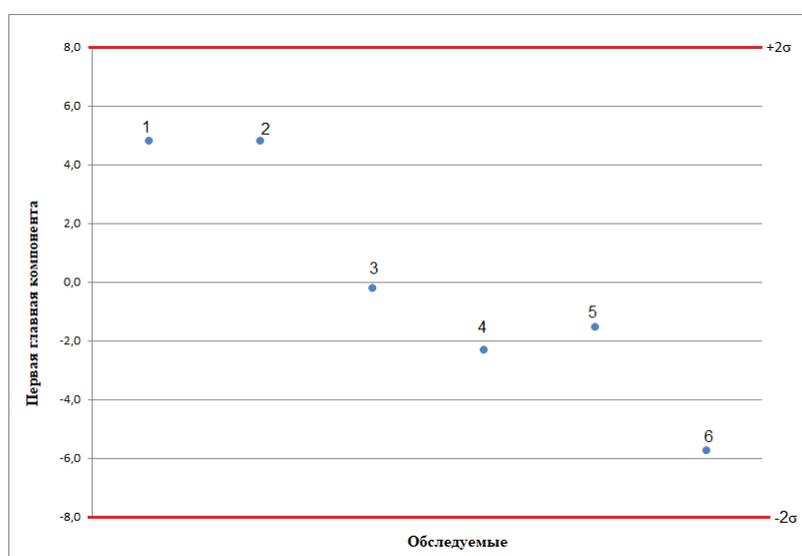


Рисунок 34 – Проверка обследуемой группы на однородность методом главных компонент

Анализ данных, зарегистрированных во время исследования, выявил статистически значимое ($p < 0,05$, критерий Вилкоксона) увеличение усреднённой базальной перфузии в областях нижних конечностей: кожа голени и кожа пальца ноги. При этом на фоне этого увеличения было также было зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$, критерий Уилкоксона) повышение температуры исследуемых областей (рисунок 35).

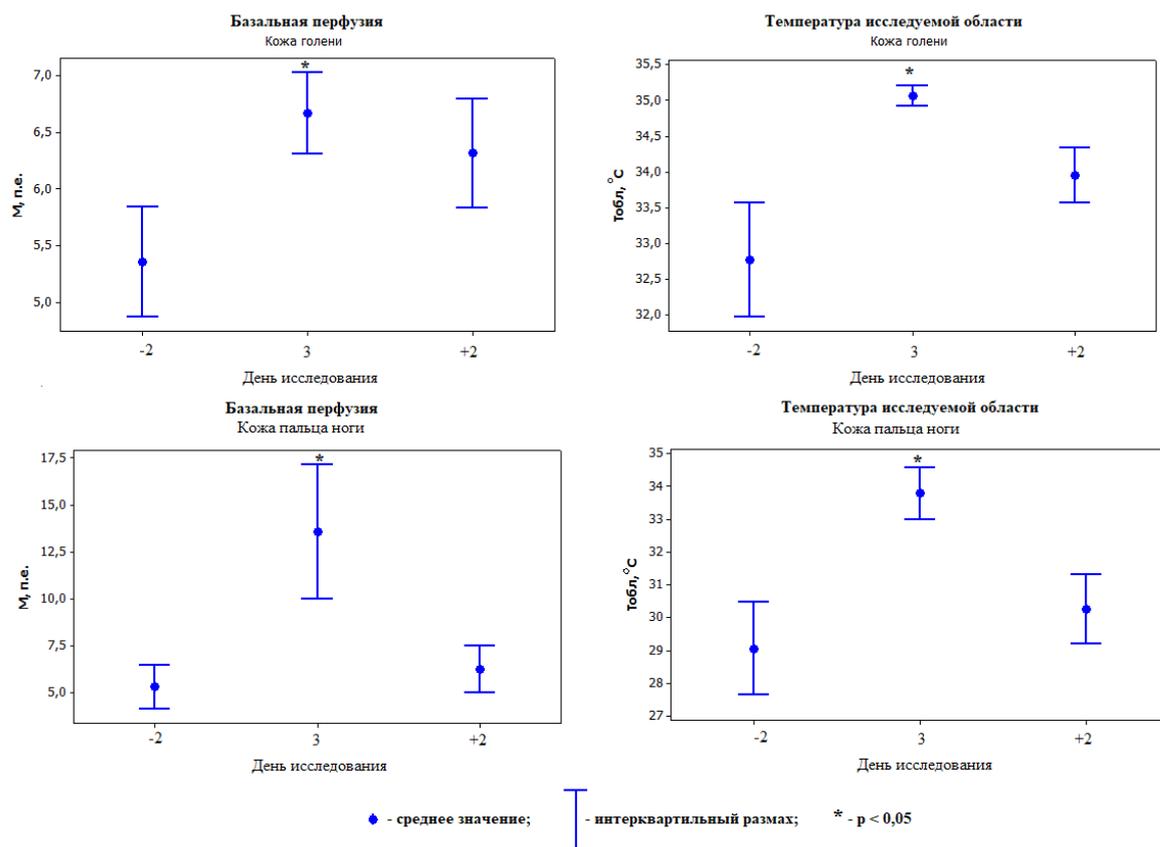


Рисунок 35 – Изменения показателей (M, T_{обл}) в условиях 3-суточной СИ

Было отмечено увеличение усреднённой амплитуды миогенных колебаний в исследуемых областях: нижние конечности (кожа голени и пальца ноги), кожа предплечья, а также кожа лба (рисунок 36).

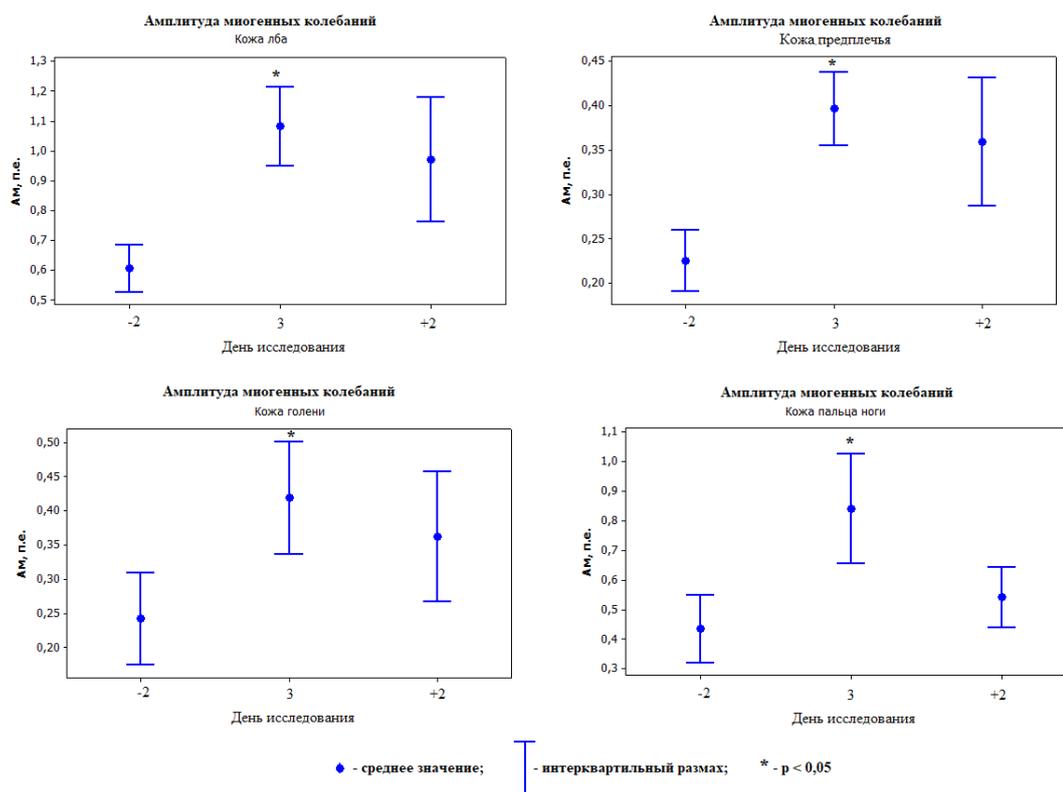


Рисунок 36 – Изменение амплитуды миогенных колебаний в условиях 3-суточной СИ

В таблице 5 приведены изменения нормированных и приведенных амплитуд.

Таблица 5 – Изменения величин нормированных и приведенных амплитуд в условиях 3-суточной СИ

Показатель		Область		
		Лоб		
		-2	3	+2
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	9,3±3,0	21,8±4,4*	14,3±3,4
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	4,0±1,3	7,0±1,5*	5,4±2,0
Показатель		Предплечье		
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	13,8±2,8	22,8±4,9*	15,3±5,0
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	7,0±2,2	9,1±2,0	7,5±2,7
Показатель		Голень		
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию	7,3±1,0	16,2±4,0*	7,3±1,2

	кровотока (M ₁ , %)			
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M ₂ , %)	3,5±1,5	7,5±2,0*	4,5±2,4
Показатель		Палец ноги		
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M ₁ , %)	6,6±1,5	13,1±2,8*	8,4±1,9
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M ₂ , %)	5,5±2,8	6,9±2,9	6,2±1,0

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с горизонтом ($p < 0,05$)

3.1.3 5-суточная «сухая» иммерсия с участием обследуемых-женщин

Группа обследуемых была проверена на однородность с помощью метода главных компонент (рисунок 37). Согласно проведенному анализу, один человек из группы вышел за пределы двух стандартных отклонений (2σ). Стоит отметить, что изначально проверке на однородность подвергалась группа из 20 человек, поскольку из изначальной группы, представленной в количестве 23 человек, были исключены 3 человека, участвовавших в 5-суточной иммерсии повторно. Таким образом, конечное число обследуемых в анализируемой группе составило 19 человек.

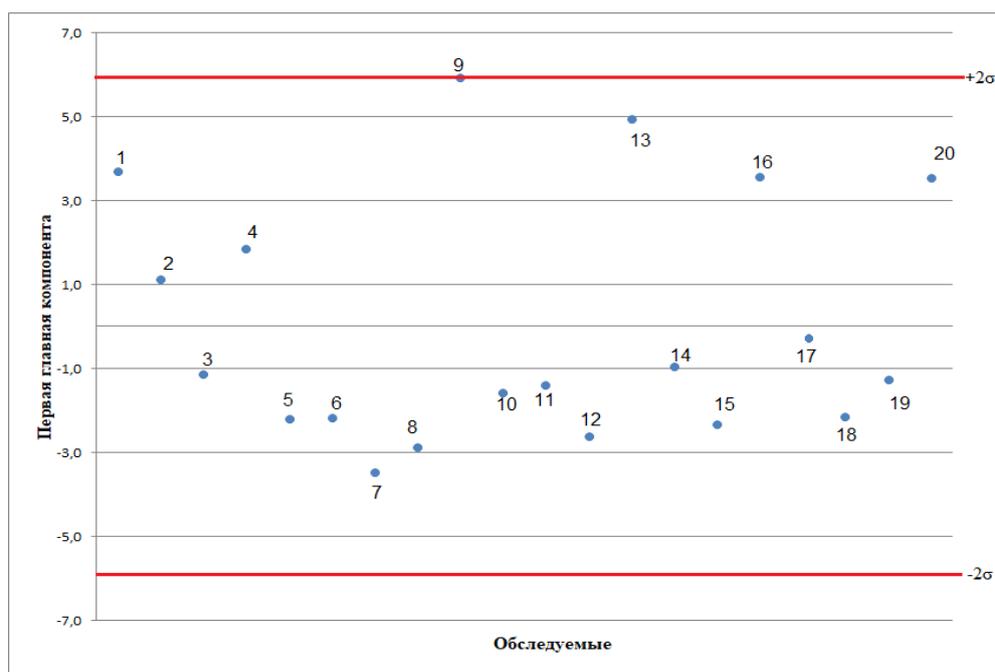


Рисунок 37 – Проверка группы на однородность

С помощью факторного анализа были определены показатели, которые вносили наибольший вклад ($p < 0,05$) в регистрируемый сигнал в условиях данного эксперимента (таблица 6).

Таблица 6 – Наиболее информативные показатели

Параметр	Определение	Область
М (п.е)	характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке	кожа голени
Аэ (п.е)	колебания кровотока, связанные с эндотелиальной активностью	кожа голени, лба
Ам (п.е)	колебания кровотока, возникающие за счет синхронной активности миоцитов	кожа голени, лба
Ас (п.е)	колебания кожного кровотока, связанные с дыхательной активностью	кожа голени

Анализ динамики показателя базальной перфузии (рисунок 38) показал, что в условиях СИ на 1 сутки наблюдается увеличение данного показателя в области кожи голени, которое также сопровождается повышением температуры исследуемой области в данном регионе.

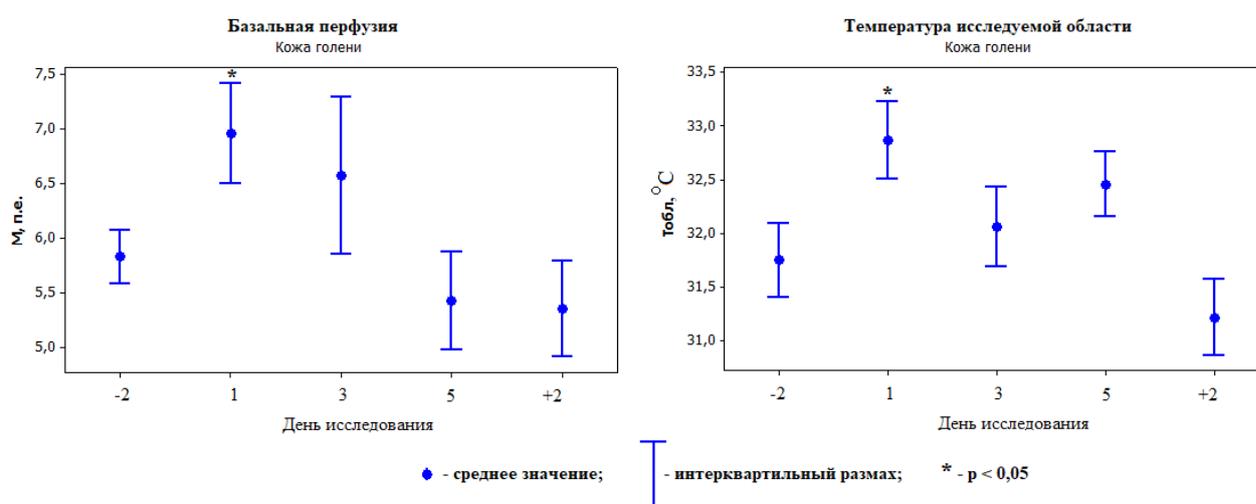


Рисунок 38 – Динамика базальной перфузии и температуры исследуемой области в коже голени в условиях 5-суточной СИ

Амплитуда эндотелиальных колебаний (рисунок 39) также изменялась в условиях СИ. Анализ данного показателя выявил изменения как в области нижних конечностей, так и в области кожи лба. При этом, стоит отметить, что в коже лба амплитуда эндотелиальных колебаний снижалась к 3 суткам пребывания обследуемых в условиях СИ, а затем возвращалась к фоновым значениям, в то время как в области кожи голени амплитуда оставалась сниженной с 3 суток и до последействия. Однако в данной области происходило увеличение $A_{э}$ уже на первые сутки СИ.

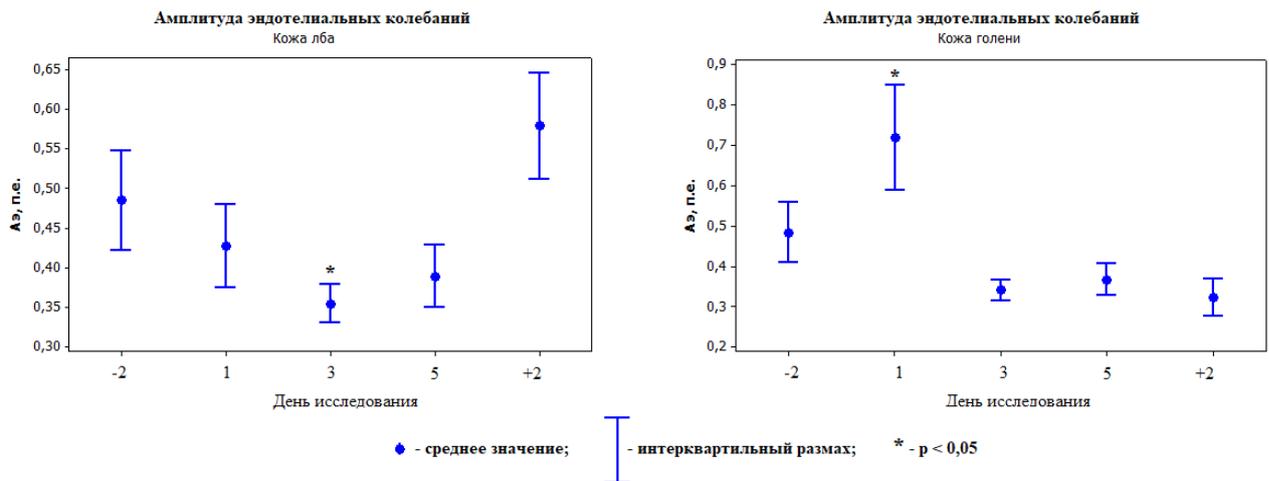


Рисунок 39 – Динамика амплитуды эндотелиальных колебаний в условиях 5-суточной СИ

Изменения амплитуды миогенных колебаний (рисунок 40) были выявлены как в области кожи нижних конечностей, так и в области кожи лба. Обнаруженные изменения в этих областях выражены в увеличении амплитуды миогенных колебаний уже в первые сутки пребывания обследуемых в условиях СИ.

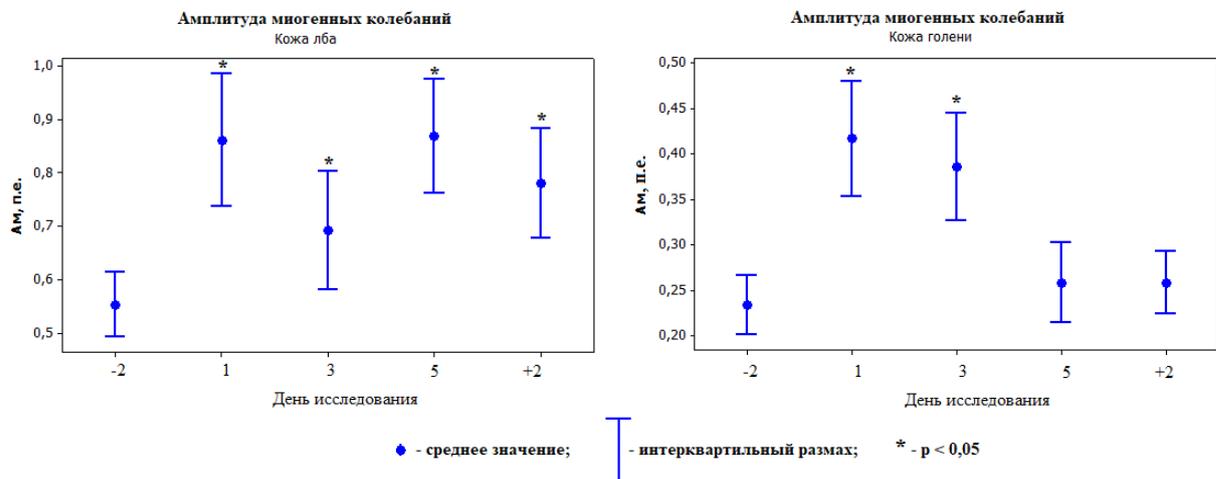


Рисунок 40 – Динамика амплитуды миогенных колебаний в условиях 5-суточной СИ

В таблице 7 приведены изменения нормированных и приведенных амплитуд.

Таблица 7 – Изменения величин нормированных и приведенных амплитуд в условиях 5-суточной СИ

Показатель		Область				
		Лоб				
		-2	1	3	5	+2
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	13,2±2,1	17,3±2,0*	18,8±2,6*	17,4±2,3*	19,5±3,0*
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	4,2±1,1	7,5±2,0*	3,4±1,6	4,9±2,3	4,6±1,7
Показатель		Голень				
Амплитуда миогенных колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	9,7±1,7	14,4±2,2*	15,2±2,7*	11,9±2,2	10,9±3,0
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	3,4±0,8	6,3±1,3*	6,3±1,4*	4,1±1,6	4,3±0,9

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с горизонтом ($p < 0,05$)

При анализе функциональных проб были выявлены изменения в индексе дыхательной пробы, который отражает вегетативную регуляцию: ИДП снижался к 3 суткам СИ (рисунок 41). Кроме того, к 3 суткам наблюдали снижение резерва капиллярного кровотока (рисунок 42), обнаруженное при анализе артериальной окклюзионной пробы, а также снижение веноло-артериолярной реакции уже к 1 суткам СИ, обнаруженное при анализе венозной окклюзионной пробы (рисунок 43). Стоит отметить, что все вышеописанные показатели снижались до 5 суток СИ, но возвращались к фоновым значениям в период последствия.

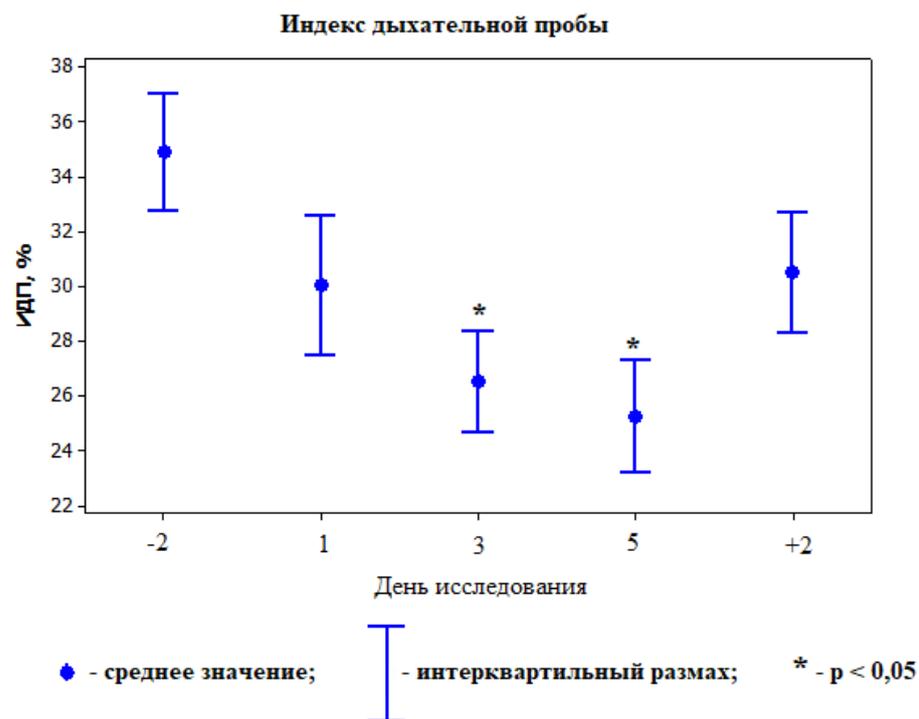


Рисунок 41– Динамика индекса дыхательной пробы в условиях 5-суточной СИ

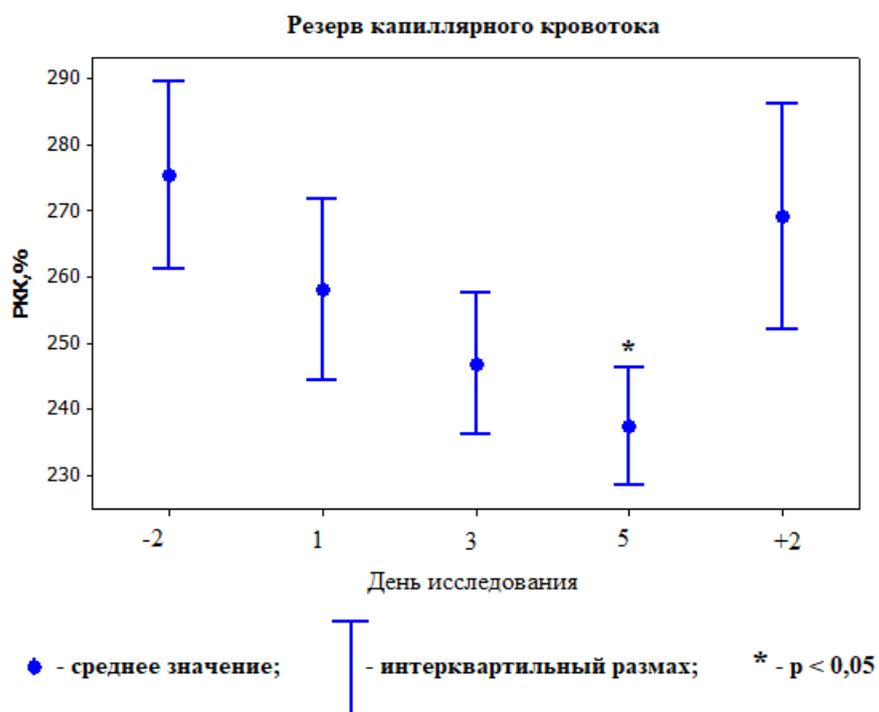


Рисунок 42 – Динамика резерва капиллярного кровотока в условиях 5-суточной СИ

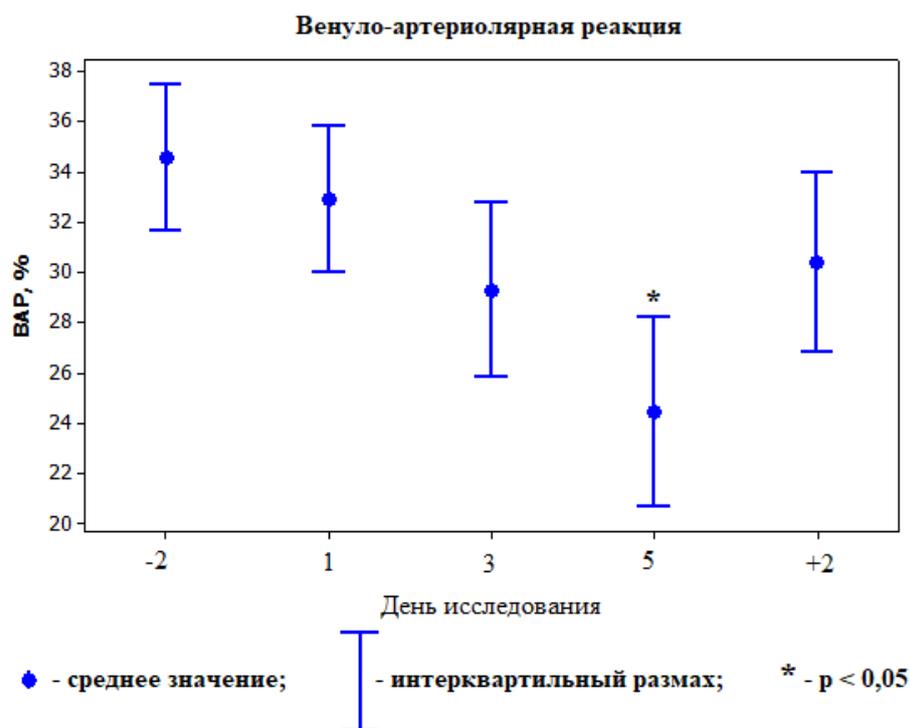


Рисунок 43 – Динамика венуло-артериолярной реакции в условиях 5-суточной СИ

Таким образом, анализ полученных данных выявил, что во всех трех исследованиях с участием как обследуемых-мужчин, так и обследуемых-женщин условия СИ приводили к увеличению амплитуды миогенных колебаний во всех обследуемых областях. Кроме того, в области нижних конечностей в СИ с участием женщин было обнаружено увеличение перфузии на фоне увеличения температуры исследуемой области, связанного с условиями проведения эксперимента. В коже голени (у обследуемых-мужчин) наблюдали увеличение амплитуды нейрогенных колебаний на 3 сутки пребывания в условиях СИ. Также были выявлены изменения амплитуды эндотелиальных колебаний в 5-суточной иммерсии с участием женщин и в 7-суточной с участием мужчин: наблюдали увеличение амплитуды в области голени в обоих случаях, а также снижение Аэ в области кожи лба у женщин и предплечья у мужчин. Проведенные функциональные пробы в 5-суточной и 7-суточной СИ показали, что в условиях СИ как у мужчин, так и у женщин снижаются такие показатели, как индекс дыхательной пробы и венуло-артериолярная реакция. При этом резерв капиллярного кровотока у мужчин увеличивается на 5 сутки, а у женщин на эти сутки, наоборот, снижается.

3.2 Исследования кожного кровотока в условиях антиортостатической гипокинезии

На первом этапе анализа данных исследуемая группа была проверена на однородность по всем показателям, зарегистрированным во время эксперимента в каждой исследуемой области, с помощью метода главных компонент. Проведенный анализ показал, что обследуемая группа является однородной (рисунок 44).

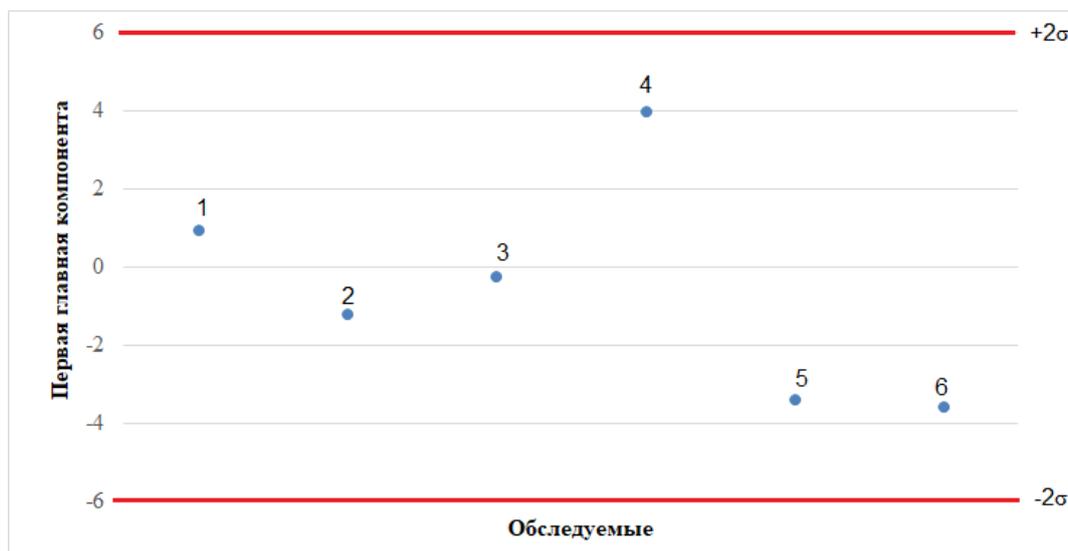


Рисунок 44 – Проверка группы на однородность

Вторым этапом был проведен факторный анализ, который позволил выявить показатели, которые вносят наибольший вклад ($p < 0,05$) в регистрируемый итоговый сигнал. На основе проведенного анализа были выделены следующие показатели: базальная перфузия (М), а также амплитуды колебаний активных механизмов, формирующих сосудистый тонус (Аэ, Ан, Ам).

Анализ полученных данных выявил, что изменения в условиях 21-суточной АНОГ происходили во всех исследуемых областях. В первую очередь они выражались в снижении базальной перфузии (рисунок 45) на 3 сутки пребывания обследуемых в условиях АНОГ как в области кожи голени, так и в области кожи лба. При этом в области нижних конечностей снижение данного показателя наблюдали также на 14 и 18 сутки эксперимента. Однако, в коже предплечья изменений в базальной перфузии обнаружено не было. Стоит отметить, что при анализе данных не было выявлено температурных изменений в исследуемых областях.

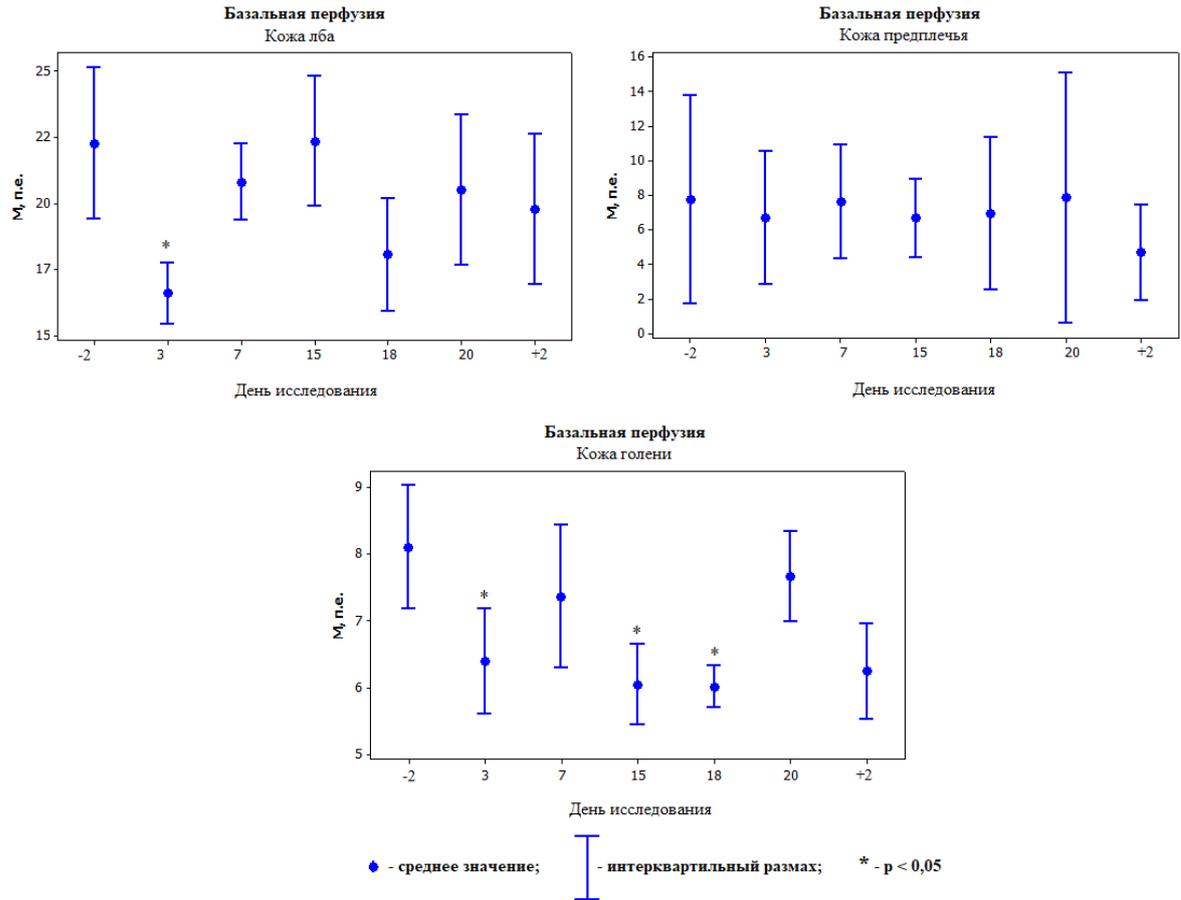


Рисунок 45 – Динамика базальной перфузии в условиях АНОГ

Изменение амплитуды эндотелиальных колебаний было обнаружено в области кожи голени (рисунок 46).

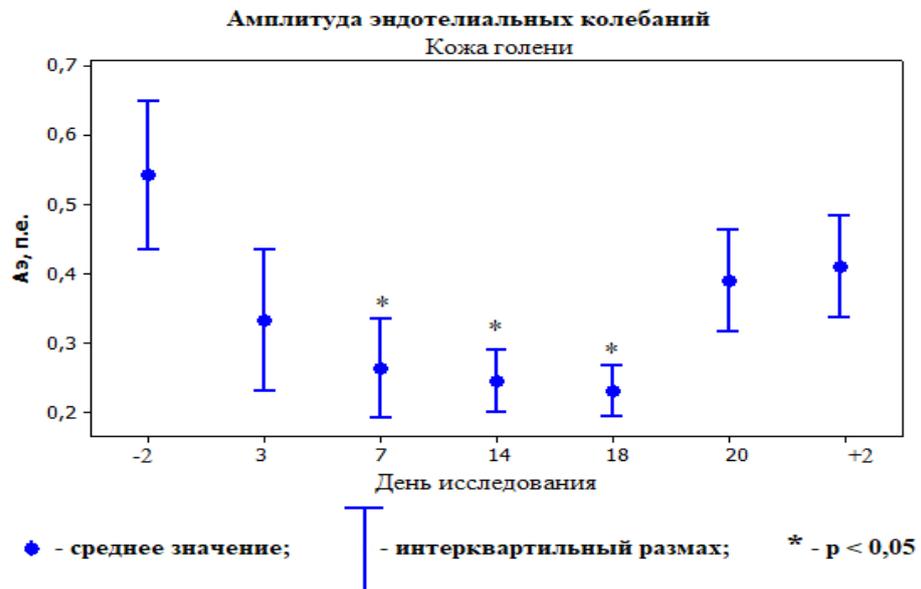


Рисунок 46 – Изменения амплитуды эндотелиальных колебаний в условиях АНОГ

Как видно из рисунка, Аэ снижается в условиях АНОГ относительно фонового значения на 3 сутки эксперимента и это снижение продолжается до 18 суток. При этом на 18 сутки зафиксировано максимальное снижение амплитуды эндотелиальных колебаний (среднее значение - 0,23 п.е.), после чего Аэ стала увеличиваться.

Изменения амплитуды нейрогенных колебаний в различных исследуемых областях носили разнонаправленный характер (рисунок 47). В области кожи лба и кожи нижних конечностей А_н снижалась. При этом, в верхней части изменение амплитуды были отмечены на 7 сутки и сохранялись до 18, в то время как в голени снижение А_н было зафиксирована на 3 сутки, а затем на 14 и 18 день пребывания обследуемых в условиях АНОГ.

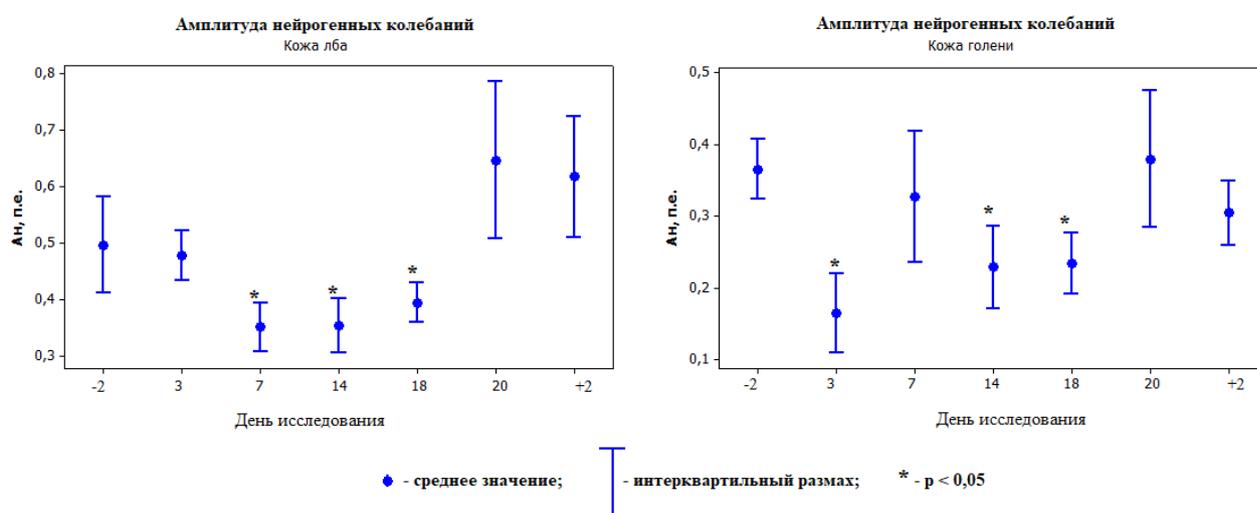


Рисунок 47 – Динамика амплитуды нейрогенных колебаний в условиях АНОГ

Изменения амплитуды миогенных колебаний (рисунок 48), обнаруженные в области кожи лба и голени, носили однонаправленный характер. И в голове, и в нижних конечностях отмечали снижение амплитуды миогенных колебаний на 3 сутки АНОГ относительно фоновых значений. Однако, в области кожи лба этот показатель оставался сниженным даже в последствии. При этом в области предплечья изменений не было обнаружено.

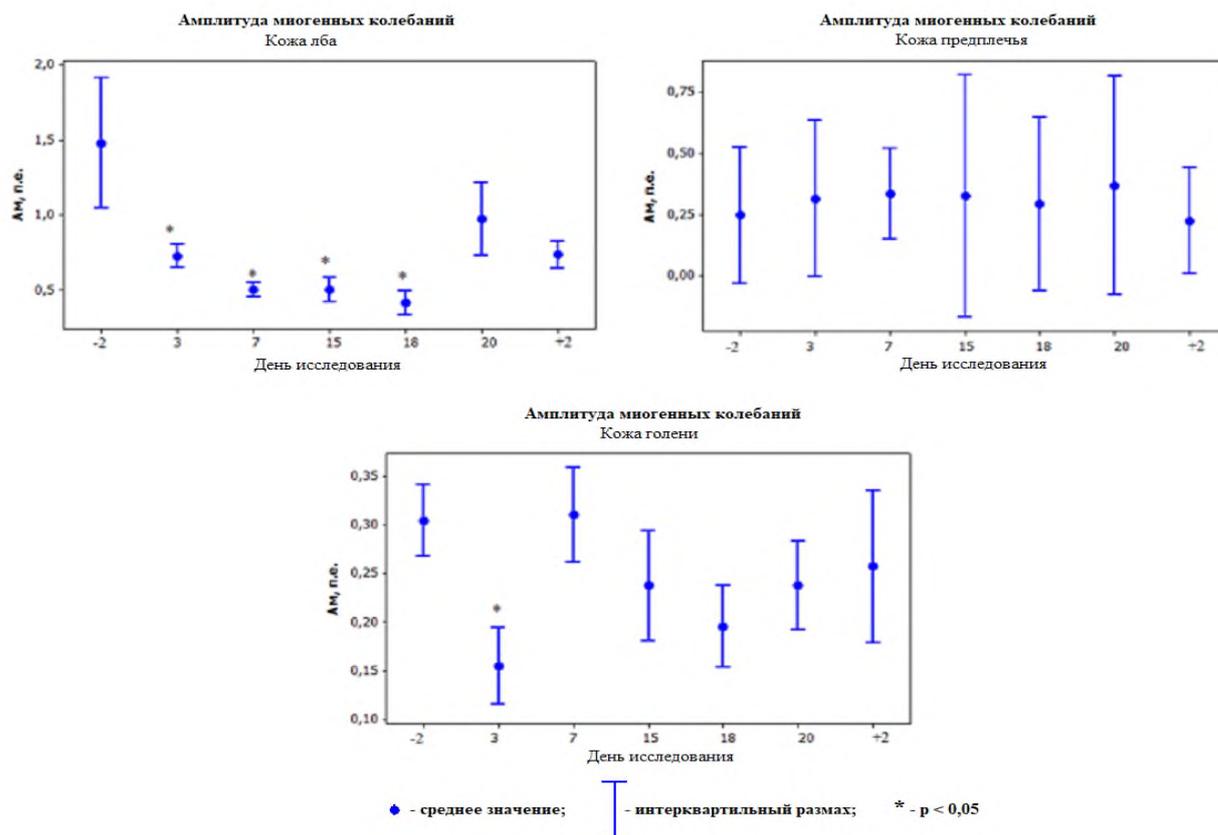


Рисунок 48 – Изменения амплитуды миоэлектрических колебаний в условиях АНОГ

В таблице 8 приведены изменения нормированных и приведенных амплитуд.

Таблица 8 – Изменения величин нормированных и приведенных амплитуд в условиях 21-суточной АНОГ

Показатель		Область				
		Лоб				
		-2	1	3	5	+2
Амплитуда миоэлектрических колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	13,2±2,1	17,3±2,0*	18,8±2,6*	17,4±2,3*	19,5±3,0*
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	4,2±1,1	7,5±2,0*	3,4±1,6	4,9±2,3	4,6±1,7
Показатель		Голень				
Амплитуда миоэлектрических колебаний	Функциональный вклад в модуляцию кровотока (M_1 , %)	9,7±1,7	14,4±2,2*	15,2±2,7*	11,9±2,2	10,9±3,0
	Вклад в общий уровень тканевой перфузии (M_2 , %)	3,4±0,8	6,3±1,3*	6,3±1,4*	4,1±1,6	4,3±0,9

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с горизонтом ($p < 0,05$)

При анализе результатов функциональных проб были выявлены изменения в венуло-артериолярной реакции в условиях АНОГ (рисунок 49). Обнаруженные изменения выражались в снижении данного показателя на 3 и 15 сутки эксперимента. Кроме того, было зафиксировано снижение ИДП (рисунок 50), а также увеличение РКК (рисунок 51).

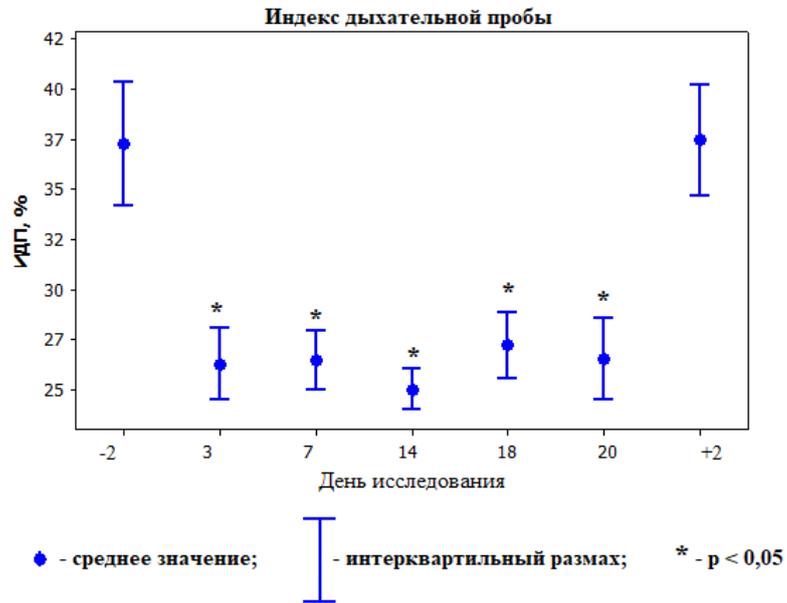


Рисунок 49 - Изменение индекса дыхательной пробы в условиях АНОГ

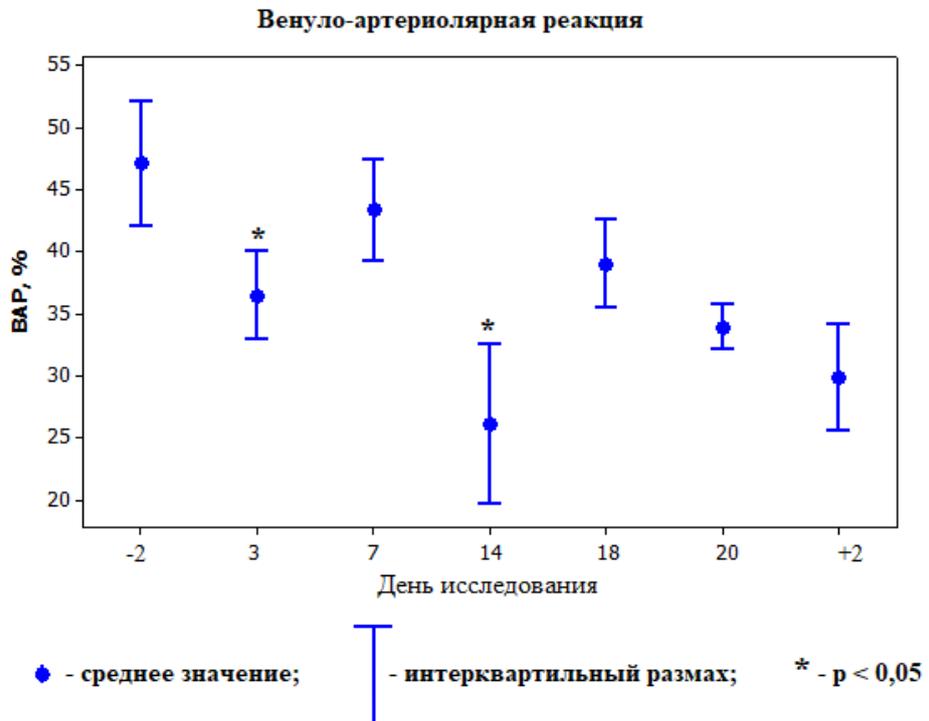


Рисунок 50 – Изменение венуло-артериолярной реакции в условиях АНОГ

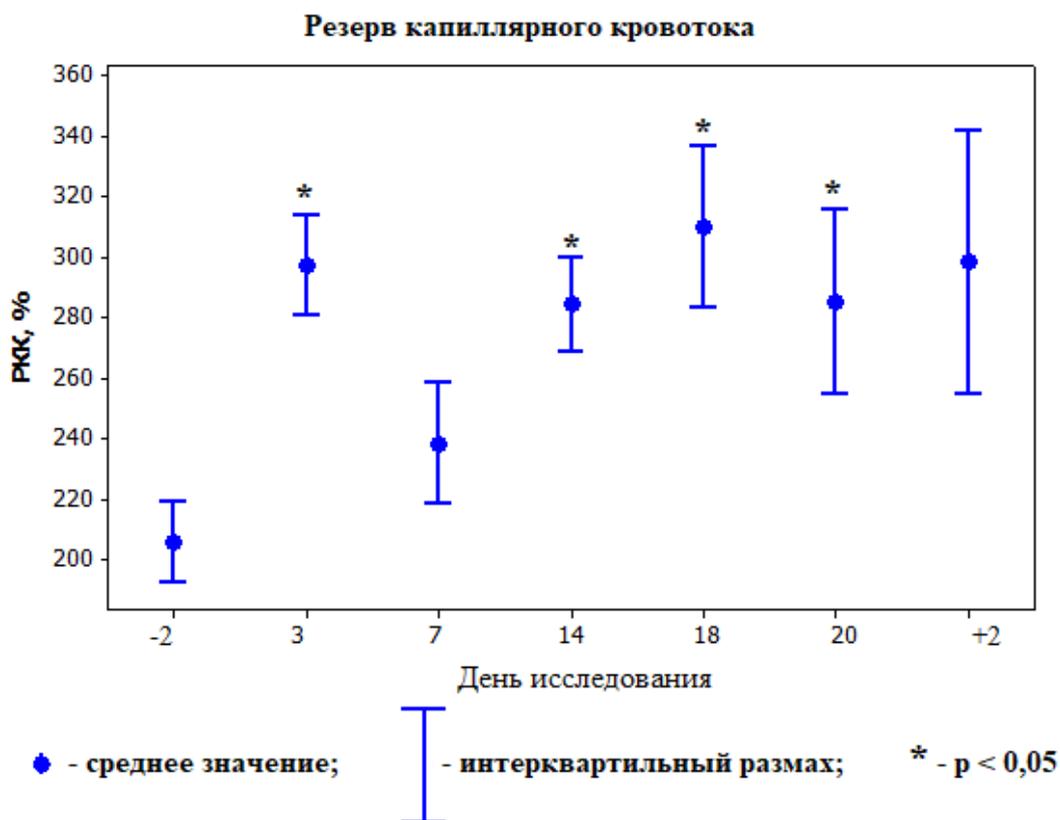


Рисунок 51 - Изменение резерва капиллярного кровотока в условиях АНОГ

Таким образом, было обнаружено, что пребывание обследуемых в условиях атиортостатической гипокинезии вызывает изменения в МЦР кожи. Эти изменения выражены в снижении базальной перфузии на 3 сутки как в области кожи лба, так и в области кожи нижних конечностей. Кроме того, в области кожи нижних конечностей наблюдали снижение амплитуды эндотелиальных колебаний, которое было зафиксировано на 3 сутки и сохранялось до 20 суток пребывания в условиях АНОГ. Также были обнаружены изменения в амплитуде нейрогенных колебаний: снижение данного показателя в области лба и голени, но увеличение в области кожи верхних конечностей. Противоположные изменения наблюдали в амплитуде миогенных колебаний: в области предплечья Ам увеличивалась, тогда как в области кожи лба снижалась. Также было выявлено, что в условиях АНОГ снижается веноу-артериолярная реакция.

3.3 Исследования кожного кровотока в условиях действия перегрузок при вращении на центрифуге короткого радиуса

При анализе полученных данных результаты, полученные во время двух экспериментов с вращением на центрифуге короткого радиуса, были объединены в одну исследуемую группу из 12 человек, поскольку условия проводимых экспериментов были идентичны. Однако из общей исследуемой группы были исключены 4 человека, у которых вращение на центрифуге оказалось повторным. Таким образом, в состав исследуемой группы вошли 8 человек. Затем, используя данные, зарегистрированные во время исследования во всех обследуемых областях, состав из этих 8 человек был проверен на однородность с помощью метода главных компонент (рисунок 52). В результате данного анализа было выявлено, что обследуемая группа является однородной.

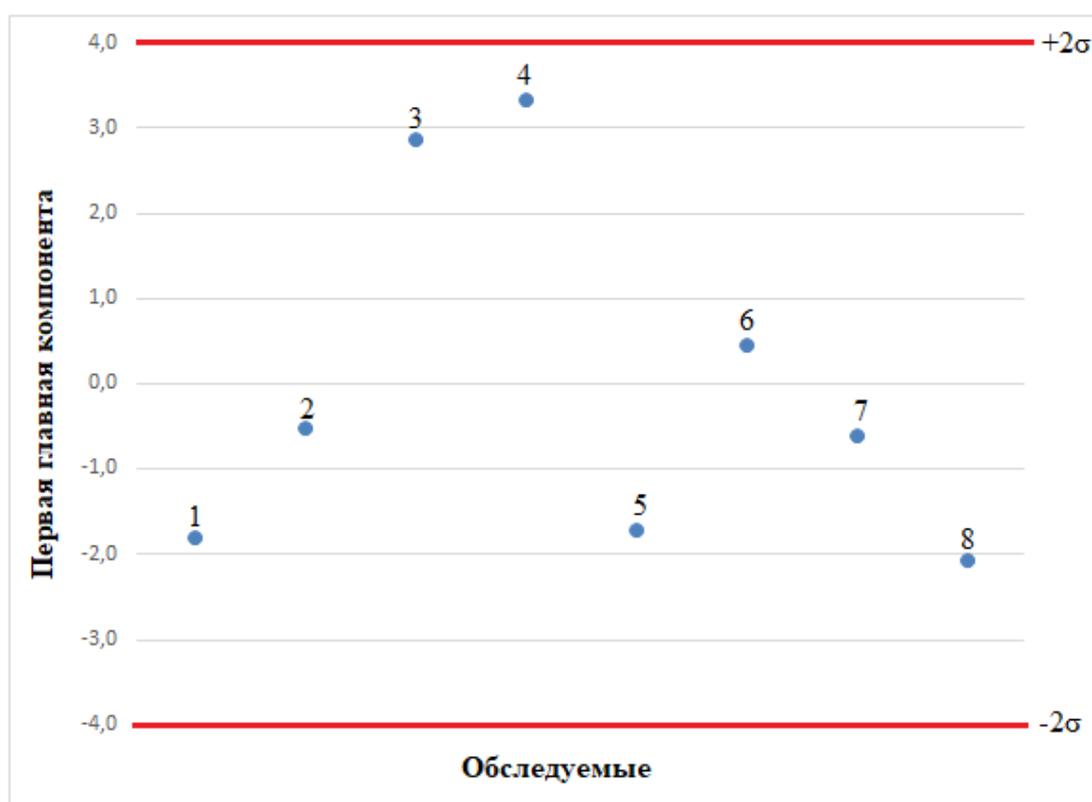


Рисунок 52 – Проверка группы на однородность

Был проведен анализ данных, который показал, что при вращении на центрифуге короткого радиуса происходит снижение базальной перфузии (относительно измерений до начала вращения) как в области кожи лба (рисунок 53), так и в области голени (рисунок 54). При этом интересен тот факт, что в исследуемых областях динамика перфузии отражает профиль применяемой перегрузки. То есть, при вращении на площадке с 22 об./мин уровень базальной перфузии выше, чем при вращении на площадке с 28 об./мин.

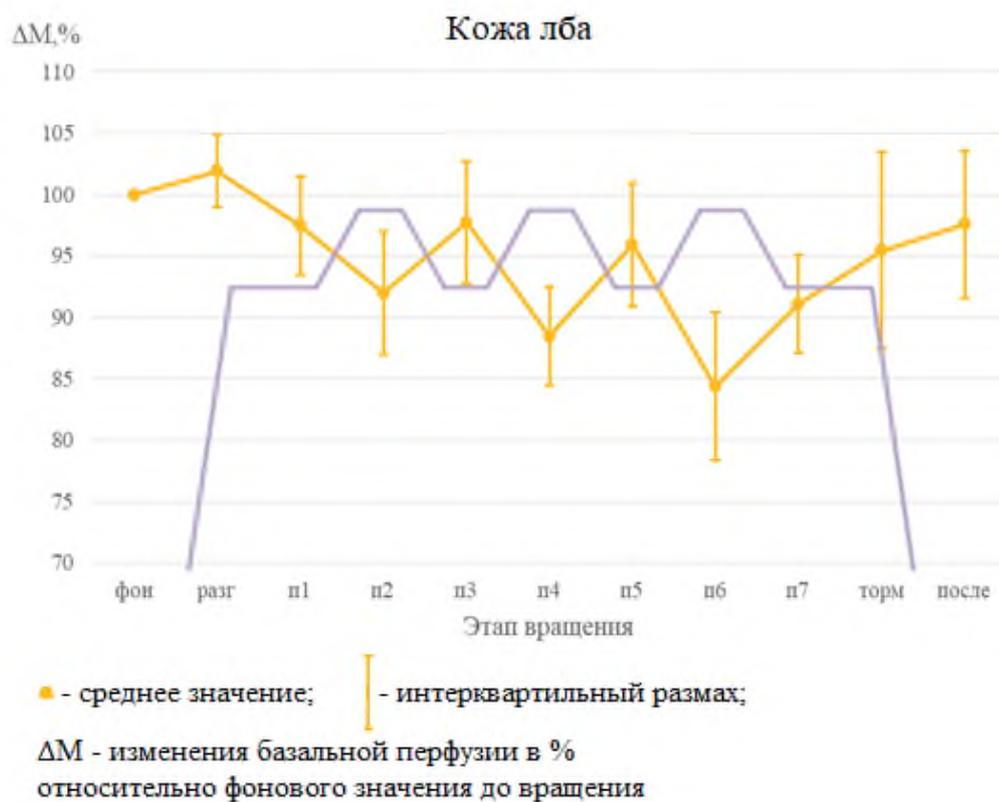


Рисунок 53 – Динамика базальной перфузии при первом вращении на ЦКР в области кожи лба

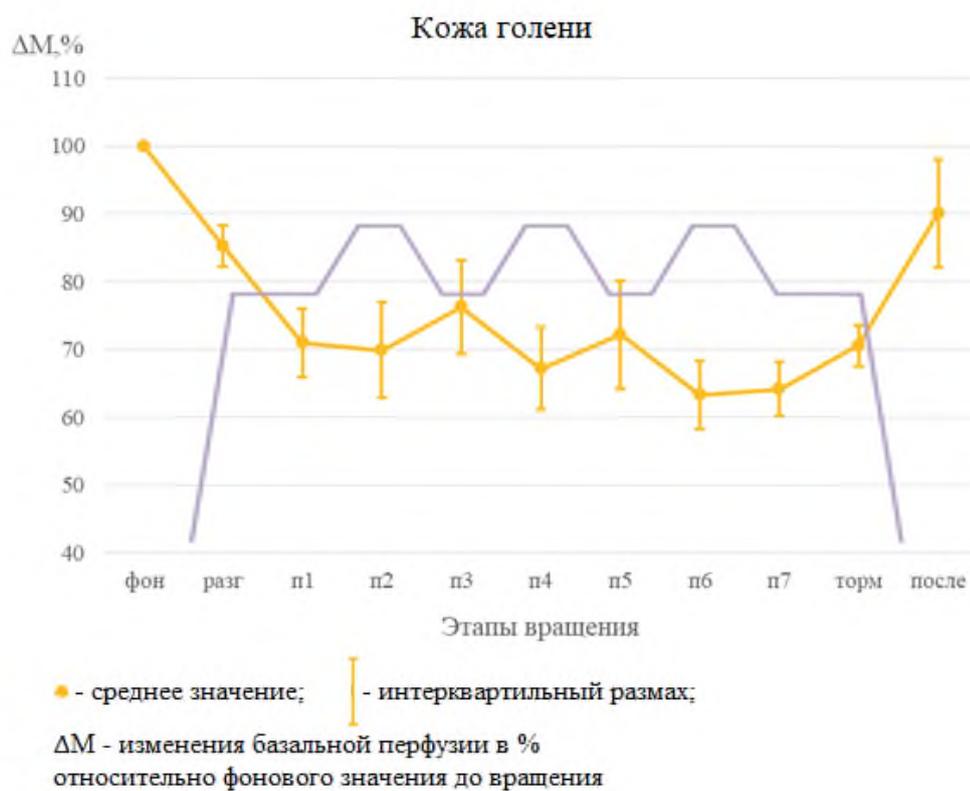


Рисунок 54 – Динамика базальной перфузии при первом вращении на ЦКР в области кожи голени

Кроме того, анализ данных амплитуд колебаний механизмов формирования сосудистого тонуса в области кожи головы показал, что динамика этих параметров также отражает профиль вращения. Так, колебания нейрогенного (рисунок 55) и миогенного (рисунок 56) характера реагировали на вращение увеличением амплитуд, как в области кожи лба, так и в области кожи голени. При этом на площадках, когда вращение составляло 28 об./мин, значения этих показателей увеличивались в большей степени, чем на площадках, где количество оборотов ЦКР составляло 22 об./мин. Стоит отметить, что на этапе разгона в области кожи лба амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний снижались на фоне увеличения перфузии, что может свидетельствовать о первичной вазоконстрикторной реакции на начало вращения. Амплитуда пульсовых колебаний в исследуемых областях носила разнонаправленный характер (рисунок 57). То есть, в области головы происходило снижение A_c , изменения которой соответствовали профилю вращения на ЦКР, в то время как в области нижних конечностей, напротив, амплитуда пульсовых колебаний несколько увеличивалась.

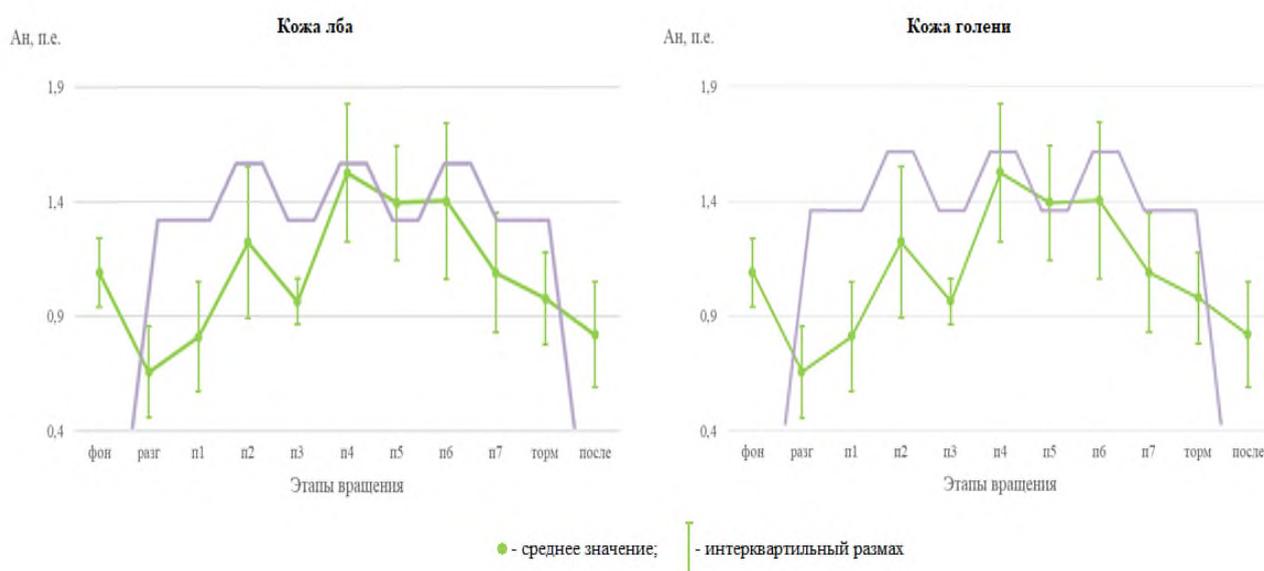


Рисунок 55 – Динамика амплитуды нейрогенных колебаний в исследуемых областях при первом вращении на ЦКР

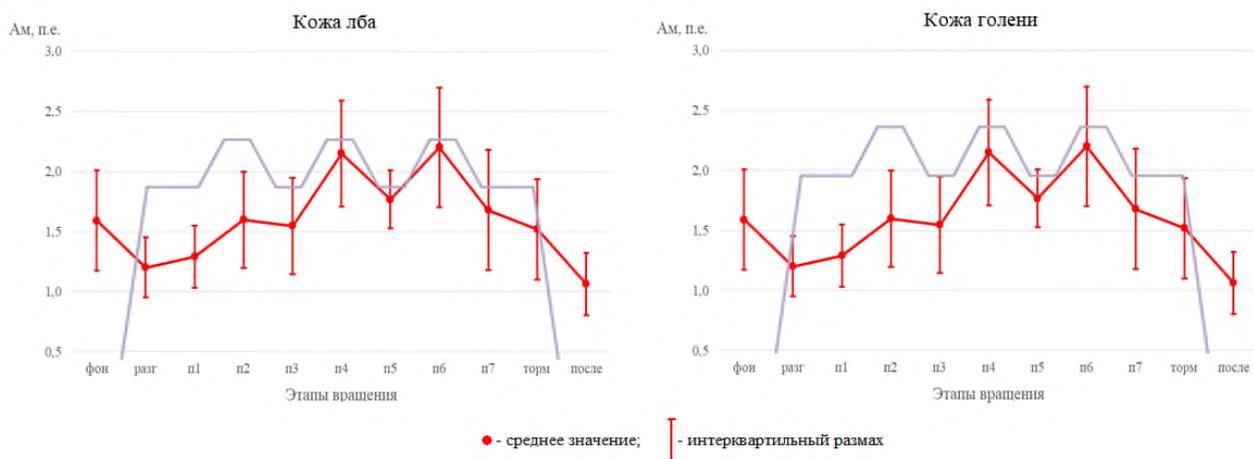


Рисунок 56 – Динамика амплитуды миогенных колебаний в исследуемых областях при первом вращении на ЦКР

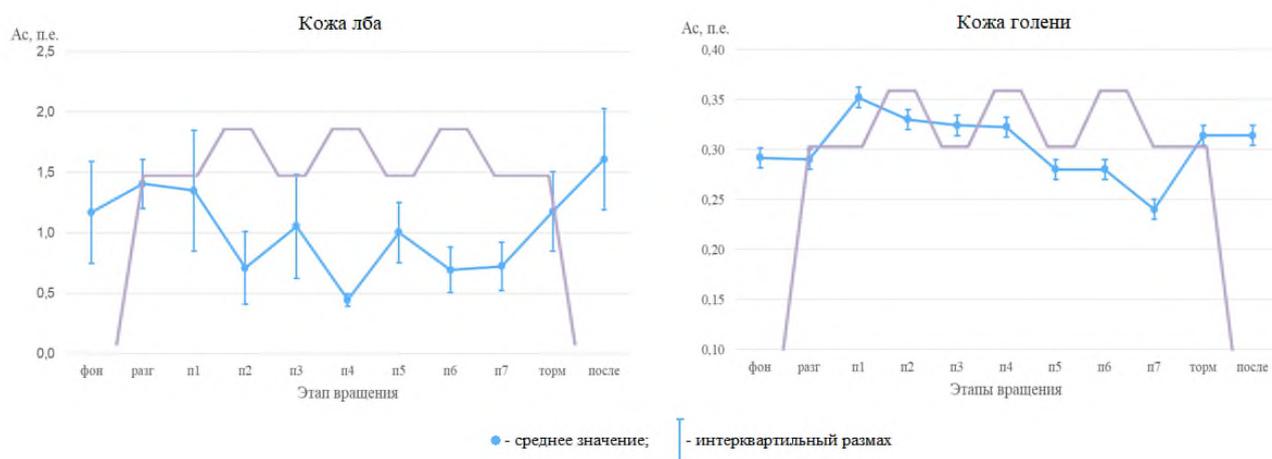


Рисунок 57 – Динамика амплитуды пульсовых колебаний при первом вращении на ЦКР

Таким образом, было выявлено, что изменения базальной перфузии, а также амплитуд нейрогенных, миогенных и пульсовых колебаний повторяют интервальный профиль вращения центрифуги коротко радиуса. При этом реакция МЦР кожи на воздействие перегрузок выражается в снижении базальной перфузии (на площадках с более большим значением перегрузок в большей степени выражено значение перфузии) и увеличении амплитуд нейрогенных и миогенных колебаний как в области кожи лба, так и в области кожи голени. Кроме того, в области кожи лба было обнаружено, что при действии перегрузок происходит снижение амплитуды пульсовых колебаний.

3.4 Характеристика функционального состояния микроциркуляторного русла кожи при ортостатическом воздействии до и после 5-суточной «сухой» иммерсии у обследуемых-женщин

Для классификации переносимости ортостатической пробы обследуемыми по параметрам центральной гемодинамики был проведен интервальный анализ с использованием метода Варда. В результате были выделены две группы (рисунок 58). Стоит отметить, что в общем анализе группы из 23 человек были исключены 3 обследуемых, которые повторно принимали участие в 5-суточной СИ, а также 2 обследуемых, для которых исследование было приостановлено досрочно (раньше истечения срока вертикализации) в связи с предсинкапальным состоянием.

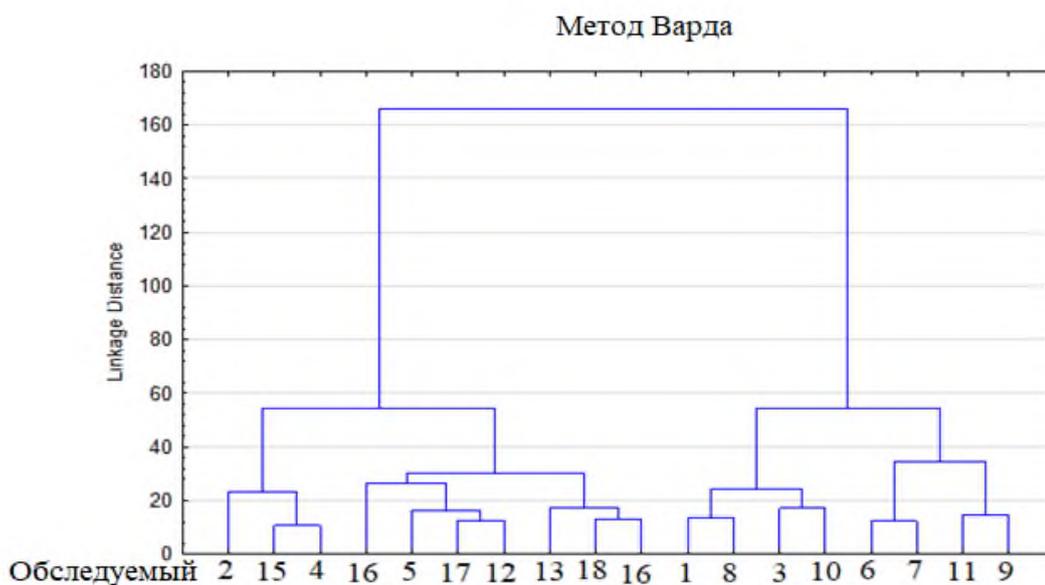


Рисунок 58 – Деление обследуемых на группы

Таким образом, группа обследуемых включала в себя 18 человек. В первую группу вошло 10 человек. Для этой группы характерно, что условия СИ существенным образом не повлияли на ортостойчивость обследуемых. То есть, как до, так и после исследования переносимость ортопробы в этой группе оставалась хорошей: увеличение ЧСС составило в среднем 24 уд/мин до СИ и 26 уд/мин после, падение пульсового давления (ПД) составило 13% и 17%, соответственно. Вторая группа включала 8 человек, у которых переносимость ортопробы после СИ ухудшилась: в фоне при ортопробе прирост ЧСС составил 31 уд/мин, падение ПД – 28%, то после иммерсии – 48 уд/мин и 37%. Данные параметров центральной гемодинамики во время ортостатического теста представлены в таблице 9.

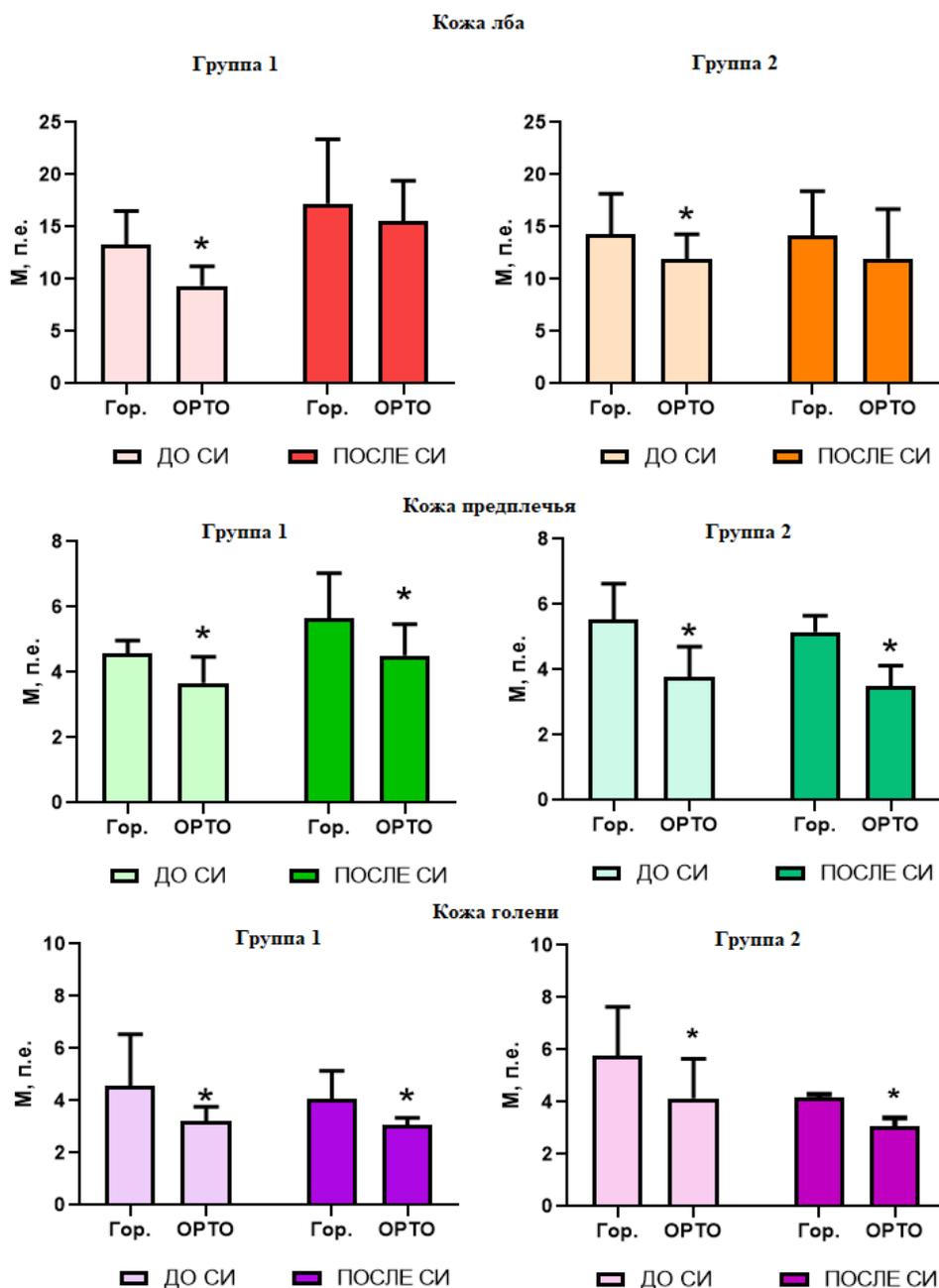
Таблица 9 – Параметры центральной гемодинамики во время пассивной ортостатической пробы

Группа	Сохранившая ортоустойчивость (1)		Сниженная ортоустойчивость (2)	
Параметры	Положение		Положение	
Систолическое артериальное давление (САД, мм рт.ст.)	ДО		ДО	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	101 [94;108]	106 [97;116]	102 [90;114]	102 [95;105]
	После		После	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	99 [88;109]	102 [85;116]	99 [98;105]	99 [96;103]
Диастолическое артериальное давление (ДАД, мм рт.ст.)	ДО		ДО	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	61 [52;65]	68* [66;71]	56 [55;61]	69* [64;77]
	После		После	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	60 [52;68]	72* [68;79]	57 [46;65]	73* [66;76]
Ударный объем (УО, мл)	ДО		ДО	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	67 [64;69]	63* [61;65]	73 [66;80]	54* [51;58]
	После		После	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	61 [58;63]	50* [48;52]	62 [58;66]	42* [39;44]
Сердечный выброс (СВ, л/мин)	ДО		ДО	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	4,3 [4,1;4,4]	5,2* [4,9;5,4]	4,2 [3,9;4,4]	4,8* [4,7;5,0]
	После		После	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	4,3 [4,2;4,5]	5,1* [4,9;5,3]	4,2 [3,9;4,3]	4,8* [4,6;5,0]
Общее периферическое сопротивление сосудов (ССС, дин.с.см ⁻⁵)	ДО		ДО	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	1400 [1365;1437]	1316* [1281;1351]	1744 [1597;1846]	1547* [1367;1756]
	После		После	
	Горизонт	ОРТО	Горизонт	ОРТО
	1325 [1294;1357]	1430* [1398;1462]	1644 [1502;1794]	1606 [1458;1801]

Примечание: * - достоверное различие по сравнению с горизонтом ($p < 0,05$)

Стоит отметить, что со стороны центральной гемодинамики реакция на ортостатический тест выражалась в увеличении диастолического артериального давления и сердечного выброса, а также в снижении ударного объема.

Анализ изменения базальной перфузии во время вертикализации относительно фоновых измерений (при нахождении обследуемого в горизонтальном положении) показал, что происходит снижение базальной перфузии во всех исследуемых областях (рисунок 59).



Группа 1 - Устойчивая; Группа 2 - Устойчивость снижена

На графиках представлены средние и интерквартильный размах; * - $p < 0,05$

Рисунок 59 – Изменения базальной перфузии при выполнении ортостатического теста до и после 5-суточной СИ

Однако стоит отметить, что в области кожи лба снижение происходило только до иммерсионного воздействия и составило 23% в первой группе и 16% - во второй. В остальных исследуемых областях снижение перфузии было зафиксировано как до, так и после воздействия. В области кожи голени оно составило 36% до СИ и 24% после СИ в первой группе, 22% и 23% во второй группе, соответственно. В области кожи предплечья перфузия снижалась в первой группе на 14% и 20% до и после СИ, во второй – на 19% и 26%.

Кроме того, во всех трех областях были зафиксированы изменения амплитуды пульсовых колебаний во время вертикализации обследуемых: данный показатель снижался при переводе наклонного стола под углом 75° (рисунок 60).

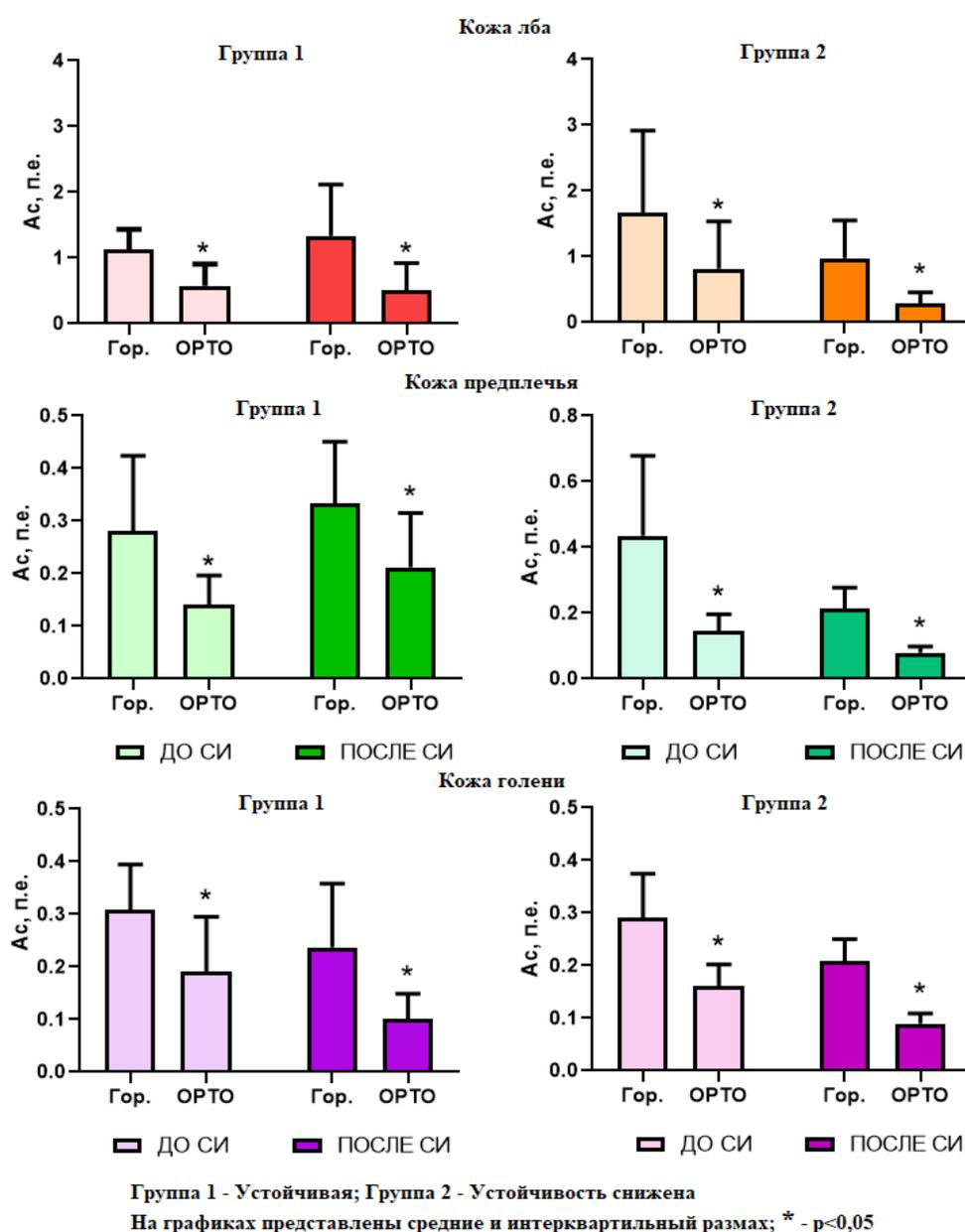


Рисунок 60 – Изменения амплитуды пульсовых колебаний при выполнении ортостатического теста до и после 5-суточной СИ

При этом в первой группе как в области кожи лба, так и в области кожи предплечья снижение Ас относительно горизонтального положения до и после СИ было практически на равном уровне: до иммерсионного воздействия снижение Ас в среднем составило 0,39 п.е., после – 0,41 п.е в области лба и 0,11 п.е. и 0,10 п.е. в области кожи предплечья, соответственно. Во второй группе после СИ снижение амплитуды пульсовых колебаний в коже головы было более выраженным по сравнению с исследованиями, проводимыми до пребывания обследуемых в СИ, и составило 0,57 п.е. В области нижних конечностей амплитуда снижалась в обеих группах как до, так и после иммерсии.

При анализе динамики амплитуды миогенных колебаний во время перевода обследуемых также были обнаружены изменения, наблюдаемые в области кожи лба и нижних конечностей (рисунок 61).

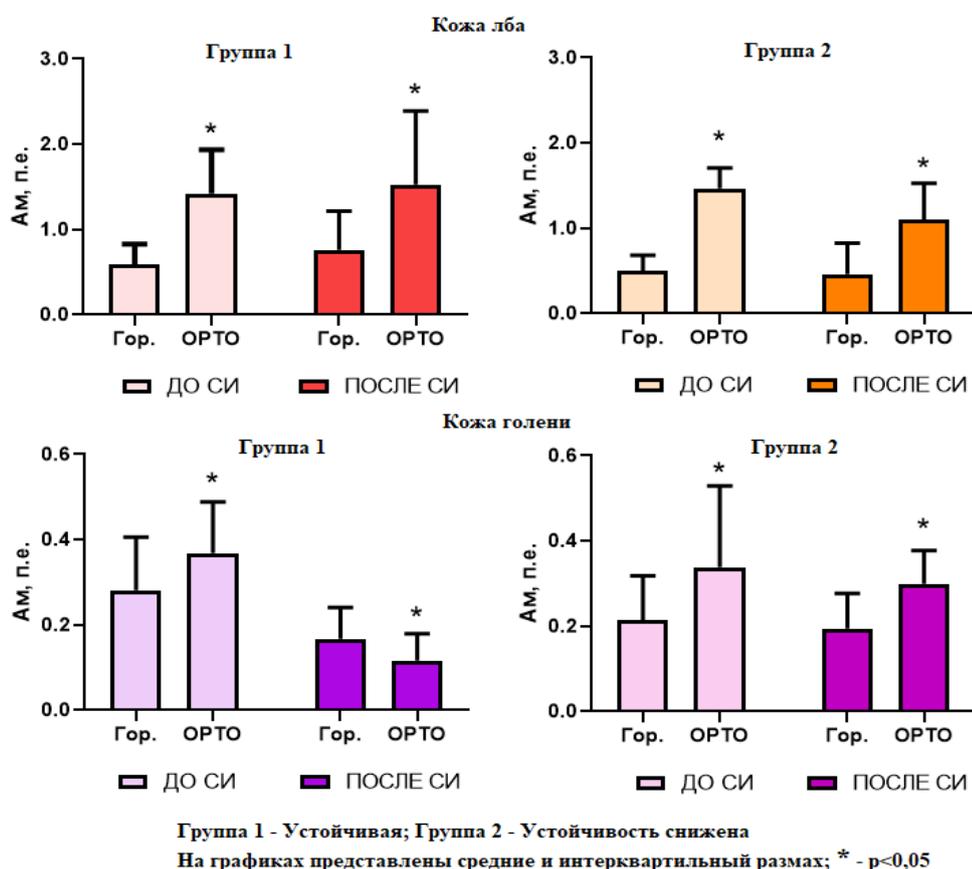


Рисунок 61– Изменения амплитуды миогенных колебаний при выполнении ортостатического теста до и после 5-суточной СИ

Однако эти изменения носили разнонаправленный характер. В области кожи головы в обеих группах наблюдали увеличение амплитуды Ам. В области нижних конечностей до иммерсионного воздействия Ам также увеличивалась в обеих группах, однако после пребывания обследуемых в условиях СИ в первой группе наблюдалось снижение показателя, а

во второй Ам оставалась неизменной при вертикализации относительно горизонтального положения. Также стоит отметить, что в целом амплитуды миогенных колебаний, после пребывания в условиях СИ были снижены относительно фоновых исследований, как в области лба, так и в нижних конечностях.

Также во второй группе во время проведения ортостатического теста после пребывания обследуемых в условиях СИ при переводе наклонного стола в вертикальное положение наблюдали увеличение амплитуды нейрогенных колебаний в области кожи лба (рисунок 62).

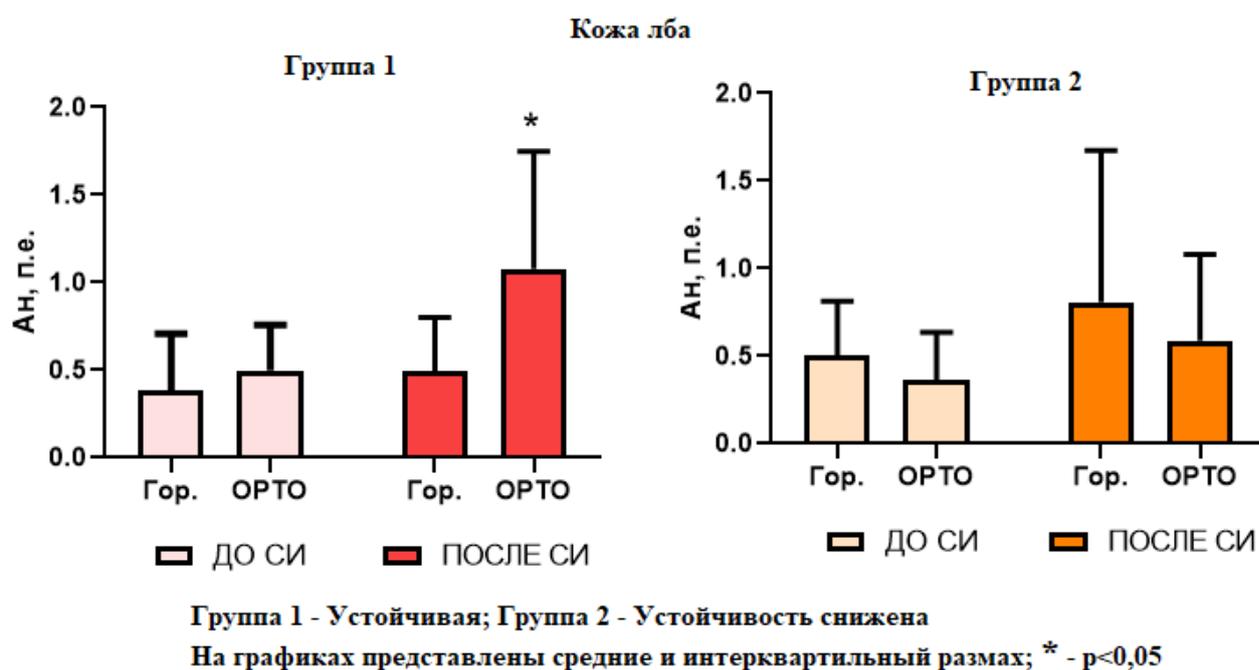


Рисунок 62 – Изменения амплитуды нейрогенных колебаний при выполнении ортостатического теста до и после 5-суточной СИ

Интересно отметить, что в двух случаях предсинкопальных состояний во время исследования базальной перфузии на ЛДФ-грамме было обнаружено резкое снижение данного показателя в области кожи лба (рисунок 63). В первом случае снижении перфузии составило 56% со скоростью снижения 0,12 п.е./с до момента перевода обследуемого в антиортостатическое положение, во втором случае – 40% со скоростью снижения 0,21 п.е./с. Кроме того, изменения в данном показателе наблюдалось за несколько минут до того, как исследование прерывали по медицинским показателям. В первом случае пробу прекратили на 10-й минуте вертикализации, а во втором – на 12-й минуте.

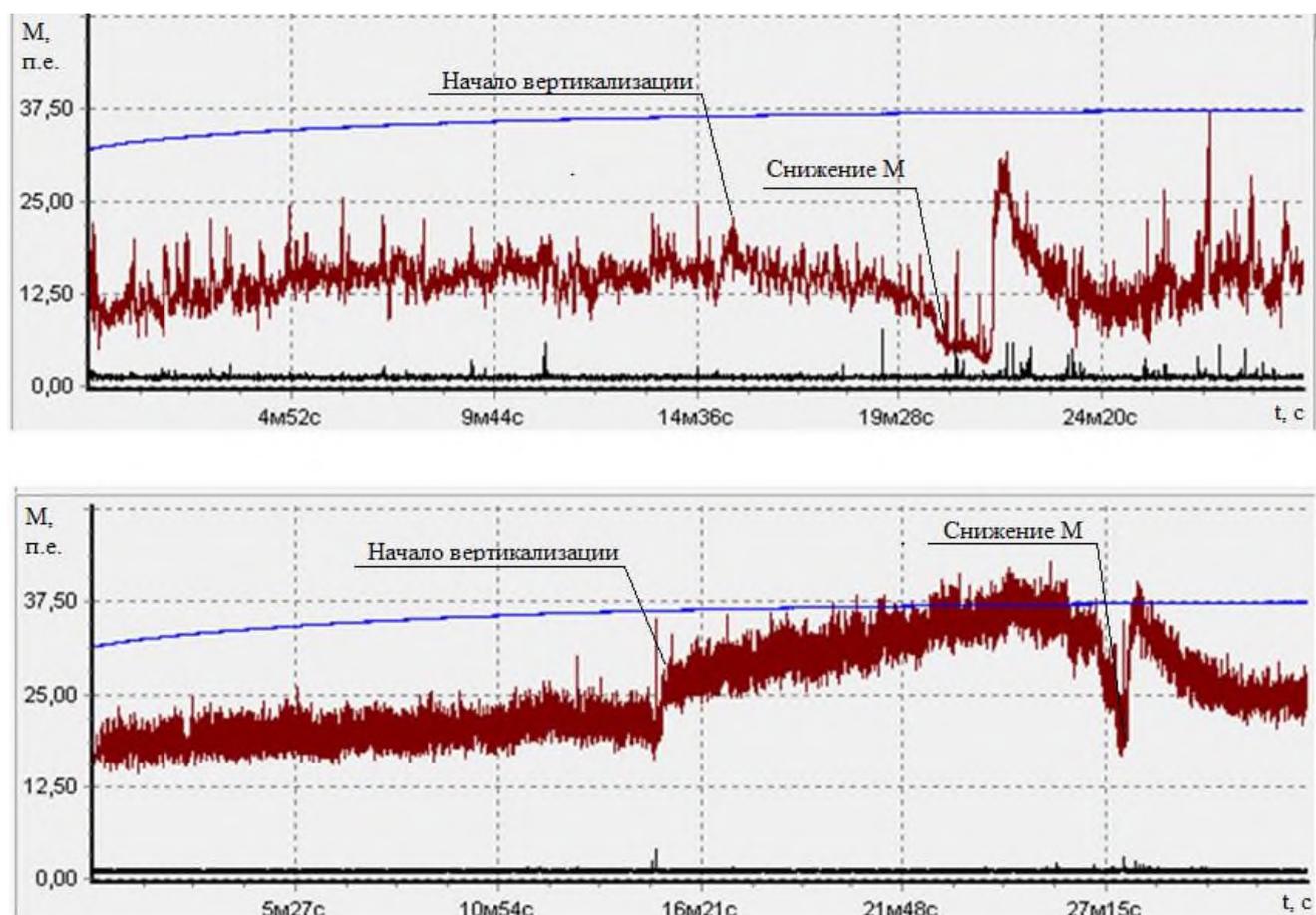


Рисунок 65 – Примеры изменения базальной перфузии на ЛДФ-грамме в области кожи лба перед досрочным прекращением вертикализации обследуемых

Таким образом, было показано, что условия СИ по-разному влияют на переносимость ортостатического теста у женщин: было выделено две группы, в одной из которых ортостатический тест после СИ не приводил к серьёзному ухудшению ортостатической устойчивости (оставалась в рамках хорошей), в другой – приводил к ухудшению (из хорошей перешла в удовлетворительную). При этом было показано, что реакция МЦР кожи также в обеих группах проявляется по-разному. Главным образом, эти изменения выражены в реакции амплитуды нейрогенных и миогенных колебаний: в группе с хорошей переносимостью ортостатического теста после СИ Ан увеличивалась в области кожи лба и предплечья, а Ам увеличивалась в области кожи лба и снижалась в области кожи голени. В то время как в группе с ухудшившейся ортостатической устойчивостью, Ан и Ам после СИ не изменялись.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Реакция микрогемодинамики кожи на условия «сухой» иммерсии

Известно, что в модельных экспериментах моделируется какой-то один аспект из множества факторов КП. Так, СИ позволяет в первую очередь моделировать состояние «безопасности» главным образом за счет расположения обследуемого в водной среде, в результате чего снимается афферентная импульсация со стоп. На сегодняшний день было показано, что условия СИ приводят к изменению работы миокарда уже на 3 сутки пребывания в условиях СИ (Иванов и др., 2011.). Бравый Я.Р. с коллегами обнаружили, что пребывание в условиях 4-суточной СИ приводило к увеличению ЧСС и некоторому снижению АД (Бравый и др., 2008). Кроме того, было показано, что со стороны центральной гемодинамики в условиях СИ наблюдается централизация кровообращения в области головы и легких, снижение ударного объема (Evdokimova A.G. и др., 1989). Немаловажной частью исследований как в модельных экспериментах, так и в космических полетах, является изучение мозгового кровотока. Яруллин Х.Х. и др. показали, что уже на 3 сутки пребывания в условиях СИ наблюдается пульсовое кровенаполнение головного мозга, а затем на 5 сутки показатели возвращаются к фоновым значениям (Яруллин, 1987).

Со стороны микрогемодинамики нами было обнаружено, у женщин как в 3-суточной, так и в 5-суточной СИ в области кожи нижних конечностей наблюдали увеличение базальной перфузии на фоне увеличения температуры обследуемой области. Хотя ранее было проведено исследование (Navasiolava et al., 2010), где авторы обнаружили, что условия 7-суточной СИ приводили к снижению базального кровотока в области нижних конечностей (в области икроножной мышцы). В нашем 7-суточном исследовании с участием мужчин-добровольцев мы не наблюдали изменений со стороны базальной перфузии. Происходящие изменения в базальной перфузии у обследуемых-женщин, вероятно, могут быть связаны с их большей реактивностью на изменения окружающей среды по сравнению с мужчинами (Shore et al., 1995; Joynes et al., 2016), в том числе на температурные изменения (Глазков и др., 2022). В условиях СИ ноги обследуемых полностью погружены в воду, температура которой составляет 33-34°C, было показано (Ogoh et al., 2018), что базальная перфузия увеличивается или снижается в зависимости от температуры воды, в которую погружают конечности.

Со стороны механизмов регуляции сосудистого тонуса было обнаружено, что и у мужчин, и у женщин условия СИ приводят к увеличению амплитуды миогенных колебаний как

в области кожи лба, так и в области кожи лба и нижних конечностей, что может свидетельствовать о снижении тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров. При этом интересно отметить, что у женщин-обследуемых в 5-суточной СИ увеличенная амплитуда миогенных колебаний относительно фоновых значений сохранялась и на 5 сутки только в области кожи лба, в области нижних конечностей Ам увеличивалась только на 1 и 3 сутки пребывания в условиях СИ. В то время как, у обследуемых-мужчин в 7-суточной СИ повышенные значения Ам наблюдали на протяжении всего периода воздействия. Кроме того, изменения амплитуды миогенных колебаний в области кожи лба носили схожий характер с изменениями базальной перфузии в условиях 7-суточной СИ. В совокупности эти изменения могут свидетельствовать о кровенаполнении в исследуемом регионе. В пользу предположения о снижении базального тонуса сосудов области нижних конечностей также свидетельствует увеличение амплитуды эндотелиальных и нейрогенных колебаний в данном регионе в условиях 5-суточной и 7-суточной СИ. Наблюдаемые изменения в области нижних конечностей, в том числе на фоне увеличения перфузии у женщин, могут быть связаны и со снижением венозного тонуса в условиях СИ (Greenleaf, 1984.; Vinogradova et al., 2002).

Проведенные функциональные пробы также показали, что МЦР реагирует на условия СИ. Во-первых, иммерсия приводила к снижению ИДП как у мужчин, так и у женщин. Однако у первых снижение данного показателя наблюдали на 3 и 7 сутки воздействия, а у вторых – уже с первых суток. Дыхательная проба потенциально позволяет оценить функционирование механизмов оттока крови, а также иннервацию прекапиллярных артериол и сфинктеров (Лапитан и Рогаткин, 2016). Обнаруженное нами, стабильное снижение ИДП в условиях СИ может свидетельствовать об изменении чувствительности миоцитов, поскольку понижение индекса указывает на снижение степени укорочения гладкомышечных клеток. Данные изменения также могут быть вызваны констрикцией сосудов в области предплечья. При этом венозная окклюзионная проба, проведенная для оценки вено-артериолярного ответа, также показала, что условия СИ приводят к снижению ВАР кровотока как у мужчин, так и у женщин, начиная с 5 суток пребывания в иммерсионной ванне. Изменения данного показателя, вероятно, свидетельствуют о возникновении вазоконстрикции и затруднении притока крови (Федорович, 2017.). Напряжение сдвига, происходящее во время окклюзии, провоцирует эндотелийзависимую дилатацию сосудов, степень которой определяет приток крови в микрососудистое русло, что косвенно может отражаться на результатах артериальной окклюзионной пробы (Сагайдачный, 2018). Известно, что методы лазерной диагностики эндотелиальной функции коррелируют с методами, отражающими реакцию периферической системы на введение эндотелий-зависимых сосудорасширяющих веществ (Власов и др., 2019). В связи с этим, изменения в РКК, наблюдаемые как у женщин, так и у мужчин косвенно могут

свидетельствовать об изменении чувствительности эндотелиоцитов в МЦР кожи (Лапитан и Рогаткин, 2016). Полученные нами данные подтверждают ранее проведенные исследования, где в условиях СИ обнаружили снижение функции эндотелия у обоих полов (Navasiolava et al., 2011; Robin et al., 2023).

4.2 Реакция микрогемодинамики кожи на условия антиортостатической гипокинезии

Антиортостатическая гипокинезия, в свою очередь, позволяет в большей степени моделировать перераспределение жидкости в краниальном направлении и, как следствие, эффект этого перераспределения на ССС (Hargens, 2016). Известно, что со стороны центральной гемодинамики в условиях АНОГ наблюдается снижение суточных значений ЧСС и АД (Пучкова и др., 2023), на ранних этапах воздействия наблюдается снижение общего периферического сопротивления (Осадчий, 1997). Длительное воздействие АНОГ приводит к уменьшению объемов камер сердца и массы миокарда (Kozakova, 2011). Со стороны мозгового кровотока в условиях АНОГ были обнаружены изменения, аналогичные иммерсионному воздействию: наблюдали снижение систолической скорости кровотока в средних мозговых артериях. Со стороны периферической гемодинамики наблюдается снижение кровотока, в следствие краниального перераспределения крови (Руденко, 2019).

В нашем исследовании было обнаружено снижение базальной перфузии в области кожи головы и голени на 3 сутки пребывания в условиях АНОГ. Данные о снижении перфузии в верхней части тела подтверждает исследование, проведенное Briet и др. (Breit et al., 1993), которые также в условиях АНОГ наблюдали уменьшение перфузии в области шеи. Схожие данные были получены и Kurazumi и др. (Kurazumi et al., 2022), которые обнаружили снижение кожного кровотока в области щек при переводе обследуемых в более крутые углы наклона (-30°). Стоит отметить, что в области кожи лба также наблюдается снижение и амплитуд механизмов регулирующих сосудистый тонус, в частности нейрогенных и миогенных колебаний, что свидетельствует об увеличении сосудистого тонуса. Схожая картина наблюдается и в области кожи голени: на фоне снижения перфузии происходит уменьшение и амплитуды нейрогенных колебаний на 3 и 18 сутки. В совокупности эти изменения могут свидетельствовать о централизации кровотока в следствие перераспределения крови. То, что наблюдаемые явления были зафиксированы в первые дни воздействия (3 сутки) может говорить об адаптации МЦР к гипокинезии. Однако идентичная динамика перфузии и амплитуды колебаний в коже нижних конечностей может быть связана непосредственно с циклограммой исследования, которая включала в себя проведение ортостатических проб. В период этого

исследования обследуемые некоторое время находились или в горизонтальном положении (угол наклона 0°), или в вертикальном (угол наклона 75°). В связи с этим, 18 сутки АНОГ как раз являлись 3 после последнего ортостатического теста. Иными словами, в этот период, возможно, снова проходила адаптация МЦР. Напротив, увеличение амплитуд миогенных и нейрогенных колебаний в области кожи предплечий свидетельствует о снижении сосудистого тонуса, что на фоне стабильной перфузии может свидетельствовать об изменении вазомоторных функций микрососудов. В пользу этого предположения выступает и уменьшение веноло-артериолярной реакции в условиях АНОГ. Эти данные подтверждаются исследованием Руденко Е.А. и др. (Руденко и др., 2017), которые обнаружили, что пребывание обследуемых в условиях АНОГ приводит к вазоконстрикции. Интересно также, что исследование МЦР методом ЛДФ, проводимое в космическом полете Дунаевым А.В. и др. (Дунаев и др., 2024), показало, что в первые дни полета базальная перфузия также снижалась как в коже нижних конечностей, так и в коже головы.

Кроме того, нами было обнаружено, что условия АНОГ приводят к снижению амплитуды эндотелиальных колебаний в области кожи нижних конечностей, начиная с 3 суток воздействия. Интересно отметить, что эти изменения сохраняются до 18 суток АНОГ. Уменьшение данного показателя относительно фоновых исследований косвенно может свидетельствовать о наличии эндотелиальной дисфункции. Сниженные показатели амплитуды эндотелиальных колебаний свидетельствуют о сосудистой дилатации. Данные о наличии эндотелиальной дисфункции в условиях АНОГ также подтверждаются исследованием (Couré et al., 2009).

Результаты, полученные при оценке функциональных проб, имели однонаправленный характер с данными, полученными нами в условиях СИ, и также свидетельствуют об изменении чувствительности миоцитов и эндотелиоцитов. Кроме того, вероятно, условия АНОГ приводят к вазоконстрикции и в области предплечья, что проявляется при проведении тестов и совпадает с данными, полученными на 6 сутки в условиях 21-суточной АНОГ с углом наклона тела -6° (Руденко и др., 2017).

4.3 Реакция микрогемодинамики кожи на действие перегрузок

Известно, что вращение на центрифуге моделирует перераспределение жидких сред, характерное для вертикальной позы человека. То есть, при вращении градиент перегрузок направлен от головы в ноги и, соответственно, субъективно обследуемый во время нахождения на центрифуге ощущает прилив крови к нижним конечностям. Реакция на вращение на центрифуге короткого радиуса со стороны центральной гемодинамики выражается в

увеличении ЧСС, а также систолического артериального давления (Колотева и др., 2021). При этом со стороны периферической гемодинамики реакция кровотока при вращении на ЦКР сходна с реакцией при переходе человека из горизонтального положения в вертикальное. То есть, усиливается симпатическое влияние на сосуды, в результате чего снижается кожный кровоток.

Полученные результаты в нашем исследовании показали, что МЦР кожи на действие перегрузок реагирует снижением базальной перфузии как в области кожи головы, так и в области кожи голени. Такая же реакция базальной перфузии на действие перегрузок наблюдалась в работе D. E. Watenpaugh et al. (Watenpaugh et al., 2004), где было обнаружено, что снижение кожного кровотока начинается уже при 0,2 G, как в верхних (грудной отдел), так нижних (область икроножной мышцы) частях тела. Похожая картина была получена и в работе Nabazetl H. и др. при величине перегрузок 2 G (Nabazetl et al., 2016.). При этом интересно отметить, что в нашем исследовании изменения, происходящие в МЦР, отражают профиль вращения на центрифуге. Иными словами, при увеличении перегрузки (при переходе на площадку, где количество вращений составило 28 об./мин) перфузия снижается в большей степени в обеих исследуемых областях, а при снижении перегрузки (при переходе на площадку с 22 об./мин) перфузия увеличивается. Однако все еще остается пониженной относительно фоновых значений, проведенных до начала каждого вращения.

Кроме того, в исследуемых областях были зафиксированы изменения и в амплитудах механизмов регуляции сосудистого тонуса, которые также носили интервальный характер и соответствовали профилю проводимого теста на ЦКР. В ходе исследования были обнаружены изменения в амплитуде миогенных и нейрогенных колебаний. Оба показателя увеличивались относительно фоновых измерений, однако при разгоне центрифуги амплитуда росла в большей степени и снижалась при замедлении. Поскольку нейрогенный контур регуляции связан с симпатическим отделом нервной системы, увеличение этого показателя может свидетельствовать о снижении вазоконстрикции сосудов. В свою очередь, отмеченное увеличение миогенных колебаний свидетельствует о снижении миогенного тонуса артериол. При этом интересно отметить, что на этапе разгона в области кожи лба наблюдали увеличение базальной перфузии и сосудистого тонуса прекапиллярных сфинктеров и артериол, что свидетельствует о вазоконстрикторной реакции микрососудов на начало вращения. Затем происходит снижение сосудистого тонуса и отток крови от кожи лба, что, вероятно, связано с перераспределением крови при действии перегрузок в направлении голова-ноги. На этот факт также может указывать снижение амплитуды пульсовых колебаний в данной области, так как подобная динамика свидетельствует об оттоке капиллярной крови из МЦР (Суворов и др., 2017). Стоит отметить, что в области кожи голени амплитуда пульсовых колебаний, напротив,

увеличивалась. Вероятно, изменения, происходящие в области кожи лба направлены на поддержание кровотока в более крупных сосудах, поскольку во время вращения на ЦКР происходит снижение кровенаполнения головного мозга, которое отражается в изменении величины систолического артериального давления в сосудах мочки уха (Колотева и др., 2021). Изменения, происходящие в области кожи голени, вероятно, также носят компенсаторный характер. По данным исследования (Фомина и др., 2023) периферического артериального кровотока (средней мозговой и бедренной артерии) методом доплерфлоуметрии, проводимого в идентичных условиях с нашим исследованием (с тем же профилем перегрузок), было показано, что в условиях вращения на ЦКР наблюдается снижение как мозгового, так и бедренного кровотока, коррелирующее с режимом перегрузок в рамках вращения. Поскольку изменения, происходящие в МЦР и в средней мозговой и бедренной артериях, носили схожий характер, можно предположить, что уменьшение базальной перфузии при действии перегрузок направлено на поддержание кровотока в более крупных сосудах.

4.4 Реакция микрогемодинамики кожи на ортостатическое воздействие

В земных условиях реакция ССС на ортостатическое воздействие заключается в быстром оттоке крови в нижнюю часть тела. При этом было показано, что до 50% объема оттекаемой крови перераспределяется в первые 10 секунд вертикализации, остальной объем – в следующие 3-5 минут а (Smit et al., 1999). со стороны сосудистой системы первыми при перераспределении крови в ноги включаются резистивные сосуды, в том числе артериолы. Основным депо для этого объема являются области голени и стопы. Кроме того, в первые секунды оттока происходит небольшой венозный возврат в области бедер и таза. В последующие минуты ортостатического воздействия резистивные сосуды постепенно выключаются и вступают емкостные, в том числе венулы, куда оттекает основная масса перераспределяемой крови. (Tuijten et al., 2012).

Впоследствии вертикализация приводит к разнице гидростатических давлений между сердцем и головой, в результате чего может произойти снижение линейного и объемного мозгового кровотока (Bronzwaer et al., 2017; Van Campen et al., 2018).

В норме при ортостатическом воздействии в организме включается компенсаторная реакция, направленная на поддержание уровня перфузии в организме на достаточном уровне. Со стороны периферической гемодинамики для поддержания регионарного кровотока и уровня артериального давления при вертикализации включаются локальные сосудосуживающие механизмы, такие как сосудистый миогенный ответ и вено-артериальный рефлекс (Dayan et al., 2016). Сосудистый миогенный ответ представляет собой врожденную миогенную реакцию,

возникающую в артериол, триггером для которой является изменение трансмурального давления и которая не зависит от нервных, метаболических и гормональных воздействий (Okazaki et al., 2005). Помимо этого, включается веноуло-артериальный рефлекс, который активируется после венозного застоя и вызывает констрикцию артериальных сосудов.

Как известно, основным пусковым механизмом, вызывающим снижение ортостатической устойчивости у космонавтов на сегодняшний день принято считать перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении в условиях невесомости. В настоящее время, также считается, что важная роль в снижении ортостатической устойчивости в космическом полете принадлежит венам нижних конечностей. Было показано, что под воздействием невесомости происходит детренированность сосудов и мышц нижних конечностей (Шик и др., 1975, Котовская и др., 2015). При этом было показано, что согласно данным, полученным специалистами НАСА в большей степени ортостатическая неустойчивость проявляется у астронавтов-женщин (Platts et al., 2014)

Полученные нами результаты показывают, что условия СИ приводят к снижению ортостатической устойчивости по показателям центральной гемодинамики, что выражается в большем приросте ЧСС и большем падении ПД при вертикализации после воздействия. При этом стоит отметить, что со стороны базальной перфузии реакция проявляется в ее снижении во всех исследуемых областях до СИ. При этом после окончания воздействия в области кожи лба не наблюдается изменений в перфузии в группе, сохранившей устойчивость и увеличение в группе с ухудшившейся ортостатической устойчивостью. Стоит отметить, что наиболее выраженное снижение было зафиксировано в области кожи нижних конечностей, что подтверждается рядом исследований (Watenpaugh et al., 2004; Fedorovich et al., 2021). Также реакция МЦР на ортопробу до воздействия выражается в увеличении амплитуды миогенных колебаний и снижении пульсовых, что может свидетельствовать о централизации кровотока во время ортостатического воздействия. Кроме того, наблюдаемое снижение пульсовых колебаний, по мнению некоторых авторов, может быть связано с прекращением капиллярного кровотока через кожные капилляры для перераспределения крови к более крупным сосудам (Tikhonova et al., 2020). Следует отметить, что в горизонтальном положении до пребывания обследуемых в СИ амплитуда миогенных колебаний была наиболее выражена в области кожи нижних конечностей, при этом в положении ортостаза амплитуда вырастала, что схоже с данными, полученными при проведении активного ортостатического теста (при самостоятельном вставании обследуемого) (Ладожская-Гапеенко и Храпов, 2019). Однако пониженное значение амплитуд в горизонте после пребывания обследуемых в условиях СИ, может указывать на включение веноуло-артериального рефлекса, который активируется после венозного застоя и вызывает констрикцию артериальных сосудов (Navasiolava et al., 2011).

Реакция на ортостатическую пробу после воздействия в области кожи головы носит схожий характер и выражена в стабильности перфузии, увеличении миогенных и нейрогенных колебаний. В совокупности эти изменения могут свидетельствовать о том, что кожный кровоток в области лба после иммерсионного воздействия не перераспределяется в более крупные сосуды. Однако при схожей картине изменений в области головы, в области нижних конечностей изменения в МЦР носил несколько разный характер. Наиболее выраженное изменение заключается в том, что в группе, которая сохранила хорошую ортоустойчивость, наблюдали снижение амплитуды миогенных колебаний в области кожи голени, что указывает на увеличение сосудистого тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров. При этом в данной группе наблюдали увеличение общего периферического сопротивления сосуда, которое может быть вызвано увеличением сосудистого тонуса сосудов конечностей. Вполне возможно, эти изменения свидетельствуют о включении компенсаторной реакции, которая способствовала обследуемым данной группы сохранить ортоустойчивость после пребывания в условиях СИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день очевидна необходимость исследования ССС на всех уровнях, в том числе и на уровне микрогемодинамики.

До сих пор не так много исследований посвящено изучению МЦР кожи как в модельных экспериментах, так и в реальном космическом полете. Поэтому наши исследования были сфокусированы на оценке реакции МЦР при влиянии различных факторов, в том числе при действии перегрузок и ортостатическом воздействии.

Поскольку данные о характеристике микроциркуляторного звена у космонавтов в условиях космического полета ограничены, важно оценить направленность и степень изменения параметров микроциркуляции различных регионов кожи в наземных условиях модельных экспериментов с участием группы здоровых добровольцев.

Для выявления реакций МЦР на различные внешние воздействия были проведены несколько экспериментальных серий: исследования в условиях СИ различной длительности, исследования в условиях АНОГ с углом наклона -6° в течении 21 суток, исследования при действии перегрузок на центрифуге короткого радиуса, а также при проведении ортостатического теста. В процессе исследований было зарегистрировано 267 записей с использованием метода ЛДФ у 25 мужчин-добровольцев и 20 женщин-добровольцев.

Результаты проведенных исследований позволили описать реакцию МЦР на действие некоторых факторов космического полета, воспроизводимых в наземных условиях в модельных экспериментах – гравитационная разгрузка («сухая» иммерсия) и перераспределение жидких сред (антиортостатическая гипокинезия). Изменения МЦР, происходящие в условиях СИ, свидетельствуют о снижении базального тонуса во всех обследуемых областях (кожа лба и верхних и нижних конечностей), что выражается в увеличении амплитуды миогенных колебаний. У женщин в области нижних конечностей условия СИ вызвали приток кожного кровотока, о чем свидетельствовало увеличение в данном регионе базальной перфузии. Кроме того, реакция микрогемодинамики кожи предплечья на проведенные функциональные пробы (дыхательную и окклюзионные) также свидетельствовала о признаках снижения венозного оттока и вероятной эндотелиальной дисфункции. Полученные данные согласуются с результатами работ зарубежных авторов. Так, ранее проведенные исследования показали развитие нарушения функции эндотелия в условиях СИ как у мужчин (Navasiolava et al., 2011), так и у женщин (Robin et al., 2023). Вместе с тем исследования, проведенные в реальных космических полетах, также показывают, что пребывание в условиях невесомости приводит к венозному застою (Limper, 2021).

Данные, полученные в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии, отражают обратную условиям СИ реакцию МЦР. В периоде ранней адаптации (3 сутки пребывания мужчин-добровольцев в условиях АНОГ) наблюдали снижение базальной перфузии как в коже лба, так и в коже нижних конечностей. Кроме того, в области головы изменения в перфузии сопровождались снижением амплитуд колебаний активных механизмов, регулирующих сосудистый тонус, что свидетельствует об увеличении тонуса микрососудов. В совокупности изменения, наблюдаемые, в микрогемодинамике свидетельствуют о централизации кровотока. Реакция МЦР кожи в условиях АНОГ отражает картину, наблюдаемую в условиях невесомости в реальном космическом полете (Дунаев и др., 2024). Как и в условиях СИ, в условиях гипокинезии по данным ЛДФ наблюдаются косвенные признаки развития эндотелиальной дисфункции.

Различия в реакции МЦР на модельные эксперименты, вероятно, связаны с тем, что АНОГ в сравнении с СИ, в первую очередь, позволяет оценить изменения, вызванные перераспределением жидкости в краниальном направлении (Amirova et al., 2020; Hargens and Viso, 2016), что со стороны микрогемодинамики может отражаться в оттоке крови от кожи. Изменения, зарегистрированные в условиях СИ в области кожи нижних конечностей у женщин, могут быть связаны с терморегуляторной функцией кожи: температура в области ног в иммерсионной ванне отличалась от измерений (до и после СИ), проведенных лежа на кушетке.

Данные, полученные при действии перегрузок, свидетельствуют о том, что реакция МЦР, выраженная в снижении перфузии как в области кожи лба, так и в области кожи нижних конечностей на фоне изменений в средней мозговой и бедренной артериях (Фомина и др., 2023) направлена на централизацию кровотока. Что, вероятно, позволяет организму адекватно реагировать на действие перегрузок. При этом реакция МЦР на ортостатическое воздействие до пребывания обследуемых-женщин в условиях СИ носит идентичный характер. Кроме того, ортостатический тест после иммерсионного воздействия показал, что реакция МЦР в некоторой степени отражает реакцию центральной гемодинамики. Можно предположить, что изменения в кожной микрогемодинамике могут свидетельствовать об адекватности ответной реакции организма на гравитационное воздействие (ортостатическое или действие продольных перегрузок до 2,06 G).

Таким образом, в настоящей работе получены данные о реакции МЦР кожи на различные моделируемые факторы космического полета, что в дальнейшем позволит описать адаптационные механизмы ССС на более глубоких уровнях. Это, в свою очередь, в будущем внесут вклад в создание базы для выявления сосудистых маркеров нарушений в ССС и разработке концепции по созданию интегральных критериев оценки ортостатической устойчивости.

ВЫВОДЫ

1. В условиях СИ у здоровых обследуемых (мужчин и женщин) обнаружено изменение миогенной регуляции микрососудов кожи, что выражено в снижении базального тонуса гладкомышечных клеток артериол и прекапиллярных сфинктеров во всех исследуемых регионах кожи.
2. Обнаружены половые различия в динамике перфузии по регионам кожи в условиях СИ. Отмечено увеличение средней величины перфузии в коже нижних конечностей у женщин по сравнению с мужчинами, что, вероятно, связано с большей реактивностью к различным воздействиям, в том числе термическим.
3. В условиях АНОГ у обследуемых-мужчин в начальный период адаптации выявлено снижение базальной перфузии как в области кожи нижних конечностей, так и в области кожи лба, сопровождаемое увеличением базального тонуса гладкомышечных клеток.
4. В условиях СИ и АНОГ снижается реакция регуляторных тонус-формирующих механизмов на функциональные пробы, что косвенно указывает на наличие застойных процессов в венах и снижение эндотелиальной функции.
5. Влияние перегрузок до 2,06 G вызывает регионарные реакции кожного микрокровотока, выраженные в изменениях миогенной и нейрогенной регуляции, сопровождаемой снижением перфузии, которые соответствуют интервальному профилю вращений на ЦКР.
6. Условия СИ приводят к снижению ортостатической устойчивости у части обследуемых-женщин. При проведении ортостатического теста наиболее выраженные изменения в функциональном состоянии микрососудов кожи наблюдались в области нижних конечностей. В группе с хорошей переносимостью ортовоздействия отмечалась выраженная реакция со стороны нейрогенных и миогенных колебаний микрососудов, тогда как в группе с удовлетворительной переносимостью реакции со стороны данных механизмов не отмечалось.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВА – артериоло-венулярные анастомозы

АНОГ – антиортостатическая гипокинезия

ВАР – венуло-артериолярная реакция

ВКС – видеокапилляроскопия

ИДП – индекс дыхательной пробы

КС – капилляроскопия

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

МЦР – микроциркуляторное русло

ОКТА - оптическая когерентная томография с функцией ангиографии

ПД – пульсовое давление

РКК – резерв капиллярного кровотока

СИ – «сухая» иммерсия

ССС – сердечно-сосудистая система

УЗДГ – ультразвуковая доплерография

ЦКР – центрифуга короткого радиуса

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аминова, Г. Г. Морфологические основы регуляции кровотока в микроциркуляторном русле / Г. Г. Аминова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — № 4. — С. 80-84.
2. Астафьева, Н. М. Вейвлет-анализ: основы теории и примеры применения / Н. М. Астафьева // Успехи физических наук. — 1996. — Т.166 — № 11. — С. 1145-1170.
3. Бархатов, И.В. Применение лазерной доплеровской флоуметрии для оценки нарушений системы микроциркуляции крови человека // Казанский мед.ж.. 2014. – Т. 95. - №1. – С. 63 – 69.
4. Белопольский, А. А. Опыт исследования принципа Доплера—Физо, не прибегая к космическим скоростям / А. А. Белопольский // Астрономические труды. — Москва:Гостехиздат, 1954. — С. 320.
5. Богомолов, В. В. Реабилитация космонавтов после полёта / В. В. Богомолов, Т. Д. Васильева // Космическая биология и медицина. Совместное российско-американское издание в пяти томах. Том 4 Здоровье. Работоспособность, безопасность космических экипажей. — Москва:Наука, 2001. — С. 223-251.
6. Бравый, Я. Р. Влияние «сухой» иммерсии на механизмы метаболической регуляции параметров гемодинамики при мышечной работе / Я. Р. Бравый, Е. Ю. Берсенев, С. С. Мисина, А. С. Боровик, А. П. Шарова, О. Л. Виноградова // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2008. — Т.42. — № 5. — С. 40-45.
7. Власов, Т.Д. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме»? / Т.Д. Власов, И.И. Нестерович, Д.А. Шиманьски // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2019. — Т.18. — №2. — С.19-27.
8. Власова, Т.И. Современные методы оценки микроциркуляции / Т.И. Власова, Т.Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2024. — Т.23. — №4. — С.5-21.
9. Вчерашний, Д. Б. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии / Вчерашний Д. Б., Ерофеев Н. П., Новосельцев С. В. // Актуальные проблемы медицины. — 2014. — № 24. — С. 35-41.
10. Газенко, О.Г Физиологические проблемы невесомости / О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, А.Д. Егоров; под ред. О.Г. Газенко, И.И. Касьян — М., 1990. — С.15-48.

11. Газенко, О.Г. Проблемы космической биологии. Т. IV. / Академия наук СССР. Отделение биологических наук; ред. Н. М. Сисакян. — Москва : Наука, 1965. — 715 с.
12. Гайтон, А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл; пер с англ. под ред. В.И. Корбина. — М.: Логосфера, 2008. — 1296 с.
13. Гаранин, А.А. Веь-фотоплетизмография: возможности и преспективы / А.А. Гаранин, В.С. Рогова, П.С. Иванчина, Е.О. Толкачева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2023. — Т.22. — №4. — С.11-16.
14. Генин, А. М. Основные результаты исследований влияния 70-суточной гиподинамии на организм человека / А. М. Генин, П. А. Сорокин, Г. И. Гупвич, Т. Т. Джемгаров, А. Г. Панов, И. Д. Пестов // Проблемы космической биологии. — Москва: Наука, 1969. — С. 247-251.
15. Глазков, А.А. Влияние гендерных различий на параметры микрогемодинамики кожи, оцененные в ходе тепловой и окклюзионной проб // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2022. — Т.21. — №4. — С.33-41.
16. Григорьев, А.И. Космическая биология и медицина: Совместное российско-американское издание в 5 т. Т.3. Человек в космическом полете. Кн.2 / А.И. Григорьев, А.Д. Егоров; под ред. В.В. Антипов, А.И. Григорьев, К. Лич Хантун. — М: Наука, 1997. — С. 368-447.
17. Григорьев, А.И. Космическая физиология и медицина: учебное пособие / А.И. Григорьев, Л.Б. Буравкова, О.Л. Виноградова, В.А. Логинов. — М.: Фирма «Слово», 1998 — 81 с.
18. Григорьев, А.И. Скелетные мышцы в безопорном пространстве / А. И. Григорьев, Б. С. Шенкман // Вестник Российской академии наук. — 2008. — Т. 78. № 4. — С. 337-345.
19. Домашенко, Р. А. Состояние микроциркуляторного русла при использовании низкомолекулярных гепаринов для профилактики послеоперационных тромботических осложнений / Р. А. Домашенко, Г. Л. Плоткин, А. Л. Ефимов, С. В. Петров // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2003. — Т.2. — № 4.
20. Дунаев, А. В. Исследование микроциркуляции крови в условиях невесомости с помощью портативных лазерных доплеровских флоуметров / А. В. Дунаев, Ю. И. Лактионова, Е. В. Жарких, А. А. Федорович, В. В. Сидоров, А. В. Васин, И. В. Дубинин // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2024. — Т. 58. — № 1. — С. 47-54.
21. Евдокимова, А.Г. Ортостатическая устойчивость и статус центральной и периферической гемодинамики во время 7-дневной «сухой» иммерсии у людей с нейроциркуляторной астенией гипертензивного типа / А.Г. Евдокимова, А.Е. Радзевич, Ф.В. Соловьева, Т.В. Виноходова, В.И. Мамаев, С.М. Беляев, Л.К. Овчинникова //

- Космическая биология и авиакосмическая медицина. — 1989. — Т. 23. — №5. — С. 62-65.
22. Егоров, А.Д. Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях длительных космических полетов / А.Д. Егоров // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2001. — Т.35. — №6. — С.3-12.
23. Жарких, Е. В. Распределенная система портативных анализаторов для диагностики расстройств периферического кровотока при сахарном диабете 2 типа / Е. В. Жарких, А. В. Дунаев // Медицинская техника. — 2024. — № 1(343). — С. 1-4.
24. Жеребцова, А.И. Неинвазивная диагностика функционального состояния периферических сосудов верхних конечностей: монография / А.И. Жеребцова, Е.А. Жеребцов, А.В. Дунаев, К.В. Подмастерьев. — Орел: ОГУ им. И.С. Тургенева, 2016. — 181 с.
25. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов — Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2001 — 624 с.
26. Иванов, Г.Г. Показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы при воздействии 5-суточной иммерсии / Г.Г. Иванов, Р.М. Баевский, Е.Ю. Берсенев, В.Б. Русанов, И.М. Ларина, Л.Х. Пастушкова // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2011. — Т. 45. — № 6. — С. 44–48.
27. Ковалева, М.А. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных / М.А. Ковалева, К.В. Жмерецкий // Журнал медико-биологических исследований. — 2020. — Т. 8. — № 1. — С. 79–88.
28. Козлов, В.И. Система микроциркуляции крови: клиничко-морфологические аспекты изучения / В.И. Козлов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2006. — Т. 5 — № 1. — С. 84–101.
29. Кологривов, В.Н. Эффект Доплера в классической физике: учебно-методическое пособие по курсу Общая физика / В.Н. Кологривов. — Москва: МФТИ, 2012 — 32 с.
30. Колотева, М.И. Исследование переносимости женщинами перегрузок «голова-ноги» на центрифуге короткого радиуса до и после 8-суточной изоляции / М.И. Колотева, Т.М. Глебова, А.В. Сальников // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2021. — Т.55, — №2. — С. 56-62.
31. Космическая кардиология / Акад. мед. наук СССР; В. В. Парин, Р. М. Баевский, Ю. Н. Волков, О. Г. Газенко. — Ленинград : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1967. — 206 с.
32. Котовская, А.Р. Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы человека в условиях космического полёта / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Физиология человека. — 2010. — Т. 36. — № 2. — С. 78-86.

33. Котовская, А.Р. Прогнозирование ортостатической устойчивости человека по изменениям артериальной и венозной гемодинамики в условиях невесомости / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Физиология Человека. — 2013. — Т. 39. — № 5. — С. 25-33.
34. Котовская, А.Р. Проявление детренированности сердечно-сосудистой системы человека на этапе возвращения на Землю после пребывания в невесомости / А.Р. Котовская, М.И. Колотева // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2016. — Т. 50 — № 1. — С. 13–16.
35. Крупаткин, А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика) / А.И. Крупаткин. — М.: Научный мир, 2003. — 328с.
36. Крупаткин, А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей) / А.И. Крупаткин. — М: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. — 496 с.
37. Ладожская-Гапеенко, Е.Е. Возможности лазерной доплеровской флоуметрии с использованием ортостатической пробы в оценке функционального состояния микроциркуляции / Е.Е. Ладожская – Гапеенко, К.Н. Храпов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2020. — Т.19. — №3. — С.39-45.
38. Лапитан, Д.Г. Функциональные исследования системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии в клинической медицине: проблемы и перспективы / Д.Г. Лапитан, Д.А. Рогаткин // Альманах клинической медицины. — Т.44. — №2. — 2016.
39. Ларина, И.М. Состояние водно-электролитного обмена, функции почек и микроциркуляторного русла кожи обследуемых во время 7-суточной «сухой» иммерсии / И.М. Ларина, М-А. Кусто, Л.Х. Пастушкова, Г.Ю. Васильева, И.В. Доброхотов, В.Э. Истомина // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2008. — Т.42. — №5. — С.29-34.
40. Носков, В.Б. Перераспределение жидких сред организма в условиях невесомости и моделирующих её воздействий / В.Б. Носков // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2011. — Т. 45. — № 1. — С. 17-26.
41. Носовский, А.М. Современные технологии статистического анализа медицинских данных и способы их графического представления / А.М. Носовский, О.В. Попова, Ю.И. Смирнова // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2023. — Т.57. — №5. — С.149–154.
42. Орлов, О.И. Центрифуга короткого радиуса как новое средство профилактики неблагоприятных эффектов невесомости и перспективные планы по разработке проблемы искусственной силы тяжести применительно к межпланетным полетам / О.И.

- Орлов, М.И. Колотева // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2017. — Т.51. — №7. — С. 11-18.
43. Осадчий, Л.И. Гемодинамическая структура антиортостатических реакций: соотношение механической активности сердца и артериальное давление / Л.И. Осадчий, Т.В. Балужева, И.В. Сергеев // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 1997. — Т. 31 — № 3. — С. 19–23.
44. Пономарева, А.А. Традиционные и современные представления о кровоснабжении кожи / А.А. Пономарева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2018. — №2. — С. 34-44.
45. Пучкова, А.А. Общие результаты эксперимента с 21-суточной антиортостатической гипокинезией без применения средств профилактики / А.А. Пучкова, А.В. Шпаков, В.М. Баранов, В.П. Катунцев, Д.М. Ставровская, Г.К. Примаченко, В.П. Горбачев, Е.С. Томиловская, О.И. Орлов // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2023. — Т. 57. — № 4 — С. 31-41.
46. Рогаткин, Д.А. Индивидуальная вариабельность параметров микроциркуляции крови и проблемы функциональной диагностики системы микроциркуляции / Д.А. Рогаткин, Д.Г. Лапитан, Ю.Ю. Колбас, В.И. Шумский // Функциональная диагностика. — 2012. — № 4. — С. 24-29.
47. Рогаткин, Д.А. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии / Д.А. Рогаткин, А.В. Дунаев, Л.Г. Лапаева // Медицинская техника. — 2010. — №2. — С. 30-37.
48. Рогоза, А. Н. Взаимосвязь функции веноулярного отдела сосудистого русла с суточным ритмом артериального давления в норме и при артериальной гипертензии / А. Н. Рогоза, Ш. Б. Гориева, А. А. Федорович, Т. С. Павлова // Кардиологический вестник. — 2008. — № 2. — С. 21-31.
49. Руденко, Е.А. Исследование параметров центральной и периферической гемодинамики при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии / Е.А. Руденко, М.В. Баранов, С.Ю. Захаров // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2019. — Т. 53, № 7. — С. 40–47.
50. Руденко, Е.А. Исследование состояния периферической микроциркуляции при длительном пребывании в условиях ортостатической и антиортостатической гипокинезии / Е.А. Руденко, А.А. Пучкова, М.В. Баранов // Авиакосм. и экол. мед. — 2017. — Т. 51. - №7. — 67-70 с.

51. Сагайдачный, А.А. Оклюзионная проба: методы анализа, механизмы реакции, перспективы применения / А.А. Сагайдачный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2018. — Т.17. — №3. — С.5-22.
52. Скедина, М.А. Возможность определения элементного состава крови с помощью неинвазивного ультразвукового исследования микроциркуляции / М.А. Скедина, А.А. Ковалева, М.Б. Гирина, Г.Ю. Клишин // Региональное кровообращение и микроциркуляция. — 2008. — Т. 7. — №3. — С. 58-62.
53. Скедина, М.А. Исследование динамики кровотока в микроциркулярном русле при моделировании условий микрогравитации и проведении инфузионной терапии / М.А. Скедина А.А. Ковалева, Л.Г. Репенкова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция — 2014 — Т. 13. — №1. — 55-63.
54. Стаценко, М.Е. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек./ М.Е. Стаценко, М.В. Деревянченко, М.Н. Титаренко, О.Р. Пастухова // Нефрология. — 2015. — Т. 19. — № 5. — С. 57-63.
55. Суворов, А.В. Особенности микроциркуляции в условиях "сухой" иммерсии / А.В. Суворов, А.П. Памова, А.А. Федорович // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2017. — Т. 51. — № 6. — С. 32-37.
56. Федорович, А. А. Микрососудистое русло кожи человека как объект исследования / А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2017. — Т.16 — №4. — С. 11–26.
57. Федорович, А. А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной доплеровской флоуметрии / А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. — 2010. — Т.9. — №1. — С. 49–60.
58. Фомина, Г.А. Оценка реакции периферической гемодинамики на воздействие перегрузок направления «голова – ноги» (+Gz) на центрифуге короткого радиуса методом доплерфлоуметрии / Г.А. Фомина, А.В. Сальников, М.И. Колотева, Т.М. Глебова, К.А. Лобанов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2023. – Т.57. - №2. – С. 27-31.
59. Чернух, А. М. О регуляторных механизмах микроциркуляции в условиях нормы и экспериментальной патологии / А.М. Чернух; под общ. ред. В.В. Парина. — Москва: Медицина, 1984 — С. 5-13.
60. Шик, Л. Л., Сергеева, К. А., Моисеев, В. А. Изучение причин ортостатической неустойчивости / Л. Л. Шик, К. А. Сергеева, В. А. Моисеев // Проблемы космической биологии. Т.31. — Москва: Наука, 1975. — С. 157-164.

61. Шмидт, Р. Физиология человека: В 3-х томах. Т.2. Перевод с англ. / Р. Шмидт, Г. Тевс; под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Мир, 2007. — 314 с.
62. Яруллин, Х.Х. Изменения региональной и центральной гемодинамики при 7-суточной водной иммерсии / Х.Х. Яруллин, Л.Г. Симонов, С.А. Второй // Космическая биология и авиакосмическая медицина. — 1987. — Т. 21. — № 4. — С. 45–50.
63. Aalkjer, C. Vasomotion – what is currently thought? / C. Aalkjer, D. Boedtkjer, V. Matchkov // *Acta Physiologica*. — 2011. — Vol. 202. — № 3. — P. 253–269.
64. Aaslid, R. Transcranial Doppler / R. Aaslid, D.W. Newell. — New York: Raven Press, 1992. — P. 1-8.
65. Abdulhameed, Y. On the suitability of laser-Doppler flowmetry for capturing microvascular blood flow dynamics from darkly pigmented skin / Y. Abdulhameed, G. Lancaster, P. McClintock, A. Stefanovska // *Physiological Measurement*. — 2019. — № 40. — P. 1-11.
66. Akselrod, S. Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis / S. Akselrod, D. Gordon, J.B Madwed, N.C. Snidman, D.C. Shannon, R.J. Cohen // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 1985. — V.249, — №4. — P. H867–H875.
67. Akselrod, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control / S. Akselrod, D. Gordon, F A. Ubel et al. // *science*. — 1981. — V. 213. — №4504. — P. 220–222.
68. Allen, J. Microvascular imaging: Techniques and opportunities for clinical physiological measurements / J. Allen, K. Howell // *Physiological Measurement*. — 2014. — № 35 — P. 91-141.
69. Amirova, L. Cardiovascular System Under Simulated Weightlessness: Head-Down Bed Rest vs. Dry Immersion / L. Amirova, N. Navasiolava, I. Rukavishnikov, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, I. Kozlovskaya, MA. Custaud, E. Tomilovskaya // *Frontiers in Physiology*. — 2020. — Vol. 11. — P. 395.
70. Balbinot, L.F. Plantar thermography is useful in the early diagnosis of diabetic neuropathy / L.F. Balbinot, L.H. Canani, C.C. Robinson, M. Achaval, M.A. Zaro // *Clinics (Sao Paulo)*. — 2012. — V.67. — №12. — P.1419-1425.
71. Behnke A.R. Cutaneous diffusion of helium in relation to peripheral blood flow and the absorption of atmospheric nitrogen through the skin / A.R. Behnke, T.L. Willmon // *Am J Physiol*. — 1940. — V. 131 — №3. — P. 627-632.
72. Bernjak, A. Importance of wavelet analysis in laser doppler flowmetry time series / A. Bernjak, A. Stefanovska // 2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. — 2007. — P. 404–406.

73. Bernjak, A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after beta1-blockade treatment / A. Bernjak, P.B. Clarkson, P.V. McClintock, A. Stefanovska // *Microvasc Res.* — 2008. — V.76. — № 3. — P. 224-32.
74. Bimpong-Buta, N.Y. Comprehensive Analysis of Macrocirculation and Microcirculation in Microgravity During Parabolic Flights / N.Y. Bimpong-Buta, J.M. Muessig, T. Knost, M. Masyuk, S. Binneboessel, A.N. Nia, M. Kelm., C. Jung // *Frontiers in Physiology.* — 2020. — V.11. — P. 1-11.
75. Braverman, I. M. The cutaneous microcirculation / I. M. Braverman // *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* — 2000. — V.5. — №1. — P. 3–9.
76. Braverman, I.M. The Cutaneous Microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization / I. M. Braverman // *Microcirculation.* — 1997. — V. 4. — № 4. — P. 329 – 340.
77. Breit, G.A. Acute cutaneous microvascular flow responses to whole-body tilting in humans / G.A. Breit, D.E. Watenpaugh, R.E. Ballard, A.R. Hargens // *Microvascular Research.* — 1993 — V. 46 — P. 351–358.
78. 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 , M. J A P Daemen, M. A van Buchem, M. J P van Osch, J. J van Lieshout // *Journal of Applied Physiology.* — 2017. — V. 122. — № 4. — P. 877-883.
79. Carlsson, I. The role of myogenic relaxation, adenosine and prostaglandins in human forearm reactive hyperemia / I. Carlsson, A. Sollevi, A. Wennmalm // *J.Physiol. (Lond.).* — 1987. — V. 389. — P. 147-161.
80. Charkoudian, N. Mechanisms and modifiers of reflex induced cutaneous vasodilation and vasoconstriction in humans / N. Charkoudian // *J Appl Physiol.* — 2010. — V. 109. — P. 1221-1228.
81. Charkoudian, N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why / N. Charkoudian // *Mayo Clin Proc.* — 2003. — V. 78. — №5. — P. 603-12.
82. Colantuoni, A. Quantitation of rhythmic diameter changes in arterial microcirculation / A. Colantuoni, S. Bertuglia, M. Intaglietta // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* — 1984. — V. 246 — №4. — P. 508–517.
83. Convertino, V.A. Consequences of cardiovascular adaptation to spaceflight: implications for the use of pharmacological countermeasures / V.A. Convertino // *Gravit Space Biol Bull.* — 2005. — V. 18 — № 2. — P. 59-69.
84. Coupé, M. Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions / M. Coupé , J.O Fortrat, I. Larina, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, MA. Custaud // *Respir Physiol Neurobiol.* — 2009. — №169. — P. 10-12.

85. Cracowski, JL. Human Skin Microcirculation. / JL. Cracowski , M. Roustit // Compr Physiol. 2020. — V.10. — №3. — P. 1105-1154.
86. Crandall CG. Prolonged head-down tilt exposure reduces maximal cutaneous vasodilator and sweating capacity in humans / CG. Crandall, M. Shibasaki, TE. Wilson, J. Cui, BD. Levine // J Appl Physiol. — 2003. — V.94. — №6. — P.2330-2336.
87. Cromwell RL. Overview of the NASA 70-day Bed Rest Study / RL. Cromwell, JM. Scott, M. Downs, PO. Yarbough, SB. Zanello, L. Ploutz-Snyder // Med Sci Sports Exerc. — 2018 — V.50. — № 9. — P.1909-1919.
88. Cutolo, M., Smith V. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases / M. Cutolo, V. Smith; Edited by M. Cutolo, V. Smith. — Amsterdam: Elsevier, 2011. — 209 p.
89. Cutolo, M. Is laser speckle contrast analysis (LASCA) the new kid on the block in systemic sclerosis? A systematic literature review and pilot study to evaluate reliability of LASCA to measure peripheral blood perfusion in scleroderma patients / M. Cutolo, A. Vanhaecke, B. Ruaro, E. Deschepper, C. Ickinger, K. Melsens, Y. Piette, A. C.Trombetta, F. De Keyser, V. Smith // Autoimmun. Rev. — 2018. — V.17 — №8. — P.775–780.
90. Dayan, L. Is adenosine a modulator of peripheral vasoconstrictor responses? / L. Dayan, S. Brill, U. Hochberg, G. Jacob // Clin Auton. — 2016. — V.26. — № 2. — P. 141–147.
91. Deegan, A.J. Microvascular imaging of the skin / A. J. Deegan, R. K. Wang // Phys Med Biol. — 2019. — V.64 — №7 — P. 1-48.
92. Della Rossa, A. Alteration of microcirculation is a hallmark of very early systemic sclerosis patients: a laser speckle contrast analysis / A. D. Rossa, M. Cazzato, A.a d'Ascanio, A. Tavoni, W. Bencivelli, P. Pepe, M. Mosca, C. Baldini, M. Rossi, S. Bombardieri // Clin. Exp. Rheumatol. — 2013. — № 31. — P.109–114.
93. Fagrell, B. Microcirculation: its significance in clinical and molecular medicine / B. Fagrell, M. Intaglietta // J Intern Med. — 1997. — № 241. — P.49–62.
94. Fedorovich A.A., Body position affects capillary blood flow regulation measured with wearable blood flow sensors / A.A. Fedorovich, J.I. Loktionova, E.V. Zharkikh, M.A. Mikhailova, J.A. Popova, A.V. Suvorov, E.A. Zherebtsov // Diagnostics. — 2021. — V. 11. — № 36. — P. 1–12.
95. Fedorovich, A. A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin / A.A. Fedorovich // Microvascular research. — 2012. — V. 84. — № 1. — P. 86–93.
96. Flavahan, N. A. A vascular mechanistic approach to understanding raynaud phenomenon / N. A Flavahan // Nature Reviews Rheumatology. — 2015. —V. 11 — №3. — P. 146–158.

97. Fortrat, J.-O. Altered venous function during long-duration spaceflights / J.O. Fortrat, A. de Holanda, K. Zuj, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib // *Frontiers in Physiology*. — 2017. — V. 8. — P. 1-6.
98. Garland, C.J. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling / C.J. Garland, K.A. Dora // *Acta Physiologica*. — 2016. — V. 219. — № 1. — P. 152-161.
99. Garrett-Bakelman, F.E. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a yearlong human spaceflight / F.E. Garrett-Bakelman, M. Darshi, S.J. Green [et al.] // *Science*. — 2019. — V. 364 — № 6436. — P. 1-20.
100. Gauer, O.H. Circulation basis of fluid volume control / O.H. Gauer, J.P. Henry // *Physiol. Rev.* 1963. — V. 43. — №3. — P. 423-481.
101. Gerber, B. A computer simulation of short-term adaptations of cardiovascular hemodynamics in microgravity / B. Gerber, J-L. Singh, Y. Zhang, W. Liou // *Computers in Biology and Medicine*. — 2018. — № 102. — P. 86-94.
102. Grant, R. Further observations on the vascular responses of the human limb to body warming: evidence for sympathetic vasodilator nerves in the normal subject / R. Grant, H. Holling // *Clin Sci*. — 1938. — V.3. — №3. — P. 273–285.
103. Grassi, W. Capillaroscopy: Questions and answers / W. Grassi, R. Angelis // *Clinical Rheumatology*. — 2007. — V.26. — №.12. — P.2009-2016.
104. Graveline, D.E. Maintenance of cardiovascular adaptability during prolonged weightlessness / D.E. Graveline // *Aerospace Med*. — 1962. — №. 33. — P. 297-302.
105. Greenleaf, J.E. Physiological responses to prolonged bed rest and fluid immersion in humans / J.E. Greenleaf // *J Appl Physiol*. — 1984. — № 57. — P. 619–633.
106. Gutterman, D.D. The Human Microcirculation: Regulation of Flow and Beyond / D.D. Gutterman, D.S. Chabowski, A.O. Kadlec, M.J. Durand, J.K. Freed, K. Ait-Aissa, A.M. Beyer // *Circulation research*. — 2016. — V.118 — №1. — P. 157-172.
107. Habazettl, H. Microvascular responses to (hyper-)gravitational stress by short-arm human centrifuge: arteriolar vasoconstriction and venous pooling. / H. Habazettl, A. Stahn, A. Nitsche, M. Nordine, A.R. Pries, H.C Gunga, O. Opatz // *European Journal of Applied Physiology*. — 2016. — V.116. — №1. — P.57-65.
108. Hardy, J.D. Heat loss from the nude body and peripheral blood flow at temperatures of 22 °C to 35 °C two figures / J.D. Hardy, G.F. Soderstrom // *J Nutr*. — 1938. — V.16 — №5. — P.493–510.
109. Hargens, A.R. Long-duration bed rest as an analog to microgravity / A.R. Hargens, L. Vico // *Journal of applied physiology*. — 2016. — V.120 — № 8. — P. 891-903.

110. Heeman, W. Clinical applications of laser speckle contrast imaging: a review / W. Heeman, W. Steenbergen, G. van Dam, E.C. Boerma // *J Biomed Opt.* — 2019 — V. 24 — №8. — P. 1-11.
111. Hertzman, A.B. Photoelectric plethysmography of the skin / A.B. Hertzman // *Methods Med Res.* — 1948. — №1. — P.177–182.
112. Hodges, G.J. Glabrous and non-glabrous vascular responses to mild hypothermia / G.J. Hodges, S.A.H Ferguson, S.S. Cheung // *Microvasc Res.* — 2019. — №121. — P. 82-86.
113. Hodges, G.J. Noninvasive examination of endothelial, sympathetic, and myogenic contributions to regional differences in the human cutaneous microcirculation / G. Hodges, A.T. Del Pozzi // *Microvascular Research.* — 2014. — №93. — P. 87–91.
114. Howden, M. Bone microvascular flow differs from skin microvascular flow in response to head-down tilt / M. Howden, J.H. Siamwala, A.R. Hargens // *J Appl. Physiol.* — 2017. — V.123. — №4. — P.860-866.
115. Hughson, R.L. Increased postflight carotid artery stiffness and inflight insulin resistance resulting from 6-mo spaceflight in male and female astronauts / R.L. Hughson, A.D. Robertson, P. Arbeille, J.K. Shoemaker, J.W.E. Rush, K.S. Fraser, D.K. Greaves // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* — 2016. — V. 310. — №5. — P. H628-H638.
116. Isasi, E. The application of artificial gravity in medicine and space / E. Isasi, M.E. Isasi, J.J.W.A. van Loon // *Front Physiol.* — 2022. — 13:952723.
117. John, H.E. Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review / H.E. John, V. Niumsawatt, W.M. Rozen, I.S. Whitaker // *Gland Surg.* — 2016. — V.5 — №2. — P.122-132.
118. Johnson, J. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation / J.M. Johnson, C.T. Minson, D.L. Kellogg Jr// *Comprehensive Physiology.* — 2014. — V.4. — №1. — P. 33–89.
119. Johnson, P.C. Overview of the microcirculation // *Microcirculation.* — 2008. — P. 11-24.
120. Jonasson, H. Skin microvascular endothelial dysfunction is associated with type 2 diabetes independently of microalbuminuria and arterial stiffness / H. Jonasson, S. Bergstrand, F.H. Nystrom, T. Länne, C.J. Östgren, N. Bjarnegård, I. Fredriksson, M. Larsson, T. Strömberg // *Diabetes and Vascular Disease Research.* — 2017. — V.14 — №4. — P.363–371.
121. Joyner, MJ. Sex differences and blood pressure regulation in humans / MJ Joyner, BG Wallin, N Charkoudian // *Experimental physiology.* — 2016. — V.101 — №3. — P.349–355.

122. Kozakova, M. Impact of prolonged cardiac unloading on left ventricular mass and longitudinal myocardial performance: an experimental bed rest study in humans / M. Kozakova, E. Malshi, C. Morizzo, S. Pedri, F. Santini, G. Biolo, M. Pagani, C. Palombo // *Journal of hypertension*. — 2011. — V.29. — № 1. — P. 137-143.
123. Kurazumi, T. Alteration in facial skin blood flow during acute exposure to -10 and -30° head-down tilt in young human volunteers / T. Kurazumi, T. Kato, T. Konishi, Y. Ogawa, K. Iwasaki // *Experimental Physiology*. — 2022. — V. 107 — №12. — P. 1432–1439.
124. Kvandal, P. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin / P. Kvandal, S.A. Landsverk, A. Bernjak, A. Stefanovska, H.D. Kvernmo, K.A. Kirkeboen // *Microvascular Research*. — 2006. — V. 72. — №3. — P. 120–127.
125. Kvernmo, H.D. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. / H.D. Kvernmo, A. Stefanovska, K.A. Kirkeboen, K. Kvernebo // *Microvascular Research*. — 1999. — V. 57 — №3. — P. 298–309.
126. Landsverk, S.A. Human skin microcirculation after brachial plexus block evaluated by wavelet transform of the laser doppler flowmetry signal / S.A. Landsverk, P. Kvandal, T. Kjelstrup, U. Benko, A. Bernjak, A. Stefanovska, H. Kvernmo, K.A. Kirkeboen // *Anesthesiology*. — 2006. — V.105. — №3. — P. 478-484.
127. Lau, Y.T. Cutaneous vasoconstrictor respjense induced by inspiratory gasp in relation to sex and age / Y.T. Lau, C.F. Liu, C.C. Tsai // *Clinical Science*. 1995. — V.89. — №3. — P.233-237.
128. Lazar, L.T. Nailfold capillaroscopy as diagnostic test in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: A systematic review / L.T. Lazar, J. Guldborg-Møller, B.T. Lazar, M. Mogensen // *Microvasc Research*. — 2023. — V.147. — P.104476.
129. Ley, O. Use of temperature alterations to characterize vascular reactivity / O. Ley, M. Dhindsa, S.M. Sommerlad, J.N. Barnes, A.E. Devan, M. Naghavi, H. Tanaka // *Clinical physiology and functional imaging*. — 2010. — V.31. — №1. — P. 66-72.
130. Limper, U. The thrombotic risk of spaceflight: has a serious problem been overlooked for more than half of a century? / U. Limper, J. Tank, T. Ahnert, M. Maegele, O. Grottke, M. Hein, J. Jordan // *European Heart Journal*. — 2021. — V. 42. — № 1. — P. 97-100.
131. Lloret, J-C. Cardiospace French Chinese Cooperation in Gravitational Physiology / J-C. Lloret, L. Arnaud, G. Gauquelin, Y. Ming, X. Yin, Y. LI // *Noordwijk: Conference Abstract: 39th ISGP Meeting & ESA Life Sciences Meeting*. — 2018. — 18 - 22 Jun.

132. Lorenzo, S. Human cutaneous reactive hyperemia: a role of BKCa channels and sensory nerves / S. Lorenzo, C.T. Minson // *J. Physiol.* — 2007. — V.585. — №1. — P.295-303.
133. Mayer, M.F. Impaired 0.1 – Hz vasomotion assessed by laser Doppler anemometry as an early index of peripheral sympathetic neuropathy in diabetes / M.F. Meyer, C.J. Rose, J-O Hülsmann, H. Schatz, M. Pfohl // *Microvascular Research.* — 2003. — V.65. — №2. — P. 88-95.
134. Navasiolava, N.M. Long-term dry immersion: Review and prospects / N. M. Navasiolava, M-A Custaud, E. S. Tomilovskaya, I. M. Larina, T. Mano, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, I. B. Kozlovskaya // *European journal of applied physiology.* — 2011. — V.111. — №7. — P. 1235-1260.
135. Navasiolava, N.M. Skin vascular resistance in the standing position increases significantly after 7 days of dry immersion / N. M. Navasiolava, V. de Germain, T. Levrard, I. M. Larina, I. B. Kozlovskaya, B. Diquet, A. Le Bouil, M-A. Custaud, J-O. Fortrat // *Auton Neurosci.* — 2011. — V.160 — №1-2. — P.64-68.
136. Nilsson, H. Vasomotion: mechanisms and physiological importance / H. Nilsson, C. Aalkjaer // *Mol Interv.* — 2003. — V.3 — №2. — P.79–89.
137. Ogoh, S. Effect of leg immersion in mild warm carbonated water on skin and muscle blood flow / S. Ogoh, T. Washio, K. Suzuki, K. Ikeda, T. Hori, N. D. Olesen, Y. Muraoka // *Physiol.* — 2018. — V.6. — № 18. — P.e13859.
138. Okazaki, K. Vasoconstriction during venous congestion: effect of venoarteriolar response, myogenic reflex, and hemodynamics of changing perfusion pressure / K. Okazaki, Q. Fu, E. R. Martini, R. Shook, C. Conner, R. Zhang, C. G. Crandall, B. D. Levine // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* — 2005. — V.289. — №5. — P. R1354-9.
139. Parthasarathy, A.B. Laser speckle contrast imaging of cerebral blood flow in humans during neurosurgery: a pilot clinical study / A.B. Parthasarathy, E.L. Weber, L.M. Richards, D.J. Fox, A.K. Dunn // *Journal of Biomedical Optics.* — 2010. — V.15. — №6. — P. 066030-1 – 8.
140. Pizzorni, C. Capillaroscopy 2016: new perspectives in systemic sclerosis / C. Pizzorni, A. Sulli, V. Smith, A. Lladó, S. Paolino, M. Cutolo, B. Ruardo // *Acta Reumatol Port.* — 2016. — V.41. — №1. — P.8 – 14.
141. Platts, S.H. Effects of Sex and Gender on Adaptation to Space: Cardiovascular Alterations / S.H. Platts, C.N. Bairey Merz, Y. Barr, Q. Fu, M. Gulati, R. Hughson, B. D.

- Levine, R. Mehran, N. Stachenfeld, N. K. Wenger // *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH*. — 2014. — V.23. — №11. — P.950 – 955
142. Popel, A.S. Microcirculation and Hemorheology / A.S. Popel, P.C. Johnson // *Annual Review of Fluid Mechanics*. — 2005. — V.37. — №1. — P. 43-69.
143. Qin, .J. In vivo volumetric imaging of microcirculation within human skin under psoriatic conditions using optical microangiography / J. Qin, J. Jiang, L. An, D. Gareau, R. K. Wang // *Lasers Surg Med*. — 2011. — V.43 — №2. — P.122-9.
144. Robin, A. Comprehensive assessment of physiological responses in women during the ESA dry immersion VIVALDI microgravity simulation. / A. Robin, A. Van Ombergen, C. Laurens, A. Bergouignan, L. Vico, M-T. Linossier et al. // *Nat Commun*. — 2023. — V.14 — №1. —P.1-21.
145. Rossi, M. Cutaneous vasodilation to acetylcholine in patients with essential hypertension / M. Rossi, S. Taddei, A. Fabbri, G. Tintori, L. Credidio, A. Viridis, L. Ghiadoni, A. Salvetti, C. Giusti // *Journal of cardiovascular pharmacology*. — 1997. — V. 29 — №3. — P. 406–411.
146. Rossi, M. The investigation of skin blood flowmotion: a new approach to study the microcirculatory impairment in vascular diseases? / M. Rossi, A. Carpi, F. Galetta, F. Franzoni, G. Santoro // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2006. — V. 60. — №8. — P. 437–442.
147. Rowell L.B. Cardiovascular adjustments to thermal stress / Rowell L.B.; edited by J.T. Shepherd, F.M. Abboud // *Handbook of Physiology. Section 2: The Cardiovascular System*. — Bethesda: American Physiological Society, 1983. — P. 967-1023.
148. Ruaro, B. Advances in nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis / B. Ruaro, A. Sulli, V. Smith, C. Pizzorni, S. Paolino, E. Alessandri, AC. Trombetta, M. Cutolo // *J Scleroderma Relat Disord*. — 2018. — V. 3. — № 2. — P. 122-131.
149. Sangiorgi, S. Microvascularization of the human digit as studied by corrosion casting / S. Sangiorgi, A. Manelli, T. Congiu, A. Bini, G. Pilato, M. Reguzzoni, M. Raspanti // *J Anat*. —2004. — V.204. — №2. — P.123-131.
150. Shapiro, S. S. An analysis of variance test for normality (complete samples) / S. S. Shapiro, M. B. Wilk // *Biometrika*. — 1965. — V. 52 — P. 591-611.
151. Shore, A.C. Capillary pressure, pulse pressure amplitude and pressure waveform in healthy volunteers / A. C. Shore, D. D. Sandeman, J. E. Tooke // *American Journal of Physiology*. —1995. — V. 268. — №.1. — P.147–154.
152. Silva, H. Comparing the spectral components of laser Doppler flowmetry and photoplethysmography signals for the assessment of the vascular response to hyperoxia / H.

- Silva, M. Bento, H. Vieira, L. Monteiro Rodrigues // *Journal Biomedical and Biopharmaceutical Research*. — 2017. — V. 14. — №2 — P.187-194.
153. Sivanandam, S. Medical thermography: a diagnostic approach for type 2 diabetes based on non-contact infrared thermal imaging / S. Sivanandam, M. Anburajan, B. Venkatraman, M. Menaka, D. Sharath // *Endocrine*. — 2012. — V. 42 — №2. — P. 343-51.
154. 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. — V. 519. — № 1. — P.1-10.
155. Smith, V. Nailfold capillaroscopy / V. Smith, C. Ickinger, E. Hysa, M. Snow, T. Frech, A. Sulli, M. Cutolo // *Best Pract Res Clin Rheumatol*. — 2023. — V.37 — №1. — P.1-32.
156. Stout, M. S. Simulated microgravity increases cutaneous blood flow in the head and leg of humans / M. S. Stout, D. E. Watenpaugh, G.A. Brett, A.R. Hargens // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. — 1995. — V.66. — № 9. — P. 872 – 875.
157. Summers, R. Development of the Digital Astronaut Project for the analysis of the mechanisms of physiologic adaptation to microgravity: Validation of the cardiovascular system module / R. Summers, T. Coleman, J. Meck // *Acta Astronautica*. — 2008. — V.63. — P. 758 – 762.
158. Sundblad, P. Standardization of bed rest studies in the spaceflight context / P. Sundblad, O. Orlov, O. Angerer, I. Larina, R. Cromwell // *Journal of Applied Physiology*. — 2016. — V. 121 — №1. — P.348–349.
159. Taylor, N.A. Hands and feet: physiological insulators, radiators and evaporators / N. A. S. Taylor, C. A. Machado-Moreira, A. M. J. van den Heuvel, J. N. Caldwell // *Eur J Appl Physiol*. — 2014. — V.114. — №10. — P.2037-2060.
160. Thorn, C.E. An association between vasomotion and oxygen extraction / C.E Thorn, H. Kyte, D.W Slaff, A. C Shore // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2011. — Vol. 301 — №2. — P. 442–449.
161. Tibirica, E. Reduced systematic microvascular density and reactivity in individuals with early onset coronary artery disease / E. Tibirica, E.G. Souza, A. De Lorenzo, G.M.M. Oliveira // *Microvascular Research*. — 2015. — №97. — P. 105-108.
162. Tikhonova, I.V. Effect of orthostasis on the regulation of skin blood flow in upper and lower extremities in human / I. V. Tikhonova, A. A. Grinevich, I. E. Guseva, A. V. Tankanag // *Microcirculation*. — 2020. — V. 28. — № 1. — P. 1-10.
163. Treu, C.M. Sidestream dark field imaging: the evolution of real-time visualization of cutaneous microcirculation and its potential application in dermatology / C. M. Treu, O. Lupi, D. A. Bottino, E. Bouskela // *Arch Dermatol Res*. — 2011 — V.303 — №2. — P.69-78.

164. Truijen, J. Orthostatic leg blood volume changes assessed by near-infrared spectroscopy / J. Truijen, Y. S. Kim, C. T. P. Krediet, W. J. Stok, R. S. Kölgen, W. N. Colier, N. H. Secher, J. J. van Lieshout // *Experimental Physiology*. — 2012. — V. 97. — № 3. — P. 353-361.
165. Tuma, R. F. Microcirculation. Handbook of Physiology / R. F. Tuma, W. N. Duran, K. Ley — 2-nd edition. — New York: Academic Press, 2008 — 1000 p.
166. 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. — V. 3. — P. 91-95.
167. 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. — V. 9. — №1. — P.327–329.
168. Vogel, C.H. Spektralanalitische Untersuchungen an der Sonne / C.H. Vogel // *Astr. Nach.* — 1872. — №78. — P. 248–250.
169. Watenpaugh, D.E. Human cutaneous vascular responses to whole-body tilting, Gz centrifugation, and LBNP / D. E. Watenpaugh, G. A. Breit, T. M. Buckley, R. E. Ballard, G. Murthy, A. R. Hargens // *J Appl Physiol*. — 2004. — V.96. — №6. — P.2153-2160.
170. Whitney, R.J. The measurement of changes in human limb-volume by means of a mercury-in rubber strain gauge / R.J. Whitney // *J Physiol*. — 1949. — V.109. — №1–2. — P.1-5.
171. 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, B. D. Levine, C. G. Crandall // *J Appl Physiol*. — 2003. — V.94. — №6. — P.2113-2118.
172. Wood, J.E, Litter J, Wilkins RW. The mechanism of limb segment reactive hyperemia in man / J.E Wood, J. Litter, R.W. Wilkins // *Circulation research*. — 1955. — V.3. — №6. — P.581–587.
173. Yen, A. Ultrastructure of the human dermal microcirculation: the horizontal plexus of the papillary dermis / A. Yen, I. M. Braverman // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1976. — V. 66. — №3. — P.131-142.