

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

На правах рукописи

Памова Анастасия Петровна

**МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЕ ЗВЕНО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ВОЗДЕЙСТВИЯ
РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЁТА**

Специальность 14.03.08 – Авиационная, космическая и морская медицина

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
А. В. Суворов

Москва - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Особенности влияния медико-биологических исследований на сердечно-сосудистую систему и её микроциркуляторное звено	12
1.2 Методы оценки гемодинамики человека	16
Исследования центральной гемодинамики человека.....	16
Значение периферической гемодинамики для организма.....	18
Исследование периферической гемодинамики человека	20
1.3 Особенности влияния реальных и моделируемых факторов космического полёта на центральную и периферическую гемодинамику человека.....	27
Влияние микрогравитации в реальных и модельных экспериментах	28
Влияние нормобарической гипероксии на микроциркуляцию	35
Влияние изоляции на состояние сердечно-сосудистой системы человека.	39
Сердечно-сосудистая система при проведении пассивной ортостатической пробы.....	42
Влияние некоторых методов профилактики на сердечно-сосудистую систему.....	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	48
2.1 Виды исследований	48
2.2 Лазерная Допплеровская флоуметрия в оценке периферического кровообращения человека.....	50
2.3 Исследование периферического кровообращения верхних конечностей испытуемых с помощью компьютерной капилляроскопии	57

2.4	Оценка состояния центральной гемодинамики с помощью объёмно-компрессионной осциллометрии.....	60
2.5	Периферическая гемодинамика человека под воздействием 5-ти суточной «сухой» иммерсии с использованием профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин»	62
2.6	Гемодинамика человека во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии, которая проводилась с использованием электромиостимуляции нижних конечностей	64
2.7	Изучение влияния некоторых факторов космического полёта, связанных с изоляцией, на гемодинамику в эксперименте «Сириус-17»	66
2.8	Исследование состояния центральной и периферической гемодинамики при часовой нормобарической гипероксии.....	68
2.9	Применение метода андуляции в качестве профилактики микроциркуляторных нарушений	70
2.10	Статистическая обработка полученных результатов.....	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ		74
3.1	Центральная и периферическая гемодинамика человека в ходе 5-ти суточной «сухой» иммерсии с применением профилактического средства аксиальной нагрузки «Пингвин»	74
3.2	Центральная и периферическая гемодинамика во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии	84
3.3	Изменения центральной и периферической гемодинамики в ходе 17 суточного эксперимента «Sirius – 17» с пребыванием в наземном экспериментальном комплексе.....	96
3.4	Влияние часового дыхания чистым кислородом на состояние центральной и периферической гемодинамики.....	102
3.5	Влияние электромиостимуляции нижних конечностей на периферическую гемодинамику	109

3.6 Центральная и периферическая гемодинамика практически здоровых людей при применении профилактического метода «андуляция»	112
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	115
4.1 Периферическая гемодинамика в ходе 5-ти суточной «сухой» иммерсии, проведённой с применением профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин»	115
4.2 Периферическая гемодинамика во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии	120
4.3 Центральная и периферическая гемодинамика под влиянием 17-ти суточной изоляции (эксперимент «Сириус – 17»)	124
4.4 Влияние часового дыхания чистым кислородом на центральную и периферическую гемодинамику	126
4.5 Периферическая гемодинамика при применении низкочастотной электромиостимуляции нижних конечностей в первые сутки «сухой» иммерсии.....	130
4.6 Центральная и периферическая гемодинамика при применении профилактического метода «андуляция»	133
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	135
ВЫВОДЫ.....	136
РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	138
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одно из основных отличий космической медицины от клинической наземной заключается том, что в центре изучения находится практически здоровый человек (космонавт или испытатель) и главной задачей является сохранение здоровья и функциональных возможностей организма с оценкой физиологических реакций на экстремальные условия. В настоящее время, благодаря развитию космической медицины, были достигнуты определенные успехи в пилотируемой космонавтике на основе уже имеющихся знаний в медико-биологических науках и технике [23].

Несмотря на успешное решение ряда задач по профилактике неблагоприятных реакций организма человека при воздействии различных факторов космического полёта, в практике медико-биологического обеспечения полётов до сих пор наблюдаются функциональные нарушения со стороны различных органов и систем [36; 91; 118]. Наиболее часто у космонавтов выявляли физиологические и патофизиологические сдвиги со стороны сердечно-сосудистой, нейроэндокринной и костно-мышечной систем [11; 36; 37]. Что касается статуса сердечно-сосудистой системы во время реального полёта или в модельных экспериментах, исследования в этой области в основном направлены на изучение состояния центральной гемодинамики [52; 82] или, частично, периферических сосудов, под которыми подразумеваются сосуды более 150 мкм в диаметре [90].

Степень разработанности темы. Относительно небольшое количество работ, которые появились в последние десять лет, касается самых малых сосудов (микроциркуляторное русло), диаметр которых менее 150 мкм. В публикациях на эту тему, в основном, рассматривается состояние эндотелия и кислородно-нутритивная функция таких сосудов [185; 205]. Что же касается их функционального состояния, состояния кровотока и шунтирования крови в микрососудах, изучения механизмов их регуляции и влияния различных факторов космического полёта на вышеперечисленные механизмы, то таких работ

практически нет (поиск выполнен в международных базах данных Scopus, Web of Science, ScienceDirect, PubMed, в международной базе диссертаций ProQuest и отечественных eLibrary, и КиберЛенинка), за небольшим исключением [159], включая наши более ранние публикации [59; 68]. В результате имеющихся исследований становится очевидным, что игнорирование данного отдела сердечно-сосудистой системы приводит к неполноценной оценке изменений в ней, из чего следует, что микрогемодинамика остаётся без целенаправленных патогенетических профилактических средств, предотвращающих развитие патологических процессов во время космического полёта [3]. Тогда как именно микроциркуляторная система одной из первых реагирует на любое неблагоприятное изменение условий окружающей среды [102].

Таким образом, из-за недостаточной изученности и благодаря широкому распространению в организме микрососудов, возникает объективная необходимость в разработке методов и средств ранней диагностики выявления патофизиологических реакций организма на воздействие факторов космического полёта. Актуальность исследований усиливается возможностью в будущем найти методы, предупреждающие подобное влияние на организм человека, благодаря воздействию на микрогемодинамику, на основе её углубленного изучения в изменённых условиях.

Цель работы: исследование функционального состояния микрососудов человека в условиях, моделирующих воздействие некоторых факторов космического полёта на сердечно-сосудистую систему, для выявления их особенностей и обоснования целесообразности использования методов оценки микроциркуляции в условиях космического полёта.

Задачи:

1. Оценить функциональное состояние сосудов верхних конечностей, диаметром менее 150 мкм, в условиях моделирующих воздействие микрогравитации на сердечно-сосудистую систему («сухая» иммерсия) с применением и без применения костюма аксиальной нагрузки «Пингвин». Сопоставить с данными, полученными при изучении центральной гемодинамики.
2. Проанализировать изменения периферической гемодинамики и регуляции микрососудов верхних и нижних конечностей во время ортостатического воздействия, отражающего ортостойчивость до и после 5-ти суточной «сухой» иммерсии.
3. Оценить функциональную перестройку центральной гемодинамики и уровень гемоперфузии микрососудов верхних конечностей во время пребывания человека в ограниченном замкнутом гермообъекте в течение 17 суток.
4. Оценить изменения в регуляции микрососудов верхних конечностей во время часовой нормобарической гипероксии, используемой при подготовке космонавтов к внекорабельной деятельности, сопоставить полученные значения с параметрами центральной гемодинамики.
5. Исследовать влияние средств профилактики: - андуляции на центральную гемодинамику и периферическую микроциркуляцию верхних конечностей, а также - низкочастотной электромиостимуляции в условиях «сухой» иммерсии на микроциркуляторное русло нижних конечностей.
6. Обосновать целесообразность использования методов лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла в экстремальных условиях, в частности, при воздействии факторов космического полёта.

Научная новизна:

1. Впервые проведена оценка состояния микрогемоперфузии в условиях, моделирующих реакцию сердечно-сосудистой системы человека на действие различных факторов космического полёта, и рассмотрено влияние некоторых средств профилактики на микроциркуляторное русло верхних и нижних конечностей до и после экспериментальных воздействий.
2. Впервые во время пассивной ортопробы выявлены фазные изменения микрогемоперфузии нижних и верхних конечностей.
3. Впервые с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии установлено положительное влияние костюма аксиальной нагрузки «Пингвин» на микроциркуляторное русло верхних конечностей.
4. Установлено, что изменения состояния микрогемоперфузии при различных условиях, имитирующих действие факторов космического полёта на сердечно-сосудистую систему, являются обратимыми, что свидетельствует об их адаптивном характере.

Теоретическая и практическая значимость:

Выполнена оценка изменений в гемодинамике (в первую очередь микрогемодинамики) у испытуемых-добровольцев, описаны изменения в микроциркуляторном русле (МЦР) в зависимости от этапа исследования, моделирующего воздействие некоторых факторов космического полёта на сердечно-сосудистую систему человека.

Подтверждена необходимость более углублённых исследований микроциркуляции человека во время космического полёта и в модельных экспериментах, особенно в виду предполагаемого увеличения длительности космических полётов для космонавтов, с учётом обнаруженных нами изменений в состоянии микрогемодинамики.

Использование костюма аксиальной нагрузки «Пингвин» оказывает положительное воздействие на микрогемоперфузию части испытуемых. Вместе с

тем, для интерпретации выявленных эффектов требуется более тщательное изучение физиологических механизмов.

Описана закономерность изменения микрогемодинамики нижних и верхних конечностей во время пассивной ортопробы, что дополняет наши знания о физиологических механизмах во время изменений положения тела в пространстве.

Описано влияние на микроциркуляторное русло некоторых средств профилактики: андуляция и низкочастотная электромиостимуляция, в частности, во время «сухой» иммерсии.

Описано влияние часовой оксигенации организма человека при нормальном атмосферном давлении на микроциркуляторное русло верхних конечностей, выявившее особенности реакции микрогемодинамики, которая зависит от исходного тонуса вегетативной нервной системы.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. В условиях 5-суточной «сухой» иммерсии, приводящей к перераспределению жидких сред в организме, увеличивается количество крови, протекающей за единицу времени через микроциркуляторное русло верхних конечностей. Костюм аксиальной нагрузки «Пингвин» позволяет нивелировать подобную перестройку микрогемодинамики.
2. Пассивная ортостатическая проба, характеризующая ортоустойчивость, показывает статистически значимые ($p < 0,05$) изменения микрогемодинамики нижних конечностей. «Сухая» иммерсия вызывает изменения в сосудах нижних конечностей со снижением амплитудно-частотных характеристик механизмов, формирующих тонус микрососудов.
3. 17-ти суточная изоляция, проведенная без применения средств профилактики, сопровождалась изменениями в центральной и периферической гемодинамике, которые носили невыраженный и обратимый характер.

4. Реакция центральной и периферической гемодинамики на часовое дыхание чистым кислородом при нормальном атмосферном давлении зависят от исходного тонуса вегетативной нервной системы.
5. Методы оценки состояния микроциркуляции позволяют обосновать целесообразность использования средств профилактики для нормализации тонуса микрососудов.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены на ряде общероссийских и международных конференций: XVI конференция по космической биологии и медицине с международным участием, школа молодых ученых (Москва, 2016); 51 Научные чтения памяти К.Э. Циолковского (Калуга, 2016); XXXVIII Annual International Gravitational Physiology Meeting (Звенигород, 2017); XI международная конференция, микроциркуляция и гемореология (Ярославль, 2017); XXIII Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова (Воронеж, 2017); XVI Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённая 60-летию со дня запуска первого искусственного спутника Земли (Москва, 2017); XVII конференция молодых учёных, специалистов, студентов, посвящённая 100-летию со дня рождения академика О.Г. Газенко (Москва, 2018).

Диссертация апробирована на заседании секции «Космическая медицина» Учёного совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН 05 июня 2019 года (протокол № 1).

Публикации. По теме диссертации опубликовано девять научных работ, в том числе две статьи, а также, семь работ в материалах общероссийских и международных конференций, в рецензируемых изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и объём работы. Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 48 рисунками. Работа

состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка литературы. Список литературы содержит 219 источников, в том числе из них 81 на русском и 138 на иностранных языках.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности влияния медико-биологических исследований на сердечно-сосудистую систему и её микроциркуляторное звено

Влияние условий микрогравитации на организм человека и, в частности, на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС), остаётся в центре внимания исследователей, занимающихся космической медициной, так как от состояния ССС зависят все важные жизненные функции экипажа и его физическая работоспособность после завершения космического полёта (КП).

Начиная с первых пилотируемых КП, было показано, что в условиях микрогравитации происходят существенные изменения со стороны ССС человека. После пребывания космонавтов в условиях КП наблюдается детренированность всех отделов сердечно-сосудистой системы (как центральной, так и периферической гемодинамики), описываемая главным образом как «антигравитационные механизмы» [60]. В 1963 году О.Г. Газенко писал о том, что в результате полётов космонавтов (Ю.А. Гагарин, Г.С. Титов, J. Glenn) и суборбитальных полётов (А. Shepard, W. Grissom), перед учёными встало множество медико-биологических задач, которые необходимо решать. Уже в первом полёте Ю.А. Гагарина в космос, осуществляли непрерывное мониторирование артериального давления (АД) и электро-кардиографию (ЭКГ) [138]. В результате применения этих методов, а также плетизмографии, на заре космических полётов были обнаружены некоторые изменения в состоянии ССС и сосудов головного мозга, чему посвящено множество работ В.В. Парина, О.Г. Газенко, В.И. Яздовского, Р.М. Баевского [60; 79; 138; 178]. Примечателен тот факт, что в работах начала 60-х говорится о том, что значимых изменений в состоянии организма и ССС не выявлено. Однако, это связано с тем, что все КП длились относительно короткий промежуток времени.

Постепенно перед исследователями в области космической биологии и медицины вставали всё новые задачи и проблемы, связанные с увеличением длительности полёта. Исследования сердечно-сосудистой системы, как отражено на рисунке 1.1, в условиях космического полёта наибольшее своё развитие получили к концу 20-ого века.

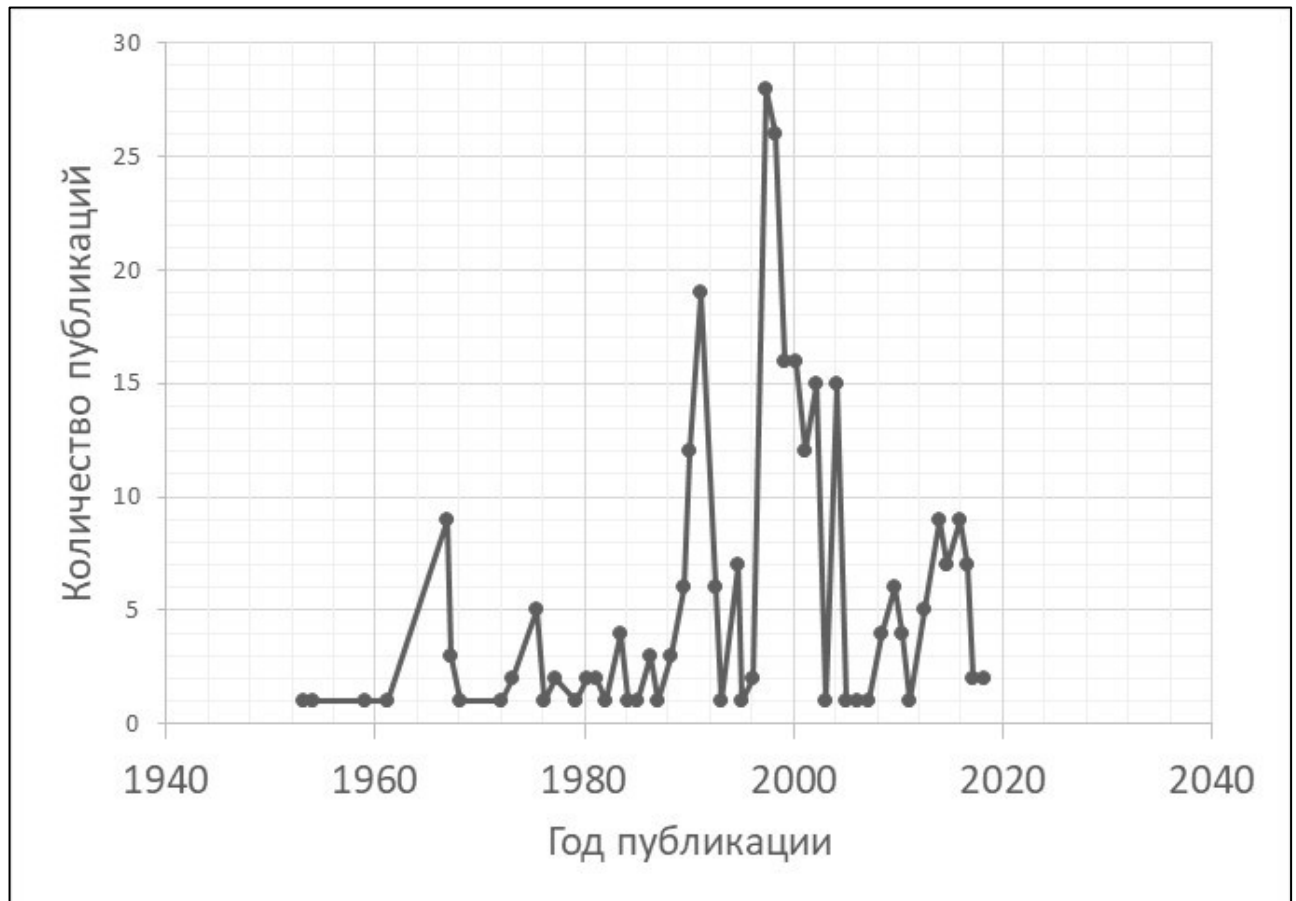


Рисунок 1.1 – Количество публикаций в базе данных PubMed по Mesh терминам (Cardiovascular Physiological Phenomena/physiology [Mesh] AND Aerospace Medicine[Mesh]). (дата обращения к сайту: 28.11.2018)

В связи с выявленным перераспределением крови в краниальном направлении [93], в исследованиях ССС человека в условиях КП было задействовано множество методов, позволяющих оценить кровоток и сосуды головного мозга [109] в реальных и модельных экспериментах, связанных как с перегрузками, так и с воздействием микрогравитации. Использовали различные методы подсчета вариабельности частоты сердечных сокращений с помощью электродов, крепящихся на космонавта (испытателя) во время сна. Так же, активно

разрабатывались и применялись методики, позволяющие записывать в режиме реального времени пульсовую волну, работу миокарда, для этого использовали сенсоры, которые встраивались непосредственно в спальный мешок космонавта, в результате чего, исследователи с помощью телеметрии получали необходимые данные о состоянии сердечно-сосудистой системы ССС человека во время космического полёта (КП) [109]. В период с 82-го по 90-ые годы XX века, на российских космических орбитальных станциях «Салют» и «Мир», было проведено значительное число исследований (ССС) с помощью ультразвуковых и плетизмографических методик [4; 37; 46; 152; 184]. Было показано, что важнейшие параметры сердца не меняются даже за год КП, зато значительные изменения претерпевают крупные, в диаметре больше 150 мкм, периферические сосуды. Установлено, что в условиях КП, сопровождающегося гиперволемией верхней половины тела и гиповолемией нижней, физиологические механизмы организма стремятся защитить головной мозг от переполнения кровью и от повышения внутричерепного давления. Подобная физиологическая адаптация наблюдается и в модельных экспериментах [94; 109; 123], что выявляют в том числе, с использованием лазерной доплеровской флоуметрии.

Со временем стало ясно, что необходимы и различные профилактические методы, которые бы нивелировали изменения, происходящие в организме в условиях микрогравитации и, в том числе, в ССС. Для этих целей использовали устройства создания отрицательного давления на нижнюю половину тела [87; 200], фармакологические добавки для поддержания ионно-электролитного баланса [199], различные физические тренировки [71] и многое другое. Но, несмотря на все прикладываемые усилия, сохранить ССС в подобных условиях в обычном состоянии не удаётся до сих пор. Наиболее выражено это проявляется при возвращении космонавтов на Землю, в частности, в виде ортостатической неустойчивости [26; 75].

В результате анализа литературы, становится очевидна необходимость дальнейших исследований изменений ССС, в том числе, в периферическом микроциркуляторном отделе, которому до настоящего момента уделялось крайне

мало внимания в области космической медицины. Глубокое понимание физиологии ССС в условиях КП, поможет разработке и внедрению более эффективных методов профилактики. С учётом стремления людей к достижению других планет Солнечной системы (например, Марса), а значит, с увеличением длительности КП, расширенное понимание физиологии ССС становится фундаментальным знанием для практических вопросов.

Настоящая диссертационная работа посвящена изучению состояния микроциркуляторного русла (которое до сих пор остаётся малоизученным) с помощью неинвазивных методов во время воздействия на организм факторов, моделирующих влияние КП на ССС человека, в силу того, что в перспективе возможно их использование экипажем во время КП.

1.2 Методы оценки гемодинамики человека

Исследования центральной гемодинамики человека

В настоящий момент, существует большое количество разнообразных методов, которые позволяют получить большой спектр показателей центральной и периферической гемодинамики. Данные методы можно разделить на две основные группы: инвазивные и не-инвазивные методы. Реализация инвазивных методик на борту космического корабля или при моделировании факторов КП невозможна, поэтому в нашем исследовании не было задействовано ни одной инвазивной методики.

Неинвазивными методами исследования гемодинамики называются такие, при использовании которых не нарушается целостность кожного покрова человека и не требуется установка каких-либо частей прибора внутри тела. Эти методики используют для определения показателей как центральной гемодинамики, так и периферической. Неинвазивная методика снятия показателей ССС должна быть непродолжительной, независимой от медицинских навыков оператора-исследователя, экономически оправданной и иметь минимальные риски развития побочных эффектов у испытуемых. К таким методам относятся: пульсоксиметрия (является признанной во всём мире методикой для определения оксигенации крови); ультразвуковая Допплерография (имеющая множество модификаций); тонометрия лучевой артерии и торакальная биоимпедансометрия, с помощью которых часто определяют, например, ударный объём сердца, сопоставимый с измерениями инвазивными методиками [166].

Для оценки *центральной гемодинамики* наибольшее распространение получила электрокардиография (ЭКГ). Применение данной методики помогает обнаружить потенциально опасные для жизни состояния у испытуемых и пациентов, такие как аритмии, ишемические изменения сердечной мышцы (элевация или депривация сегмента ST). Так же, с помощью ЭКГ возможна косвенная оценка уровня электролитов, ответственных за сокращение сердца,

разные негативные реакции на введение лекарственных веществ [96]. Таким образом, ЭКГ является простой для реализации и помогает детально отслеживать общее состояние испытуемого во время проведения экспериментов.

Измерение артериального давления. Артериальное давление (АД) наиболее точно можно измерять с помощью катетеризации артерии (инвазивная методика). Для неинвазивного измерения артериального давления в настоящее время используют несколько основных подходов: аускультативный метод, осциллометрический, а также, получивший в последнее время распространение метод – фотоплетизмографический [98], и методы с использованием различных манжет, например, гидроманжета. В свою очередь, эти методы, можно разделить на две группы: механические и электронные (цифровые). Мембранными приборами, применяемыми в настоящее время, проводят определение АД по методу, предложенному в 1905 г. Н.С. Коротковым (аускультативный метод), который признан всемирной организацией здравоохранения как референтный для неинвазивного определения АД. В большинстве случаев в электронных, автоматических и полуавтоматических тонометрах применяется осциллометрическая методика измерения АД. Её преимуществами перед аускультативной являются большая устойчивость к шумовому воздействию, перемещению манжеты по руке, возможность измерения через тонкую одежду, а также, измерение АД даже при наличии выраженного «аускультативного провала» и слабых тонах Короткова. Осциллометрический метод в меньшей степени, чем аускультативный, зависит от эластичности стенки сосудов [16; 74].

Рассмотренные выше методы имеют свои недостатки: точность измерения параметров, навыки исследователя в некоторых методиках, отсутствие учёта податливости артерий, необходимость тщательной калибровки и свои преимущества – нетравматическое определение показателей центральной гемодинамики, лёгкость в использовании. Конечно, имеются и другие методики, но из-за развития технологий, охватить в данном литературном обзоре их все – мы не можем, по причине того, что это не являлось целью нашего исследования.

В наших экспериментах, для определения параметров центральной гемодинамики мы использовали метод объёмно-компрессионной осциллометрии (ОКО), с усовершенствованным математическим аппаратом [74], что позволяет нам во время измерения с помощью прибора МПР6 – 03 (Тритон, «Россия»), получать не только показатели АД, но и сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), среднее сосудистое сопротивление (СрСС), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дополнительно он позволяет оценить сатурацию крови кислородом (SpO_2). Несмотря на то, что, как говорилось ранее, при подобных методах исследований могут быть неточные измерения, это наиболее выгодная и удобная методика при проведении медико-биологических экспериментов. Она обладает следующими преимуществами: непрерывный контроль гемодинамических параметров, нет необходимости в узкоспециализированных навыках исследователя, мобильность аппаратуры. Для нивелирования возможных погрешностей измерений, в каждой точке исследования оценку параметров центральной гемодинамики проводили минимум три раза.

Значение периферической гемодинамики для организма

«Микроциркуляторно-тканевая система – это структурно-функциональная единица органов; комплекс, состоящий из совокупности специализированных клеток паренхимы, клеток и неклеточного компонента соединительной ткани, кровеносных и лимфатических микрососудов, окончаний нервных волокон и объединённый в единую систему регуляторными механизмами» (А.И. Крупаткин, 2013) [40]. Несмотря на то, что разные органы, ткани и органые системы имеют своё типичное строение и свои собственные, дифференцированные под конкретную задачу, клетки, конечным звеном их микроциркуляторно-тканевых систем являются микрососуды, которые обеспечивают кровоснабжение различных органов и тканей (микроциркуляция крови). Микроциркуляция — это движение крови через микроциркуляторно-тканевые системы, т.е. микрососуды. К микрососудам относят: артериолы, капилляры, венулы (а также лимфатические

сосуды, но они служат исключительно для циркуляции лимфы). Самые мелкие артерии (артериолы) доставляют кровь к капиллярам, которые и являются конечным звеном обмена между кровеносным руслом и окружающими тканями, после них кровь собирается в венулах (самые мелкие вены). Обычно, приставка «микро» используется по отношению к сосудам, диаметр которых менее 150 мкм (Рисунок 1.2).

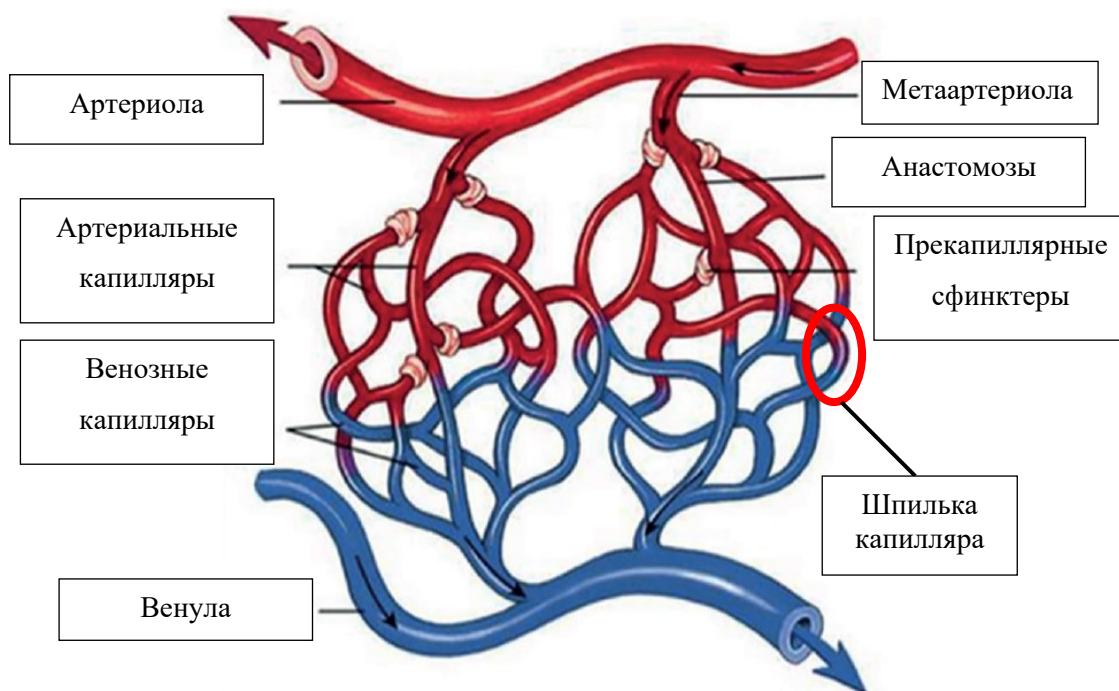


Рисунок 1.2 - Анатомия микроциркуляторного русла (Philippe Franco do Amaral Tafner, 2016).

Основной функцией МЦ является регуляция кровяного давления и тканевой перфузии, перенос метаболитов и газов, а так же терморегуляторная функция [154]. Микроциркуляторные сосуды являются одной из важнейших структур, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность и гомеостаз клеток. Так, основной обмен и взаимодействие между клетками происходит именно на микроциркуляторном уровне, где 17000 км сосудов проникают в трёх-мерном пространстве сквозь каждые 65 нм (Рисунок 1.3) каждой живой клетки целостного организма [186].

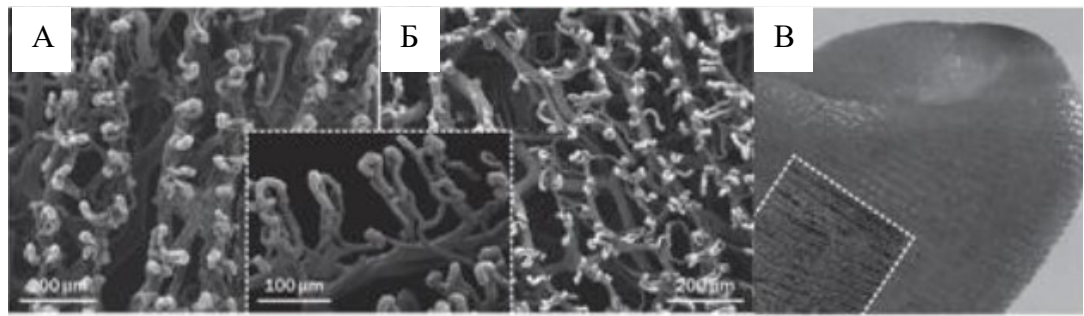


Рисунок 1.3 – Распределение капиллярной сети в теле человека. А – петли капилляров на ладони человека, распределенные в соответствии с кожным рисунком. **Б –** петли капилляров дорсальной поверхности пальца. **В –** электронная микрофотография капиллярных петель пальца человека, наложенная на чёрно-белую обычную фотографию пальца (С. Lal, M. J. Leahy, 2016).

Очевидно, что периферическая гемодинамика является важнейшей частью организма, так как обеспечивает практически все обменные процессы. На данный момент до конца не ясно, как именно происходит регуляция микроциркуляции в том или ином случае, до сих пор не выяснены средние популяционные значения по ряду параметров, характеризующих микроциркуляцию. Всё это свидетельствует о необходимости более глубокого изучения состояния микроциркуляторного русла (МЦР) при различных воздействиях, в том числе, при моделировании факторов КП, а также при реальном КП, поскольку микроциркуляторные механизмы, очевидно, подвержены влиянию микрогравитации. Углублённое изучение данного отдела гемодинамики позволит в дальнейшем разработать методы профилактики, позволяющие улучшить питание тканей и тем самым повлиять на переносимость КП космонавтами.

Исследование периферической гемодинамики человека

Для оценки периферической гемодинамики можно было бы использовать перечисленные выше неинвазивные методы, но они не охватывают самые малые области периферической гемодинамики, называемые – микроциркуляцией и позволяют судить об этом отделе ССС только косвенно. Следовательно, для исследования тех сосудов, которые в диаметре меньше 100 нм целесообразно использовать также не-инвазивные методики. Удобной областью для изучения

микрогемодинамики является кожа, поскольку она наиболее доступна для инструментальной оценки, что позволяет использовать этот орган в качестве подходящей области исследования периферической микрососудистой реактивности при воздействиях различных условий окружающей среды [134]. По данным литературы, кожу используют для оценки сосудистых изменений при артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых расстройствах [49], диабете 2 типа [203] и даже при некоторых почечных заболеваниях [99]. Что послужило основанием в наших экспериментах, в качестве основного объекта исследования периферической гемодинамики, изучать именно кожный покров человека.

Более двух десятилетий, основное количество методов, предназначенных для изучения микрогемоперфузии в коже, основывается на оптической микроскопии и лазерной Допплеровской флоуметрии. Эти методики помогают получить информацию о морфологическом состоянии микрососудов и их регуляции. Одновременно с этим, именно оптические методики визуализации микрососудов имеют ряд преимуществ: они портативные, не происходит ионизации организма, эти методы намного более дешёвые и лёгкие в своем использовании, по сравнению, например, с магнитно-резонансной томографией (МРТ) и компьютерной томографией (КТ) (к тому же требующей введения окрашивающих веществ). Существует большое количество оптических методов оценки периферической гемодинамики: оптическая когерентная томография, эмиссионная микроскопия, спектрально-амплитудная ангиография, оптическая микроангиография, спектральное картирование микрососудов, лазерное Допплеровское перфузионное картирование сосудов (не путать с ЛДФ), темнопольная микроскопия, получение изображения сосудов с помощью испускающих свет диодов, диффузная корреляционная спектроскопия, спектроскопия инфракрасным светом и некоторые другие методики [154]. Каждая из них обладает определенными преимуществами и недостатками. Не менее популярной методикой исследования периферического кровообращения является пульсоксиметрия в различных модификациях (с использованием лазерного излучения в красном (660 нм) и инфракрасном

диапазонах (940 нм)). Данная методика позволяет оценить уровень оксигенированного и восстановленного гемоглобина в крови. Модифицированная оксиметрия позволяет оценить состояние микрогемоперфузии в целом (сравниваются уровень экстракции и сатурации гемоглобина кислородом при различных тестах, например, окклюзионном и др.) [182]. Однако, при использовании данного метода, остаются не ясными процессы регуляции МЦР, а также морфологические изменения в микрососудах при различных условиях. Ещё одной из интересных и достаточно простых в использовании методик для оценки периферического кровообращения является – термография [80]. С помощью термографии изучают кожную температуру, что даёт возможность оценить интенсивность обменных процессов, так как любое изменение обмена веществ или кровообращения ведёт к перепаду температур кожного покрова, что отражается на термограмме [28]. Но качественный и количественный анализ термограмм здорового человека достаточно сложен, необходимо учитывать множество факторов: пол, рост, вес, возраст, состояние окружающей среды, время суток, фазу менструального цикла у женщин и многое другое. Поэтому, в нашем случае, данный метод так же не был включён в программу исследований. Проволочная миография – ещё один метод исследования периферической гемодинамики, в частности, он служит для исследования эндотелия, который выстилает внутреннюю стенку сосуда. Проволочная миография выполняется как *in vivo* (достаточно редко), так и *ex vivo* (в основном). С помощью данной методики можно получить данные о функциональном состоянии эндотелия, а также данные о механических свойствах сосудов [27]. В целом, данная методика не подходит для решения наших задач, так как требует определённых навыков у исследователя и, в основном, изучает изолированные сосуды. Интересным методом, который позволяет визуализировать мелкие лимфатические сосуды, (что не менее важно при оценке общей микроциркуляции) является – флуоресцентная микролимфоангиография. Данный метод позволяет визуализировать лимфатические капилляры на глубине 100-150 мкм, то есть – даёт возможность изучать морфологию лимфососудов, их количественное и качественное состояние,

после введения флуоресцентного вещества [30]. Ещё одним оптическим методом исследования периферической гемодинамики является – спектроскопия диффузного отражения. Данная методика даёт возможность численно оценить изменения, происходящие в исследуемой области и соотнести данные изменения с патофизиологическими процессами. Например, исследование нарушения оксигенации ткани (в результате нарушения микрогемоперфузии) и кровенаполнения основано на различии в спектрах поглощения основных тканевых хромофоров: дезокси/оксигемоглобина, регистрируемые зависимости отражают уровень насыщения тканей кислородом на основе математических моделей связи коэффициента отражения с концентрацией указанных хромофоров [56].

Некоторые из представленных методов оценки периферического кровотока/лимфотока в клинических и биологических исследованиях, требуют либо наличия крупногабаритного, сложного в управлении оборудования, либо специалистов, имеющих узкоспецифические навыки использования и расшифровки результатов исследования данных методик, что невозможно было реализовать в ограниченных условиях при моделировании различных факторов космического полёта.

Таким образом, опираясь на исследования, схожие с нашими [3; 67; 72; 118], мы выбрали два наиболее информативных и имеющих широкое распространение метода исследования состояния периферической и центральной гемодинамики – компьютерную капилляроскопию (ККС) и ЛДФ, которые можно было бы задействовать до, во время и после космического полёта. По данным исследования 2018 года, N. Braun с соавторами [118], для оценки скорости и объёма кровотока в периферических сосудах, концентрации и оксигенации гемоглобина у космонавтов до и после полёта, использовали прибор, основанный именно на методе ЛДФ (OC2, LEA Medizintechnik GmbH, Германия). Наиболее популярной (и удобной) техникой для оценки морфологического состояния периферических микрососудов является видео микроскопия (ККС). Это техника для оценки морфологии капилляров с помощью микроскопа. Видеомикроскопия оценивает МЦ непосредственно с помощью излучения поляризованного зелёного света, который при абсорбции

продуцирует картинку, отражающую красные кровяные клетки в сосудах (эритроциты) в виде черных точек (Рисунок 1.4).

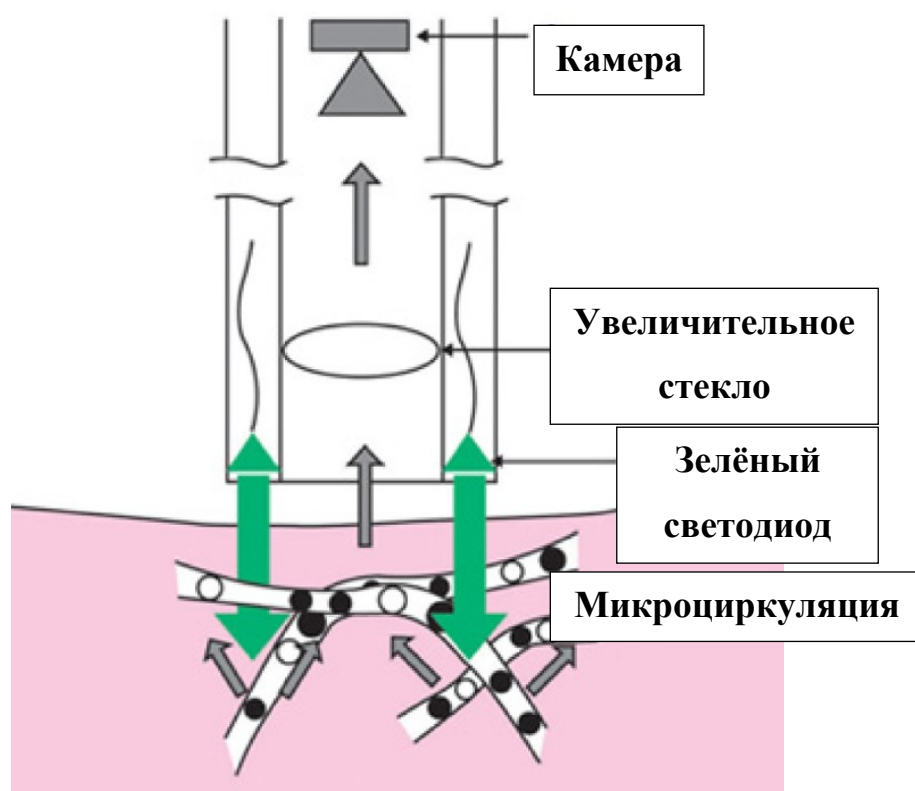


Рисунок 1.4 – Принцип видео капилляроскопии. (S. Eriksson, 2014)

Данная методика может применяться для органов, которые имеют тонкую эпителиальную стенку. Эта технология морфологической оценки капилляров получила широкое распространение в последние несколько лет [183]. Чаще всего областью применения ККС являются капилляры ногтевого ложа пальцев, но, в зависимости от исследования, её можно использовать и в других регионах тела, включая губы, язык и рот [89], возможна модификация и для глазных сосудов [97]. Помимо морфологических характеристик, весьма важно понять механизмы регуляции состояния микроциркуляторного русла при том или ином воздействии, поскольку многие из звеньев изучены недостаточно, для чего наиболее адекватным методом оценки является ЛДФ. Данный подход был впервые применен в 1980-ом году и используется до сих пор по причине своей не-инвазивности и простой методики использования после небольшого периода тренировки. Данный метод базируется на принципе ЛДФ с использованием зелёного лазерного излучения [10;

192; 206]. Преимущество данного метода заключается в том, что одновременная оценка всех регуляторных механизмов микрогемоциркуляции в эксперименте и клинике с помощью обычных физиологических методик практически невозможна и требует построения математических моделей, в то же время, с помощью спектрального амплитудно-частотного вейвлет-анализа колебаний кровотока в микрососудистом русле при помощи лазерной Допплеровской флоуметрии имеется возможность (уникальная) одновременной неинвазивной оценки большинства регуляторных факторов микрососудов. Для этого были выделены несколько частотных диапазонов, каждый из которых имеет собственный информационно-регуляторный генез [10; 19; 38].

Имеется ряд работ критикующих ЛДФ, так как в общем, регуляторные механизмы оцениваются только с помощью математического аппарата [83], что считается недостаточно точной методикой по сравнению с прямыми методами, тем не менее, многолетнее применение данного подхода в клинике и многочисленных экспериментах свидетельствуют о его надёжности.

Длительное время специалисты пытаются подобрать, расширить или разработать новые методы исследования, которые бы позволили оценить состояние микроциркуляции сосудистого русла космонавтов во время длительных КП на международной космической станции (МКС). И одной из основных методик, использующихся для этих целей, является именно ККС [58], что и послужило основанием нашего выбора.

Таким образом, среди множества методик, существующих на данный момент для оценки микрогемоперфузии, мы отдали предпочтение именно ККС как удобному и простому в использовании методу оценки морфологии микрососудов, а, так же, ЛДФ, как методу, позволяющему оценить общую перфузию крови в микрососудистом русле и механизмы её регуляции. Показано, что выбранные нами методы ЛДФ и ККС являются информативными и обеспечивают возможность исследований функционального состояния микрососудистого русла кожи и позволяют оценивать эффективность фильтрационно-реабсорбционного механизма обмена веществ [66]. Для этого использовали измерение

перикапиллярной зоны (ПЗ) или перикапиллярного пространства – нового оценочного параметра, отражающего степень гидратации интерстициального пространства. Данный факт является очень важным в исследовании состояния МЦ во время КП, так как в подобных условиях у человека происходит перераспределение крови в краниальном направлении, увеличивается вывод жидкости из организма (физиологическая адаптация), т.е. идёт нарушение процессов фильтрации и реабсорбции. В конечном итоге оценка именно на уровне микроциркуляторного русла позволит глубже понять механизмы данных явлений, а значит, обосновать профилактические мероприятия, которые бы улучшили общее самочувствие космонавтов во время КП и после возвращения на Землю.

1.3 Особенности влияния реальных и моделируемых факторов космического полёта на центральную и периферическую гемодинамику человека

Исследования системы кровообращения сохраняют свою актуальность в авиакосмической медицине, поскольку наиболее распространенными заболеваниями, которые приводят к дисквалификации космонавтов и лётчиков, в половине случаев являются именно сердечно-сосудистые расстройства [65]. При этом, очень важным является тот факт, что в космической медицине исследования функции кровообращения занимают особое место, так как под влиянием КП, сопровождающиеся микрогравитацией, в ССС человека происходит ряд существенных изменений, так как кровь является жидкой средой организма и наиболее подвержена влиянию силы тяжести.

Выделяют несколько групп факторов космического полёта [55; 73]:

1. Физические характеристики космического пространства (барометрическое давление; космическое излучение; метеорные тела; температура).
2. Динамика полёта (вибрация; шум; ускорение; невесомость).
3. Длительное пребывание в условиях кабины космического корабля (микроклимат кабин; длительная изоляция; изменение суточной периодики; совместимость членов экипажа).

Понятно, что при реальном КП данные факторы комбинируются и действуют на человеческий организм сочетано, вызывая, тем самым, определённые физиологические сдвиги (Рисунок 1.5).

Основные факторы КП, которые рассматриваются в данной диссертации — это микрогравитация, длительная изоляция, а также нормобарическая гипероксия (газовая среда). Поэтому, основная часть обзора, посвящена именно этим условиям или факторам, воздействующим на организм космонавтов и испытателей.



Рисунок 1.5 – Различные факторы космического полёта, влияющие на организм космонавта. (<http://www.e-reading.club>, дата обращения: 25.07.2018)

Влияние микрогравитации в реальных и модельных экспериментах

Теоретические и практические данные, которые получают в условиях реального космического полёта, пытаются получить и на земле, с помощью модельных исследований, имитирующих воздействие различных факторов космического полёта на организм человека.

В настоящее время имеется классическая гипотеза, описывающая последовательность срочных физиологических реакций сердечно-сосудистой системы на микрогравитацию. Практически полное снижение гравитационно-зависимых гидростатических сил вызывает перераспределение жидких сред организма в направлении к верхней части тела, которое затем инициирует ряд вторичных реакций и реакций третьего порядка со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем [14]. При этом, первая реакция на исчезновение градиента гидростатического давления между верхней и нижней половинами тела при переходе к условиям микрогравитации имеет чисто физическую (а не физиологическую) природу: жидкость в организме перемещается от ног и нижней части туловища к груди и голове до тех пор, пока не будет достигнуто новое стационарное состояние. Уменьшение нагрузки на ССС (из-за усиленного

выделения мочи в начале КП из организма, с последующим снижением объёма циркулирующей крови) ведёт к снижению массы и силы сердечной мышцы, ухудшению состояния кровеносных сосудов, отвечающих за микроциркуляцию, а также к уменьшению их числа [70]. Изменяются центральное и венозное давление и объёмы полостей сердца, а также, деятельность почек и состояние гормональной волюморегуляции, что вызывает различные адаптивные сдвиги в жидкостных системах организма [52]. А.Р.Котовская в одной из своих публикаций выделила три основные ключевые проблемы, происходящие в условиях микрогравитации: 1) изменения в афферентной иннервации; 2) отсутствие нагрузки на скелетно-мышечную систему; 3) изменение гидростатического градиента, негативно влияющего на распределение крови в сердечно-сосудистой системе [139; 153].

В целом, предполагается следующий механизм развития нарушения циркуляции крови у человека в условиях микрогравитации: в самом начале полёта проявляется эффект «птичьих ног», количество жидкости в нижней половине тела стремительно снижается, так как из-за градиента давления водного столба, она перемещается в верхнюю половину тела (проявляется одутловатостью лица, ощущение наполненности головы у космонавтов) (Рисунок 1.6). Вследствие данного перераспределения – венозный возврат к сердцу резко возрастает – предсердия переполняются кровью, что приводит к определённому усилению сигнализации с барорецепторов в устье полых вен и вовлечению депрессорных и разгрузочных рефлексов, запуская рефлекс Генри-Гауэра [120] с механорецепторов системы низкого давления, идёт торможение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Увеличивается ударный объём правого желудочка с увеличением сосудов легкого. Вслед за этим идет рост ударного объема левого желудочка (общий ударный объем сердца возрастает), увеличивается среднее артериальное давление [36; 152; 196].

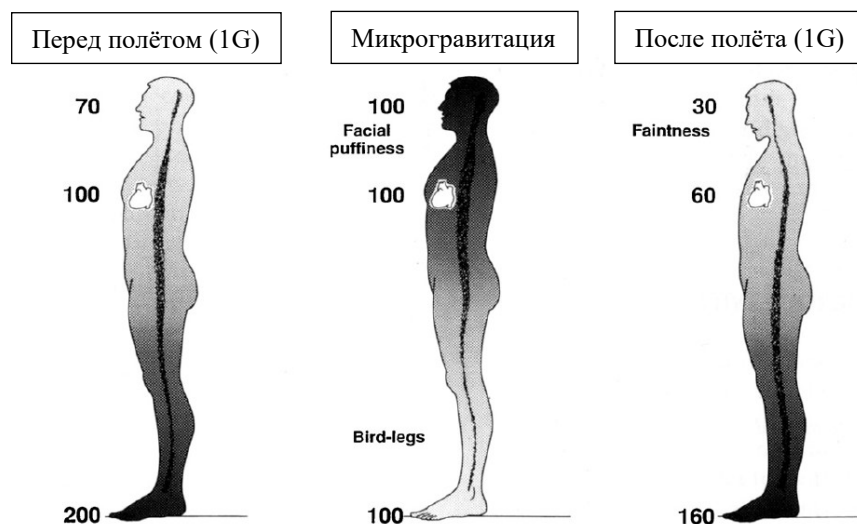


Рисунок 1.6 – Значение среднего артериального давления на уровне сердца, головы и нижних конечностей, при нахождении человека на Земле, в условиях микрогравитации и после возвращения из КП. (Watenpaugh и Hargens, 1996)

При этом, из-за нахождения человека в условиях сенсомоторной, социальной депривации, в условиях непривычных, увеличивается эмоциональный и физический стресс, происходит вазоконстрикция (что ведет к ещё большему увеличению артериального давления), а также возрастает ЧСС [117; 191; 194; 211]. Одновременно с этими изменениями в сердечно-сосудистой системе перестраивается и гормональная система. Снижается секреция антидиуретического гормона (вазопрессина), секреция ренина, альдостерона, падает реабсорбция/экскреция натрия, воды, снижается отток мочи (сменяясь первоначальным его повышенным выделением) и в целом падает объём жидкости в организме (для регуляции переполненных в верхней половине тела сосудов), из-за переполненных сосудов в краниальной части тела происходит непрерывная стимуляция рецепторов гипоталамуса, из-за чего космонавты практически не испытывают жажды [204]. Всё это влияет на общее состояние сердечно-сосудистой системы, которая напрямую зависит от уровня плазмы в кровеносном русле, который, как стало ясно, значительно снижается (Рисунок 1.7). В целом, данное описание – является основной теорией изменений, происходящих в организме человека (а также животных) под воздействием микрогравитации, но до конца они так и не исследованы. В результате реальных полётных и модельных исследований

(будут описаны ниже) установлено, что все сдвиги в ССС имеют некоторую фазность, наличие тех или иных изменений в различных органах и тканях организма зависят от длительности полёта.

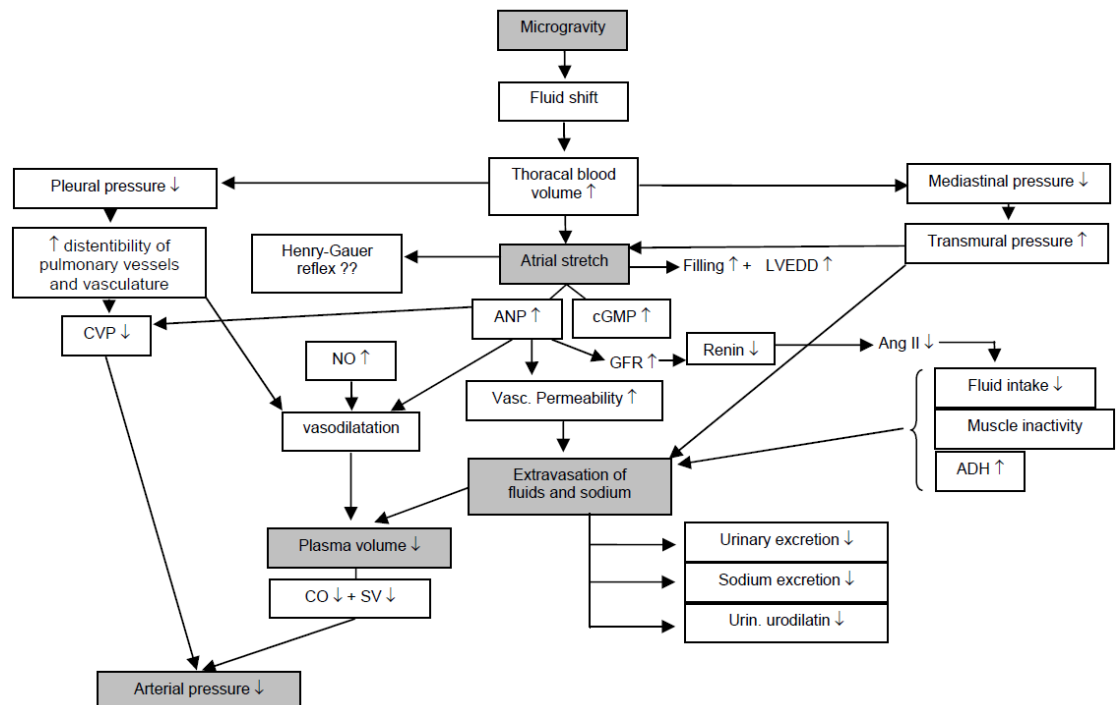


Рисунок 1.7 – Изменения, происходящие в сердечно-сосудистой и гормональной системе человека под действием реальной микрогравитации.

CVP – центральное венозное давление, NO – оксид азота, ANP – предсердный антидиуретический пептид, cGMP – циклический гуанозинмонофосфат, CO – монооксид углерода, SV – ударный объём, ADH – антидиуретический гормон, GFR – скорость клубочковой фильтрации, LVEDD – конечно-диастолический диаметр левого желудочка, Ang II – ангиотензин II. (André E. Aubert, 2005)

При исследовании ССС в полёте и в модельных экспериментах наблюдается несколько последовательных периодов адаптации человека к подобным условиям: 1) острый период адаптации и 2) «хроническая» фаза адаптации [155], что было принято ещё в 20-ом веке. В настоящее время выделяют три этапа: острый, переходный и устойчивый. Острый период ассоциируется с включением механизмов срочной адаптации (описанный выше), начинается он сразу после выхода корабля на орбиту и продолжается от нескольких дней до, приблизительно, 3-х недель. Переходный период (или неустойчивая адаптация) продолжается вслед за предыдущим, до 3-х месяцев полёта. В это время организм активно ищет устойчивое состояние равновесия для всех органов и тканей, соответствующее

новым условиям. После 3-х месячного пребывания в невесомости формируются новые регуляторные механизмы организма, которые обеспечивают, практически, устойчивую адаптацию к условиям невесомости [5; 6].

По данным полётных исследований, был выведен ряд закономерных изменений в физиологическом состоянии ССС, среди которых нас интересуют следующие: ЧСС, СВ, САД, ДАД. ЧСС становится ниже, особенно, по сравнению со значениями при нахождении человека на Земле, в стоячем положении (по крайней мере, в течение 6 месяцев полёта) [85]. Интересные результаты были получены у космонавта В.В. Полякова, он оставался на станции МИР в течение 438 дней. ЧСС изучали с помощью ЭКГ путем измерения R-R интервалов, в первый месяц наблюдалось удлинение интервалов между биениями на 82 мс, и на 94 мс после 6 месяцев полёта (в дальнейшем ЧСС не менялось), то есть в целом, ЧСС снижалась приблизительно на 20 % [111]. Кроме того, в условиях микрогравитации меняется и СВ, САД и ДАД. Общепринято считать, что сердечный выброс – немного увеличивается, в то время как САД и ДАД снижаются (в фазе «хронической» адаптации, наступающей вслед за острым периодом). Эта гипотеза нашла свое подтверждение благодаря данным, собранным на МКС во время 114-дневной миссии среди 6 космонавтов [176]. Аналогичным образом, измерения, проведенные R. Hughson в 2012 [105] году на МКС в течение 6-месячной миссии (N=6), имеют схожие результаты. Более того, в условиях микрогравитации наблюдалось общее ослабление сердечно-сократительных функций [106; 125].

Что касается состояния периферической гемодинамики, то здесь намного меньше данных, нет стройной теории о состоянии периферического кровообращения и нет достаточного количества полётных и модельных исследований. При этом часто в статьях, где описывается периферическая гемодинамика, подразумеваются сосуды большого диаметра (артерии и вены), локализованные не в области груди и живота, а вынесенные на периферию тела: руки, ноги, голова [92; 219]. Тогда как мы сконцентрированы именно на самых мелкокалиберных сосудах: менее 150 мкм в диаметре. Оценка реакций микрососудистого русла в КП затруднена из-за технических ограничений,

обусловленных необходимостью в использовании неинвазивных методов исследования. К тому же, вся оценка параметров периферического кровообращения в подобных условиях, в основном, базируется на пересчете параметров центральной гемодинамики.

В условиях микрогравитации, динамическая регуляция сосудистой системы является одним из механизмов адаптивных изменений, происходящих в человеческом теле. Тем не менее, невесомость имеет невыраженные влияния на артериальную систему из-за толщины стенки артериальных сосудов и, регулирование, в основном отражается на изменении сосудистого сопротивления и сосудистого тонуса [217; 219]. По целому ряду причин до сих пор состоянию микроциркуляции в условиях реального КП уделялось относительно мало внимания. Не разработаны окончательные методы исследования и оценки адаптации данного звена ССС к подобным условиям, хотя, активно предлагается использовать ККС для оценки уровня задержки жидкости в межклеточном пространстве и для морфологической оценки изменений, происходящих в капиллярах [58].

Считается, что в условиях КП происходит вазодилатация. Как уже говорилось выше, в условиях КП не только происходит перераспределение крови в краниальном направлении (а значит увеличивается объем плазмы в микрососудах головы), но, в целом, по сравнению с предполётными значениями, этот объём резко уменьшается (из-за повышенного выведения жидкости из организма), поэтому, очевидно, что всё это отражается и на МЦР (снижение общего уровня перфузии микрогемоциркуляции) [93]. Сложно говорить о фундаментальных изменениях, которые происходят в условиях микрогравитации с микрососудами, поскольку работы, которые касаются изучения состояния микроциркуляции выполнены, в основном, в модельных, а не реальных условиях.

Если говорить о состоянии ССС в модельных экспериментах, то стоит учитывать тот факт, что в одном эксперименте задействован, как правило, какой-то один фактор, аналогичный одному из целого множества факторов КП. Поэтому, по каждому из факторов (которые были смоделированы и в данной работе) будет

отдельное описание состояния как центральной, так и периферической гемодинамики.

В качестве экспериментальных моделей для имитации физиологических эффектов микрогравитации в космической медицине наиболее часто используются антиортостатическая гипокинезия (АНОГ), «сухая» иммерсия (СИ) [32; 42], а также полёт на самолете Ил – 76 МДК по параболической траектории [12]. В нашей работе было исследовано влияние СИ на состояние микроциркуляции.

СИ позволяет моделировать некоторые эффекты микрогравитации и была предложена в качестве модели в начале 1970-х годов [76; 77]. Достаточно близко к реальным условиям воспроизводит в организме человека сердечно-сосудистые, двигательные и другие изменения физиологических функций, обусловленных невесомостью. Это происходит из-за снижения действия сил гравитации, что вызывает уменьшение деформации клеток, органов и тканей. Уменьшается гидростатическое давление крови, обеспечивается снятие опорной нагрузки, снижается нагрузка на костно-мышечный аппарат, что проявляется в изменении позы и тонуса мышечной системы и уровня двигательной активности. Перераспределение жидких сред организма и изменение афферентных потоков обуславливает изменение функционального состояния органов сердечно-сосудистой системы [35; 103; 160; 161; 169].

По данным, полученным 1989 году, А.Г. Евдокимовой было установлено, что во время 7-ми суточной СИ происходит централизация кровообращения в области головы и лёгких, снижение УО и СВ, увеличение линейной скорости периферического кровообращения (измеряли с помощью реографии) в артериях предплечья и снижение скорости в периферических артериях ног (но это не относится к микроциркуляции) [177]. Другие исследователи во время 4-х суточной СИ в одной из групп испытуемых во время иммерсии проводили низкочастотную электромиостимуляцию мышц ног. Было обнаружено, что в условиях СИ без использования средств профилактики увеличивается ЧСС и снижается САД [15]. V. Bart и соавторы [93; 121] установили, что во время СИ происходит барорефлекторная регуляция ЧСС у здоровых людей в условиях воздействия

часовой водной иммерсии, уже в первые минуты после начала исследования, отмечены снижение ЧСС, а так же рост УО. Установлено, что в течение первых 20-ти минут идет снижение АД и общего сосудистого сопротивления по сравнению с фоновыми значениями. У других исследователей в результате эксперимента было показано, что центральная гемодинамика остается относительно стабильной в течение первых 24-часов СИ и лишь некоторое увеличение минутного объема крови (МОК) за счет увеличения УО отмечалось только через 5,5 часов СИ. Однако, после первых суток, УО и МОК были ниже значений, полученных до иммерсионного воздействия. Вероятно, данное явление связано с первоначальным перераспределением крови (как и в условиях КП) в сторону краниального направления, а затем уменьшения центрального объема крови за счет включения рефлексов Парина и Генри-Гауэра. Показатели артериального давления практически не менялись [41].

Что касается состояния микрогемодинамики, то её изучение в подобных условиях встречается достаточно редко.

Влияние нормобарической гипероксии на микроциркуляцию

Нормобарическая гипероксия – дыхание смесью с повышенным содержанием кислорода (отличным от нормального воздуха) в условиях нормального атмосферного давления (1 атм) [181]. В реальном КП с подобной процедурой космонавт сталкивается во время дыхания практически чистым кислородом при десатурации организма перед внекорабельной деятельностью (ВКД) при давлении 73 кПа $\approx$ 0,72 атм [149]. Также, оксигенация крови кислородом используется в водолазной и клинической гипо/гипербарической медицине [156]. Как видно на рисунке 1.8, интерес к этой теме с каждым годом становится всё больше, количество публикаций (а значит и исследований) увеличивается, причём, именно по отношению к состоянию ССС. Связан данный интерес в большей степени с известным отравляющим действием кислорода на организм человека. Изучение проблемы гипероксии наряду с решением практических задач представляет также большой теоретический интерес в общебиологическом плане.

Влияние оксигенации на организм так же зависит от парциального давления кислорода в окружающей атмосфере.

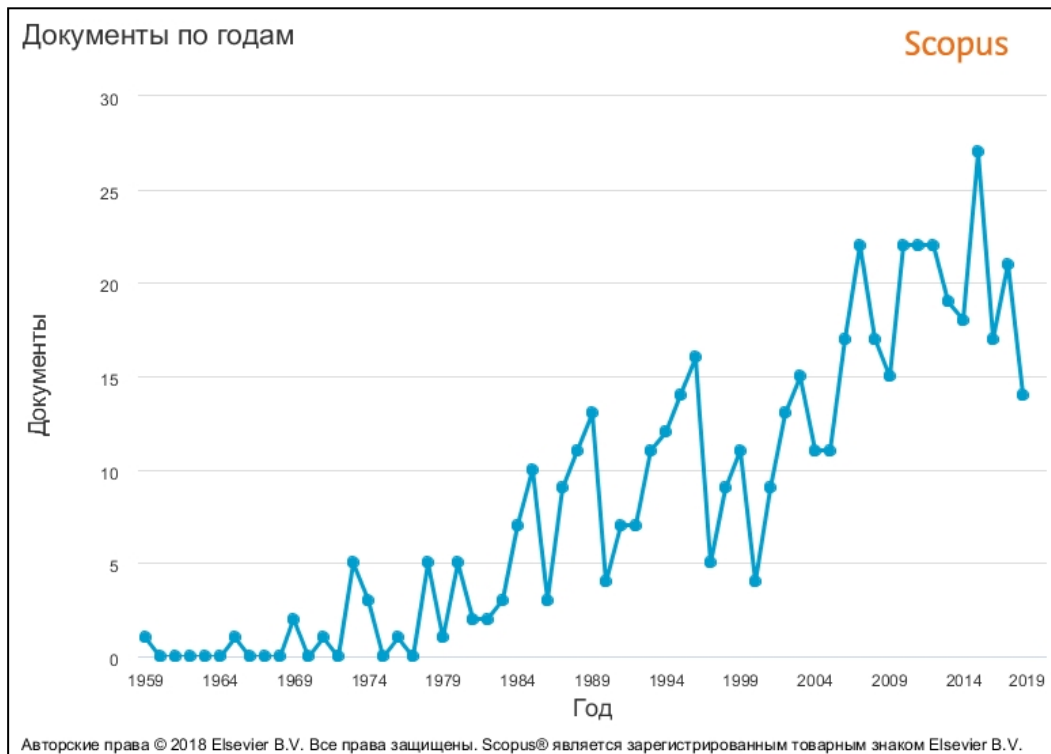


Рисунок 1.8. Количество опубликованных документов по запросу «hyperoxia» и «hemodynamics» в реферативной базе данных Scopus.
(обращение к сайту: 01.10.2018)

Известно, что во время нормобарической оксигенации (НБО) состояние центральной гемодинамики и изменения в ней зависят от общего времени воздействия. Серьёзные исследования на данную тему были начаты достаточно давно, например, в 1991 году D. Anderson с коллегами показали значительное снижение N_2 в крови человека при 2-х часовом дыхании чистым кислородом (на 9,4 %), снижение ЧСС, СВ, снижение перфузии крови в коже, а также снижение перфузии на нижних конечностях [175]. Указанные выше физиологические реакции рассматриваются как самостоятельные и независимые друг от друга адаптивные механизмы, направленные на ограничение поступления в организм избыточного количества кислорода, путём некоторого снижения интенсивности кровообращения. Это подтверждается и другими многочисленными исследованиями. В частности, в недавних работах было показано снижение СВ и вазоконстрикция периферических (имеются в виду сосуды конечностей больше

150 мкм в диаметре) сосудов [143]. В целом, результаты исследования влияния гипероксии на ССС зависят от того, модельные это эксперименты со здоровыми испытуемыми или речь идёт об исследованиях на людях с определенными заболеваниями. В данной диссертации рассматриваются только исследования, касающиеся относительно здоровых людей и влияние нормобарической оксигенации (т.е. дыхание чистым кислородом при 1 атм) на их организм. Интерес в этой области был вызван тем, что при подготовке к ВКД космонавты сталкиваются с процедурой десатурации организма, при этом, в литературе, практически, отсутствуют данные о том, что же происходит с состоянием МЦ в таких условиях. Полное понимание физиологии человека во время НБО поможет обосновать и повысить эффективность методов профилактики для их применения в условиях КП. В представленных исследованиях оценка МЦ выполнена с одновременной оценкой параметров центральной гемодинамики.

Чаще всего в медицине (наземной) применение оксигенации осуществляется непродолжительное время («short-term normobaric hyperoxia» или «непродолжительная нормобарическая гипероксия») не более 30 минут [209]. Так как данная методика довольно распространена в клинике, то её влиянию посвящено достаточно много работ. Гипероксия влияет на доставку кислорода к тканям организма путём сосудистой регуляции. Обычно НБО вызывает снижение кровотока в периферических сосудах. Подобное воздействие наблюдали в сосудах сердца [198], скелетных мышцах [127], головном мозге [197]. Вышеуказанные изменения кровотока происходят не во всем организме: в легких [157] и в почках [188] снижения кровотока при НБО зафиксировано не было. Наиболее типичными изменениями под действием НБО являются увеличение сердечно-сосудистого сопротивления, с одновременным снижением ЧСС, СВ и СИ [141]. В то же время, по данным некоторых авторов, в исследованиях с НБО таких изменений не наблюдалось [144; 145]. Исходя из вышесказанного, ясно, что несмотря на, казалось бы, достаточно активное и разностороннее исследование ССС во время НБО, однозначного описания физиологических эффектов нет. Наблюдается большая зависимость реакции ССС на НБО в зависимости от: общего состояния

человека и животных, времени воздействия, а также от других условий окружающей среды, при которых и оказывается данное воздействие.

Если говорить об исследованиях состояния микрогемодинамики во время НБО, развитие данного направления началось не так давно (с 90-ых годов 20 века). Это связано с тем, что методы, которые бы позволили оценить микрогемоперфузию, появились сравнительно недавно по сравнению с методами, которые оценивают параметры центральной гемодинамики. В эксперименте 1997 года было изучено влияние дыхания 100% кислородом в течение 15 минут на пиковую скорость кровотока предплечья при реактивной гиперемии с помощью плетизмографии и венозной окклюзии. Через 10 мин наблюдалось снижение микрогемоперфузии предплечья и увеличение общего периферического сопротивления после венозной окклюзии (что имитирует ишемию) [127]. Что касается влияния небольшой изокапнической гипероксии в течение 1 часа на микроциркуляцию, то известно следующее: даже при постоянных уровнях CO_2 , гипероксия вызывает схожие эффекты (в том числе повышение системного сосудистого сопротивления, снижение ЧСС) [126]. Подобная реакция ССС на изокапническую гипероксию представляет для нас интерес с той точки зрения, что при моделировании дыхания чистым кислородом перед ВКД, мы не создавали изокапнических или подобных условий (хотя при реальной подготовке космонавтов, несмотря на высокое содержание кислорода во вдыхаемом газе, в нём присутствует некоторое количество углекислого газа).

В исследовании с использованием 100% кислорода с маской в течение 30 минут было изучено состояние подъязычной микроциркуляции с помощью видео микроскопии. Было отмечено значительное снижение всех показателей, отражающих капиллярную перфузию. После окончания дыхания чистым кислородом, даже через 30 минут параметры не вернулись к исходным значениям [173]. При исследовании микрососудистой циркуляции у молодых людей под влиянием гипероксии (30% O_2) с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), обнаружили активацию нейрогенного механизма регулирования тонуса микрососудов, а также эндотелиального механизма, с одновременным снижением

показателя шунтирования крови. Средний уровень перфузии при этом статистически значимо не менялся. Параметры ЛДФ снимали в зоне Захарьина-Геда (как и в наших исследованиях) [22]. Общий обзор литературы на тему влияния НБО на микроциркуляцию показал то, что очень мало исследований посвящено изучению микрогемодинамики верхних конечностей. Аналогичных нашему исследований с часовой НБО не проводилось. Проблема подготовки космонавтов к ВКД и влияние НБО на верхние конечности (что, безусловно, отражается на механике верхних конечностей во время выполнения поставленных задач в открытом космосе) остаётся мало изученной. Ещё менее изученными являются механизмы, отвечающие за регуляцию микроциркуляции, что обуславливает актуальность данной работы.

Влияние изоляции на состояние сердечно-сосудистой системы человека

Национальные космические агентства (Роскосмос, NASA, JAXA и др.) и даже некоторые частные корпорации стремятся расширить присутствие людей в космосе как в среднесрочной, так и в долгосрочной перспективе. В этих условиях, участники КП сталкиваются с определёнными проблемами. Одной из таких проблем является длительная изоляция в гермообъекте с изменённой газовой средой, где в ограниченном пространстве находится группа людей. Этот фактор наряду с другими в совокупности, влияют на ССС [142]. При этом ССС активно участвует в адаптации физиологического состояния человека [13]. Для того, чтобы изучить изменения, которые наступают в организме человека, проводятся наземные эксперименты, которые моделируют КП. Условия депривации (сенсомоторной, социальной) имеют место в самых разных объектах: подводные лодки, пребывание человека на изолированных полярных базах (Россия, Америка) и многих других, в том числе симуляционных экспериментов [131]. Одним из самых масштабных проектов, где люди были изолированы от внешнего мира, являлся эксперимент под названием «МАРС - 500» (2009-2011), в научно-экспериментальном комплексе (НЭК) на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН, в котором добровольцы находились в условиях изоляции 520 суток [64]. Так же

изоляциями являлись эксперименты: ISEMSI (28 дней), EXEMSI (60 дней), SFINCSS (110-240 дней), HUBES, MARS (105 дней) [86] и многие другие (BIOS – 3, Биосфера – 2 и эксперименты NASA) [168]. Во всех подобных исследованиях был выявлен ряд схожих реакций организма человека: снижение силы сердечных сокращений, необоснованное чувство беспокойства, временная и пространственная дезориентация, чувство раздражения и снижение работоспособности [131; 218]. Одной из самых чувствительных и реактивных систем организма – является ССС. Но до конца так и не было установлено, как перестраиваются центральная и периферическая гемодинамики [172]. Не следует забывать и о том, что наземные эксперименты, хоть и имеют определённые преимущества (лёгкость в исполнении, экономичность, безопасность для экипажа), но они же имеют и ряд недостатков: невозможно создать полную имитацию полёта, создать микрогравитацию, воспроизвести ионизирующее излучение и прочее. Это стоит учитывать при дальнейшем анализе данных и проецировании этих данных на реальный КП [168]. В данном обзоре литературы рассматриваются наземные модельные эксперименты.

В исследованиях, которые проводили учёные из Китая во время пребывания 6-ти добровольцев в НЭК (МАРС -500) по состоянию ССС было установлено следующее: сила пульсовых сокращений снижалась, но к концу эксперимента, практически, возвращалась к исходному значению; значительно повышалось сосудистое напряжение и не возвращалось к норме до конца исследования, периферическое сосудистое сопротивление значительно повышалось и не возвращалось в норму; наблюдалась умеренная гипофункция силы сокращения левого желудочка [131]. В эксперименте МАРС-105 было показано, что изменения САД и ДАД, а также среднего артериального давления имеют – «U» образную форму (Рисунок 1.9).

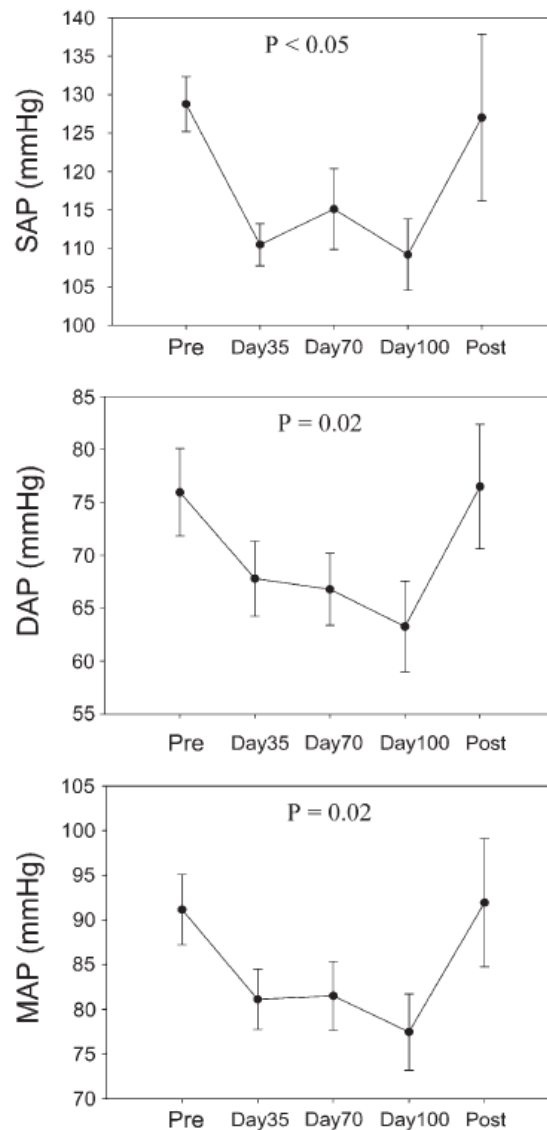


Рисунок 1.9 – Изменение параметров центральной гемодинамики во время 105-ти суточной изоляции (МАРС – 105). SAP – систолическое артериальное давление, DAP – диастолическое артериальное давление, MAP – среднее артериальное давление, в мм рт.ст. (Wan, Li и др., 2011)

Исследование проводили до изоляции, в 35-ый, 70-ый, 100-ый дни изоляции, и после окончания изоляции [104]. В исследовании, посвящённом изучению диаметра периферических сосудов во время изоляции (МАРС – 500), было показано отсутствие изменений в диаметре каротидной вены, яремной вены, бедренной артерии, бедренной вены, в портальной вене печени, и диаметре большеберцовой вены. Но, одновременно с этим, было обнаружено, что значительно увеличилась толщина комплекса интима-медиа (КИМ) у всех 6 испытуемых после выхода из изоляции (статистически значимые изменения), в

течение одного месяца параметры вернулись к начальным значениям [86]. В исследовании Г.П. Степановой и её коллег, было показано, что 520-суточная изоляция имеет более выраженное влияние на ССС испытуемых по сравнению со 105-суточным исследованием. Установили, что у некоторых добровольцев ещё до эксперимента АД находилось в пограничных значениях нормы, что в условиях эксперимента привело к изменениям в вазомоторной функции эндотелия (измеряли толщину КИМ с помощью УЗИ), было обнаружено, что у них повышен риск развития атеросклероза. После длительной изоляции наблюдалось напряжение механизмов регуляции ССС [13]. Установлено, что изоляция приводит к эндотелий зависимой вазодилатации, по одной из теорий, это происходит из-за снижения ацетил-холиновой регуляции релаксации адренорецепторов в микрососудах [114]. Что касается центральной гемодинамики, то в данном случае считают, что за нарушения в параметрах этой системы отвечает расстройство регуляции вегетативной нервной системы [86; 104].

Из обзора ясно, что параметрам центральной гемодинамики уделялось существенное внимание в целом ряде исследований, а функциональное состояние МЦ и МЦР, практически, не изучалось. Вместе с тем, МЦР быстрее реагирует на любое изменение внешней среды и именно микрососуды ответственны за конечную доставку необходимых метаболитов всем органам и тканям [66; 88; 100; 137]. Таким образом, целью нашего исследования было углублённое изучение МЦР испытуемых в подобных условиях с помощью ЛДФ и ККС.

Сердечно-сосудистая система при проведении пассивной ортостатической пробы

Ортопроба (тилт-тест) – это функциональный тест, позволяющий диагностировать вазовагальный обморок, а также ортостатическую гипотензию, синдром постуральной ортостатической тахикардии и вазодепрессорный обморок [171]. Наибольшее свое применение данный тест нашел именно в клинической медицине, где активно используется [44; 57; 122]. Тем не менее, ортопроба оказалась необходимой и достаточно информативной методикой и в медико-биологических исследованиях. Изменение положения тела относительно

направления вектора гравитации сопровождается перераспределением жидких сред в организме (в основном крови). Перераспределение крови вызывает реакцию со стороны различных висцеральных систем и, в том числе, в ССС. Именно эта закономерность является особенно важной, для специалистов космической и водолазной медицины. Ортопроба и АНОГ используются в качестве функциональных проб, которые воспроизводят воздействие микрогравитации на организм [24]. Так же, с помощью ортопробы можно оценить общее состояние организма человека и его адаптацию (адаптацию ССС) после КП или после СИ.

ССС поддерживает гомеостаз с помощью ряда адаптивных реакций, вызванных потребностями организма при изменении окружающей среды. Поэтому и при любых постуральных изменениях, будет наблюдаться отчетливая реакция ССС для поддержания воллюмообмена крови в различных органах и тканях [135]. В экспериментах Ж.А. Дониной и коллег на кошках (к сожалению, сведений о состоянии периферической гемодинамики в экспериментах с участием человека в доступной литературе практически нет), в переходном периоде ортостатического положения было обнаружено, что давление в бедренной артерии увеличивалось на 7 %, бедренной вене на 60 %, в передней полой и наружной яремных венах давление снижалось (по данным авторов на 540 % и 480 % соответственно) по сравнению с горизонтальным положением тела на поворотном столе. При этом, переход из горизонтального в вертикальное положение под углом $+30^\circ$ и $+75^\circ$ сопровождался снижением центрального венозного давления [24]. Пассивная ортопроба (ПО), с изменением положения тела из горизонтальной позиции в вертикальную, у людей приводит к перераспределению крови в направлении нижних конечностей и быстрому снижению давления крови в верхней части тела (что может приводить к ишемии головного мозга и развитию синкопе) [112]. В целом, при исследовании состояния ССС при ПО, обычно ограничиваются ЭКГ мониторингом и измерением АД. Известно, что во время ПО происходит снижение УО сердца и ЧСС [122]. Весьма вероятно, что ортостатическая неустойчивость во время ПО возникает вследствие депонирования крови в нижних конечностях. Вместе с тем, уже доказано, что это не является истинной причиной

развития синкопальных состояний, в частности. В экспериментах А.А. Мельникова с соавторами было показано, что повышенная склонность к синкопе у спортсменов после тренировок не связана с увеличением депонирования крови в нижних регионах тела (биоэмпидансометрия) [44]. После анализа доступной литературы в базах данных Scopus, ScinceDirect, Web of Science, elibrary, оказалось, что никто не изучал динамические изменения, происходящие непосредственно в МЦР при таких воздействиях. Очевидным является тот факт, что преходящие проявления со стороны ССС в значительной степени определяют состояние гемодинамики у испытуемых и космонавтов в остром периоде адаптации к условиям реальной или моделируемой микрогравитации [8; 24; 25]. Поэтому, в нашем исследовании мы сконцентрировали свое внимание на получении данных с помощью ЛДФ совместно с ККС во время ПО, поскольку подобных исследований до нас в литературе мы не нашли.

Получив результаты на этапе острой реакции ССС, на уровне самых малых отделов (МЦР), которые первыми реагируют на любое изменение окружающей среды, мы более комплексно подошли к вопросу о физиологических механизмах, ответственных за ортостатическую неустойчивость, как у клинических больных, так и, в первую очередь, у космонавтов, после возвращения на Землю. Кроме того, проведено множество исследований, свидетельствующих о том, что ПО моделирует эффекты микрогравитации и реакцию ССС после полёта у космонавтов [24; 62; 110; 207] о чём говорится и в разделе 1.3 данной диссертации. В свою очередь, углублённое понимание физиологии как острых, так и отдалённых реакций организма и, в частности, ССС на микрогравитацию, позволит создать более эффективные методы профилактики негативного влияния факторов КП.

Влияние некоторых методов профилактики на сердечно-сосудистую систему

Во время КП в организме космонавтов происходит физиологическая адаптация к условиям микрогравитации: что вызывает такие негативные последствия как потеря костной массы, мышечная атрофия, нарушение функционирования ССС (в результате значительной потери жидкости организмом

и перераспределения крови), вестибулярная дезориентация. Физиологические расстройства будут ещё более значительными при увеличении длительности будущих полётов (например, на Марс), где космонавты будут вынуждены находиться в условиях микрогравитации от 6 до 9 месяцев. После перелёта им, при этом, необходимо будет осуществить ещё и выход на поверхность планеты [119]. Для улучшения состояния космонавтов был разработан ряд профилактических мер, позволяющих максимально снизить неблагоприятное воздействие микрогравитации на организм человека. Основными методами профилактики являются: применение отрицательного давления на нижнюю половину тела с помощью различных устройств [101]; физические тренировки (разные схемы у космонавтов и у астронавтов) с помощью притягивающей «бегущей дорожки» и велоэргометрии, с преодолением сопротивления [71]; различные фармакологические добавки, для восполнения утерянного объёма жидкости и микроэлементов [199] и др. Настоящее время ведутся разработки экзоскелета, который поможет космонавтам в случае значительного снижения физиологических возможностей более успешно выполнять физическую работу после длительного полёта, а также, в качестве меры профилактики снижения мышечной массы и потери костной во время КП [213].

Однако, по сути, каждый метод профилактики, описанный выше, направлен против конкретного патофизиологического расстройства, возникающего в условиях микрогравитации. Костюм аксиальной нагрузки «Пингвин-3» разработан сотрудниками ГНЦ РФ – ИМБП РАН, совместно с АО «НПП «Звезда». Основным предназначением данного костюма является нагрузка на мышечно-скелетную систему человека (в аксиальной проекции от головы к нижним конечностям). «Пингвин» космонавты используют в течение 3-6 часов в день, при этом, общая нагрузка на осевой скелет человека достигает до 50 % от веса космонавта на Земле [133]. Установлено, что данный костюм уменьшает детренированность мышц опорно-двигательного аппарата в условиях микрогравитации и препятствует увеличению роста космонавта (что важно, если необходимо будет осуществить ВКД и использовать скафандр) [180; 202]. Одновременно с этим, мы не нашли

работ, которые бы рассматривали состояние ССС при применении данного вида профилактики. Ещё одна методика, используемая на борту во время КП – низкочастотная электромиостимуляция (ЭМС) («Тонус – 3») [133; 199], также используется для предупреждения мышечной атрофии в отсутствии опоры в условиях микрогравитации. Как было показано в наземных экспериментах, ЭМС достаточно эффективная методика, которая предотвращает гравитационную мышечную разгрузку [34]. ЭМС используется не только в условиях КП, но так же широкое распространение данный метод получил в клинике лечения различных заболеваний, например, у пациентов с двигательными нарушениями после инсульта [7], для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений [78], поскольку было обнаружено положительное влияние данного метода на кровообращение [61]. Однако, необходимо отметить, что при подобных воздействиях преимущественно исследовали гемодинамику крупных периферических сосудов и сосудов головного мозга, оставляя без внимания микроциркуляцию конечностей. Хотя, в условиях КП, для исследователей в области космической медицины наибольший интерес может представлять изучение именно МЦР, поскольку необходимо оценить не только состояние мышц во время ЭМС, но и кровообращение в периферических микрососудах, которые отвечают, в конечном итоге, за доставку и утилизацию метаболитов, образуемых в органах и тканях, под действием как тренировок, так и микрогравитации. Понимание механизмов регуляции МЦ и её общую реакцию на ЭМС, поможет усовершенствовать методы тренировок космонавтов, что, вероятно, улучшит их состояние при возвращении в условия гравитационной нагрузки. Основная часть работ, посвященная изучению влияния ЭМС на МЦР проводилась на клинически не здоровых пациентах [7; 78; 164; 187], при этом, наблюдалась разнонаправленная реакция микрососудов на данное воздействие, в зависимости от заболевания (снижение или увеличение общего периферического кровотока). Следовательно, для КП данная тема требует более глубокого анализа и проработки именно на здоровых людях, в условиях микрогравитации. Одновременно, ЭМС часто сочетают с вибрацией различной амплитуды и частоты и как было установлено,

сочетанное применение данных методик позволяет получить более выраженные эффекты: ЭМС совместно с вибрацией повышают уровень кровотока и сохраняют его на одном уровне, увеличивают скорость кровотока (особенно, при сравнении результатов, когда методики применялись опосредованно друг от друга) [147]. В связи с этим, в настоящей работе рассматривается ещё один новый метод профилактики, который не так давно получил своё развитие. Андуляция – это комбинация механических вибраций с волнами инфракрасного излучения, по заявлению производителя (который и дал название этому методу), данные физические методы входят в резонанс с клетками тела [124]. На самом деле, углублённого изучения данной методики по отношению к ССС на настоящий момент не проводили, но по данным некоторых публикаций, андуляция улучшает периферическое кровообращение (увеличивая приток крови к органам и тканям) [165]. Данную методику можно сравнить с вибро-платформами, которые активно используются в спортивной медицине, где было показано однозначное увеличение микрокровотока нижних конечностей у спортсменов [210], При этом, известно, что вибрация с частотой более 60 Гц, наоборот, вызывает спазм периферических сосудов и способствует ухудшению микрокровотока во всех органах и тканях [113; 115; 215].

В конечном итоге, получение более полной картины состояния периферической гемодинамики под воздействием всех перечисленных методов профилактики, которые используются во время КП или при лечении различных заболеваний, позволят уточнить механизмы влияния этих методов на организм человека. Это даст возможность усовершенствовать методики профилактики негативных воздействий факторов КП.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1 Виды исследований

Основные виды исследований, которые обобщены в данной диссертационной работе были выполнены на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Россия, Москва) с участием добровольцев, после одобрения комиссии по биомедицинской этике и подписания добровольцами информированного согласия на участие в экспериментах. В результате исследований были изучены:

1. Динамика микроциркуляции человека в ходе пяти суточной «сухой» иммерсии с применением профилактического средства аксиальной нагрузки «Пингвин»;
2. Центральная и периферическая гемодинамика во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии;
3. Изменение центральной и периферической гемодинамики под влиянием 17-ти суточного изоляционного эксперимента «Сириус-17» с пребыванием в наземном экспериментальном комплексе.
4. Влияние часового дыхания чистым кислородом на состояние центральной и периферической гемодинамики;
5. Влияние электромиостимуляции нижних конечностей на периферическую гемодинамику;
6. Центральная и периферическая гемодинамика практически здоровых добровольцев при применении профилактического метода «андуляция»;

Во время каждого исследования изучали параметры, характеризующие как центральную, так и периферическую гемодинамику. Все эксперименты проводили в комфортных помещениях при комнатной температуре (от 22°C до 25°C) и нормальном атмосферном давлении.

Более детально объём и методы исследований представлены в таблице 3.21.

Таблица 2.1 – Объём и методы исследований.

Исследование		Методы	Количество испытателей, человек
Изучение особенностей гемодинамики в условиях «сухой» иммерсии	С костюмом «Пингвин»	ЛДФ, ККС, ОКО	N = 5
	Без костюма	ЛДФ, ККС, ОКО	N = 6
Изменение микрогемодинамики верхних и нижних конечностей при ортовоздействии	До СИ	ЛДФ, ККС, ОКО	N = 10
	После СИ	ЛДФ, ККС, ОКО	N = 10
Исследование центральной гемодинамики и микрогемодинамики человека в условиях изоляции в замкнутом гермообъекте (SIRIUS – 17)		ЛДФ, ККС, ОКО	N = 6
Влияние нормобарической гипероксии на центральную и периферическую гемодинамику		ЛДФ, ККС, ОКО	N = 10
Изучение влияния низкочастотной электромиостимуляции нижних конечностей в первые сутки СИ на микрогемодинамику конечностей		ЛДФ	N = 10
Влияние профилактического средства андуляция на состояние центральной гемодинамики и микрогемодинамики верхней конечности		ЛДФ, ККС, ОКО	N = 17
Σ		3	N = 74

2.2 Лазерная Допплеровская флоуметрия в оценке периферического кровообращения человека

Для исследования состояния периферической гемодинамики верхних и нижних конечностей мы использовали несколько известных методов. Одним из них является лазерная Допплеровская флоуметрия (ЛДФ). ЛДФ относительно старая и хорошо зарекомендовавшая себя методика (активно используется с начала 80-ых годов), которая применяется для измерения уровня перфузии крови в микроциркуляторном русле (МЦР), а также для изучения способа регуляции тонуса микрососудов. Первоначально ЛДФ использовалась в лабораторных исследованиях для измерения скорости макромолекул в жидкостях [216], M.D. Stern первым, в 1975 году, предположил, что данный метод можно применять и для измерения общего уровня перфузии крови в МЦР [195]. После чего, метод ЛДФ широко внедрился в практику в клинических и научных исследованиях.

Методика обеспечивает измерение тока крови в различных тканях организма, в клинике ЛДФ применяют, в основном, для исследования патологического состояния микроциркуляции (МЦ) вызванного различными заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа (диабетическая стопа), гипертоническая болезнь, болезнь Рейно [48; 208], а так же при проведении холодových проб [19] и ряде других целей. В нашем исследовании ЛДФ использовали только у здоровых людей для выявления реакции организма без каких-либо патологий на то или иное воздействие, имитирующее пребывание человека в условиях микрогравитации.

Метод ЛДФ имеет ряд преимуществ по сравнению с другими. Он относительно прост в использовании, является неинвазивным, не оказывает влияния на локальную МЦ, что обуславливает его применение в исследованиях. При этом, дальнейшее совершенствование метода, вероятно, позволит использовать ЛДФ и на борту космического корабля, в перспективных космических экспериментах.

В наших экспериментах мы используем приборы: ЛАКК – 02, а также - анализатор лазерный микроциркуляции крови портативный «ЛАЗМА – ПФ» фирмы ООО НПП «ЛАЗМА» (Россия).

Принцип, лежащий в основе лазерной Допплеровской флоуметрии имеет сходство тем, который используется в ультразвуковой Допплерографии для оценки тока крови в крупных сосудах. В ЛАКК – 02 реализован световодный зонд с одним моноволоком (длина волн: 850 нм), который устанавливается на исследуемую область кожи или слизистой, лазерное излучение отражается от движущихся объектов (в нашем случае - компоненты крови: эритроциты) в микрососудах, после чего, фотодетектор фиксирует частотный сдвиг между посланным и отражённым лучом, в результате рассчитываются скорость движения компонентов крови и их плотность. В данном случае важна длина волны, луч, идущий от зонда, не поглощается, а отражается от эритроцитов позволяя, таким образом, оценить именно перфузию эритроцитарной части крови (без учёта скорости движения лимфы по соседним сосудам). На выходе анализаторов «ЛАЗМА» формируется сигнал, являющийся показателем МЦ – перфузия крови (ПМ) (выражается в перфузионных единицах – пф. ед.), а также частотные показатели кровотока, связанные с перфузией (Рисунок 2.1). При этом, глубина проникновения лазера ЛДФ составляет всего 1-1,2 мм³, следовательно, можно рассчитать точку приложения датчика на кожу так, чтобы под него попадали только микрососуды (артериолы, вены и капилляры). ЛДФ-датчик ЛАКК - 02 накладывали на 4 см проксимальней шиловидных отростков лучевой и локтевой костей по срединной линии наружной поверхности предплечья с обязательным условием – отсутствие родинок и татуировок в месте наложения датчика (так называемая зона Захарьина – Геда для сердца). Данная зона бедна артериоло-венулярными анастомозами, а значит, при исследовании не затрагивается нутритивный кровоток, это важно для оценки общей МЦ.

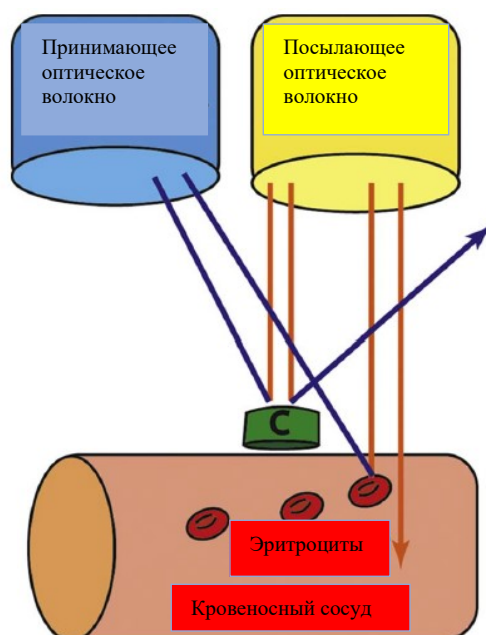


Рисунок 2.1 – Эффект Доплера, применяемый в методе ЛДФ (измерение перфузии). (Kouadio, A.A., 2018)

«ЛАЗМА – ПФ» имеет некоторые отличия от «ЛАКК – 02». Анализатор достаточно малого размера (сопоставим с наручными часами), что позволяет его удобно крепить в интересующей области. Имеет внутренний источник электропитания, поэтому данный прибор возможно использовать длительное время без неудобств для испытуемых. Зондирование ткани лазером и обратный приём отраженного излучения осуществляется непосредственно при контакте прибора с областью исследований, без использования волоконной оптики. Применяется одночастотный лазер с длиной волны 850 нм и мощностью излучения 0,7 мВт. Для фильтрации помех из-за возможных движений области исследования в анализатор добавлен акселерометр. Полученные данные о перфузии ткани кровью и от акселерометра передаются на компьютер по радиоканалу в соответствии с протоколом Bluetooth.

Как для «ЛАКК – 02», так и для «ЛАЗМА – ПФ» разработано программное обеспечение для регистрации и визуализации поступающей информации в реальном времени, а также для расчета различных диагностических показателей. Программное обеспечение для «ЛАЗМА – ПФ» позволяет одновременно

регистрировать информацию до четырёх функционирующих анализаторов одновременно.

Датчики «ЛАЗМА – ПФ» накладывали на 2 точки: зоны Захарьина-Геда на правой руке (как и в случае с «ЛАКК -02») и на правую ногу в области передней поверхности большеберцовой кости в месте, с наименьшим содержанием артериоловеноулярных анастомозов [192], на 4 см выше шиловидных отростков (малой и большой берцовых костей) по срединной линии – место или точка установки датчика, получившая наибольшее распространение.

Исходный амплитудно-частотный спектр (АЧС) при проведении ЛДФ записывали в течение не менее 10 минут, это необходимо из-за особенностей эндотелиального (э) механизма формирования тонуса микрососудов (Аэ). Так как частота (э) – достаточно низкая и проявляется у некоторых людей раз в 3-5 минут, для его регистрации необходимо увеличение длительности записи.

Используя метод ЛДФ определяли тканевую перфузию М (в перфузионных единицах – пф. ед.) (Рисунок 2.2), которая достаточно хорошо коррелирует с объемным кровотоком [189].

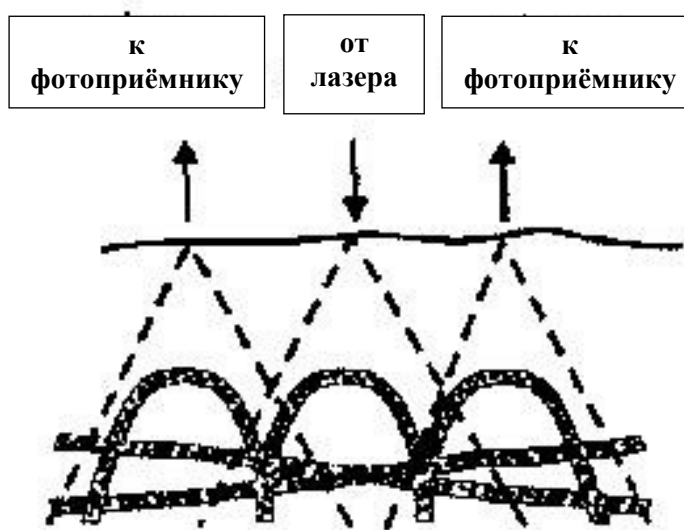


Рисунок 2.2 - Схема отражения ЛДФ сигнала от микроциркуляторного русла. (Крупаткин А.И., 2016)

Как уже говорилось выше, величина проникновения сигнала датчика составляет всего 1- 1,2 мм³. Известно, что в зоне Захарьина-Геда находится поверхностное сосудистое сплетение кожи, состоящее из восходящей из глубины кожи артериолы, 5 прекапиллярных артериол, сети капилляров и посткапиллярных венул, 9 собирательных венул и нисходящей дренирующей вены [95; 134]. В зависимости от функционального состояния путей притока крови (прекапиллярные отделы) и путей оттока (посткапиллярные отделы) можно судить о состоянии процессов фильтрации и реабсорбции. Данная оценка проводится на основе значений амплитудно-частотного спектра. При этом амплитуда отраженного сигнала формируется от эритроцитов, которые двигаются с разными скоростями и которые по-разному распределены в каждом из попавших в зондируемую область отделов. В связи с этим, в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения. Следует учитывать и то обстоятельство, что микрососуды артериального отдела обладают высокой вазомоторной активностью, поскольку гладкомышечные клетки артериол обладают собственным базальным тонусом и спонтанной сократительной активностью, сокращаясь и расслабляясь с частотой около 6 раз в минуту. Одновременно с этим происходит регуляция тонуса микрососудов нейрогенным механизмом со стороны симпатической нервной системы с частотой 2–3 раза в минуту (нейрогенный - А_н) и эндотелиальным и миогенным механизмами, реже 1 раза в минуту (эндотелиальный - А_э, миогенный - А_м), данные механизмы получили название «активных». «Пассивные» механизмы (пульсовой – А_с, респираторный – А_д) формируются вне зондируемой зоны, при этом связаны они с изменением градиента давления в МЦР, обусловленным изменением давления крови на входе в МЦР и вариацией давления в венах на выходе. Такой механизм дает возможность регулировать поступающий объем артериальной крови до оптимальных значений для транскапиллярного обмена [206].

Выше уже упоминалось, что в методе ЛДФ применяется алгоритм усреднения, что позволяет получить средний Допплеровский сдвиг частоты по всей совокупности эритроцитов, которые попадают в зондируемую область. В результате такого усреднения оценивается изменение потока эритроцитов и

осуществляется усреднение по скоростям. На выходе прибора формируется результат флоуметрии в виде сигнала, амплитуда которого пропорциональна скорости и количеству эритроцитов, и, таким образом, диагностика состояния микроциркуляции крови основывается на анализе графической записи изменений перфузии, которая называется ЛДФ–граммой (Рисунок 2.3) [10].

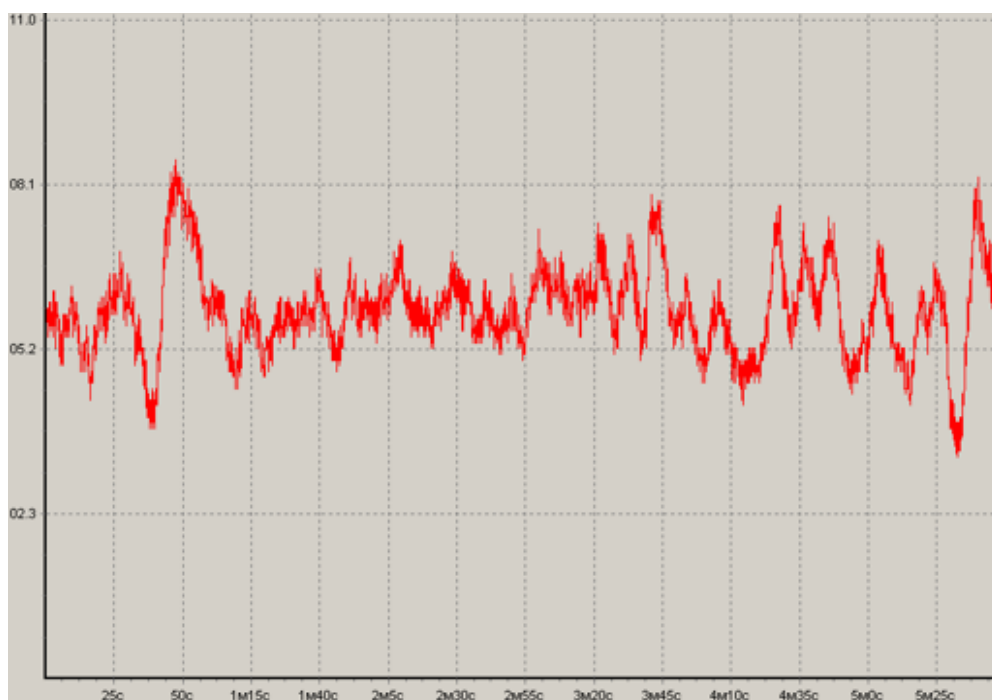


Рисунок 2.3 - Графическая запись лазерной Допплеровской флоуметрии (ЛДФ – грамма), получаемая с помощью ЛАКК.

В конечном итоге, с помощью данной методики мы получали значения следующих параметров МЦ: М (пф. ед.) – средняя перфузия крови, а после вейвлет преобразования ЛДФ – граммы: Ам, Ан, Аэ (пф. ед.) – амплитуды активных механизмов формирования тонуса микрососудов, Ад (пф. ед.) и Ас (пф. ед.) – пассивные механизмы формирования тонуса микрососудов, при этом Ад оценивался строго в соответствии с частотой дыхательных движений, совершаемых испытуемым, а Ас – строго в соответствии с частотой сердечных сокращений. При этом, амплитуды рассчитывались автоматически после применения вейвлет-анализа колебаний периферического кровотока (Рисунок 2.4), как признанного наиболее подходящим для данных расчётов [19; 38].

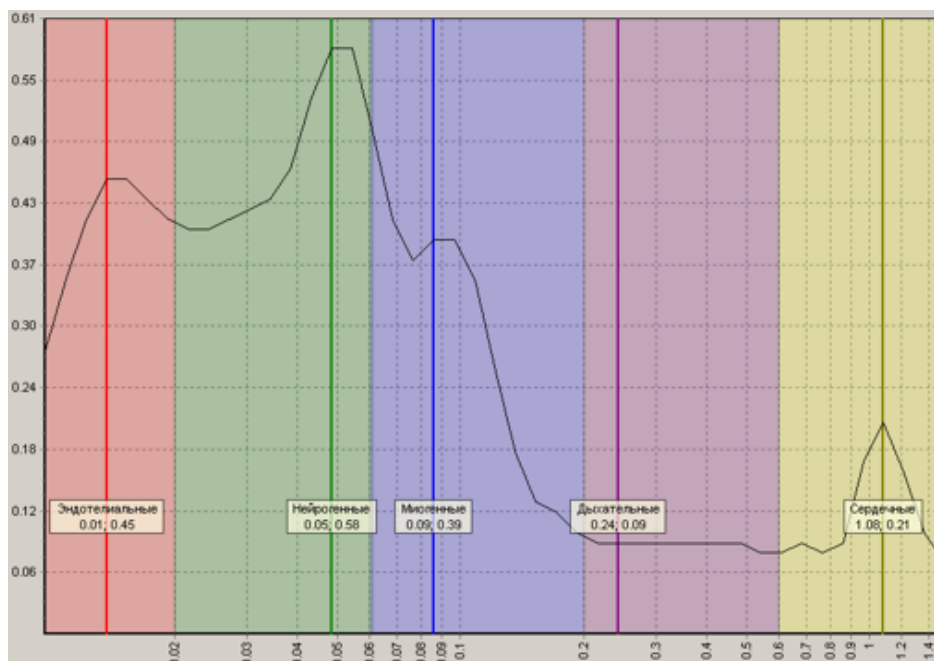


Рисунок 2.4 – Вейвлет – анализ ЛДФ граммы.

Ещё Joseph Fourier в 1888 году указал на то, что всякий периодически повторяющийся процесс (в частности, колебания кровотока во время регистрации ЛДФ) может выражаться суммой синусов и косинусов. Частотный анализ применительно к ЛДФ был разработан и представлен широкой общественности J. Morlet в 1984 году [63; 116] и уже Bracic и Stefanovska в 1998 опубликовали сообщение о том, что амплитудно-частотный вейвлет анализ может применяться для оценки ЛДФ-грамм и анализа микроциркуляторного русла [193], с чем согласно большинство исследователей, применявших этот метод в своей практике.

Таким образом, данный метод является адекватным для анализа механизмов регуляции МЦР, а также для оценки общей перфузии крови, в том числе, в космических исследованиях, направленных на изучение влияния факторов космического полёта на организм человека.

2.3 Исследование периферического кровообращения верхних конечностей испытуемых с помощью компьютерной капилляроскопии

Оценка состояния кровотока в микрососудах во многом обусловлена большим интересом к механизмам организации тканевого обмена и для раскрытия физиологии изменений кровообращения при воздействии различных факторов, моделирующих воздействие факторов КП [1; 2; 17]. При этом, описанный выше метод ЛДФ - наиболее информативный на настоящем этапе, что позволяет оценить механизмы, отвечающие за регуляцию микрососудистого русла, уровень перфузии, скорость кровотока, но, к сожалению, не позволяет визуально оценить изменения в микроциркуляторном русле. Изучение подобных изменений возможно только с помощью методов микроскопии, в частности TV – микроскопии микрососудов капилляров ногтевого валика и других областей кожного покрова и/или слизистых оболочек. Метод компьютерной капилляроскопии базируется на знании морфофункциональных закономерностей функционирования кровеносных сосудов и понимании физиологических изменений кровотока в них [3; 31; 47].

Впервые методику прижизненного наблюдения капилляров в коже человека с помощью микроскопа с предварительным нанесением иммерсионного масла или глицерина, предложил W. Lombard в 1911 году [158]. Данный метод получил признание и широкое распространение за простоту использования. В последствие его начали активно внедрять в клиническую практику, что и послужило началом капилляроскопии. Благодаря работам нашего соотечественника А. И. Нестерова [50] и ряда других авторов, дано подробное описание наблюдаемых при капилляроскопии картин, выделены наиболее распространенные формы капиллярных петель, имеется оценка диаметра всех отделов (артериальный, венозный, переходный). Изучение микроциркуляции в прижизненных условиях на людях и животных, позволяет выявить различные структурные взаимоотношения между сосудами МЦР и исследовать изменчивость отдельных структур с помощью компьютерной капилляроскопии (ККС).

Наиболее часто для изучения морфологии капиллярного русла используется капилляроскопия ногтевого валика (ногтевой валик – это складки кожи вокруг ногтевого ложа), так как в силу анатомических особенностей в этой зоне выявляются наиболее протяженные капилляры (здесь они растут вдоль ногтевой пластины в составе кутикулы) [88; 167]. Наиболее доступной областью исследования являются капилляры в ногтевом валике на пальцах верхних конечностей. Конечно, для решения некоторых задач необходимо исследование на пальцах нижних конечностей, но, в нашем случае, это было невозможно из-за технических особенностей оборудования.

В данной работе во время исследований использовался компьютерный капилляроскоп «Капилляроскан – 01» (ООО, «Новые энергетические технологии», Россия). Капилляры исследовались в области кожи ногтевого валика четвертого пальца правой руки. Оценивали плотность капиллярной сети (ПКС) в 1 мм^2 и размер перикапиллярной зоны (ПЗ) – расстояние от переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка в мкм (Рисунок 2.5). Перед исследованием палец испытателя смазывали иммерсионным маслом (масло кедрового ореха, Panreac, Испания), электронный микроскоп использовали с большим увеличением ($\times 320$).

Перикапиллярная зона (измеряется в мкм) – это относительно новый показатель, используемый нами для оценки микроциркуляции, он отражает степень гидратации интерстициального пространства, что дает возможность судить об эффективности функционирования механизмов фильтрации и реабсорбции [68; 134]. С помощью ПКС можно оценить количество функционирующих (т.е. открытых) на момент исследования капилляров (в нормальном состоянии, у человека одновременно открыты не все микрососуды).

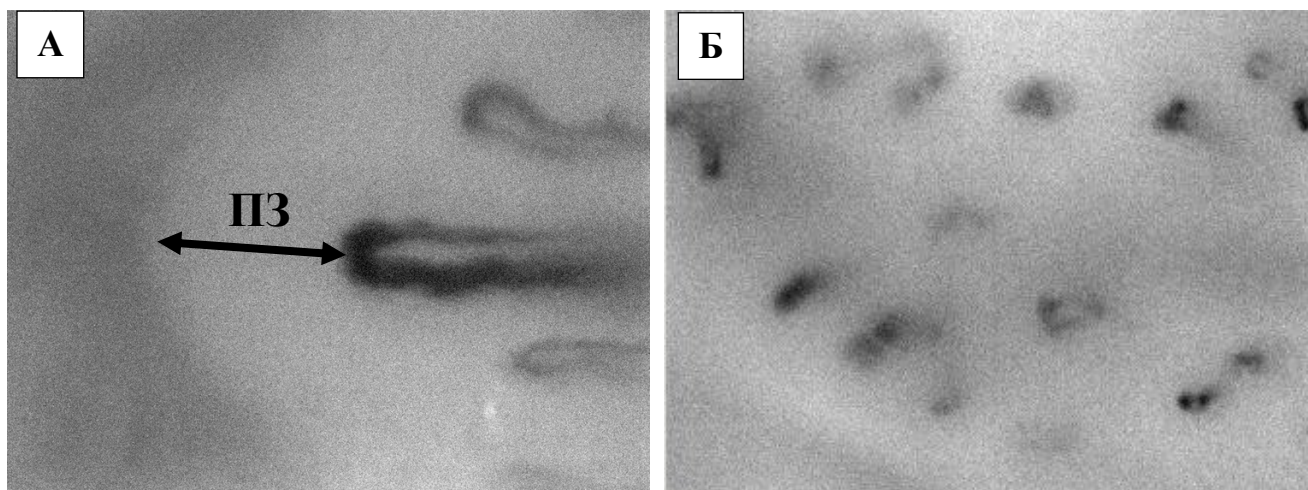


Рисунок 2.5 - Микрососуды в области ногтевого валика 4-ого пальца кисти. А-перикапиллярная зона (ПЗ), мкм; Б-плотность капиллярного русла (ПКС) в коже фаланги 4-ого пальца кисти рядом с областью ногтевого валика.

В заключении необходимо подчеркнуть, что совместное использование методов ККС и ЛДФ является необходимым и достаточным, для комплексной и разносторонней оценки происходящих в микроциркуляторном русле изменений под воздействием различных факторов, имитирующих воздействие КП на организм (в частности, на сердечно-сосудистую систему) человека.

2.4 Оценка состояния центральной гемодинамики с помощью объёмно-компрессионной осциллометрии

Изучение центральной гемодинамики наряду с использованием методов, позволяющих оценить состояние микроциркуляторного кровеносного русла человека, было обусловлено, прежде всего, единством сердечно-сосудистой системы, обеспечивающей кровоснабжение организма. Кроме того, анализ литературы выявил отсутствие изучения влияния изменений в центральной гемодинамике и периферическом кровоснабжении тканей при воздействии различных факторов на организм человека, в особенности, если эти факторы относятся к экстремальным условиям, к которым относится и пребывание человека в космосе.

В наших исследованиях для измерения гемодинамических показателей, которые характеризуют центральную гемодинамику, в реальном времени использовали отечественный монитор прикроватный реаниматолога и анестезиолога переносной - МПР 6 – 03 – «Тритон» (Россия), проводящий измерения с помощью метода объёмно-компрессионной осциллометрии и пульсоксиметрии. Прибор предназначен для длительного и непрерывного мониторингирования следующих показателей:

- Частота сердечных сокращений (ЧСС);
- Систolicеское артериальное давление (САД);
- Диастолическое артериальное давление (ДАД);
- Ударный объём (УО);
- Ударный индекс (УИ);
- Сердечный выброс (СВ);
- Сердечный индекс (СИ);
- Системное сосудистое сопротивление (СС);
- Насыщение кислородом гемоглобина артериальной крови (SpO₂).

Манжету для измерения давления надевали на руку, противоположную той, на которой проводили исследования с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии, для нивелирования эффектов пережатия сосудов, что могло бы вносить значительные погрешности в измерения. Датчик пульсоксиметра устанавливали на указательный палец руки, на которой проводили исследования с помощью компьютерной капилляроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии. Регистрация параметров в одном периоде исследований проводили минимум три раза, с интервалом в минуту. В целом, данный метод изучения параметров центральной гемодинамики получил широкое распространение и является, с нашей точки зрения, достаточно точным для оценочных исследований.

2.5 Периферическая гемодинамика человека под воздействием 5-ти суточной «сухой» иммерсии с использованием профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин»

«Сухая» иммерсия (СИ) – метод, позволяющий моделировать эффекты влияния микрогравитации на организм. Он был разработан сотрудниками ГНЦ РФ-ИМБП РАН – Е.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс в 70-х годах 20-ого века [76]. В настоящее время является общепринятым благодаря тому, что иммерсия воспроизводит в организме человека сердечно-сосудистые и другие изменения физиологических функций, обусловленных микрогравитацией. Дизайн методики имеет следующий вид: испытуемый находится в иммерсионной ванне (256 x 148 x 110 см), наполненной водой, температура которой поддерживается на уровне 32-34 °С, будучи отделённым от воды с помощью свободно плавающей водонепроницаемой пленки [69].

Нами было проведено 2 исследования в условиях «сухой» иммерсии. В первом исследовании приняли участие 11 практически здоровых, некурящих мужчин в возрасте от 20 до 43 ($29,5 \pm 6,5$) лет, имеющих средний уровень физического развития. Объектом исследований являлась МЦ кожи верхних конечностей в области срединной линии, в зоне Захарьина-Геда, кутикула и кожа дистальной фаланги 4-ого пальца правой руки, а также, центральная гемодинамика, оцениваемая по параметрам, ранее описываемым в разделе 2.4 данной диссертации. У 5-ти добровольцев, участвовавших в исследованиях в СИ, применялся костюм аксиальной нагрузки – «Пингвин».

Длительность СИ для каждого испытуемого составляла 5 суток. В данном эксперименте добровольцы были разделены на 2 группы. В группе № 1 (N = 6 человек), не применяли какие-либо средства профилактики воздействия микрогравитации на организм (обозначим группу как «без профилактики»). В группе № 2 (N = 5 человек) применяли костюм аксиального нагружения «Пингвин» с нагрузкой в 16 кг (обозначим группу как «профилактика»). Костюм «Пингвин» использовали каждый день на протяжении 4-5 часов (в зависимости от способности

испытателя провести в нем заданное количество часов), во второй половине дня. Каждый час проводили регулировку нагрузки. На рисунке 2.6 представлен процесс измерения параметров центральной гемодинамики и микрогемоциркуляции в коже верхних конечностей в условиях СИ. Измерение параметров выполняли в 4 этапа. На 1 этапе – регистрировали фоновые значения показателей (до СИ), на 2 и 3 этапах – измеряли показатели на 2-е и 4-е сутки СИ соответственно, на 4 этапе – через одни сутки после окончания эксперимента. Исследования до и после СИ выполняли в положении лёжа. Капилляроскоп располагали на столике, который размещали на бортиках ванны на уровне сердца. Измерения происходили в комфортных для добровольцев условиях окружающей среды, после 10 минутного периода адаптации к датчикам приборов. В условиях СИ данные как центральной, так и периферической гемодинамики получали как в фоне, так и после адаптации испытуемых к датчикам приборов.



Рисунок 2.6 - Исследование центральной (МПР 6 -03) и периферической гемодинамики (ЛАКК-02, ККС-01) в условиях «сухой» иммерсии.
(Фотография представлена с согласия испытуемого)

2.6 Гемодинамика человека во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии, которая проводилась с использованием электромиостимуляции нижних конечностей

В эксперименте с СИ и низкочастотной электромиостимуляцией мышц до и после пребывания в иммерсионной ванне, было проведено изучение влияния пассивной ортопробы и электромиостимуляции нижних конечностей в первые сутки СИ на центральную и периферическую гемодинамику, с участием 10-ти практически здоровых мужчин - добровольцев в возрасте от 21 до 44 (30 ± 7) лет. Исследование по воздействию пассивной ортопробы проводили в помещении лаборатории при постоянной температуре окружающего воздуха $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ и нормальном атмосферном давлении. Ортовоздействие обеспечивалось специальным поворотным столом, на котором испытуемые находились всё время исследования. Условия СИ были аналогичны тем, которые были описаны в разделе 2.5, за исключением того, что вместо костюма аксиальной нагрузки «Пингвин» и использовали другой метод профилактики гиподинамии – электромиостимуляцию нижних конечностей.

Исследование было разделено на три части:

1. Изучение влияния пассивной ортопробы на состояние центральной и периферической гемодинамики на верхних и нижних конечностях до СИ;
2. Изучение влияния электромиостимуляции на микрогемодинамику нижних конечностей в первые сутки в условиях «сухой» иммерсии;
3. Изучение влияния пассивной ортопробы на состояние центральной и периферической гемодинамики, после 5-суток «сухой» иммерсии с ежедневной низкочастотной электромиостимуляции нижних конечностей.

Протокол эксперимента по влиянию пассивной ортопробы на состояние центральной и периферической гемодинамики состоял из следующих частей: испытуемому на верхние и нижние конечности устанавливались анализаторы «ЛАЗМА – ПФ». Для измерения центральной гемодинамики использовали

монитор прикроватный реаниматолога МПР 6 – 03. Так же осуществляли визуальную оценку капилляров с помощью компьютерной капилляроскопии. Анализ данных проводили в три этапа, после 10 минутного отдыха испытуемого и его адаптации к условиям окружающей среды. На первом этапе показатели гемодинамики записывали в положении стоя 10 минут. Затем, испытуемого на поворотном столе переводили в горизонтальное положение, в котором он находился в течение 15 минут, одновременно регистрировались показатели центральной и периферической гемодинамики (второй этап). Третьим этапом являлась пассивная ортопроба. Испытуемого, в течение 5-10 секунд, на поворотном столе, переводили из горизонтального положения в вертикальное ($+85^{\circ}$), после чего запись параметров продолжалась ещё 15 минут. Влияние пассивной ортопробы исследовали за сутки до начала СИ (фоновый период) и через сутки после окончания СИ (восстановление), у всех испытуемых.

Во время «сухой» иммерсии регистрировали только ЛДФ-грамму с помощью «ЛАЗМА – ПФ». Параметры записывали в первые сутки СИ до и после электромиостимуляции нижних конечностей. В данном исследовании наибольший интерес вызывало воздействие электромиостимуляции (ЭМС) на микроциркуляторное русло как нижних, так и верхних конечностей. ЭМС использовалась только на ногах, где вызывали сокращение всех мышц задней и передней поверхности бедра и голени с частотой 23 Гц и амплитудой тока от 20 до 40 мА, в зависимости от комфортности и переносимости испытуемыми, в течение 3-х часов подряд. В условиях СИ испытуемые находились 5 суток, ЭМС проводили всем, каждые сутки, во второй половине дня. Запись интересующих нас параметров микрогемоперфузии осуществляли за 30 минут до и сразу после ЭМС нижних конечностей в течение 15 минут в первые сутки пребывания испытуемого в условиях СИ. Выемка из иммерсионной ванны испытуемых не требовалась.

2.7 Изучение влияния некоторых факторов космического полёта, связанных с изоляцией, на гемодинамику в эксперименте «Сириус-17»

Настоящее исследование являлось частью комплексного эксперимента «SIRIUS – 17» (Scientific International Research in Unique terrestrial Station) в наземном экспериментальном комплексе (НЭК) ГНЦ РФ-ИМБП РАН с международным участием. В программе планировалось проведение ряда изоляционных экспериментов, первый из которых был продолжительностью 17 дней. Программа разработана как проект концепции и стратегии развития российских пилотируемых космических средств в период до 2035 года и является продолжением начатых в проекте «Марс – 500» исследований медико-психологических рисков при длительных автономных пилотируемых космических полётах и эксплуатации баз, располагающихся на других планетах.

В данном исследовании мы наблюдали за состоянием центральной и периферической гемодинамики в составе комплексного изучения адаптационных процессов, происходящих в организме человека при моделировании отдельных факторов космического полёта в условиях изоляции в гермообъектах с искусственной средой обитания.

В испытаниях приняли участие 6 добровольцев: трое мужчин и три женщины, со средним физическим развитием. Во время эксперимента добровольцы находились в условиях изоляции в течение 17-ти суток, что являлось имитацией космического полёта до Луны, её облёта и возвращения на Землю. В ходе исследования проводили измерение параметров центральной гемодинамики и периферической гемодинамики верхних конечностей, в данном случае, на левой руке (ЛДФ + ККС) (Рисунок 2.7). Во время измерения, испытуемые находились в положении лёжа на кушетке. Руку для исследования микроциркуляции, располагали на прикроватном столике на уровне сердца, после 5-10 минутной адаптации к датчикам приборов. Производился постоянный контроль за температурой в помещении и параметрами среды. Сбор всех параметров осуществлялся в несколько этапов. За три дня до начала изоляции – фоновый этап,

в изоляции – на вторые, седьмые и 14-ые сутки изоляционного эксперимента, и после выхода из изоляции через два или три дня – восстановление.



Рисунок 2.7 – Экипаж эксперимента «Сириус-17» во время выполнения измерения параметров центральной и периферической гемодинамики (методика «Капилляр»). (Фотография Памовой А.П., монитор компьютера)

2.8 Исследование состояния центральной и периферической гемодинамики при часовой нормобарической гипероксии

В данной серии исследований изучали влияние часового дыхания чистым медицинским кислородом при нормальном атмосферном давлении (нормобарическая оксигенация (НБО)) на ССС человека. Такие исследования проводились и ранее, однако, оценка микроциркуляции с помощью ЛДФ и ККС, с одновременной оценкой центральной гемодинамики и основными параметрами, характеризующими внешнее дыхание человека – впервые.

В исследовании приняли участие 10 практически здоровых мужчин в возрасте от 20 до 34 ($27,3 \pm 4$) лет, имеющих среднее физическое развитие и средний уровень физической тренированности. Никто из испытуемых не был курильщиком.

Изучение параметров гемодинамики проводили в помещении с комнатной температурой окружающей среды $+23 \pm 1^\circ\text{C}$ и нормальным атмосферным давлением, после 15-ти минутного периода адаптации к положению тела, датчикам приборов и условиям окружающей среды. Испытатели находились в положении сидя и располагали правую руку на уровне сердца на столике капилляроскопа. В течение 10-ти минут проводили регистрацию исходных показателей микроциркуляции (ККС и ЛДФ) и гемодинамики (объёмно-компрессионная осциллометрия). Дополнительно, проводили контроль частоты дыхания. Далее, в течение 60-ти минут испыталы дышали медицинским кислородом, подаваемым из 40-литрового баллона через ресивер, клапанную коробку и лицевую маску, из которой выдыхаемый воздух через клапан выдоха поступал в усредняющую ёмкость, а затем в атмосферу. После окончания НБО на протяжении 10-ти минут регистрировали процесс восстановления.

Запись параметров осуществляли в четыре этапа: 1 этап – фоновый период, 2 этап – первые 5-15 минут дыхания чистым кислородом, 3 этап – последние 45-55 минут НБО, 4 этап – период восстановления, сразу после перехода дыхания испыталы с чистого кислорода на воздух. Параметры, характеризующие центральную гемодинамику, регистрировали не менее трёх раз на каждом этапе

исследования. Одновременно, проводили оценку периферической гемодинамики с помощью ККС – один раз на каждом этапе, а также ЛДФ, регистрацию которой осуществляли не менее 10 минут на каждом этапе.

ЛДФ-грамма, полученная с помощью лазерного Допплеровского флоуриметра «ЛАКК-02»» (НПП «ЛАЗМА», Москва, Россия), позволяла оценить уровень тканевой микрогемоперфузии и амплитуду регуляторных механизмов тонуса микрососудов [162]. Параметры капиллярного кровотока измеряли в области ногтевого ложа 4-ого пальца правой руки [3; 18] с помощью компьютерного капилляроскопа «Капилляроскан – 01» (ООО «Новые Энергетические Технологии», Россия), с последующий оценкой плотности капиллярного русла в 1 мм^2 (ПКС) и размера перикапиллярной зоны (ПЗ, мкм).

2.9 Применение метода андуляции в качестве профилактики микроциркуляторных нарушений

Под андуляцией в настоящее время понимают воздействие различных типов колебаний, передающихся посредством волновой стохастической вибрации на все органы и ткани организма человека (Рисунок 2.8).

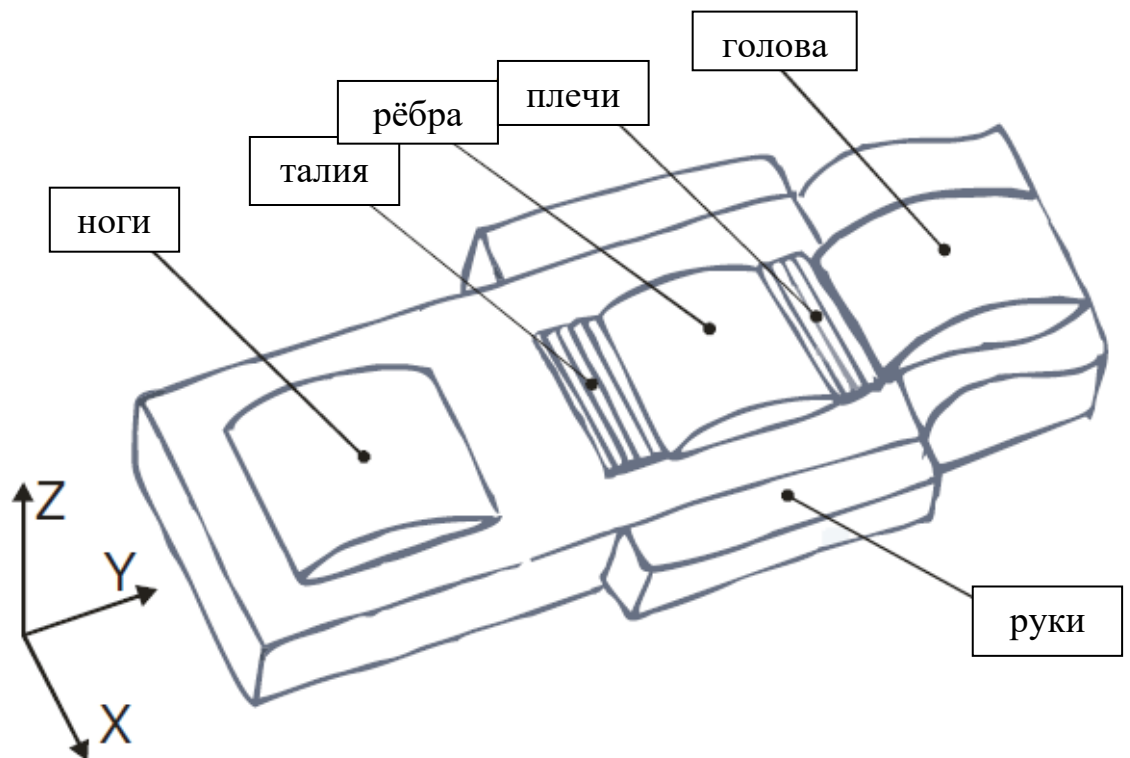


Рисунок 2.8 – Зоны и направления действия вибраций андуляционной системы на организм человека. (HHP Massage Mattress, Report, Belgium)

В нашем случае использовалось оборудование, впервые разработанное в Германии в начале 2000-ых годов – Andulation Therapy System (hhp, Germany). С помощью данного оборудования производится процесс модулирования и передачи вибраций определенной частоты на тело человека. Специальными вибрационными моторами в количестве 21-ой штуки, которые установлены внутри системы и управляются компьютерными программами с помощью пульта. При этом 15 моторов встроены в сам матрас, 2 мотора встроены в андуляционный пояс, и ещё 4 мотора встроены в усилитель андуляции для нижних конечностей. По данным, предоставленными производителем, андуляция оказывает значительный эффект на

все органы и ткани человека [124]. Вместе с тем, механизмы влияния андуляции, в частности, на микроциркуляцию – остаются малоизвестными. Но, если андуляция улучшает микроциркуляцию, она может стать новым профилактическим средством при гипокинезии или для коррекции перераспределения крови, т.е. участвовать в решении проблем, связанных с КП.

Для исследования влияния андуляции на микроциркуляцию нами было проведено несколько экспериментов, результаты которых в дальнейшем были объединены в один в процессе обработки. Всего в исследовании приняли участие 17 практически здоровых испытуемых мужского (14 человек) и женского (3 человека) пола. Исследование проводили в помещении с комфортной температурой и нормальным атмосферным давлением. Запись параметров испытуемых осуществляли в положении лёжа на вибрационном матрасе. Регистрировали параметры центральной гемодинамики (с помощью ОКО), манжету крепили строго на противоположную сторону от руки, на которой исследуют МЦ, параметры периферической (регистрировали с помощью ЛДФ и ККС) гемодинамики, измеряли на правой или левой руке. Внешний вид прибора и процесс его использования представлены на рисунке 2.9.



Рисунок 2.9 - Система Andullation Therapy System (hpp, Германия).

Режим работы прибора выбирали в соответствии с рекомендациями от производителей: 15 минут с меняющейся частотой, в среднем на уровне 30-35 Гц. Общая частота вибраций, создаваемая прибором на разные участки тела,

отображена на рисунке 2.10, на котором видно, что основное влияние приходится на верхние конечности, что предопределило наш выбор исследовать микроциркуляцию в наших экспериментах именно на верхних конечностях.

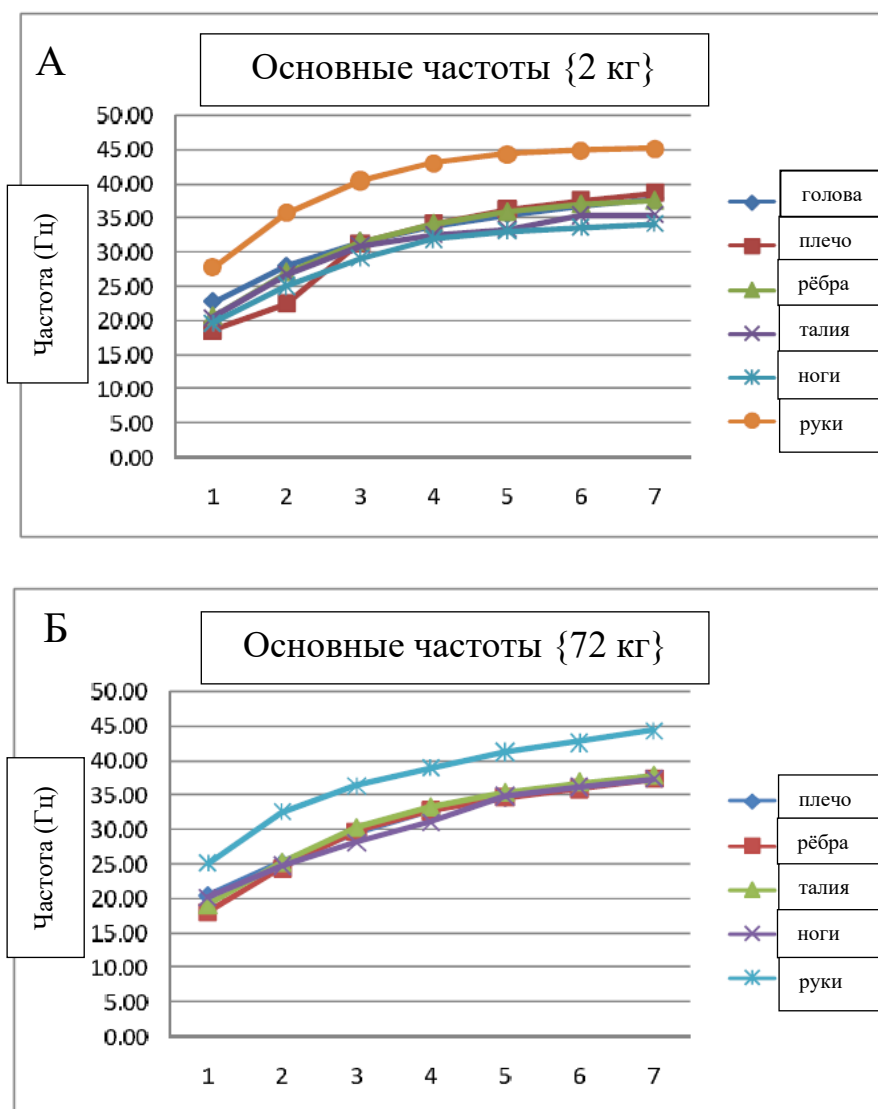


Рисунок 2.10 – Базовые частоты, воздействующие на различные участки тела с помощью андуляционной системы. А – нагрузка на матрас 2 кг; Б – нагрузка на матрас 72 кг (в соответствии со средним весом человека). (NHP Massage Mattress, Report, Belgium)

Вместе с тем, необходимо отметить, что наибольший интерес представляет собой влияние андуляции на нижние конечности, однако в нашем случае, подобные исследования были затруднены из-за технических ограничений ККС, наша аппаратура не предназначена для снятия данных с нижних конечностей.

2.10 Статистическая обработка полученных результатов

Для статистической обработки данных мы использовали Statistica 10 (Statsoft, США).

Первоначально все данные обрабатывались с использованием метода главных компонент (МГК), который позволяет оценить однородность выборки даже при очень малом количестве испытуемых в исследуемой группе. По этой причине данный метод активно используется в различных исследованиях [53; 54]. После чего данные проверяли с помощью критерия Манн-Уитни, для того, чтобы окончательно убедиться в их однородности ($p < 0,05$). Далее данные анализировались в зависимости от полученных результатов по МГК и критерию Манн-Уитни. Для некоторых исследований использовался метод one-way ANOVA, после чего применялся критерий наименьшей значимой разности Фишера – LSD. В других случаях, после формирования группы данные проверяли с помощью критерия Фридман ANOVA и если находили статистическую значимость ($p < 0,05$), проводили поправку Бонферрони уровня значимости p , затем использовали тест Вилкоксона с новым заданным уровнем значимости p . Если это было невозможно, то использовали более чувствительный метод – критерий наименьшей значимой разности Фишера – LSD [179].

Подобный разброс по методам статистического анализа связан с очень малыми выборками и сложностью выбора метода анализа для определения статистической значимости изменений в параметрах.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Центральная и периферическая гемодинамика человека в ходе 5-ти суточной «сухой» иммерсии с применением профилактического средства аксиальной нагрузки «Пингвин»

Целью настоящего раздела наших исследований являлась оценка МЦ верхних конечностей, поскольку они активно задействованы в работе космонавта в условиях КП и внекорабельной деятельности (ВКД), изучение которых проведено в условиях 5-ти суточной СИ, выполняемой в настоящем исследовании, у части испытуемых с использованием костюма аксиальной нагрузки «Пингвин». На первом этапе статистического анализа, с помощью U-критерия Манна-Уитни, мы проанализировали группу 1 (не использовали костюм «Пингвин», N=6) и группу 2 (использовали костюм «Пингвин», N=5) и совместно (N=11, $p > 0,05$) по параметрам, характеризующим центральную гемодинамику и микрогемодинамику в фоновом периоде исследования (костюм «Пингвин» в этот период ещё не применялся). В результате статистического анализа было показано, что группы 1 и 2 можно считать относящимся к одной генеральной совокупности. Далее, мы проанализировали группы 1 и 2 отдельно, с помощью МГК по параметрам центральной гемодинамики и микрогемодинамики. По параметрам центральной гемодинамики метод не выявил отличных от остальных значений какого-либо параметра ни у одной из групп. По параметрам МЦ была найдена интересная особенность (Рисунок 3.1). На рисунке можно увидеть, что под действием 5-ти суток СИ в группе 1 (условно назовём её «без профилактики»), произошли некие изменения в состоянии микроциркуляции, о чём свидетельствует отдельно стоящая группа из пяти точек, выделенная в прямоугольную область, у группы 2 (условно назовём её «профилактика») все точки сгруппированы вместе.

Отдельно стоящая группа точек сформировалась из показателей только 3-х испытуемых группы 1 (не использовавших костюм «Пингвин»). Возможно,

костюм аксиальной нагрузки «Пингвин» способствует стабилизации показателей микрогемодинамики. Исходя из МГК, группу 1 мы разделили на две подгруппы: «а» – подгруппа испытуемых (три человека), это точки, отдельно стоящие на графике (прямоугольная область) и «б» – оставшиеся три испытуемых из той же группы 1.

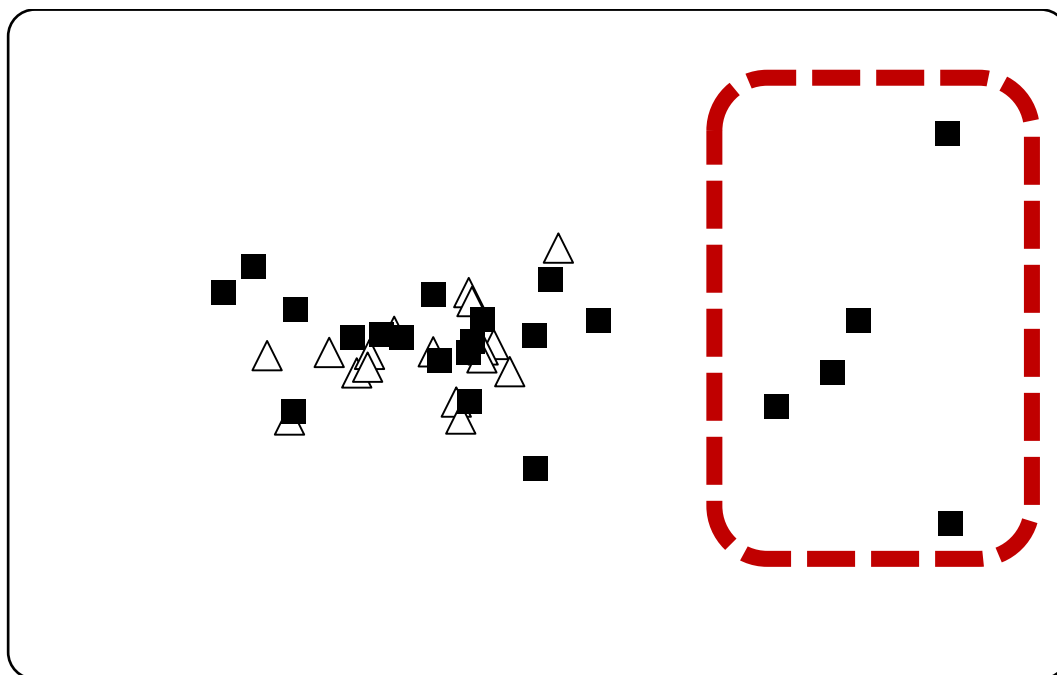


Рисунок 3.1 – Разделение групп испытуемых по методу главных компонент, применённому к параметрам микроциркуляции. ■ – группа «без профилактики» (группа 1); Δ - группа «профилактика» (группа 2)

На рисунке 3.2 наглядно представлено разделение групп испытуемых на подгруппы.

Далее был выполнен статистический анализ с помощью однофакторного-дисперсионного анализа (one-way ANOVA) отдельно для испытуемых, у которых применяли костюм аксиальной нагрузки «Пингвин» (группа 2, на графиках условно обозначим как «в») и у испытуемых без костюма (группа 1, подгруппы: «а» и «б»). Установлено, что в группе 2 статистически значимых изменений в параметрах микроциркуляции не выявлено ($N = 5$, one-way ANOVA, $p > 0,05$), даже после дополнительного анализа данных с помощью наименьшей значимой разницы LSD ($p > 0,05$).

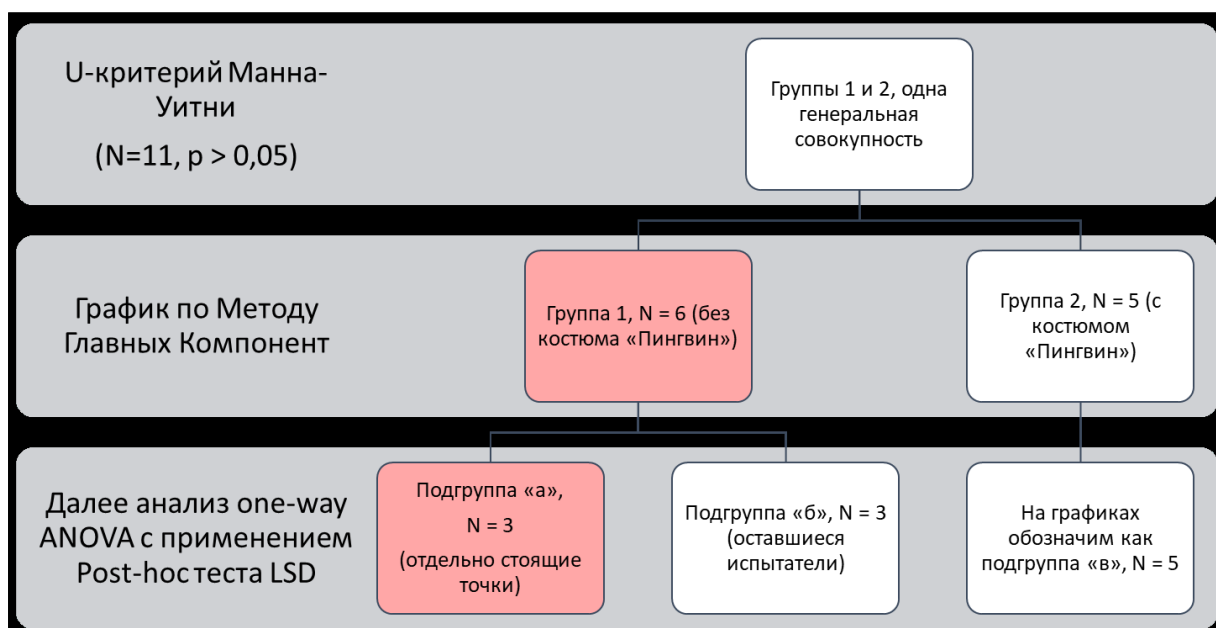


Рисунок 3.2 – Наглядное представление статистического анализа, с разделением групп испыталтелей на подгруппы. Группа 1 («а», «б») – испыталтели, не использовавшие костюм «Пингвин» («без профилактики»); Группа 2 («в») – испыталтели, использовавшие костюм «Пингвин» в СИ («профилактика»).

В группе 1 были выявлены статистически значимые изменения. В подгруппе «а» статистически значимо менялись амплитудно частотные характеристики механизмов, ответственных за регуляцию микрокровотока: Ас (one-way ANOVA, N = 3, p = 0,03) на 5 сутки СИ (СИ5) статистически значимо больше фонового периода (Д0-1) (LSD, N = 3, p = 0,01) и больше периода восстановления (Р+1) (LSD, N = 3, p = 0,008); Аэ и Ан статистически значимо больше на 5 сутки СИ, по сравнению с фоновым периодом (LSD, N = 3, p = 0,04). Помимо этого, в данной подгруппе, уровень перфузии крови М был статистически значимо больше на 2 сутки СИ (СИ2), по сравнению с фоновым периодом (one-way ANOVA, N = 3, p = 0,04). Все изменения отражены на рисунках 3.3 и 3.4.

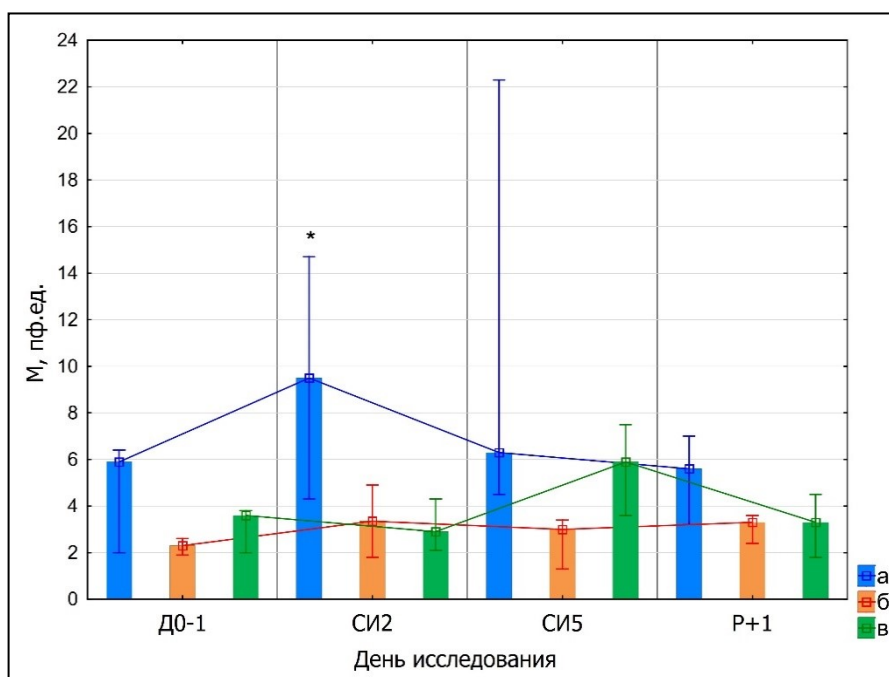


Рисунок 3.3 – Перфузия крови испытуемых группы 1 («а»,»б») и 2 («в») до, во время и после «сухой» иммерсии. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]; «а», «б» – подгруппы испытуемых группы 1 («без профилактики»); «в» – группа 2 («профилактика»). * - статистически значимые изменения по сравнению с D0-1 (N = 3, one-way ANOVA, $p < 0,05$).

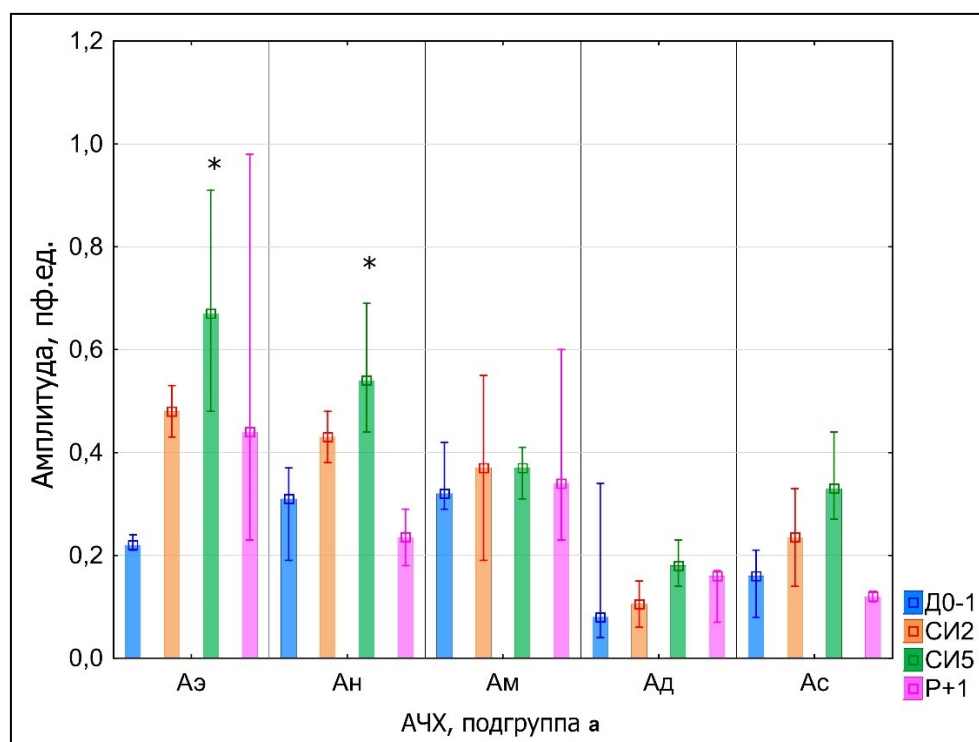


Рисунок 3.4 – Амплитудно-частотные характеристики микрокровотока испытуемых группы 1 (подгруппа «а»). Данные выражены в Ме±SD; * - статистически значимые различия с D0-1; ° - статистически значимые различия с P+1, (LSD, N = 3, $p < 0,05$).

В подгруппе «б» на 2 сутки СИ плотность капиллярного руса статистически значимо снижалась по сравнению с фоном, но уже на 5 сутки СИ возвращалась к исходным значениям (LSD, $N = 3$, $p = 0,04$) (Рисунок 3.5).

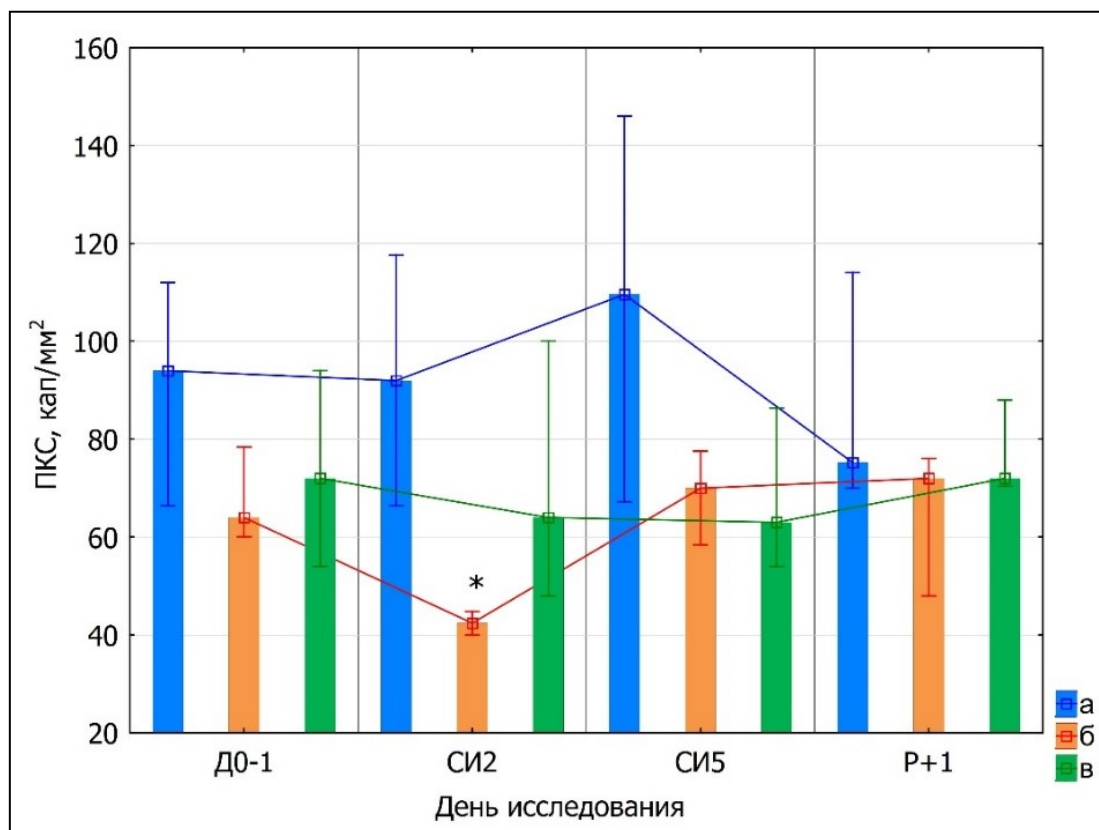


Рисунок 3.5 – Плотность капиллярного русла испытуемых группы 1 («а», «б») и 2 («в») до, во время и после «сухой» иммерсии Данные представлены в виде Me [25%;75%]; «а», «б» – подгруппы испытуемых группы 1 («без профилактики»); «в» – группа 2 («профилактика»). * - статистически значимые изменения по сравнению с Д0-1 и СИ5 (LSD, $N = 3$, $p < 0,05$).

Для дальнейшего описания результатов и удобства их восприятия представлены рисунки, отражающие изменения в размере перикапиллярной зоны у всех групп испытуемых, а так же динамику амплитудно-частотных характеристик механизмов регуляции микрокровотока (Рисунок 3.6, Рисунок 3.7).

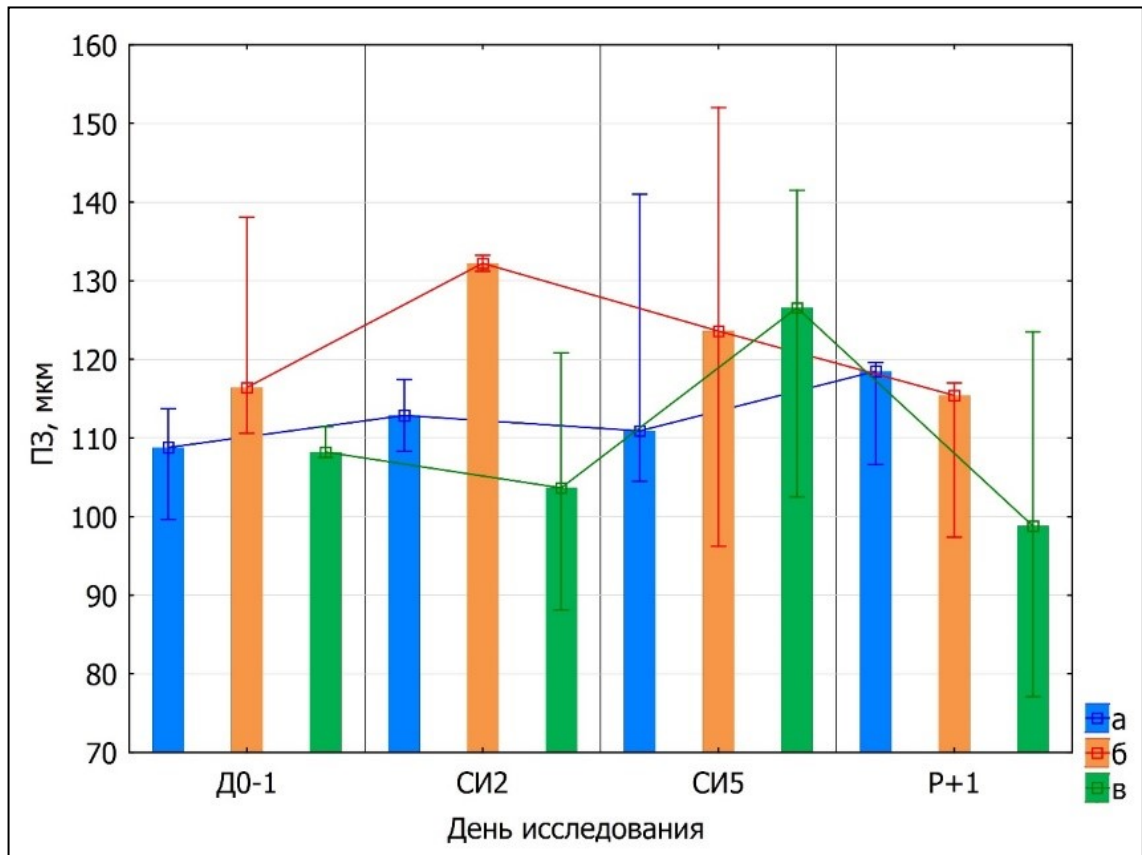


Рисунок 3.6 – Размер перикапиллярной зоны выраженный
испытателей группы 1 («а»,»б») и 2 («в») до, во время и после «сухой»
иммерсии. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]; «а», «б» – подгруппы
испытателей группы 1 («без профилактики»); «в» – группа 2 («профилактика»).

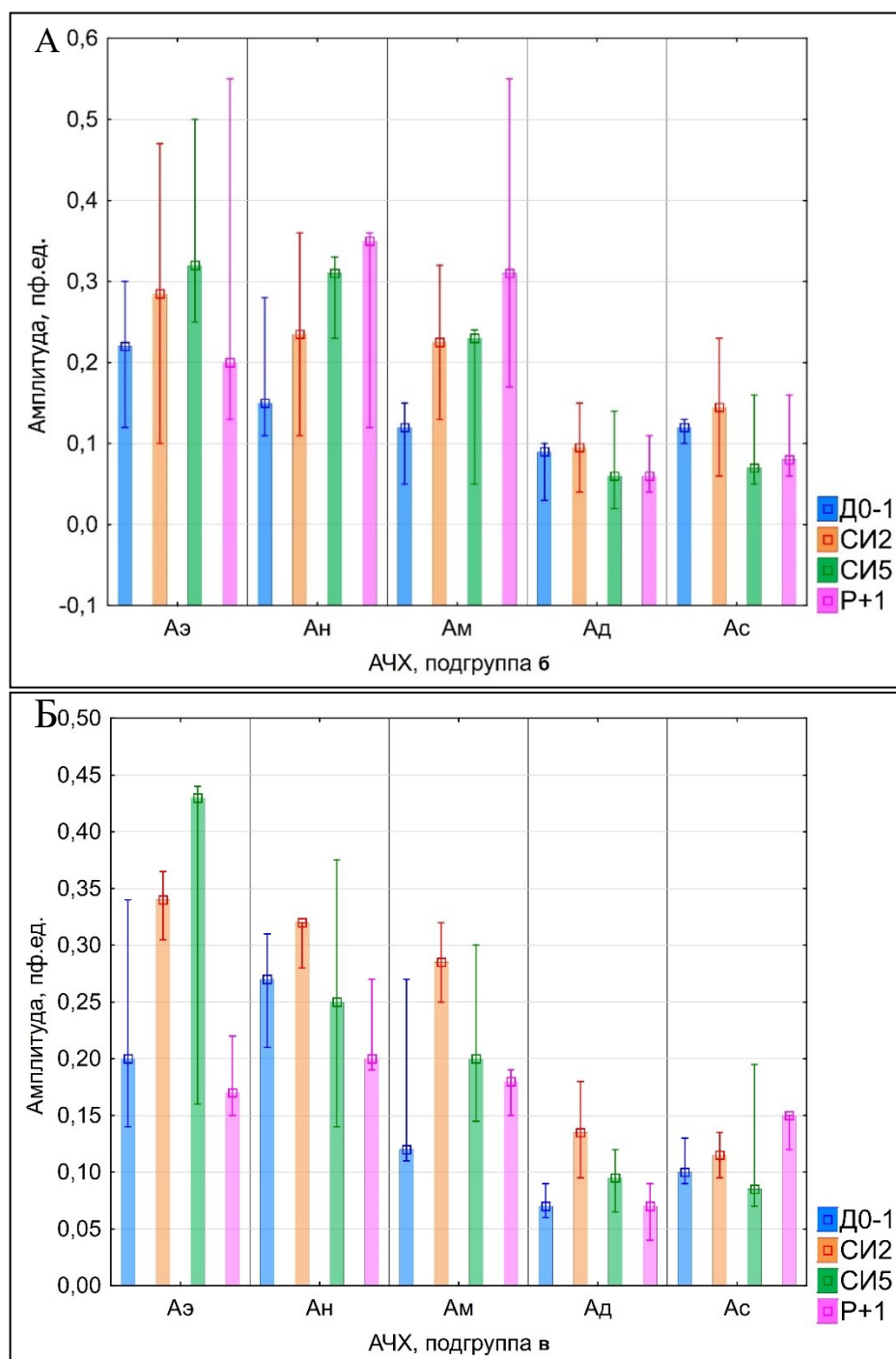


Рисунок 3.7 – Амплитудно-частотные характеристики механизмов регуляции микрокровотока до, во время и после «сухой» иммерсии. Данные выражены в Ме [25%;75%]; А – группа 1, подгруппа «б» («без профилактики»); Б – группа 2 («профилактика»).

Что касается параметров центральной гемодинамики, в данном случае группа 1 не делилась на две подгруппы, так как по методу главных компонент выпадений не было. В параметрах центральной гемодинамики статистически значимых изменений выявить не удалось, ни в группе 1, ни в группе 2 ($N=5$, $N=6$, one-way ANOVA, $p > 0,05$). Вместе с тем, имелись совершенно однозначные тенденции. В

статистическом анализе принято говорить о тенденции к изменению какого-либо параметра в том случае, если уровень значимости находится в промежутке $0,05 < p < 0,08$. В результате было выявлено, что у испытуемых в группе 1 («без профилактики») имелась тенденция к снижению СВ ко 2-ым суткам СИ по сравнению с Д0-1 (фон) (с последующим ростом) ($N = 6$, one-way ANOVA, $N=6$, $p=0,051$), таким же образом менялась и ЧСС ($N = 6$, one-way ANOVA, $N=6$, $p=0,06$) (Рисунок 3.8 и Рисунок 3.9).

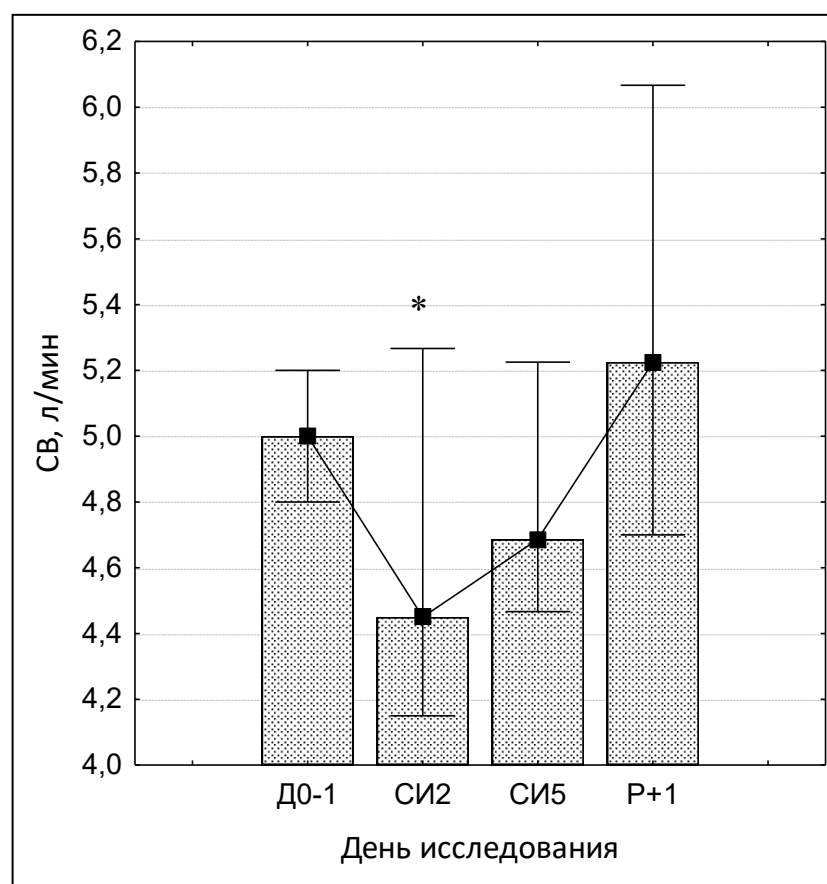


Рисунок 3.8 – Сердечный выброс, до, во время и после СИ. Данные представлены Me [25%;75%]. Группа 1 («без профилактики»). * - статистически значимые тенденции изменения параметра по сравнению с Д0-1 (LSD, $N = 6$, $p = 0,051$).

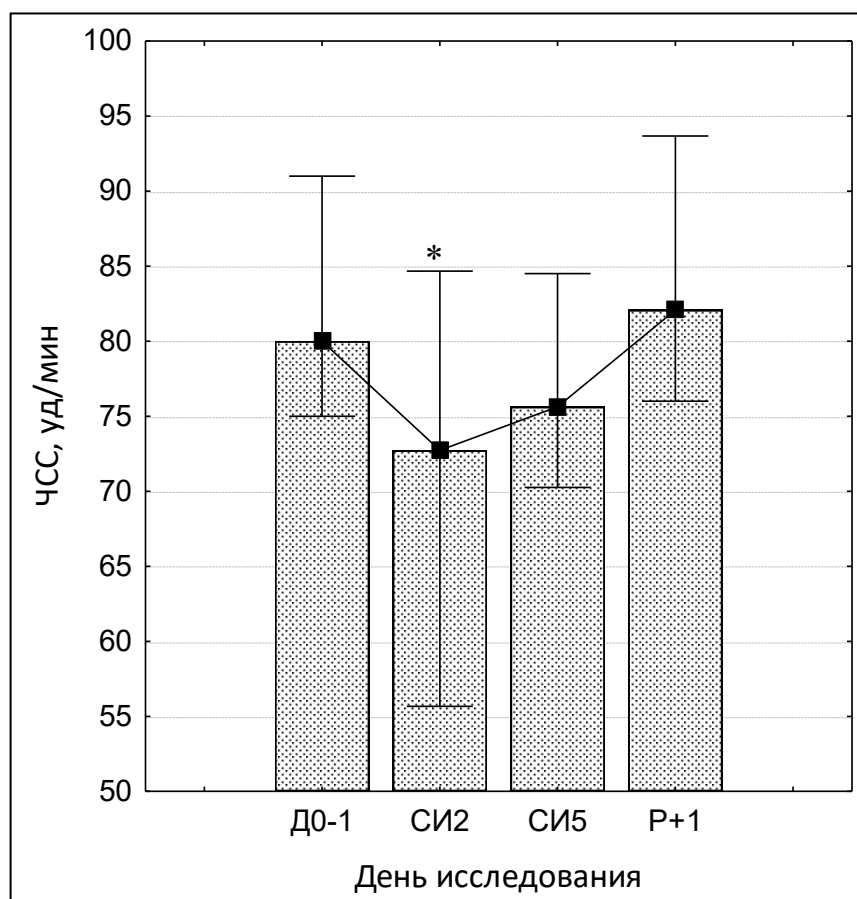


Рисунок 3.9 – Частота сердечных сокращений, до, во время и после СИ.
 Данные представлены Me [25%;75%]. Группа 1 («без профилактики»). * - статистически значимые тенденции изменения параметра по сравнению с Д0-1 (LSD, N = 6, p = 0,06).

В группе 2 («профилактика»), где использовался костюм аксиальной нагрузки «Пингвин», также наблюдали некоторые тенденции: УО крови снижался (one-way ANOVA, N=5, p=0,06) к восстановительному периоду по сравнению с фоном и вторыми сутками СИ, тенденции имели статистическую значимость (LSD, N = 5, p = 0,06); снижалась ЧСС (one-way ANOVA, N=5, p=0,06) на 5-ые сутки СИ по сравнению с фоном (LSD, N = 5, p = 0,057), но в отличие от УО, ЧСС к периоду восстановления вернулась к исходным значениям (Рисунок 3.10, Рисунок 3.11).

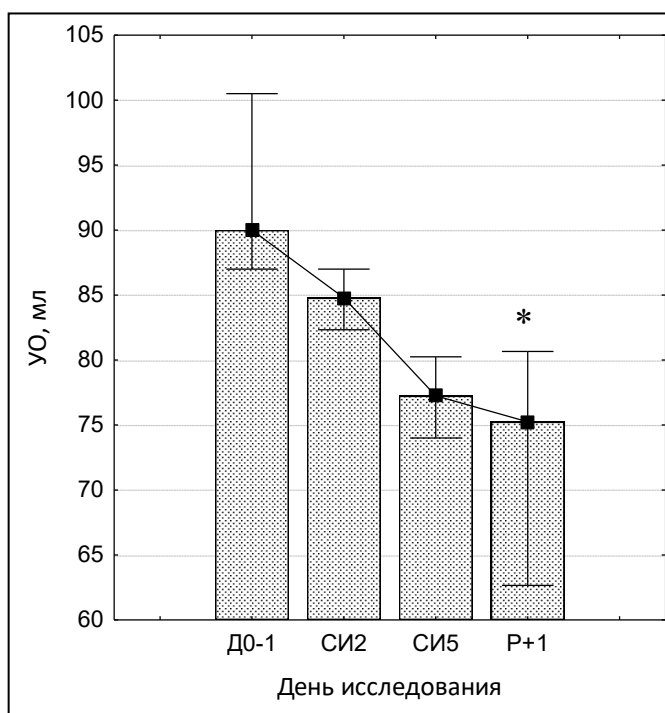


Рисунок 3.10 – Ударный объём крови до, во время и после СИ. Данные представлены Me [25%;75%]. Группа 2 («профилактика»). * - статистически значимые тенденции изменения параметра по сравнению с Д0-1 и СИ2 (LSD, N = 5, $p = 0,06$).

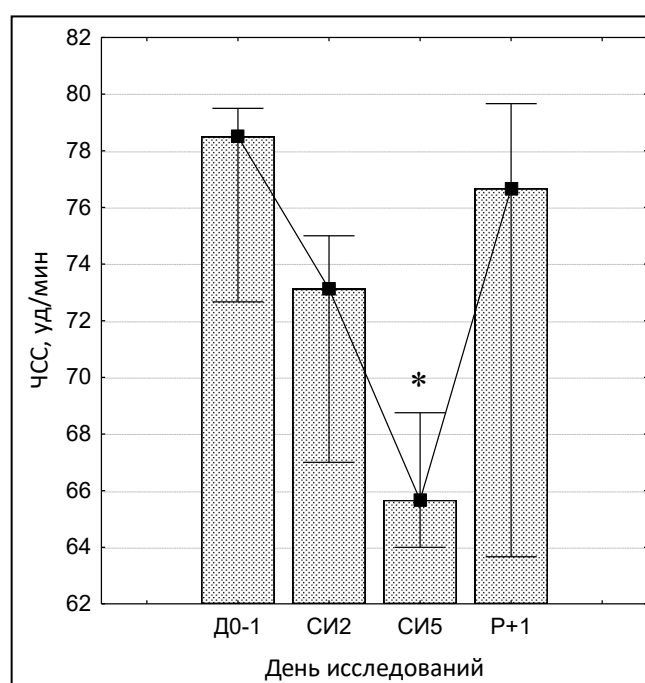


Рисунок 3.11 – Частота сердечных сокращений до, во время и после СИ. Данные представлены Me [25%;75%]. Группа № 2 («профилактика»). * - статистически значимые тенденции изменения параметра по сравнению с Д0-1 (LSD, N = 5, $p = 0,06$).

3.2 Центральная и периферическая гемодинамика во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии

Представленные далее результаты, с исследованием гемодинамики при различных положениях тела в пространстве (пассивная ортопроба), являлись частью комплексного эксперимента с СИ (методика исследования на стр. 64), во время которой каждый день использовали низкочастотную ЭМС нижних конечностей испытуемых. Мы использовали непрерывное мониторирование параметров периферической гемодинамики верхних и нижних конечностей (с помощью лазерной Допплеровской флоуметрии). Полученные кривые представлены на нескольких рисунках ниже (Рисунок 3.12, Рисунок 3.13).

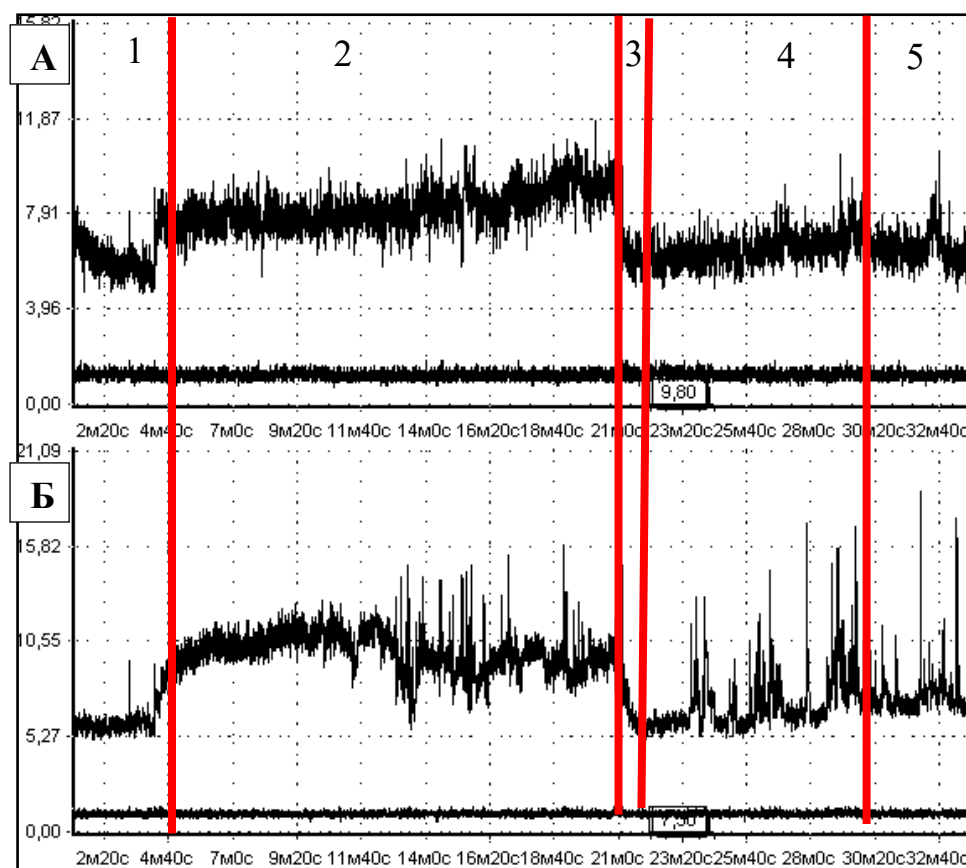


Рисунок 3.12 – Типичная кривая изменения перфузии крови верхних и нижних конечностей во время проведения пассивной ортопробы при различных положениях тела до «сухой» иммерсии. А – правая рука; Б – правая нога; 1 – исходно вертикальное положение тела испытуемого; 2 – горизонтальное положение тела испытуемого; 3-5 – ортопроба, вертикальное положение тела испытуемого на поворотном столе.

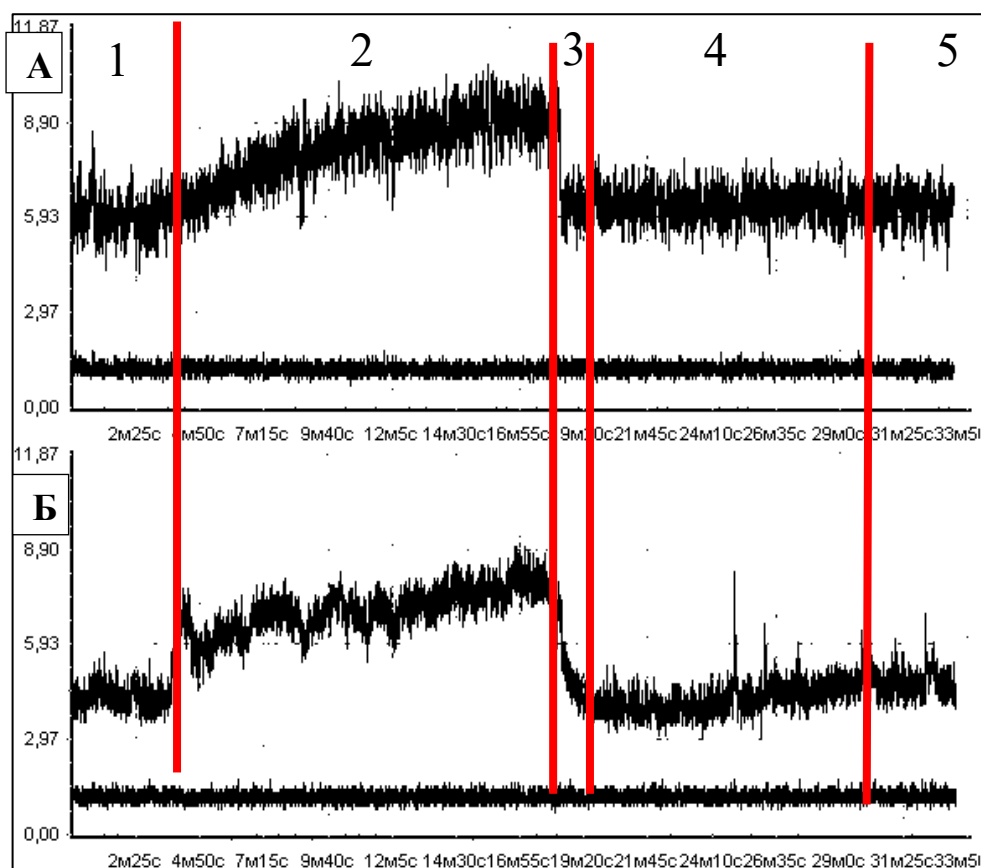


Рисунок 3.13 – Типичная кривая изменения перфузии крови верхних и нижних конечностей во время проведения пассивной ортопробы при различных положениях тела после «сухой» иммерсии. А – правая рука; Б – правая нога; 1 – исходно вертикальное положение тела испытуемого; 2 – исходно горизонтальное положение тела испытуемого; 3-5 – ортопроба, вертикальное положение тела испытуемого на поворотном столе.

Из рисунков видно, что изменение перфузии во время эксперимента происходит по типичному «сценарию» и вполне предсказуемой последовательности. Дизайн исследования представлен в таблице ниже (Таблица 3.1).

Вначале, с помощью МГК, мы оценили однородность выборки обследуемых. Оказалось, что среди 10 испытуемых одного необходимо исключить из дальнейшего анализа, поскольку он отличался по параметрам центральной и периферической гемодинамики от остальных (данный испытуемый являлся профессиональным спортсменом).

Таблица 3.1 – Дизайн исследования и последовательность изменений периферической гемодинамики до, во время и после пассивного ортовоздействия, до и после «сухой» иммерсии

Фаза исследования	ЛДФ	ККС	ЦГМ	Длительность этапа	Примечания
1	+	+	+	15 мин	Испытатель находился в положении стоя на поворотном столе, шла адаптация к датчикам прибора и условиях окружающей среды
2	+	+	+	15 мин	Поворотный стол переводили в горизонтальное положение. У испытуемого повышался уровень микрогемоперфузии на конечностях
3	+	+	-	$109,1 \pm 47,5$ сек	Перевод поворотного стола из горизонтального, в вертикальное положение ($+85^\circ$). Наблюдалось резкое снижение уровня микрогемоперфузии, особенно на нижних конечностях
4	+	+	+	$414,6 \pm 122,2$	На этом этапе исследования зафиксировано постепенное увеличение микрогемоперфузии, особенно на нижних конечностях
5	+	+	+	5-10 мин	Примерно к 5 минуте пассивной ортопробы уровень микрогемоперфузии конечностей выходил на плато, на нижней конечности значение было выше, по сравнению с исходными данными

Примечание: ЦГМ – центральная гемодинамика.

В итоге, весь дальнейший анализ данных проведён на 9-ти испытуемых. Данные обрабатывали с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA (one-way ANOVA), последующий апостериорный анализ был проведен с помощью

метода наименьшей значимой разницы LSD в том случае, если в однофакторном анализе уровень значимости был $p < 0,05$.

В результате выполненного анализа можно сделать вывод о том, что реакция микроциркуляторного русла идентична во время проведения ортопробы как до СИ с низкочастотной ЭМС, так и после. Фазность изменений перфузии крови после перевода испытуемого из горизонтального положения тела в вертикальное (фазы 3-5 на графиках) выражена наиболее ярко в нижних конечностях (в нашем случае – правая нога), особенно, до проведения эксперимента с СИ. Полученные результаты представлены в таблице 3.2, а также на рисунке 3.14.

Таблица 3.2 – Значение перфузии крови по данным лазерной Допплеровской флоуметрии в зависимости от фазы исследования у 9 испытуемых до и после «сухой» иммерсии

М, пф. ед.	Фаза исследования, Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅]				
	1	2	3	4	5
Правая рука					
До СИ	4,79 [4,08;5,24]	5,23 [4,42;6,96]	4,52 [4,31;6,43]	5,27 [4,68;6,59]	5,23 [5,02;6,41]
После СИ	5,99 [5,57;6,21]	6,01 [5,24;7,04]	4,47 [4,06;6,49]	5,87 [4,37;6,32]	5,51 [4,19;6,29]
Правая нога					
До СИ	5,25 [5,22;5,75]	6,97 [4,97;8,18]*	6,36 [4,96;7,13]*	5,89 [5,74;6,86]	6,05 [5,58;7,02]
После СИ	5,01 [4,72;5,58]	6,14 [5,71;7,11]*	5,44 [4,69;6,05]	4,98 [4,31;5,75] °	4,93 [4,3;5,87]

*статистически значимые изменения по сравнению с фазой 1 (LSD, N=9, $p < 0,05$).

°статистически значимые изменения по сравнению с аналогичной фазой, но до СИ (LSD, N=9, $p < 0,05$).

Ме [Q₂₅;Q₇₅] – Медиана, 25 и 75 квантили.

Выявлены статистически значимые изменения уровня перфузии на нижних конечностях между этапами отмеченными в таблице 3.1 и на рисунке 3.14 (N = 9, one-way ANOVA, $p < 0,05$; с последующим анализом данных с помощью LSD, $p < 0,05$), тогда как статистически значимых изменений параметров верхних конечностей выявлено не было. Уже по ЛДФ-грамме видно, что ортопроба имеет достаточно выраженное влияние на периферическую гемодинамику.

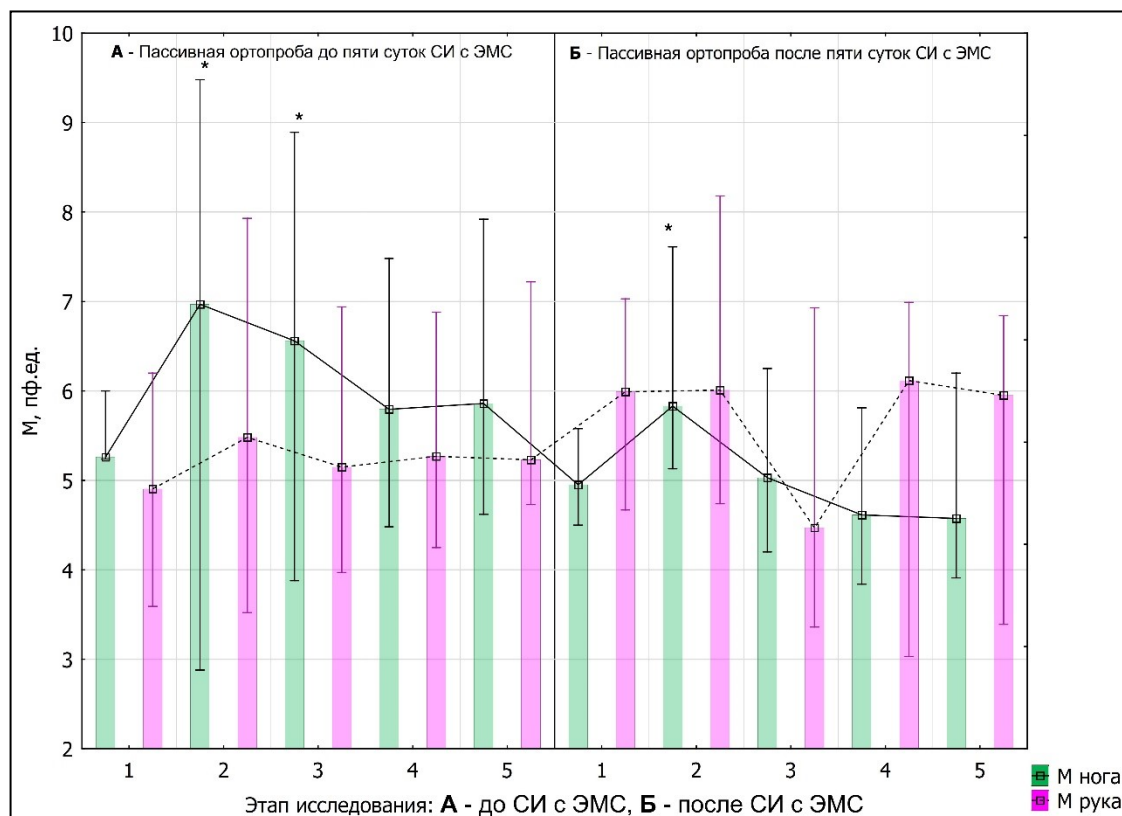


Рисунок 3.14 - Перфузия крови в ходе исследования влияния пассивной ортопробы на периферическую гемодинамику. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]. А – до СИ; Б – после СИ. М – перфузия крови, выраженная в перфузионных единицах (пф.ед.); 1-5 – фазы исследования; * - статистически значимые изменения по сравнению с фазой 1 (LSD, N =9, $p < 0,05$).

Реакция на изменение положения тела развивается очень быстро, при этом особый интерес для нас представляют механизмы регуляции тонуса микрососудов. Мы попытались выявить какие именно регуляторные механизмы, оказывали превалирующее влияние в том или ином положении тела до и после СИ с помощью ЛДФ. На рисунке 3.15 видно, что Ам до СИ на 3 и 4 фазах исследования была выше, чем значения Ам после СИ. Необходимо уточнить, что амплитуды механизмов формирования тонуса микрососудов верхних конечностей статистически значимо не менялась как до, так и после СИ, чего нельзя сказать об изменении амплитудно-частотных характеристик механизмов, формирующих тонус микрососудов нижних конечностей.

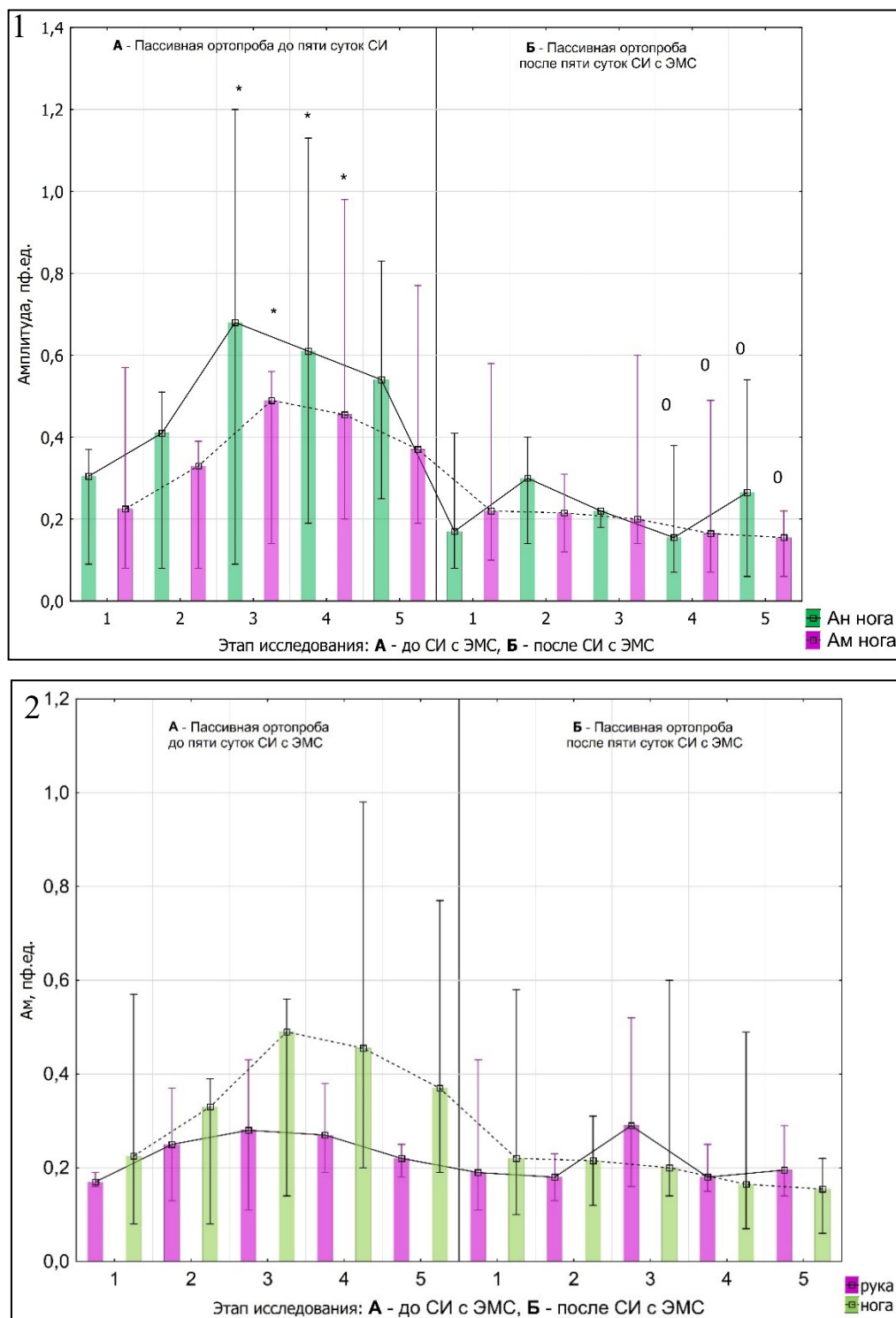


Рисунок 3.15 – Амплитуда активных механизмов формирования тонуса микрососудов нижней конечности в ходе исследования влияния пассивной ортопробы на периферическую гемодинамику. Данные выражены в виде Me [25%;75%]. 1 – изменение Ан и Ам нижних конечностей; 2 – сравнение Ам на нижней и верхней конечностях. Амплитуда выражена в перфузионных единицах (пф. ед.). * - статистически значимо по сравнению с 1 фазой; 0 - статистически значимо по сравнению с аналогичной фазой, но до СИ.

На нижних конечностях до СИ амплитуда миогенной компоненты была больше, чем после СИ. Под действием ПО, Ам нижних конечностей имела большие значения, по сравнению с руками, во время исследования исследовании испытуемых до СИ. После СИ изменения были более сглаженными. Амплитуды миогенного механизма, полученные на верхних и нижних конечностях, после ПО, практически, не различаются. Схожая картина наблюдается и в амплитуде нейрогенного механизма. После СИ, в аналогичной фазе исследования Ам и Ан статистически значимо ниже по сравнению со значениями, полученными до СИ. Значения Ам и Ан на нижних конечностях статистически значимо больше в фазах 3 и 4 по сравнению с 1-ой (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$) почти в 2 раза до СИ.

После СИ происходит схожая, но менее выраженная динамика изменений амплитуд после перевода поворотного стола в вертикальное положение. При этом, после «сухой» иммерсии в фазы 4,5 амплитуда ниже, чем в те же фазы, но до иммерсии (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$). На верхних конечностях показатели остаются, практически, без динамики.

В таблицах 3.3 и 3.4 представлены данные об изменении амплитуды миогенной и нейрогенной составляющей регуляции тонуса микрососудов. На рисунке 3.16 и 3.17 представлены результаты, полученные по ККС.

Таблица 3.3 – Значения амплитуды нейрогенного механизма во время исследования.

Ан, пф. ед.	Фаза исследования, Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅]				
	1	2	3	4	5
Правая рука					
До СИ	0,31 [0,17;0,43]	0,31 [0,22;0,34]	0,39 [0,27;0,53]	0,25 [0,23;0,3]	0,29 [0,22;0,3]
После СИ	0,3 [0,28;0,5]	0,15 [0,13;0,19] [°]	0,31 [0,23;0,53]	0,2 [0,15;0,34]	0,15 [0,14;0,2]
Правая нога					
До СИ	0,36 [0,21;0,66]	0,41 [0,33;0,46]	0,69 [0,28;0,73]*	0,62 [0,23;0,7]*	0,54 [0,26;0,76]
После СИ	0,2 [0,15;0,3]	0,28 [0,21;0,35]	0,22 [0,19;0,51]	0,16 [0,13;0,38] [°]	0,34 [0,16;0,5] [°]

*статистически значимо выше по сравнению с 1-ым этапом (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$).

[°]статистически значимые изменения по сравнению с тем же этапом до СИ.

Таблица 3.4 – Значения амплитуды миогенного механизма во время исследования.

Ам, пф. ед.	Фаза исследования, Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅]				
	1	2	3	4	5
Правая рука					
До СИ	0,17 [0,16;0,35]	0,25 [0,2;0,31]	0,27 [0,22;0,29]	0,27 [0,23;0,31]	0,22 [0,19;0,25]
После СИ	0,23 [0,17;0,4]	0,18 [0,14;0,23]	0,29 [0,18;0,39]	0,2 [0,17;0,25]	0,18 [0,16;0,23]
Правая нога					
До СИ	0,26 [0,16;0,48]	0,33 [0,29;0,35]	0,49 [0,31;0,56]*	0,53 [0,26;0,66]*	0,37 [0,21;0,62]
После СИ	0,25 [0,18;0,33]	0,23 [0,18;0,31]	0,39 [0,18;0,57]	0,17 [0,13;0,42] [°]	0,21 [0,11;0,46] [°]

*статистически значимо выше по сравнению с 1-ым и 2-ым этапом (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$).

[°]статистически значимо ниже по сравнению с тем же этапом до СИ.

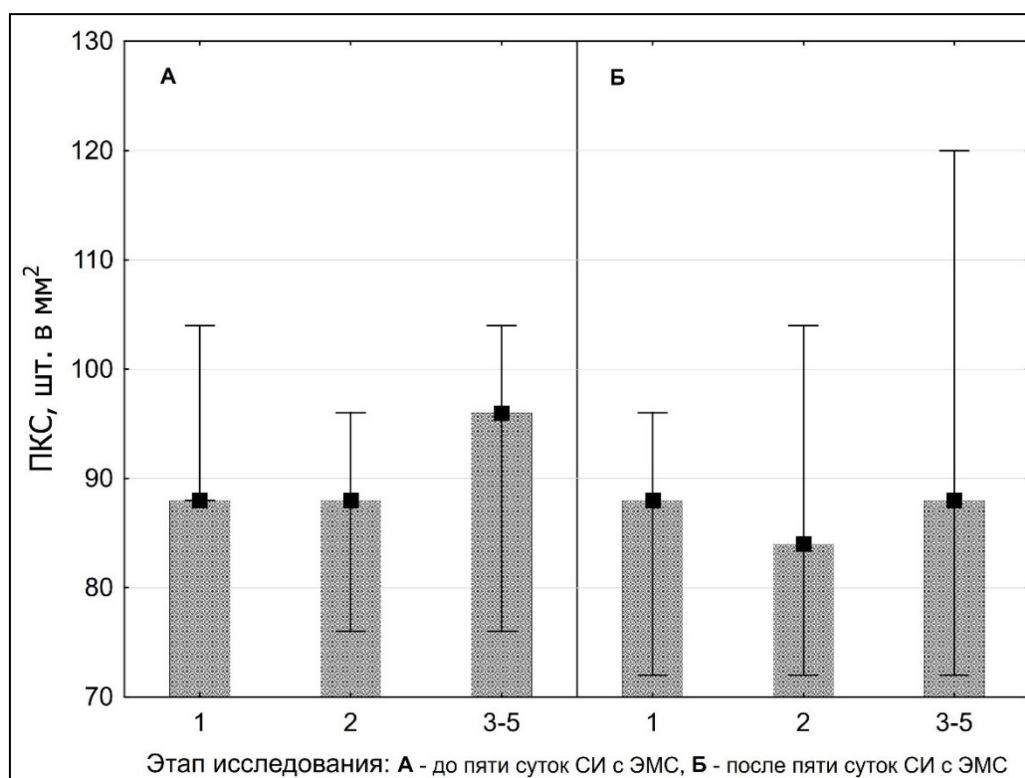


Рисунок 3.16 – Плотность капиллярной сети в одном квадратном миллиметре кожи фаланги пальца верхней конечности до и после СИ во время исследования с ПО. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]. А – до СИ; Б – после СИ. Подсчёт количества функционирующих капилляров возможно было провести только в 1, 2, и 5 фазы исследования.

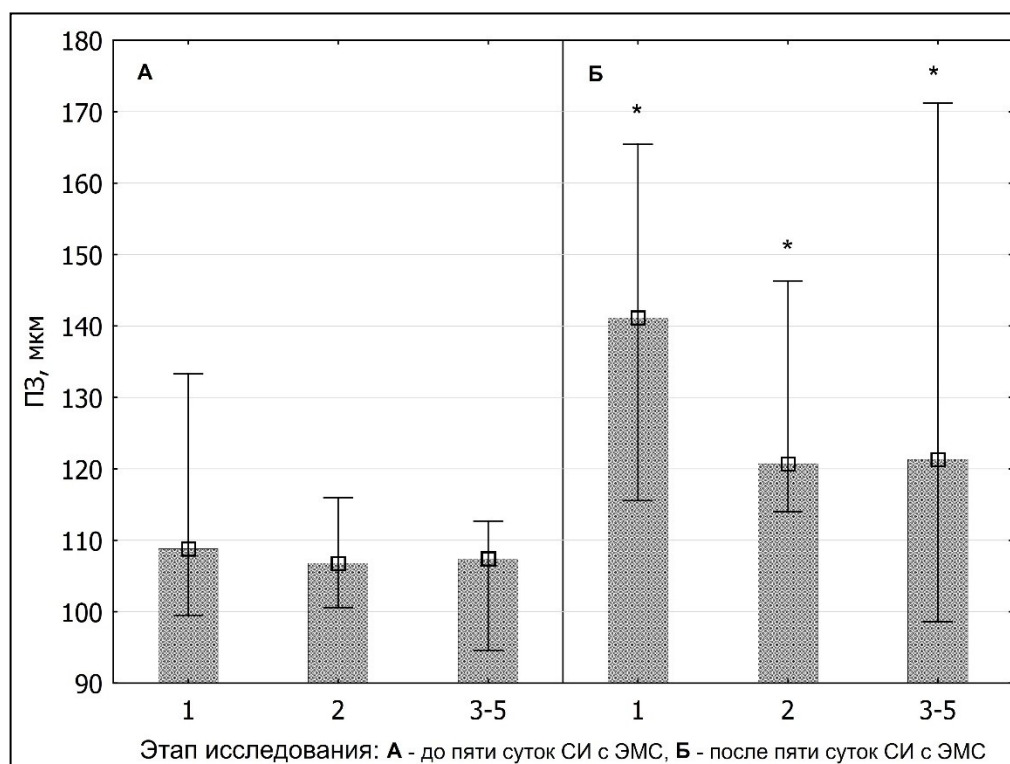


Рисунок 3.17 – Размер перикапиллярной зоны до и после СИ во время исследования с ПО. Данные представлены в виде Me [25%;75%]. А – до СИ; Б – после СИ. Измерение размера перикапиллярной зоны возможно было провести только в 1, 2, и 3-5 фазы исследования. * - статистически значимо по сравнению с аналогичной фазой до СИ (LSD, $p < 0,05$, $N=9$).

Поскольку не было возможности провести ККС в первые 2-3 минуты после перевода испытуемого из горизонтального в вертикальное положение, 3,4,5 фазы исследования были объединены в одно измерение (на графиках отмечены как 3-5 фазы). Плотность капиллярной сети менялась незначительно на протяжении всего исследования, как до СИ так и после. Размер перикапиллярной зоны во время пассивной ортопробы значительных изменений не претерпевал. Но подтвердились полученные нами ранее данные [68] об увеличении перикапиллярной зоны к 5-ым суткам СИ, что нашло своё отражение на рисунке 3.17, Б (LSD, $p < 0,05$, $N=9$). Это явление может быть следствием нарушения венозного дренажа, что, в конечном итоге, вызывает гипергидратацию интерстициального пространства. Компьютерную капилляроскопию в ходе исследований применяли только на верхних конечностях.

Все описанные изменения в состоянии периферической гемодинамики происходили на фоне перестройки центральной гемодинамики под влиянием ПО, а также после пребывания испытуемых пять суток в «сухой» иммерсии. До СИ статически значимо менялись следующие параметры: СИ, СВ, УО, УИ, СС, САД, ДАД, ЧСС (one-way ANOVA, N=9, $p < 0,05$). Статистический анализ провели по следующим фазам исследования: 1-ая, 2-ая, а также первая минута 3-ей фазы (во время перевода поворотного стола из горизонтального в вертикальное положение), затем на 4-ой фазе (со 2-5 минуты ПО), и, наконец, 5-ая фаза (с 5-ой минуты пассивной ортопробы). Все изменения отражены в таблице 3.5.

Из представленных данных видно, что до СИ изменялись, практически, все параметры, характеризующие центральную гемодинамику. После СИ статистически значимые изменения параметров СВ и СИ отсутствовали.

Таблица 3.5 – Параметры, характеризующие центральную гемодинамику во время ортопробы, проводимой до и после «сухой» иммерсии.

До «сухой» иммерсии					
Фаза исследования, Ме [Q25;Q75]					
Параметр	1	2	3 (1 мин)	4 (2-5 мин)	5 (>5 мин)
САД, мм рт.ст.	112 [115;133] <*,Δ	115 [110;120] *	124 [116;125]	124 [117;132] <*	125 [115;131] <*
ДАД, мм рт.ст.	77 [68;84] <*,°,Δ	63 [60;67] *,Δ	77 [70;84] <*	82 [79;87] <*<°	81 [78;88] <*<°
ЧСС, уд./мин	83 [80;89]<*, Δ	63 [58;67]*, Δ	81 [73;82] <*,Δ	81 [73;82] <*,Δ	85 [70;92] <*,Δ
ССС, дин/сек/см -5	1210 [1151;1362]*,Δ	1125 [1085;1254] °	1254 [1227;1388]	1347 [1273;1451]<*< °	1301 [1174;1485] <°
УИ, мл/м ²	39 [36;40]<*	45 [40;47]*	37 [34;39] <*,Δ	37 [34;40] <*,Δ	39 [32;39] <*,Δ
УО, мл	75 [68;77]* Δ	86 [75;93]<*, Δ	70 [65;80] Δ	69 [64;72]<*, Δ	72 [64;76] Δ

СВ, л/мин	5,8 [5,4;6,3]<*	5,1 [4,8;5,5]* Δ	5,3 [5,3;5,7]	5,6 [5,2;6,1]<*	5,7 [5,0;5,9]<*
СИ, л/(мин.м²)	3,0 [2,9;3,4] *	2,6 [2,6;2,9] <*, °	2,8 [2,8;2,9]	3,0 [2,8;3,1] <°	2,9 [2,8;3,1] <°
После «сухой» иммерсии					
САД, мм рт.ст.	132 [124;141] <*,<Δ	121 [114;125] *	128 [125;131]	128 [119;137] <*	130 [114;139]
ДАД, мм рт.ст.	86 [80;91] <*<Δ	68 [62;70]* <Δ	81 [79;89] <*	84 [81;89] <*	84 [77;89] <*
ЧСС, уд./мин	104 [95;115] <*,<Δ	77 [64;86]*, <Δ	100 [89;116] <*,<Δ	107 [90;112] <*,<Δ	106 [93;116] <*,<Δ
ССС, дин/сек/см -5	1477 [1369;1524]<*< Δ	1192 [1076;1254] *	1407 [1153;1458]< *	1356 [1264;1532]<*	1302 [1249;1429]< *
УИ, мл/м²	30 [26;32]<*	36 [34;41]*	31 [26;32] <*,<Δ	30 [27;33] <*,<Δ	29 [27;33] <*,<Δ
УО, мл	57 [52;61]*, < Δ	72 [64;80] <*, °, < Δ	58 [52;61]< °, < Δ	59 [51;62] < °, < Δ	56 [47;64] < ° < Δ
СВ, л/мин	6,0 [5,3;6,3]	5,5 [5,0;5,9] <Δ	5,7 [5,4;6,1]	6,0 [5,5;6,2]	5,7 [5,6;6,4]
СИ, л/(мин.м²)	3,1 [2,9;3,2]	2,9 [2,5;3,1]	3,0 [2,8;3,2]	3,0 [2,8;3,2]	3,0 [2,9;3,1]

статистически значимые изменения по сравнению с < (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$);

°статистически значимые изменения по сравнению с <° (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$).

Δ статистически значимые различия между параметрами до и после СИ <Δ (LSD, $p < 0,05$, $N = 9$).

Во время перевода из положения лёжа в положение стоя, система кровообращения испытывает гравитационную нагрузку (гравитационный стресс, или ортостресс), что обусловлено уменьшением объема циркулирующей крови в области грудной клетки и её оттока в нижние части тела [201]. Далее следует снижение центрального венозного давления и уменьшение сердечного объёма крови [197; 201]. Неблагоприятные последствия снижения УО крови

компенсируется активацией симпатической нервной системы: происходит вазоконстрикторная реакция периферических микрососудов, что подтвердилось и в нашем исследовании. Одновременно с этим, следует отметить следующие характерные изменения, вызванные ПО, в центральной и периферической гемодинамике: значения параметров центральной гемодинамики, как видно из таблицы выше, в основном, были больше после СИ, параметры микрогемоперфузии, напротив, имели более низкие значения на нижних конечностях, тогда как на верхних они, практически, не менялись, перфузия крови увеличивалась как на верхних, так и на нижних конечностях.

3.3 Изменения центральной и периферической гемодинамики в ходе 17 суточного эксперимента «Sirius – 17» с пребыванием в наземном экспериментальном комплексе

Статистическую обработку данных, полученных в ходе эксперимента, проводили с помощью нескольких непараметрических методов. Первоначально данные проанализировали с помощью МГК, затем для анализа использовали критерий Фридман ANOVA отдельно для параметров, характеризующих центральную и периферическую гемодинамику. Среди параметров центральной гемодинамики никаких выпадающих точек не выявлено (метод главных компонент), следовательно, средние значения у всех испытуемых были схожи. При этом, статистически значимо (Фридман ANOVA, $p < 0,05$, $N = 6$) изменялись УО, ЧСС и УИ. Для дальнейшего анализа использовали непараметрический критерий Вилкоксона после применения поправки Бонферрони ($p=0,01$). УО, по-прежнему, имел статистически значимые изменения по сравнению с фоном на вторые и 14-е сутки изоляции испытуемых, а также в периоде восстановления (которые отражены на рисунке 3.18).

На вторые сутки изоляции УО был самым высоким (с большим разбросом), затем УО постепенно снижался, и оказывался наименьшим через 1 сутки после окончания изоляции. Одновременно с этим, даже после внесения поправки Бонферрони, ЧСС статистически значимо не менялась ($p=0,04$), но постепенно возрастала к периоду восстановления (характер изменений прямо противоположный изменению УО). Следовательно, минутный объем кровотока (МОК) оставался относительно стабильным.

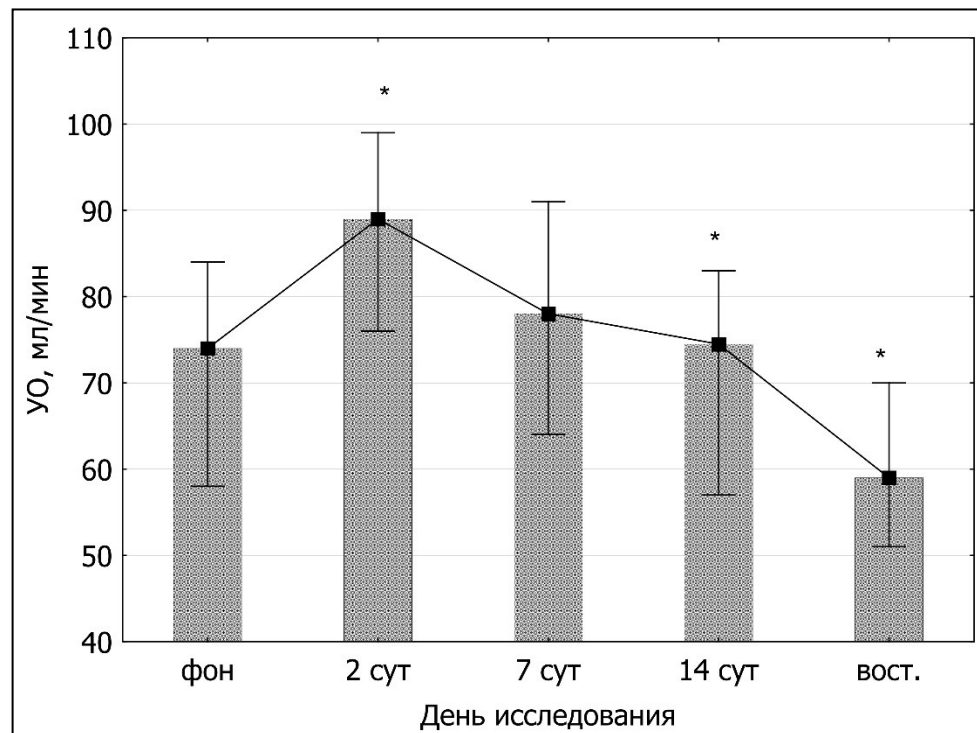


Рисунок 3.18 – Динамика изменения ударного объёма крови за время исследований до, во время и после изоляции. Данные представлены в виде Me [25%;75%]; * - статистически значимые изменения по сравнению с фоном ($p < 0,04$, Вилкоксон после внесения поправки Бонферрони); сут – сутки исследования.

Далее, по аналогичной схеме, нами были проанализированы параметры периферической гемодинамики. Благодаря МГК стало очевидным, что показатели одного испытуемого сильно отличаются от остальных, что послужило основанием для исключения его из данных последующего анализа. В итоге установлено, что статистически значимо перестраивался один параметр – количество функционирующих капилляров (Вилкоксон, $p < 0,01$, $N=5$) на вторые и 14-е сутки изоляции по сравнению с фоновым значением. Данные снимали именно на вторые, седьмые и 14е сутки по ряду причин. Во-первых, мы хотели посмотреть, насколько быстро меняются параметры периферической гемодинамики (поэтому за одну из точек исследования были приняты вторые сутки изоляции), во-вторых, нам нужно было посмотреть, как меняются параметры через значительный промежуток времени (седьмые и 14-ые сутки). Проводить анализ чаще не представлялось возможным по причине сильной загруженности испытуемых, которые во время

изоляции самостоятельно проводили ещё целый ряд различных методик. Динамика изменений представлена на рисунке 3.19.

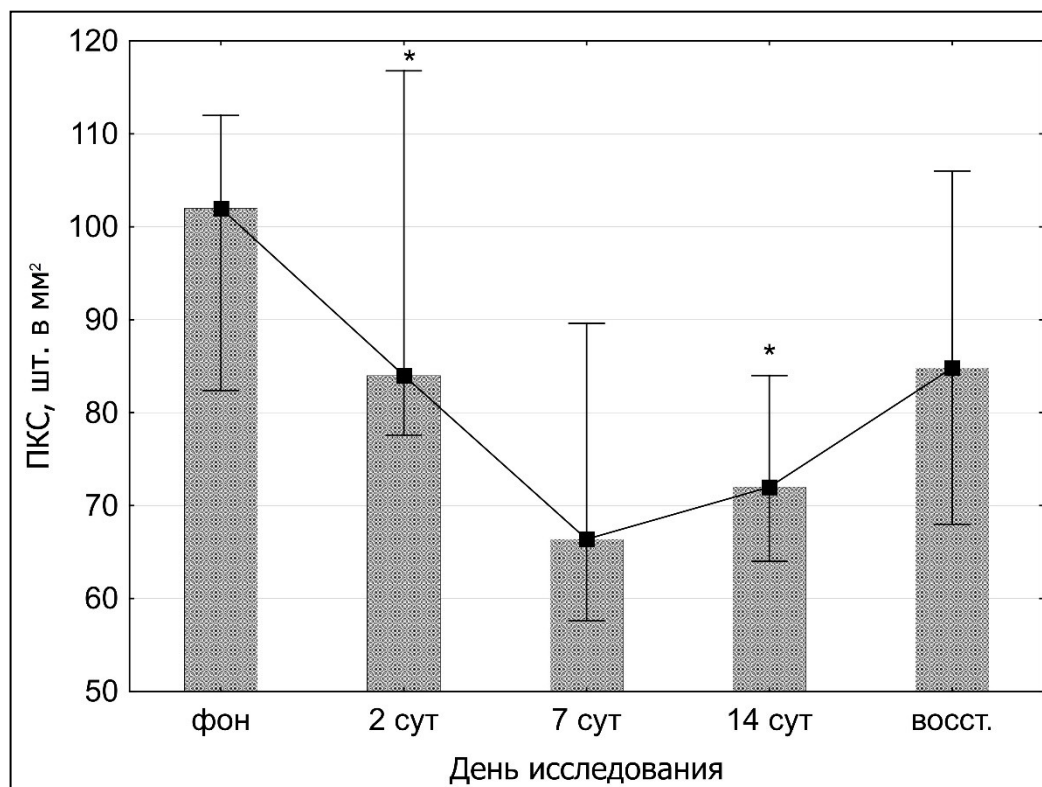


Рисунок 3.19 – Количество функционирующих капилляров во время изоляционного эксперимента. Данные представлены в виде Me [25%;75%]; * - статистически значимые изменения по сравнению с фоном ($p < 0,04$, Вилкоксона после внесения поправки Бонферрони); сут – сутки исследования.

Из представленных на рисунке 3.19 данных видно, что после окончания изоляции количество открытых капилляров (ПКС) было меньше, чем до изоляции. В показателях, полученных с помощью ЛДФ, статистически значимых сдвигов отмечено не было, но имеют место определенные тенденции. Например, перфузия крови (Рисунок 3.20) резко увеличиваясь к периоду восстановления.

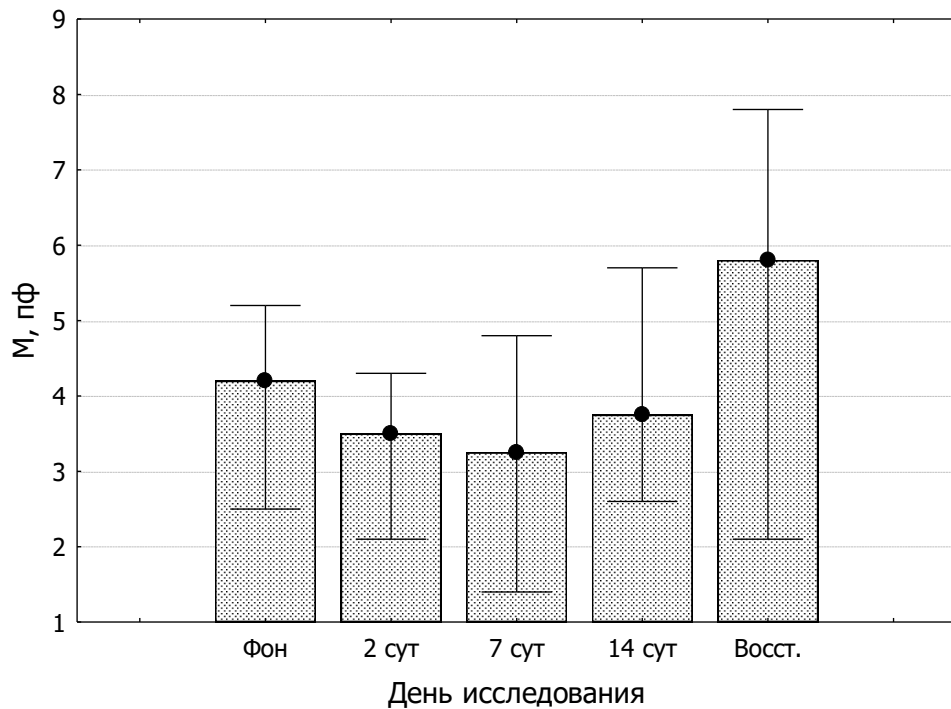


Рисунок 3.20 – Изменение перфузии крови до, во время и после изоляционного эксперимента. Данные представлены в виде Me [25%;75%] ; сут – сутки исследования.

Амплитуда, полученная из АЧХ для тонус формирующих механизмов, имела определённую тенденцию изменений (Рисунок 3.26, 2). На лепестковой диаграмме рисунка 3.26 (1), видно, что основные изменения АЧХ тонус-формирующих механизмов наблюдаются на вторые и 14-ые сутки изоляции в НЭК, что нашло отражение и в статистически значимых изменениях, характеризующих центральную и периферическую гемодинамику. На вторые сутки преобладал нейрогенный механизм формирования тонуса микрососудов.

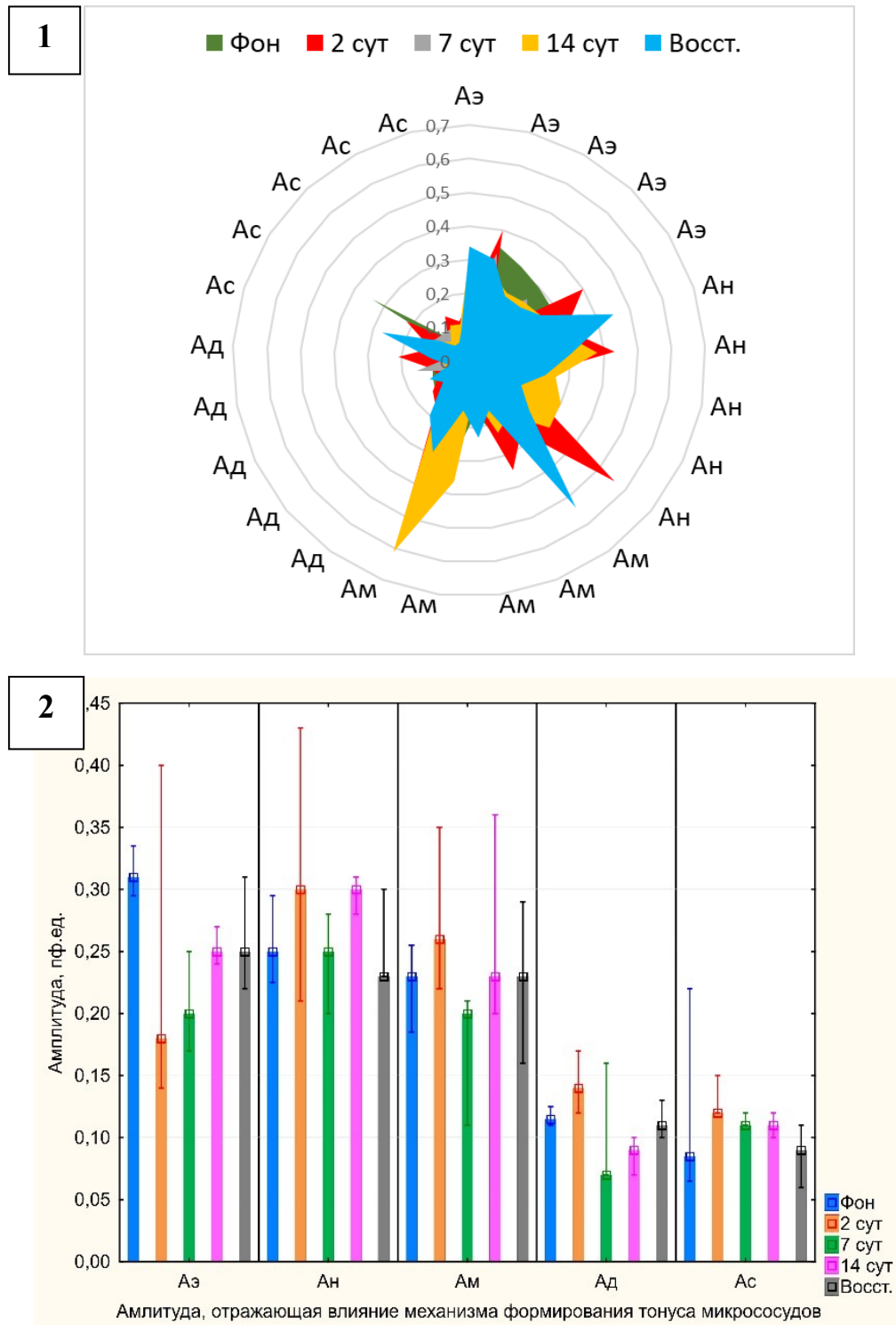


Рисунок 3.21 – Изменение амплитуд, отражающих вклад тонус формирующих механизмов в формирование тонуса микрососудов во время изоляционного эксперимента. 1 – лепестковая диаграмма изменения амплитуды, отражающей вклад тонус формирующих механизмов, в зависимости от дня исследования; 2 – амплитуда тонус-формирующих механизмов по дням исследования. Данные представлены в виде Me [25%;75%].

Одновременное увеличение амплитуды Ам (на вторые сутки изоляции испытуемых) и уменьшение количества открытых капилляров в коже дистальной фаланги пальцев верхних конечностей, может говорить о том, что ухудшался нутритивный обмен между МЦР и окружающей паренхимой.

При анализе других параметров, статистически значимых изменений выявить не удалось, мы связываем это с небольшой выборкой испытуемых.

3.4 Влияние часового дыхания чистым кислородом на состояние центральной и периферической гемодинамики

Основные результаты по данному исследованию представлены в таблице 3.6 – параметры дыхания, центральной гемодинамики и микроциркуляции испытуемых по этапам. Первый этап – фоновый (дыхание воздухом), второй – регистрация показателей в первые 5-15 минут дыхания 100% кислородом, третий этап – регистрация показателей на 45-55 минуте дыхания 100% кислородом, четвёртый этап – восстановление (дыхание воздухом). Для начального статистического анализа данных мы использовали однофакторный дисперсионный анализ (метод Краскела-Уолиса). Отдельно были проанализированы параметры, характеризующие центральную гемодинамику (Краскел-Уолис, $N=10$, $p > 0,05$), затем, параметры отражающие состояние микрогемодинамики (Краскел-Уолис, $N=10$, $p > 0,05$). Как видно, статистически значимых изменений мы не выявили. Вероятней всего, это обусловлено малой выборкой испытуемых.

Таблица 3.6 - Параметры дыхания, центральной гемодинамики и микроциркуляции испытуемых по этапам исследования в виде Me [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	Этап исследования (число испытуемых N=10)			
	1-й (Фон)	2-й (5-15 мин НБО)	3-й (45-55 мин НБО)	4-й (Восстановление)
САД, мм рт. ст.	122 [116; 135]	128 [119; 141]	124 [121; 130]	128 [126; 144]
ДАД, мм рт. ст.	75 [73; 78]	75 [65; 79]	78 [75; 80]	80 [72; 84]
ЧСС, уд./мин	75 [68; 84]	74 [70; 85]	75 [71; 82]	77 [72; 86]
СИ, мл/м ²	3 [2,9;3,3]	2,8 [2,7;3,4]	3 [2,7;3,7]	3,1 [2,8;3,6]
УО, мл	80 [76; 83]	81 [78; 88]	82 [75; 91]	80 [73; 86]
ССС, дин/с·см ²	1190 [1163; 1265]	1348 [1115; 1447]	1312 [1143; 1471]	1234 [1141; 1420]
СВ, л/мин	5,9 [5,5; 6,5]	5,5 [5,3; 6,3]	5,6 [5,2; 6,8]	5,7 [5,4; 6,8]

ЧДД, дых./мин	12 [10;14]	13 [9;15]	13 [9;13]	14 [11;15]
МОД, л/мин	10,5 [9,2; 11,4]	13,2 [12,5; 13,6]	14,6 [13,1; 16,5]	11 [10,2; 18,1]
М, пф. ед.	3,9 [2,1; 6,2]	4,2 [2,5; 7,7]	2,7 [1,6; 4,3]	2,8 [1,4; 4]
Аэ, пф. ед.	0,3 [0,3; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]	0,3 [0,2; 0,4]
Ан, пф. ед.	0,4 [0,2; 0,5]	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,2; 0,4]	0,4 [0,2; 0,5]
Ам, пф. ед.	0,3 [0,2; 0,7]	0,3 [0,1; 0,9]	0,3 [0,2; 0,8]	0,4 [0,2; 0,5]
Ад, пф. ед.	0,2 [0,1; 0,2]	0,2 [0,1; 0,3]	0,2 [0,1; 0,4]	0,2 [0,1; 0,3]
Ас, пф. ед.	0,09 [0,045; 0,13]	0,09 [0,06; 0,15]	0,08 [0,07; 0,11]	0,08 [0,05; 0,1]
ПЗ, мкм	119 [96,5; 134,5]	118,5 [96,5; 125,5]	125,5 [90,5; 137]	116 [95,5; 125,5]
ПКС, кап./мм²	66,4 [56,8; 76]	64,8 [58; 70,8]	68 [63,2; 77,6]	59,2 [57,6; 65,6]

Для дополнительного анализа мы использовали МГК, который позволяет провести визуальную оценку данных даже в очень малых выборках. С помощью МГК были получены значения дисперсии параметров для центральной и периферической гемодинамики. Полученные значения были положены в основу набора диаграмм, пример такой диаграммы представлен на рисунке 3.22, на которых мы обозначили интервал в виде $\pm 2\sigma$, который принят за физиологическую норму. Т.е. если дисперсия значений показателей находится в пределах данного интервала – то отклонений от физиологической нормы нет.



Рисунок 3.22 – Пример диаграммы, получаемой по методу главных компонент (центральная гемодинамика). Отображение значения «фактора» для каждого испытуемого (N=10) по четырём этапам исследования влияния дыхания чистым кислородом в течение одного часа.

Как видно из рисунка 3.22, у некоторых испытуемых значения сигмы, выраженные в виде столбцов, выходят за пределы физиологической нормы (2-х σ), а у некоторых они остаются в пределах границ. Испытуемых, чьи показатели не превышали данный интервал, мы включили в группу «А» (N=5), испытуемые, чьи показатели частично выходили за границы, вошли в группу «Б» (N=4). У одного из 10 испытуемых значения, полученные с помощью метода главных компонент, значительно превысили границы $\pm 2 \sigma$ и его мы анализировали отдельно, так как его физиологическая реакция отличалась от остальных испытуемых (обозначили как «В»). С помощью МГК было установлено, что выборка изначально являлась не однородной, анализировать параметры 10-ти испытуемых как единой группы не представляется возможным, поскольку в подобном случае можно упустить индивидуальные физиологические реакции на НБО.

Далее параметры центральной гемодинамики и микроциркуляторного кровотока у испытуемых групп «А» и «Б» проанализировали с помощью метода Фридман ANOVA, на каждом из 4-х этапов исследования (N=5, N=4, Фридман ANOVA, $p < 0,05$). Так как уровень значимости $p < 0,05$, согласно общепринятым стандартам в медико-биологической статистике, мы воспользовались критерием Вилкоксона с применением поправки Бонферрони (после внесения поправки,

уровень значимости $p < 0,03$) для определения этапа, на котором выявились физиологические сдвиги параметров. Т.е. в данном случае, мы считали что результаты имеют статистическую значимость только при $p < 0,03$. Установлено, что испыталители групп «А» и «Б» имели стабильное состояние центральной и периферической гемодинамики, за исключением ДАД в группе «А», которое увеличивалось к периоду восстановления на 7,7 % по сравнению с исходными значениями (Вилкоксон, $p = 0,03$). В группе «Б» отмечалось увеличение СС на 27 % и прирост ЧДД на 3 % относительно исходных значений (Вилкоксон, $p < 0,03$).

Одновременно с рассмотренными выше результатами, мы считаем необходимым отметить своеобразную реакцию на часовую НБО испыталителя группы «В», которая была наиболее выраженной. В первую очередь, параметры данного испыталителя были проанализированы с помощью метода Фридман ANOVA ($N=1$, $p < 0,05$). В качестве апостериорного теста использовали критерий наименьшей значимой разницы – LSD (с уровнем значимости $p = 0,05$). Изменялись показатели центральной гемодинамики: САД и ДАД изменялись разнонаправленно и колебались в процессе НБО (Рисунок 3.23), СИ, УО и СВ возрастали на 6, 4, 8 % к концу часового дыхания кислородом, а ССС снижалось на 4 % к периоду восстановления, по сравнению с фоном. Параметры микрогемодинамики также имели статистически значимые изменения. В начале НБО тканевая перфузия (М) увеличивалась, после чего имело место снижение (Рисунок 3.24, А). Одновременно, количество функционирующих капилляров и степень гидратации интерстициального пространства противофазно колебались относительно друг друга (Рисунок 3.24, Б; В) ($N=1$, критерий наименьшей значимой разности – LSD, $p < 0,05$). К окончанию эксперимента у испыталителя «В» отмечали статистически значимое снижение амплитуды всех тонус-формирующих механизмов относительно исходных значений, что говорит об общем увеличении тонуса микрососудов: Аэ – с 0,26 до 0,1 пф.ед.; Ан – с 0,21 до 0,1 пф.ед.; Ам – с 0,18 до 0,12 пф.ед. соответственно (критерий наименьшей значимой разности – LSD, $p < 0,05$) (Рисунок 3.25).

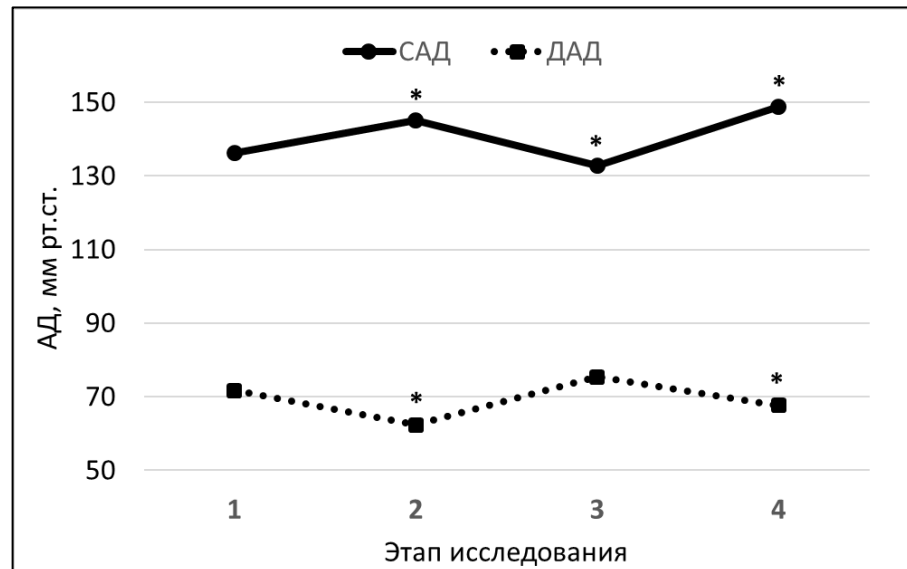


Рисунок 3.23 – Значения среднего систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления испытателя «В» в зависимости от этапа исследования. 1 этап – фон; 2 этап – начало НБО; 3 этап – конец НБО; 4 – восстановление. Статистически значимое различие параметров * - $p < 0,05$ (критерий наименьшей значимой разницы - LSD) относительно исходных значений.

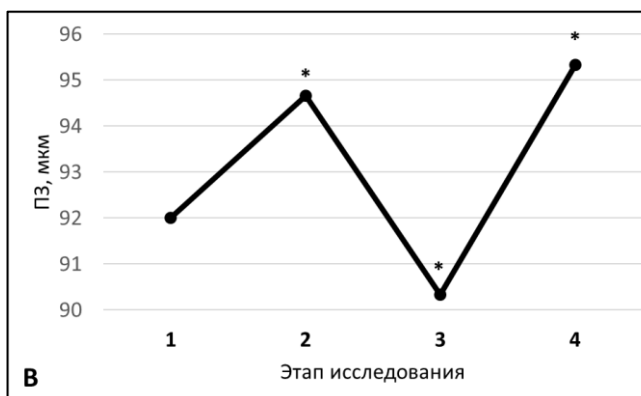
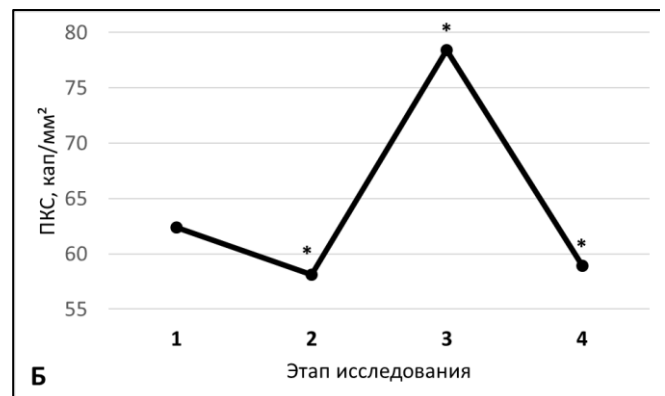
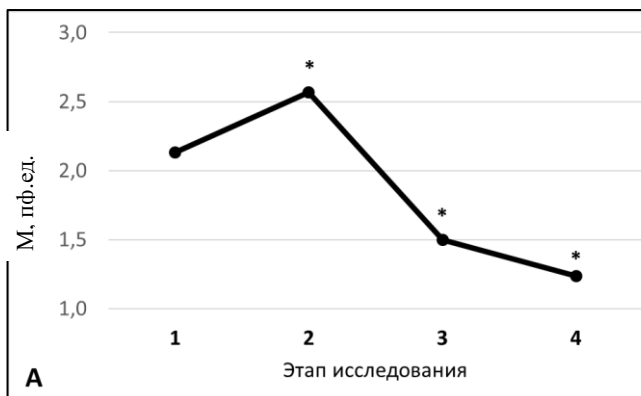


Рисунок 3.24 – Средние значения параметров микроциркуляции испытателя «В» в зависимости от этапа исследования. ЛДФ: **А** – уровень перфузии (М, пф.ед.). ККС: **Б** – плотность капиллярной сети (ПКС, кап/мм²), **В** – размер перикапиллярной зоны (ПЗ, мкм). 1 этап – фон; 2 этап – начало НБО; 3 этап – конец НБО; 4 – восстановление. Обозначение: статистически значимое изменение параметров * - $p < 0,05$ (критерий наименьшей значимой разности - LSD) относительно их исходных значений.

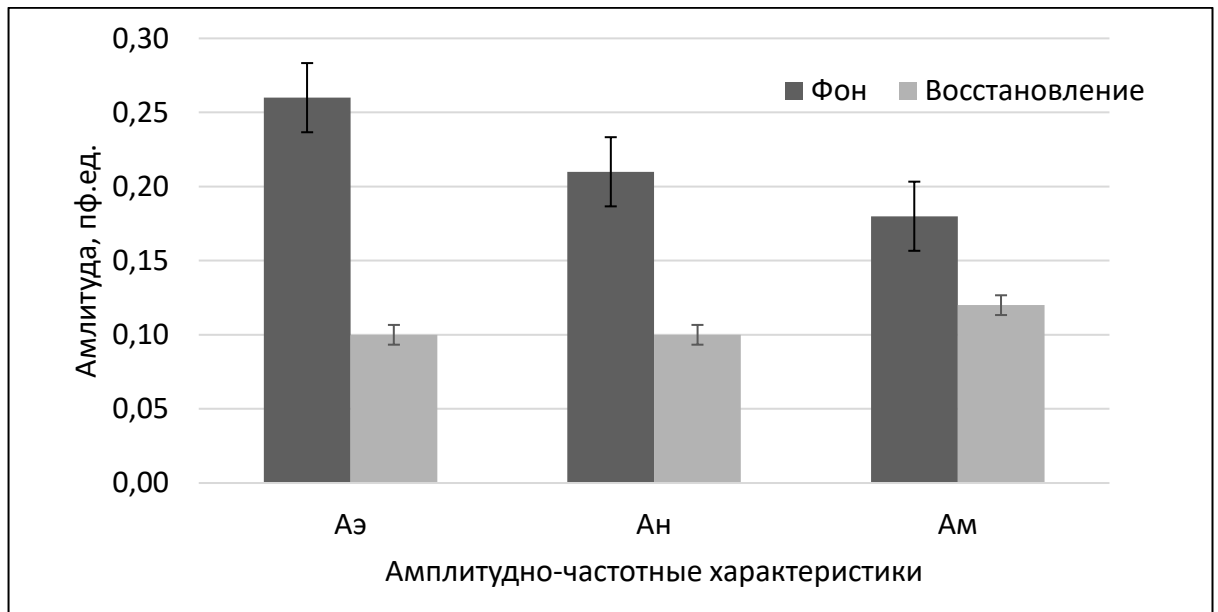


Рисунок 3.25 – Изменение амплитуды активных тонус-формирующих механизмов у испытателя «В» под действием часовой НБО. Фоновый период и период восстановления после часового дыхания чистым кислородом. Статистически значимые различия (критерий наименьшей значимой разницы – LSD, $p < 0,05$).

Для выявления возможных механизмов, с помощью которых можно было бы объяснить обнаруженные нами изменения, был рассчитан вегетативный индекс Кердо (ВИК) [150], на каждом из этапов исследования для всех групп испытуемых («А», «Б», «В»). ВИК используется для определения преобладания симпатического или парасимпатического влияния вегетативной нервной системы на регуляцию физиологических процессов в организме человека [29]. Ранее было показано что ВИК может быть полезен для оценки регуляции сердечной деятельности, при отсутствии электрокардиографии во время исследования [43]. Установлено, что у испытуемого «В» на протяжении всего эксперимента преобладал симпатический тонус регуляции нервной системы ($\text{ВИК} > 0$), а у испытуемых группы «А» и «Б» - парасимпатический ($\text{ВИК} < 0$). При этом, у испытуемых группы «А» ВИК по модулю был больше, чем у испытуемых группы «Б» (Рисунок 3.26).

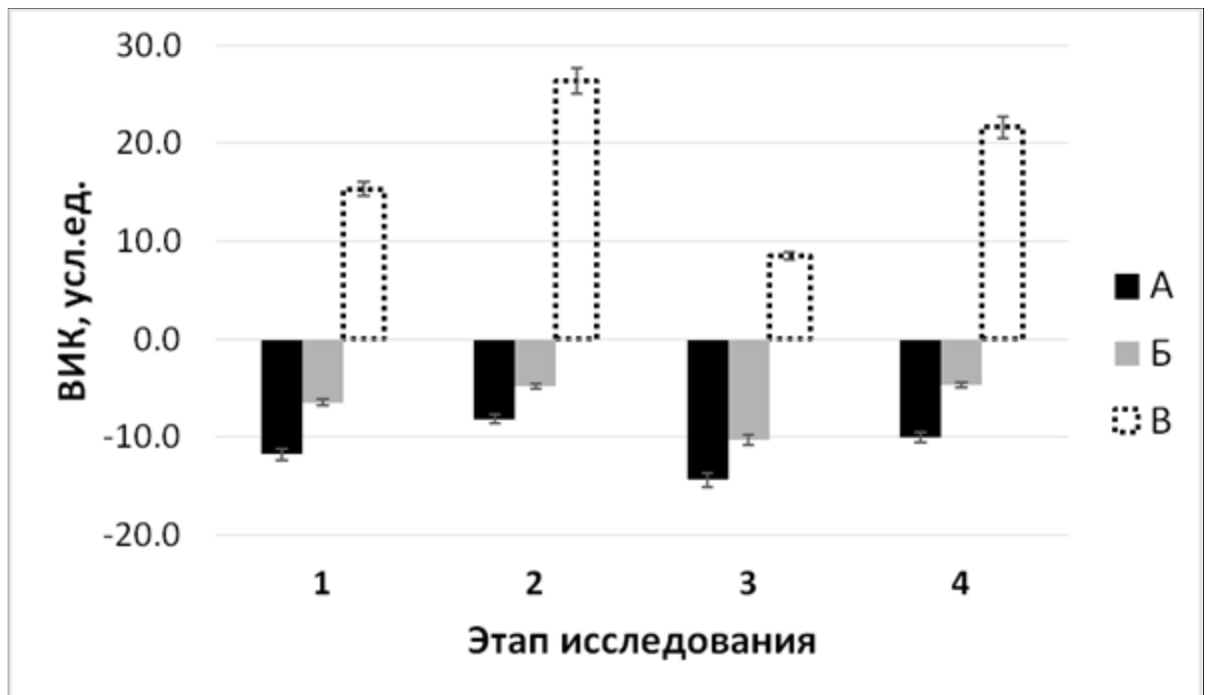


Рисунок 3.26 - Среднее значение индекса Кердо с 5 % погрешностью, на каждом из этапов исследования, в трёх группах испытуемых.

Других статистически значимых изменений мы не выявили.

3.5 Влияние электромиостимуляции нижних конечностей на периферическую гемодинамику

В литературе в основном представлены многочисленные исследования, посвящённые влиянию низкочастотной ЭМС на нервно-мышечный аппарат пациентов, но встречаются и экспериментальные работы с показателями практически здоровых людей. Количество статей, рассматривающих влияние подобного воздействия на периферическую гемодинамику относительно не много. При этом, почти не исследованы механизмы регуляции, а отражена преимущественно оценка общего уровня кровотока [61]. Что послужило основанием для исследования, посвящённого изучению состояния микроциркуляторного русла верхних и нижних конечностей до и после низкочастотной ЭМС в условиях СИ.

Подробно с экспериментальной моделью можно ознакомиться в разделе «материалы и методы», но необходимо напомнить, что исследование делилось на два этапа. 1 – исследование периферической гемодинамики испытуемых в условиях СИ непосредственно до низкочастотной ЭМС нижних конечностей. 2 – исследование периферической гемодинамики испытуемых в условиях СИ сразу после 3-х часовой низкочастотной ЭМС.

К сожалению, после обработки полученных данных, статистически значимых результатов не выявлено. Общая динамика изменения параметров представлена на рисунках 3.27, 3.28, 3.29 из которых видно, что уровень перфузии в результате 3-х часовой ЭМС, практически, не менялся. Тем не менее, если ориентироваться на представленные ниже рисунки, можно говорить об определённых тенденциях у некоторых параметров микрогемодинамики, хотя они и не имели статистической значимости ($p > 0,08$, LSD, $N=9$). На нижних конечностях можно видеть падение всех амплитуд, кроме амплитуды эндотелиального механизма формирования тонуса микрососудов. При этом, разброс параметров после ЭМС был меньше, чем до её проведения. На верхних конечностях, напротив, наблюдали общее увеличение всех амплитуд, кроме A_s

(что свидетельствует о некотором расширении микрососудов поверхностных сплетений кожи на нижних конечностях). До конца не ясно, вызвано ли это расширение микрососудов влиянием ЭМС, или это связано с пребыванием испытуемого в условиях СИ.

По результатам анализа данных, становится очевидным тот факт, что применяемая в данном исследовании частота тока в 23 Гц (эксперимент проводился лабораторией ГНЦ РФ-ИМБП РАН «гравитационной физиологии сенсомоторной системы» под руководством И.Б. Козловской), являлся недостаточным для того, чтобы вызвать существенные сдвиги в состоянии микроциркуляции нижних и верхних конечностей.

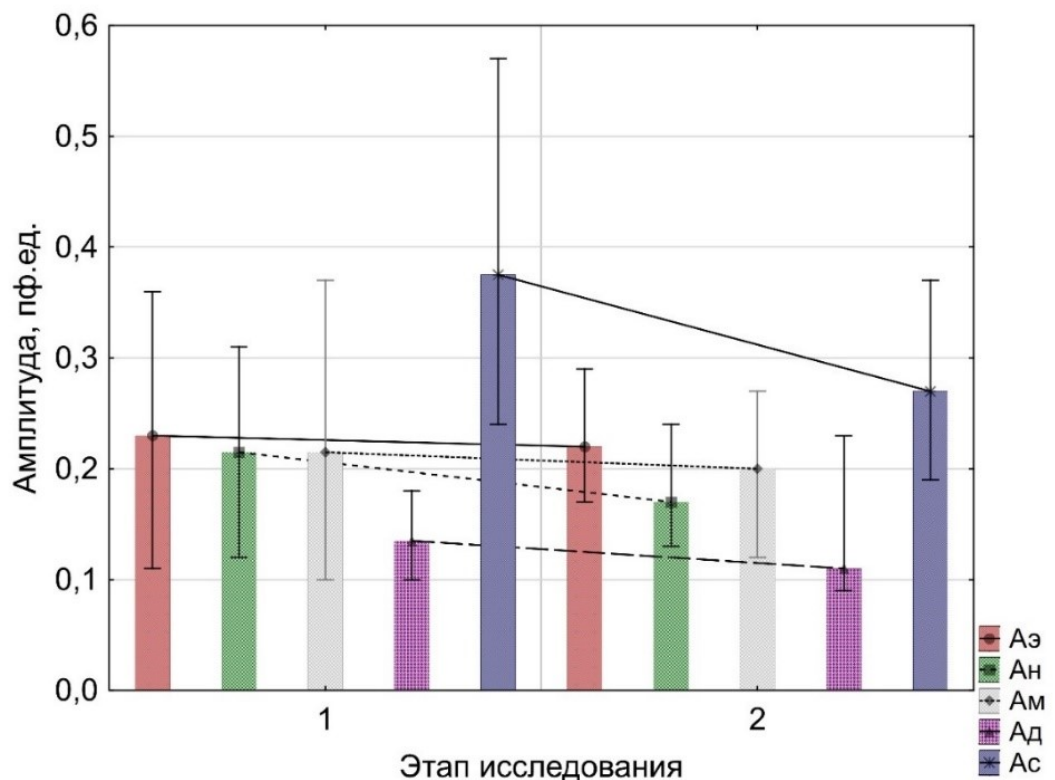


Рисунок 3.27 – Амплитуда, отражающая влияние механизмов регуляции микрокровотока, на нижних конечностях в условиях СИ до и после ЭМС нижних конечностей. Данные представлены в виде Ме [25%;75%].

Амплитуды механизмов: Аэ – эндотелиальный; Ан – нейрогенный; Ам – миогенный; Ад – дыхательный; Ас – сердечный. 1 – до ЭМС; 2 – После ЭМС.

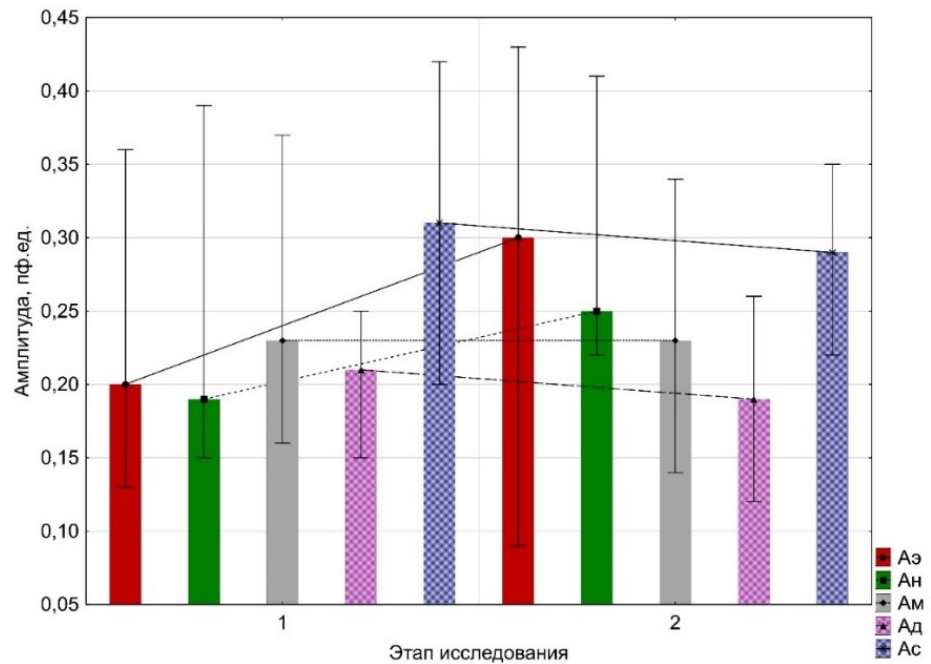


Рисунок 3.28 – Амплитудно-частотные характеристики механизмов регуляции микрокровотока на верхней конечности в условиях СИ до и после ЭМС нижних конечностей. Данные представлены в виде Ме [25%;75%].

Амплитуды механизмов: Аз – эндотелиальный; Ан – нейрогенный; Ам – миогенный; Ад – дыхательный; Ас – сердечный. 1 – до ЭМС; 2 – После ЭМС.

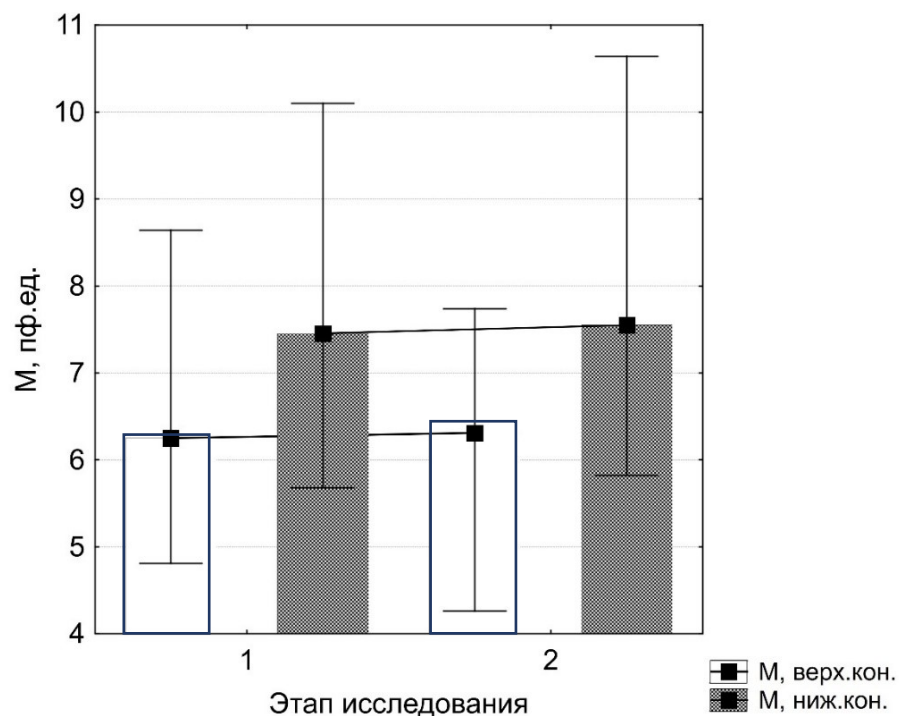


Рисунок 3.29 – Перфузия крови в микроциркуляторном русле верхней и нижней конечности в условиях СИ до и после ЭМС нижних конечностей. Данные представлены в виде Ме [25%;75%]. Сокращения: верх.кон. – верхняя конечность; ниж.кон. – нижняя конечность. 1 – до ЭМС; 2 – После ЭМС.

3.6 Центральная и периферическая гемодинамика практически здоровых людей при применении профилактического метода «андуляция»

Для оценки и интерпретации экспериментальных данных, как и в предыдущих случаях, применяли дисперсионный анализ one-way ANOVA, который позволил обнаружить отсутствие статистической значимости ($p > 0,05$) в параметрах, характеризующих центральную и периферическую гемодинамику. Параметры центральной гемодинамики не имели каких-либо тенденций к изменению. Следовательно, один сеанс андуляции не оказывает быстрого влияния (по крайней мере, при частоте 35 Гц) на центральную гемодинамику. По результатам исследования С. Yazar – Fisher и соавторов при изучении острого периода физиологического ответа на вибрацию всего тела (что схоже с андуляцией) с частотой от 30 до 50 Гц наблюдали статистически значимые изменения в организме. В частности, было показано увеличение потребления кислорода и оксигенации гемоглобина в крови как у здоровых испытуемых, так и у лиц, имеющих травмы спины. По мнению исследователей, вибрации, воздействующей на всё тело с указанной частотой, не достаточно для того, чтобы вызвать существенные сдвиги в центральной гемодинамике [84], что согласуется с полученными нами результатами.

Несколько иные результаты были получены при анализе параметров, характеризующих микрогемодинамику. Были выявлены вполне определённые направленности (Таблица 3.7 и Таблица 3.8), имели место чёткие тенденции увеличения A_m и A_c , которые регулируют тонус микрососудов. Возрастали и перфузия и плотность капиллярной сети. Увеличение A_m с одновременным увеличением плотности капиллярного русла свидетельствовало о снижении динамического сопротивления сосудов току крови и, вероятно, о росте нутритивного кровотока. Об этом же свидетельствует и динамика увеличения перфузии крови, и A_c – что косвенно указывает на приток артериальной крови в микроциркуляторное русло. На основании полученных данных, можно сделать

вывод о том, что андуляция оказывает положительное влияние на периферическое кровообращение.

Таблица 3.7 – Значение амплитуды тонус-формирующих механизмов, до и сразу после андуляции.

Период	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]				
	Аэ, пф. ед.	Ан, пф. ед.	Ам, пф. ед.	Ад, пф. ед.	Ас, пф. ед.
1	0,27 [0,2;0,34]	0,27 [0,19;0,34]	0,19 [0,12;0,29]	0,09 [0,06;0,12]	0,12 [0,08;0,16]
2	0,27 [0,19;0,38]	0,29 [0,23;0,37]	0,26 [0,18;0,34]	0,1 [0,06;0,17]	0,2 [0,1;0,2]

1 – до андуляции; 2 – после андуляции.

Таблица 3.8 – Параметры микрогемодинамики, полученные с помощью ЛДФ и ККС, до и сразу после андуляции.

Период	Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅]		
	ПМ, пф. ед.	ПЗ, мкм	ПКС., шт.
1	3,6 [2,5;5,8]	111,4 [99;133]	94 [66,4;117]
2	3,9 [2,5;6,6]	111 [102;131]	104 [62;128]

1 – до андуляции; 2 – после андуляции

В одном из исследований было рассмотрено влияние низкочастотных вибраций, с частотой 35 Гц, на заживление ран нижних конечностей у крыс. Было выявлено значительное ускорение заживления по сравнению с группой контроля, в которой вибрации не применяли. Одновременно, было показано увеличение микроциркуляции крови с помощью ЛДФ, в равной степени в контрольной и опытной группах [163]. В работе других авторов говорится о том, что регулярное применение низкочастотной вибрации повышает ДАД и пиковую скорость кровотока в стопе у людей, страдающих сахарным диабетом 2 типа [129]. Многочисленные эксперименты позволяют утверждать, что низкочастотные вибрации (равные и ниже 35 Гц) не оказывают отрицательного влияния на МЦ. Если же пытаться идти по пути увеличения частоты вибрации, то при применении частоты 125 Гц к пальцам верхних конечностей оказалось, что эксперимент имел отрицательные результаты - наблюдали констрикцию микрососудов на средних пальцах как правой, так и левой руки. Необходимо, также, отметить, что

чувствительность (т.е. выраженность реакции периферической гемодинамики) к различным уровням вибрации носит индивидуальный характер [215].

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Периферическая гемодинамика в ходе 5-ти суточной «сухой» иммерсии, проведённой с применением профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин»

Начиная с первого полёта Ю.А. Гагарина специалисты регистрировали ЧСС и ЭКГ, а далее состоянию ССС были посвящены многочисленные публикации как в отечественной [36; 46; 72; 107; 108], так и в зарубежной литературе [105; 219]. Таким образом, были сформулированы основные представления о состоянии центральной гемодинамики в условиях КП: показано негативное влияние микрогравитации на состояние ССС [72; 132]. В результате возникла необходимость более активных разработок приборов и систем, которые бы позволяли нивелировать неблагоприятные физиологические эффекты, связанные с полётом человека в космос. Одним из таких профилактических средств является костюм аксиальной нагрузки «Пингвин», разработанный совместно сотрудниками ГНЦ РФ – ИМБП РАН с предприятием НПП «Звезда» имени Академика Г. И. Северина.

В нашей работе основное внимание сосредоточено на состоянии периферической гемодинамики, в частности, на МЦ верхних конечностей, как менее изученной области транспорта крови в организме. Поэтому, целью данного раздела исследований являлась оценка микроциркуляции верхних конечностей в условиях, которые имитируют гравитационную разгрузку, с использованием профилактического костюма «Пингвин» и без него. По данным авторов, проводивших похожие исследования МЦ (с помощью метода ЛДФ) во время СИ в нижних конечностях снижается перфузия крови [130]. В нашем же исследовании было обнаружено повышение перфузии, но в верхних конечностях у той группы испытуемых (группа 1), которые не использовали костюм «Пингвин». Данное различие, вероятно, связано как с особенностями в методиках, так и со спецификой

МЦ в нижних и верхних конечностях. Авторы эксперимента [130] использовали метод ЛДФ применительно именно к нижним конечностям, которые испытывали отсутствие опорной нагрузки в течение семи дней СИ, а мы – к верхним конечностям, которые не выполняют подобной функции даже в обычных условиях. Найти литературные данные, которые бы полностью совпадали с нашим исследованием верхних конечностей, нам не удалось, что ещё раз подтверждает новизну полученных результатов. Увеличение МЦ в верхних конечностях может быть связано с перераспределением крови в краниальном направлении [217]. Статистически значимыми данные изменения в нашем эксперименте стали уже ко вторым суткам СИ. В экспериментах других авторов, где исследовались нижние конечности с помощью ЛДФ, говорится о статистически значимых изменениях к третьим суткам СИ. Мы считаем, что пяти суток в условиях СИ вполне достаточно, чтобы вызвать стойкие сдвиги в МЦ, по крайней мере, у части испытуемых. Весьма интересным оказалось измерение распределение жидких сред в теле человека с помощью биоимпедансометрии в реальных КП. Было показано, что основная концентрация жидкости в организме наблюдается в области грудной клетки [51]. В нашем исследовании верхние конечности испытуемых находились на поверхности плёнки, т.е. в положении чуть выше грудной клетки. Можно предположить, что количество крови в МЦР по показаниям ЛДФ возрастало в подгруппе «а» группы 1 («без профилактики») именно по этой причине, но тогда остаётся не ясным, почему подобного явления не наблюдалось у испытуемых той же группы, но из подгруппы «б» («без профилактики»). Тем не менее, у испытуемых группы 2 и группы 1 подгруппы «б» тоже наблюдалось статистически не значимое, но небольшое увеличение перфузии крови в верхних конечностях к четвёртым суткам СИ. Одновременно с этим, в подгруппе «а» на четвёртые сутки СИ наблюдалось постепенное снижение перфузии, возможно, таким образом проявляется механизм адаптации. Только у одних испытуемых адаптация более выражена и проходит быстрее, чем у других. Статистически значимое снижение плотности капиллярной сети у испытуемых подгруппы «б» на фоне незначительного повышения перфузии

крови, вероятно, является адаптацией к перераспределению крови в краниальном направлении в условиях гравитационной разгрузки.

Амплитудно-частотные характеристики механизмов регуляции микрокровотока статистически значимо менялись только в подгруппе «а» группы 1 («без профилактики»). Увеличение амплитуды пульсовой волны на фоне повышения ПМ косвенно свидетельствует об увеличении притока в МЦР верхних конечностей артериальной крови. Ас характеризует «пассивный» механизм модуляции кровотока, который формируется вне зоны приложения датчика ЛДФ, поскольку данный механизм связан с изменением давления крови на входе и выходе из микроциркуляторного русла. Это, в свою очередь, согласуется с тем, что в условиях микрогравитации происходит перераспределение крови в краниальном направлении. Несмотря на то, что величина Ас была ниже значений других АЧХ, отражающих активность тонусформирующих механизмов (Ан, Аэ, Ам), и не являлась показателем, который в данном случае определял тонус микрососудов, Ас статистически значимо возрастала. Это свидетельствовало о постепенном изменении регуляции МЦР под воздействием СИ. В подгруппе «а» статистически значимо возрастала амплитуда и других механизмов (Аэ и Ан) к четвёртым суткам СИ. В подгруппе «б» («без профилактики»), имели тенденцию к увеличению Аэ, Ан и Ам. В группе 2 («профилактика»), тоже возрастала амплитуда эндотелиального механизма формирования тонуса микрососудов к четвёртым суткам СИ. Таким образом, амплитуды всех «активных» и «пассивных» механизмов модуляции кровотока увеличивались во время СИ, тем самым определяя конечный тонус сосудов (чем выше значения АЧХ, тем ниже тонус микрососудов и тем больше их диаметр). При увеличении амплитуды пульсовых колебаний, через МЦР протекает больше крови, возрастал и веноулярный ритм (Ад) (подгруппа «а»), что свидетельствует о нарастании веноулярного полнокровия (веноулярный застой крови). Необходимо ещё раз отметить, что данное явление, практически, не выражено у испытуемых группы 2, которые использовали во время СИ костюм аксиальной нагрузки «Пингвин». Это явление в подгруппе «а» группы 1 можно объяснить исключением мышечно-венозной помпы из-за относительной

гиподинамией испытуемых во время СИ, что приводило к повышению посткапиллярного давления и нарушало процессы реабсорбции в тканях, увеличивая тем самым, задержку жидкости в окружающей сосудах паренхиме. В целом, данное явление выражено и в подгруппе испытуемых «б» группы 1 («без профилактики»), хотя и не так существенно

В конечном итоге становится очевидным, что система микроциркуляторного русла крови достаточно быстро реагирует на изменение окружающей среды. СИ приводит к нарушению гемодинамики, что проявляется в изменении параметров МЦ на начальном этапе. Менее выраженные изменения наблюдаются у параметров центральной гемодинамики. В группе 1 («без профилактики»), имелась тенденция ($p=0,06$) к снижению СВ и ЧСС ко 2-ым суткам СИ. В группе 2 («профилактика») так же снижались ЧСС и УО. Данное явление, вероятно связано с усиленным выведением жидкости из организма при моделировании эффектов микрогравитации [46]. Наши данные по центральной гемодинамике сходятся с результатами других исследователей [159].

Вместе с тем, для полноценного анализа регуляции микроциркуляторного русла в условиях космического полёта необходимо понять, насколько выявленные нами изменения значимы и в какой степени они влияют на выполнение работ космонавтами во время внекорабельной деятельности. Помимо этого, необходимо провести дальнейшие исследования с участием большего количества испытуемых без применения средств профилактики, для прогнозирования возможности появления аналогичных изменений у космонавтов в условиях микрогравитации. Кроме того, полученные в ходе дальнейших исследований результаты позволят конкретизировать индивидуальные показания к применению профилактического костюма «Пингвин».

Подводя предварительные итоги, необходимо отметить, что пребывание в условиях СИ сопровождается индивидуальными изменениями в регуляции микроциркуляции верхних конечностей (у некоторых людей данные изменения наступают раньше, у других – позже). При этом, при применении профилактического костюма аксиальной нагрузки «Пингвин», значительных

изменений в МЦ за пять суток СИ не происходит. Одновременно с этим, статистически значимые изменения в параметрах, характеризующих МЦР проявились у некоторых испытуемых уже ко вторым суткам СИ (группа 1, «без профилактики»). Возможно, МЦ адаптируется к новым условиям за более продолжительное время. Последствием всего этого могут стать начальные метаболические изменения на уровне микроциркуляции.

4.2 Периферическая гемодинамика во время пассивной ортопробы до и после «сухой» иммерсии

Одним из неблагоприятных последствий от влияния микрогравитации (и связанным с ней перераспределением жидких сред организма) является ортостатическая неустойчивость космонавтов после длительных КП. Кроме того, сохранение ортостатической неустойчивости является одной из важнейших проблем периода реадаптации [25]. Наше внимание к данной проблеме обусловлено физиологическими сдвигами в системе кровообращения [81]. В настоящее время можно найти большое количество исследований, которые посвящены изучению состояния центральной гемодинамики в условиях моделирования влияния микрогравитации на ССС. Мы считаем, что в первую очередь необходимо понять, что же происходит с системой кровообращения именно на микроциркуляторном уровне, что послужило основанием для проведённого нами исследования.

Из полученных результатов следует, что ортопроба оказывает существенное влияние на периферическую гемодинамику и вызывает изменения в регуляции тонуса микрососудистого русла. Исследование микроциркуляторных параметров во время проведения ПО после СИ показало снижение влияния активных механизмов на микроциркуляторное русло, что, очевидно, обусловлено пребыванием в безопорной среде и ослаблением необходимости в постоянной регуляции МЦ на нижних конечностях. Одновременно с этим, необходимо отметить, что через сутки после выхода из СИ амплитуда механизмов регуляции тонуса микрососудов не возвращается к исходным значениям, так как в это время продолжаются процессы реадаптации МЦ к новым условиям среды и обычным, для повседневной жизни, физическим нагрузкам.

К сожалению, нам не удалось установить статистически значимой связи между ККС, Ам и Ан, вероятней всего, из-за малого числа наблюдений. Но определенные тенденции всё-таки были выявлены. Изменения ПКС и Ам имели обратную зависимость при исследовании до СИ, и прямую после. В

физиологических механизмах управления микрогемоциркуляции миогенное сопротивление (миогенный тонус сосудов, который выражается амплитудой Ам) является дистальным звеном контроля микрокровотока (т.е. просвета микрососудов) перед капиллярным руслом (в котором нет мышечных волокон). Возрастание амплитуды (Ам), которая характеризует влияние миогенного механизма на формирование тонуса микрососудов в ЛДФ-грамме, свидетельствует о снижении миогенного тонуса, т.е. о снижении динамического сопротивления и об увеличении нутритивного кровотока. Именно эти процессы, по-видимому, происходят до СИ, когда тонус миогенных и нейрогенных колебаний снижался (т.к. увеличивались амплитуды). Весьма вероятно, что первой реакцией микрокровотока на ПО была вазоконстрикция, после которой необходимо было вновь обеспечить нижние конечности достаточным количеством нутриентов. По данным компьютерной капилляроскопии мы констатировали уменьшенное число функционирующих капилляров после СИ, хотя эти данные не имели статистической значимости. В ряде исследований [19; 39] было установлено, что между амплитудой, отражающей вклад миогенного механизма в регуляцию микроциркуляции и количеством капилляров имеется прямо-пропорциональная связь, однако нам не удалось получить подобных результатов, что, вероятно, связано с реактивностью микрососудистого русла и его адаптационными возможностями или другими условиями эксперимента. После СИ связь между Ам и плотностью капиллярного русла прослеживается более отчётливо. В данном случае Ам снижалась, уменьшалась и перикапиллярная зона, плотность капиллярной сети имела тенденцию к снижению числа функционирующих капилляров, т.е. происходило повышение динамического сопротивления и снижение нутритивного кровотока.

Одно из возможных объяснений указанных выше изменений заключается в том, что в период СИ происходит активный вывод жидкости из организма, сопровождающийся уменьшением объёма циркулирующей крови и изменением регуляции сердечно-сосудистой системы. Вероятно, что пребывание в условиях «сухая» иммерсия вызывает существенные изменения в регуляторных механизмах,

участвующих в адаптации сердечно-сосудистой системы при изменении положения тела в пространстве. Одной из основных проблем в этот период становится более выраженный приток крови к нижним конечностям, последствием чего может являться, например, синкопе. Возможно, что некоторое снижение ПЗ на верхних конечностях в периоде после СИ указывает на включение каких-то компенсаторных механизмов, направленных на восполнение кровоснабжения, вызванных уменьшением объема циркулирующей крови, в результате чего изменяется гидратация интерстиция. В целом, реакция ССС на ПО до и после СИ имела однонаправленную динамику (снижение МЦ нижних конечностей во время ПО, снижение Ам и остальное), сопоставимую с данными, представленными в работах других исследователей, в частности, до «сухой» иммерсии [169].

С.Г. Поповым [62] было отмечено, что низкая ортостатическая устойчивость часто ассоциируется с дефицитом вазоконстрикторного потенциала, что ведет к оттоку крови на периферию, её задержке, снижению тонуса сосудов и уменьшению церебрального кровотока. В нашем исследовании принимали участие заведомо здоровые добровольцы, которые были отобраны медицинской комиссией в том числе, с учётом ортоустойчивости. Вероятно, что их изначально более высокая устойчивость позволила сохранить регуляцию тонуса микрососудов, в результате чего мы с помощью ЛДФ регистрировали характерную кривую (Рисунок 3.12). Тем не менее, по данным ККС, была выявлена незначительная задержка жидкости в паренхиме, окружающей микрососуды ногтевого ложа, в особенности, после СИ. В этой же статье отмечено, что в ответ на тилт-тест у тренированных спортсменов снижался кровоток в нижних конечностях, что согласуется и с нашим исследованием, однако, минутный региональный кровоток в шейном отделе в ответ на ПО не только не снижался, но и, в конечном итоге, даже возрастал. На основании сравнительного анализа можно сделать вывод о том, что с ростом физической работоспособности человека развиваются и механизмы, поддерживающие периферический кровоток. В наших исследованиях, основным механизмом, регулирующим микрогемодинамику, являлся миогенный механизм регуляции тонуса микрососудов.

Таким образом, реакция здорового человека на ПО состоит из нескольких этапов регуляции микроциркуляторного русла. Основным механизмом, ответственным за спазм микрососудов при ПО, как уже говорилось, является миогенный (регулирующийся симпатической нервной системой). Периферическая гемодинамика здорового испытуемого возвращается к нормальным значениям быстрее, чем центральная, как при переходе в вертикальное, так и в горизонтальное положение тела. «Сухая» иммерсия приводит к расстройствам подобной регуляции, что выражено в значительном снижении АЧХ, полученных из ЛДФ-грамм, задержке жидкости в паренхиме (увеличение ПЗ) верхних конечностей. Несмотря на то, что во время пребывания испытуемых в иммерсионной ванне каждый день проводилась электромиостимуляция нижних конечностей, основные изменения в МЦР нижних конечностей во время ПО после СИ сохранились. Следовательно, электромиостимуляция недостаточно эффективный метод профилактики влияния невесомости на организм человека, так как антигравитационные механизмы сердечно-сосудистой системы испытуемых, которые должны обеспечивать поддержание циркуляторного гомеостаза в условиях земного притяжения, снизились. Кроме того, известно, что снижение ортостатической устойчивости у космонавтов, которые совершили короткие пяти-суточные полёты, не настолько явное, как при полётах большей продолжительности [20]. Возникает необходимость полного и всестороннего исследования состояния микрогемодинамики человека в более продолжительных модельных экспериментах на Земле, с разработкой более эффективных средств профилактики, а оценку состояния микроциркуляторного русла можно считать критерием эффективности этих методов.

4.3 Центральная и периферическая гемодинамика под влиянием 17-ти суточной изоляции (эксперимент «Сириус – 17»)

Начиная с первых шагов в освоении космоса и реальных КП, им предшествовали наземные опережающие эксперименты, и, несмотря на многочисленные исследования, данный подход сохраняет свою актуальность, благодаря новым технологиям, оценивающим влияние изменённой окружающей среды на организм. При этом, все факторы можно разбить на группы: естественные (те, что условно зависят от человека); факторы как производные технологий (человек, в роли создателя технологий); а также собственно человеческий фактор (как отражение взаимосвязи космонавта с техникой и ближайшим человеческим коллективом). В настоящее время наибольшее внимание уделяется изучению состояния человека при длительном пребывании в изолированном гермообъекте, в ограниченном коллективе, с изменением газовой среды (отличной от обычного воздуха). Актуальными остаются вопросы, связанные с состоянием ССС, обеспечивающей физическую работоспособность, с регуляцией центральной и периферической гемодинамики и зависящей от них трофики тканей в условиях гиподинамии.

Полученные нами данные свидетельствуют об общем расстройстве регуляции гемодинамики, вероятно, вызванной нарушениями нервной регуляции. Результаты, полученные в нашем эксперименте, согласуются с данными, представленными другими исследованиями. Например, ранее было показано увеличение ЧСС в покое у людей, находящихся в состоянии социальной депривации, при этом была выявлена достаточно сильная разница в показателях ЧСС у мужчин и женщин, на мужчин депривация оказывает более сильное влияние [190], однако, в наших исследованиях таких различий нет, вероятно, по причине малой выборки. В отличие от вышеупомянутого исследования на людях, в эксперименте J. Peuler с соавторами, посвященном влиянию социальной изоляции на состояние эндотелия микрососудов показано, что у изолированных полёвок

(мышь полёвка) имеется выраженная эндотелий-зависимая вазодилатация, в данном случае, преимущественно наблюдающаяся у самок [114].

По нашим данным, представленным на рисунке 3.20 видно, что вначале изоляции перфузия крови снижалась, но уже к 14-ым суткам она снова возрастала. К сожалению, остаётся неопределенность в данном случае – является ли это следствием расстройства состояния эндотелия в микрососудах. Остаётся невыясненным и механизм, лежащий в основе данных изменений. Одна из гипотез, которая является ведущей в настоящее время, связана с расстройством в нейробиологических механизмах, отвечающих за состояние микроциркуляторного русла, вследствие изменяющегося психологического состояния людей, оказавшихся в подобных условиях. Обнаруженное же нами и рядом других исследователей увеличение ЧСС, сочетающееся с расстройством микрогемодикуляции, ведёт к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, изоляция человека в условиях гермообъекта с искусственной газовой средой, сочетанная с социальной и сенсомоторной депривацией и относительной гиподинамией, приводит к изменениям ССС. Среди параметров, характеризующих центральную гемодинамику наиболее выражено это явление, проявляется в увеличении ЧСС и в снижении УО сердца. Среди параметров, отражающих состояние микрогемодинамики – это проявляется в изменении механизмов регуляции микрососудов и в колебаниях перфузии крови. Необходимо отметить, что для выявления подобной динамики оказалось достаточным всего 17 дней изоляции. Вместе с тем, обнаружить значимую корреляцию между параметрами, характеризующими центральную и периферическую гемодинамику, в подобном случае достаточно сложно из-за малого объёма выборки испытуемых, следовательно, требуется проведение дальнейших исследований с большим числом наблюдений. Тем не менее, можно сделать вывод о том, что с помощью ЛДФ и ККС представляется возможным, в целом, оценить изменения микрогемоперфузии в условиях изоляции, особенно, в сочетании с исследованием характеристик центральной гемодинамики.

4.4 Влияние часового дыхания чистым кислородом на центральную и периферическую гемодинамику

Одним из воздействий, которое имеет место в подводной, авиационной и космической медицине, является дыхание чистым кислородом (в основном, с целью десатурации организма) [128; 174], что послужило для нас основанием рассмотреть результаты, которые мы получили в ходе дыхания чистым медицинским кислородом в течение 1-го часа. Кроме того, нормо/гипербарическая оксигенация успешно применяется и для лечения различных заболеваний и травм [9; 148]. В литературе достаточно подробно освещены эффекты такого воздействия на состояние центральной гемодинамики [140]. Однако, особенности изменения МЦ, которые происходят в ответ на оксигенацию, изучены недостаточно, несмотря на публикацию целого ряда работ по исследованию влияния НБО на МЦ в различных органах и тканях [128; 136; 151; 173; 174; 209; 214]. Например, в доступной литературе мы не обнаружили исследований, связанных с действием именно часовой НБО на периферическую гемодинамику в конечностях, в частности, верхних. Время дыхания чистым кислородом в вышеупомянутых исследованиях варьировалось от 10 до 30 минут. Хотя как космонавты, так и глубоководные исследователи, для выполнения поставленных задач, используют руки и от их стабильного функционирования напрямую, подчас, зависит успех миссии, а стабильность обеспечивается, в том числе, адекватным кровоснабжением тканей. Например, в условиях космического полёта, перед внекорабельной деятельностью (ВКД) все космонавты проходят обязательную десатурацию организма в течение 30 минут чистым кислородом при давлении 73 кПа [149], что позволяет существенно снизить риск возникновения декомпрессионных расстройств. Иногда, время десатурации увеличивается до 40-60 мин (например, у женщин, из-за большего содержания жировой ткани, в которой депонируется азот), что и было положено в основу наших исследований.

Настоящие эксперименты могут иметь важное значение, так как нарушение микрокровотока, возможно, является ключевым фактором повышения

артериального давления из-за увеличения сопротивления в микрососудах. Кроме того, это может отразиться на физических возможностях космонавтов при проведении ВКД, в частности, при выполнении различных манипуляций руками.

После анализа полученных данных установлено, что испыталы на НБО реагировали по-разному и по этой реакции они были разделены на три группы: «А», «Б» и «В». В группу «В» попал только один человек. Но исключать его из анализа полностью мы не стали, так как реакция его ССС была одной из самых ярких и, по-нашему мнению, требовала отдельного анализа, который мы провели. Испыталы в группах «А» и «Б» имели относительно стабильное состояние показателей центральной гемодинамики и МЦ, за исключением ДАД в группе «А», которое к периоду восстановления увеличивалось на 7,7 % по сравнению с фоновым этапом (Вилкоксон, $p=0,04$), в группе «Б» отмечалось увеличение СрСС на 27 % и прирост ЧДД на 3 % относительно исходных значений (Вилкоксон, $p < 0,03$). Поскольку, ДАД обусловлено, в основном, сопротивлением периферических сосудов, его повышение может свидетельствовать об уменьшении просвета резистивных артериол, на это, в том числе, косвенно указывает тенденция снижения уровня средней перфузии в коже у испыталы в группе «А». У испыталы в группе «Б» отмечали постепенное увеличение СС к этапу восстановления на 26,8 % от исходных значений и наблюдали тенденцию к снижению перфузии, что можно расценить как некоторое уменьшение сопротивления периферических сосудов на фоне НБО. ЧДД на этапе восстановления у испытуемых групп «А» и «Б» была немного выше исходных значений, что, вероятно, связано с адаптацией организма к возврату дыхания обычным воздухом после часовой нагрузки 100 % кислородом.

Из литературных источников известно, что подобные сдвиги в параметрах центральной гемодинамики закономерны и обусловлены сужением микрососудов во время НБО, так как ткани и органы не нуждаются в избыточном количестве кислорода, и это согласуется с результатами других работ [173; 209]. Необходимо отметить, что некоторые исследования вообще отрицают какое-либо влияние гипероксии на состояние микроциркуляторного русла (в частности,

вазоконстрикцию) [146] и есть исследования, утверждающие, что наоборот, происходит дилатация микрососудов [212]. Из-за того, что исследования проводили на мышах, а не на людях, достаточно тяжело сравнивать наши данные и данные исследований. Однако, возможно, противоречивость результатов связана не только с видовыми различиями, но и с общим состоянием ССС отдельных испытуемых или с регуляцией тонуса их вегетативной нервной системы. По данным А. Stirban и соавторов, при терапевтическом воздействии НБО на человека, в течение 15 минут в коже верхних конечностей на глубине 2 мм отмечается тенденция к снижению перфузии ткани кровью, что, по мнению исследователей, как раз и говорит о вазоконстрикции [136]. Одновременно с этим авторы отмечают менее выраженные изменения микроциркуляции в ногах по сравнению с верхними конечностями, это ещё раз подтверждает необходимость более глубокого и детального исследования периферической гемодинамики рук, особенно, в таких профессиях как у космонавтов и подводников, сталкивающихся с выполнением задач в условиях затрудненного движения и изменённого давления и являющихся практически здоровыми людьми. Необходимо упомянуть и тот факт, что в ряде подобных исследований время воздействия НБО на испытуемых, пациентов, животных моделей, не превышало 30 минут, тогда как в нашем, это время составляло час (что ближе к условиям десатурации организма на космическом корабле).

По данным амплитудно-частотного вейвлет-анализа статистически значимой динамики АЧХ в группах «А» и «Б» выявлено не было. У испытуемого «В» АЧХ статистически значимо снижались к периоду восстановления. Следовательно, функциональная адаптация МЦР у испытуемого «В» началась только к окончанию НБО. Как упоминалось ранее, у испытуемого «В» менялись и параметры центральной гемодинамики, САД и ДАД разнонаправленно колебались в процессе НБО на каждом этапе исследования, а СИ, УО и СВ возрастали. Сердечно-сосудистая система данного испытуемого не успевала адаптироваться к дыханию чистым кислородом.

Одной из причин такой разнородности результатов, вероятно, являются разнообразные механизмы адаптации отдельного организма, влияющие на процессы вазоконстрикции и дилатации микрососудов. В настоящее время, наиболее широко в подобных процессах, рассматривают активное участие эндотелия микрососудов [214], а так же функциональное состояние симпатической нервной системы. Например, F. Yamazaki описал, что гипероксия уменьшает вазодилатацию микрососудов кожи в ответ на аппликацию к ней ацетилхолина, а в ответ на аппликации с нитропруссидом натрия, вазодилатации не наблюдается [214]. Вместе с тем, другие авторы выявили отсутствие вазоконстрикции во время НБО при симпатэктомии, что может свидетельствовать о превалирующем влиянии тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы на состояние МЦ [126]. Кроме того, по литературным данным хорошо известно, что гипербарическая оксигенация, в отличие от нормобарической оксигенации, приводит к вазоконстрикции, гипертензии, снижению сердечного выброса и брадикардии [136]. Следовательно, НБО имеет сходие с гипербарической оксигенацией, но намного менее выраженные эффекты влияния на ССС человека. Дополнительно для каждой группы испытуемых был рассчитан вегетативный индекс Кердо. Установлено, что при преобладании влияния симпатического отдела нервной системы (как у испытуемого группы «В») часовое дыхание чистым кислородом вызывало более выраженные изменения как в центральной, так и периферической гемодинамике, что согласуется с указанными выше работами. На наш взгляд, необходимо принимать во внимание состояние вегетативной нервной системы при прогнозировании реакции на часовую НБО как перед медицинскими процедурами, так и перед ВКД или глубоководными погружениями. Естественно, для дальнейшего подтверждения данного положения необходимо провести более глубокие исследования с большей выборкой (не менее 30 человек) испытуемых с учётом применения поправки Бонферрони.

4.5 Периферическая гемодинамика при применении низкочастотной электромиостимуляции нижних конечностей в первые сутки «сухой» иммерсии

Применение электромиостимуляции (ЭМС) как профилактического метода во время экспериментальных исследований с СИ, обусловлено необходимостью более детального рассмотрения низкочастотной ЭМС для выявления его влияния на МЦР. ЭМС – это методика восстановительного лечения, в основе которой лежит электрическая стимуляция мышц и нервных окончаний, осуществляемые с помощью передачи тока с заданными частотными и амплитудными характеристиками от миостимулятора к телу человека через электроды. Данный метод широко применяется для реабилитации пациентов с различным спектром заболеваний [45; 78] и входит в программу физических тренировок, осуществляемых на борту Международной космической станции [33].

Чем выше значение амплитуды механизмов, отвечающих за тонус микрососудов, тем ниже собственный тонус микрососудов, следовательно, тем больше просвет и, соответственно, наоборот. По нашим данным, в результате электромиостимуляции мышц нижней конечности несколько увеличивается собственной тонус микрососудов, наблюдается некоторое сужение сосудов и повышение скорости кровотока. Но это не влияет на общий уровень перфузии. Ранее, в исследовании [61] на лабораторных мышах было показано уменьшение объёмного микрокровотока до 81% от исходного уровня в результате сочетанного действия низкочастотной ЭМС и электрофоретического введения активных форм кислорода из крема с озонидами. Авторы другого исследования [21] показали, что при ЭМС с частотой в 30-50 Гц происходит единое тетаническое сокращение мышц нижних конечностей, с одновременным увеличением пиковой и объёмной скорости кровотока (регистрация с помощью методов УЗИ-Допплерографии), а это указывает на то, что они наблюдали сужение сосудов. По данным G. Lyons и соавторов [164], частота электрических импульсов в 35 Гц в большей степени увеличивает пиковую скорость кровотока на подколенной вене, чем аналогичное

воздействие с частотой 25 Гц. Частота в 30 Гц является пограничной для развития мощного тетанического сокращения. Именно поэтому большинство исследователей в последние десятилетия используют эту частоту. В целом, работы разных авторов свидетельствуют о том, что применение метода ЭМС на нижние конечности позволяет значительно увеличивать венозный отток. Одновременно с этим известно, что величины линейной и объёмной скорости кровотока на фоне электрической стимуляции мышц голени зависят, преимущественно, от антропоморфных особенностей конечности. Исходя из выше сказанного, можно предположить, что отсутствие статистически значимого результата в нашем случае вызвано несколькими факторами. Во-первых, в нашем исследовании частота тока составляла всего 23 Гц (что было связано с условиями эксперимента, который организовывала лаборатория ГНЦ РФ-ИМБП РАН «гравитационная физиология сенсомоторной системы») что, как уже говорилось выше, во многих случаях является недостаточным для изменения показателей гемодинамики. Во-вторых, подавляющее число исследований проводили её без оценки кровотока в микрососудах, а изучению подвергались более глубокие сосуды, в основном вены нижних конечностей, что существенно затрудняет сравнительную оценку наших исследований с другими. Вместе с тем, оценка именно поверхностных слоев микрососудов является важной, так как она отражает общие трофические (метаболические) изменения на уровне МЦ [88; 167], а так же и общее состояние периферической гемодинамики. Полученные нами данные имеют определённое сходство с результатами ряда других исследований. Это касается изменения регуляции микрососудистого русла. Однако, мы не увидели достоверно явного или статистически значимого результата падения величины перфузии крови М, но отметили перестройку в МЦР в целом, причём, как на верхних, так и на нижних конечностях. Снижение всех амплитудно-частотных характеристик механизмов регуляции тонуса микрососудов нижних конечностей, косвенно, свидетельствует о начале снижения притока артериальной крови в МЦР, с постепенным уменьшением обменного кровотока. Тогда как резкое увеличение Аэ на верхней

конечности свидетельствует об открытии артериоловеноулярных анастомозов (повышение шунтирования), а также о снижении капиллярной перфузии.

В конечном итоге, становится очевидным тот факт, что ЭМС влияет на состояние периферической гемодинамики самых малых отделов ССС, однако, частоты в 23 Гц недостаточно для того, чтобы изменения в параметрах достигли статистической значимости. Впервые проведённые исследования микроциркуляции в условиях, моделирующих эффекты невесомости, после воздействия ЭМС с помощью ЛДФ, свидетельствуют о том, что микрососуды верхних и нижних конечностей на подобное воздействие реагируют в противоположных направлениях. На нижних конечностях тонус микрососудов повышался (хотя очень незначительно), на верхних – снижался. Следовательно, можно предположить, что данной частоты недостаточно для профилактики развития ортостатической неустойчивости космонавтов, поскольку микроциркуляторное русло в подобном случае остается в состоянии пониженного тонуса. Соответственно, необходимы дальнейшие исследования для совершенствования средств профилактики во время КП. Необходимо повышение тонуса именно микроциркуляторного русла нижних конечностей и возможно, таким дополнительным методом профилактики сможет стать андуляция.

4.6 Центральная и периферическая гемодинамика при применении профилактического метода «андуляция»

Андуляция, как уже говорилось, является воздействием колебаний, передающихся волновой стохастической вибрацией на все органы и ткани организма. Данное воздействие нельзя считать абсолютно новым, оно относительно давно применяется в физиотерапевтической практике и массаже, однако, определённые аспекты методики обладают новизной.

В наших исследованиях, к сожалению, не удалось выявить статистически значимых изменений параметров центральной гемодинамики при воздействии андуляции на организм. Однако, в экспериментах, проведенных М. Manukata [170] вибрацию применяли на регулярной основе в течение 6 недель, с использованием вибрационной платформы с частотой около 35 Гц. В результате, через 6 недель наблюдали увеличение мышц ног и их силы, а среди параметров центральной гемодинамики выявили значительное снижение САД. Автор указывает на то, что в результате регулярного воздействия вибрации на организм, удалось снизить нагрузку на сердце и уменьшить жёсткость аорты. В нашем исследовании не удалось достичь подобных эффектов, поскольку мы исследовали только острый период реакции ССС на схожее воздействие, что обуславливает необходимость дальнейших исследований влияния андуляции, для профилактики развития различных отклонений у лиц, имеющих сниженную двигательную активность. Наибольший интерес, с нашей точки зрения, представляет эксперимент, в котором применялась 30-ти герцевая андуляция на крысах. Авторы использовали три временных протокола: 3 мин, 6 мин и 10 мин, в результате исследования установлена тенденция к вазодилатации артериальных и венозных сосудов кожи. Оказалось, что время воздействия в 3 мин, практически, не оказывает никакого эффекта. Расширение венозных сосудов было примерно одинаково после 6 и 10 минутного воздействия. Основной механизм, объясняющий влияние андуляции в данном случае: расширение сосудов происходит из-за активной работы эндотелия в результате «массажа» кожи, осуществляемого с помощью андуляции [124]. Не

удалось выявить статистически значимых гемодинамических изменений, однако, были установлены совершенно определенные тенденции, которые, в итоге, согласуются с результатами других авторов, а менее выраженные изменения, вероятнее всего, обусловлены тем, что наши испытуемые практически здоровые люди.

Таким образом, основываясь на публикациях других исследователей и полученных нами результатах, можно сказать, что андуляция, в частности, с частотой вибрации 30-35 Гц, положительно влияет на микроциркуляцию благодаря увеличению перфузии. Сразу после окончания применения методики, наблюдается увеличение притока артериальной крови в микроциркуляторное русло. Преобладающим механизмом при воздействии андуляции на организм является миогенный механизм регуляции тонуса микрососудов. Повышение амплитуды Ам с одновременным ростом количества капилляров свидетельствует об улучшении нутритивного кровотока. Среди параметров, характеризующих центральную гемодинамику, не наблюдается острой реакции. Исходя из литературных данных, становится очевидным, что необходимо дальнейшее изучение данной методики именно у практически здоровых добровольцев, но с большей продолжительностью по времени. При применении андуляции наблюдается положительная тенденция по улучшению МЦ, что позволяет рассматривать эту методику в качестве перспективного метода профилактики послеполётных изменений у космонавтов, а также у испытуемых после длительных наземных экспериментов, моделирующих факторы КП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе представлен анализ отечественных и зарубежных исследований с использованием методов лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии для оценки микрогемодинамики, которые, практически, не применялись ранее в авиакосмической и морской медицине. Проведённые нами экспериментальные исследования с использованием указанных методов в условиях, моделирующих воздействие факторов космического полёта (микрогравитация, длительная изоляция, дыхание чистым кислородом перед внекорабельной деятельностью) на организм и, в частности, на сердечно-сосудистую систему, подтвердили их информативность и позволили дать оценку эффективности некоторых средств профилактики (костюм аксиальной нагрузки «Пингвин», низкочастотная электромиостимуляция, андуляция), а также установить физиологические закономерности перестройки микрогемодинамики верхних и нижних конечностей при вышеуказанных воздействиях и ортопробе.

Методы лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии позволили уточнить физиологические механизмы, которые регулируют просвет микрососудов, и расширить наше понимание процессов, происходящих в сердечно-сосудистой системе при моделировании воздействия на неё различных факторов космического полёта.

Впервые оценено изменение величины перикапиллярной зоны в области кутикулы пальцев верхних конечностей под действием вышеперечисленных факторов, что позволяет судить об уровне гидратации интерстиция.

Выявлена динамика различных механизмов, которые отвечают за регуляцию тонуса и просвета микрососудов. Направленность изменений амплитудно-частотных характеристик, перикапиллярной зоны и плотности капиллярного русла при тех или иных условиях у всех испытуемых, в основном, была схожей, однако, степень выраженности изменений некоторых параметров носила индивидуальный характер.

Выводы

1. Особенностью микрогемодинамики верхних конечностей в условиях «сухой» иммерсии является вазодилатация сосудов с усилением перфузии крови и ростом перикапиллярной зоны ($p < 0,05$), что свидетельствует о задержке жидкости в тканях верхних конечностей начиная со вторых суток «сухой» иммерсии, с последующим увеличением амплитуды, характеризующей вклад различных тонус-формирующих механизмов к четвёртым суткам «сухой» иммерсии.
2. Характер и степень выраженности изменений периферической гемодинамики в условиях «сухой» иммерсии и от применения костюма аксиальной нагрузки «Пингвин» носят индивидуальную направленность и выраженность, что проявляется в неизменности микрогемоперфузии у одних испытуемых и в увеличении у других.
3. Перестройка периферической гемодинамики верхних и нижних конечностей во время пассивной ортопробы характеризуется несколькими этапами и увеличением вклада миогенного механизма регуляции тонуса микрососудов нижних конечностей в вертикальном положении ($p < 0,05$).
4. К 14-ым суткам изоляции микрогемоперфузия верхних конечностей снижается на 35 % ($p < 0,05$) от исходных значений, что, вероятней всего, обусловлено относительной гиподинамией испытуемых.
5. Реакция сердечно-сосудистой системы на часовое дыхание чистым кислородом зависит от тонуса вегетативной нервной системы: при первоначальном преобладании модулирующего влияния симпатической нервной системы, наблюдаются выраженные изменения как в центральной, так и периферической гемодинамике.
6. Низкочастотная электромиостимуляция мышц голени с частотой 23 Гц не обеспечивает достижения исходного тонуса микрососудов в условиях «сухой» иммерсии. Андуляция способствует некоторому увеличению перфузии ($0,05 < p < 0,09$), однако, она нуждается в дальнейших исследованиях с увеличением времени воздействия.

7. Методы лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии позволяют объективизировать изменения, происходящие на уровне микроциркуляторного русла конечностей, в том числе при моделировании воздействия различных факторов космического полёта на сердечно-сосудистую систему и некоторых средств профилактики, формируя целостную картину транспорта крови в организме.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы

1. Оценку эффективности применения костюма аксиальной нагрузки «Пингвин» необходимо дополнить изучением его влияния на микрогемоперфузию на большем числе испытуемых, для индивидуализации показаний к применению данного средства профилактики.
2. Исходя из полученных нами данных, можно рекомендовать дальнейшее изучение прогнозирования реакции человека на часовое дыхание чистым кислородом с учетом направленности моделирующего влияния вегетативной нервной системы.
3. Лазерная доплеровская флоуметрия позволяет достаточно быстро выявлять первоначальные изменения в микроциркуляторном русле во время моделирования воздействия микрогравитации на сердечно-сосудистую систему человека, что может быть использовано для оценки механизмов регуляции тонуса микрососудов конечностей. Одновременное использование лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии даёт возможность выявить скрытую задержку жидкости в тканях верхних конечностей.

Список сокращений и условных обозначений

Амплитуда:

Аэ – эндотелиальная;

Ан – нейрогенная;

Ам – миогенная;

Ад – дыхательная;

Ас – сердечная;

АД – артериальное давление;

АНОГ – антиортостатическая гипокинезия;

АЧС – амплитудно-частотный спектр;

АЧХ – амплитудно-частотные характеристики;

ВКД – внекорабельная деятельность;

ВИК – вегетативный индекс Кердо;

ГНЦ РФ – ИМБП РАН – государственный научный центр Российской Федерации
– институт медико-биологических проблем Российской Академии Наук;

ДАД – диастолическое артериальное давление;

ККС – компьютерная капилляроскопия;

КП – космический полёт;

КИМ – комплекс интима-медиа;

ЛДФ – лазерная Допплеровская флоуметрия;

МГК – метод главных компонент;

МЦ – микроциркуляция;

МЦР – микроциркуляторное русло;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

МКС – международная космическая станция;

МОД – минутный объём дыхания;

МОК – минутный объём кровообращения;

НБО – нормобарическая оксигенация;

НЭК – наземный экспериментальный корпус;

ОКО – объёмно-компрессионная осциллометрия;

ПО – пассивная ортопроба;
ПКС – плотность капиллярной сети;
ПЗ – перикапиллярная зона;
СИ – «сухая» иммерсия;
ССС – сердечно-сосудистая система;
Сут – сутки;
САД – систолическое артериальное давление;
СВ – сердечный выброс;
СК – скорость кровотока;
СИ – сердечный индекс;
СрСС – среднее сосудистое сопротивление;
УО – ударный объём;
УИ – ударный индекс;
ЦВД – центральное венозное давление;
ЦГМ – центральная гемодинамика;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЧДД – частота дыхательных движений;
ЭМС – электромиостимуляция;
ЭКГ – электрокардиография;
Верх.кон. – верхние конечности;
Ниж.кон. – нижние конечности;
TV – television microscopy;
SIRIUS – Scientific International Research in Unique terrestrial Station;
LSD – Least Significant Difference method (Метод группирования выборок с наименее значимой разницей);
N – количество испытуемых;
 σ – сигма;
Д0-1 – фоновый период измерения параметров;
СИ2 – вторые сутки воздействия;
СИ5 – пятые сутки воздействия;

$P+1$ – восстановительный период (после воздействия), через сутки после прекращения воздействия;

Список литературы

1. Гурфинкель Ю.И. Особенности микроциркуляции, эндотелиальной функции скорости распространения пульсовой волны у пациентов с начальными стадиями артериальной гипертензии / Ю.И. Гурфинкель, О.В. Макеева, В.А. Острожинский // Функциональная диагностика. – 2010. – № 2. – С. 18-25.
2. Гурфинкель Ю.И. Медико-биологические эффекты солнечной активности / Ю.И. Гурфинкель // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1994. – Т. 11. – С. 37-49.
3. Аракчеев А.Г. Компьютерный капилляроскоп для неинвазивных исследований параметров циркулирующей крови / А.Г. Аракчеев, Ю.И. Гурфинкель, В.Г. Певгов // Московский хирургический журнал. – 2010. – № 5. – С. 27-30.
4. Атьков О.Ю. Гипокинезия. Невесомость. Клинические и функциональные аспекты / О.Ю. Атьков, В.С. Бедненко. – Москва: Наука, 1989. – 304 с.
5. Баевский Р.М. Изменения показателей вариабельности сердечного ритма на разных этапах адаптации человека к условиям длительной невесомости / Р.М. Баевский, Ж.В. Барсукова, А.Г. Черникова // Научно-практическая конференция «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечнососудистой системы». – 2002. – С. 23-29.
6. Баевский Р.М. Оценка функционального состояния и типа регуляции системы кровообращения в условиях космического полёта по данным анализа вариабельности сердечного ритма / Р.М. Баевский, И.И. Фунтова, А.Г. Черникова // Научно-практическая конференция «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечнососудистой системы». – 2005. – С. 310-318.
7. Баклаушина Е.А. Электромиостимуляция в нейрореабилитации / Е.А. Баклаушина, И.П. Ястребцева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 49-54.
8. Баранов В.М. Моделирование соотношений биомеханики дыхания и гемодинамики в условиях нормальной гравитации и в невесомости / В.М. Баранов,

- Ж.А. Дони́на // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. – Т. 1. – С. 144-149.
9. Барер А.С. Декомпрессионная безопасность работы в скафандре вне космического корабля. Медико-биологические проблемы декомпрессии / А.С. Барер, С.Н. Филипенков // Материалы 1-го Всесоюзного совещания. – 1991. – С. 5-9.
10. Бархатов И.В. Оценка системы микроциркуляции крови методом лазерной доплеровской флоуметрии / И.В. Бархатов // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 11. – С. 21-27.
11. Богомоллов В.В. Реабилитация космонавтов после полёта / В.В. Богомоллов, Т.Д. Валисьева // Космическая биология и медицина. – 2001. – Т. 4. – С. 223-251.
12. Бурцева Н.Л. Сухая иммерсия / Н.Л. Бурцева // Воздушно-космическая сфера. – 2018. – Т. 2. – № 95. – С. 74-81.
13. Влияние 520-суточной изоляции на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы / Г.П. Степанова [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2014. – Т. 48. – № 4. – С. 23-27.
14. Влияние микрогравитации на человека / Д.Б. Чарльз [и др.] // Человек в космическом полёте, Том 3, Книга 1. – Москва: «НАУКА», 1997. – С. 109-145.
15. Влияние «сухой» иммерсии на механизмы метаборефлекторной регуляции параметров гемодинамики при мышечной работе / Я.Р. Бравый [и др.] // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т. 42. – № 5. – С. 40-45.
16. Возможности и перспективы способов и приборов для измерения уровня артериального давления / О.П. Родина [и др.] // Медицинские науки. – 2015. – Т. 10. – С. 101-153.
17. Возможности использования компьютерной капилляроскопии в космической медицине и в клинической практике / Ю.И. Гурфинкель [и др.] // Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. – 2010. – № 2. – С. 111-122.
18. Возможности использования компьютерной капилляроскопии в космической медицине и в клинической практике / Ю.И. Гурфинкель [и др.] // Методы нелинейного анализа в кардиологии и онкологии. – 2010. – № 2. – С. 111-122.

19. Возможности применения вейвлет-анализа осцилляций параметров микроциркуляторно-тканевых систем при проведении холодовой прессорной пробы на пальцах рук / И.Н. Новикова [и др.] // Клиническая медицина. – 2015. – Т. 6. – № 42. – С. 26-30.
20. Газенко О.Г. Космические полёты на кораблях «Союз» / О.Г. Газенко, Л.И. Какурина, А.Г. Кузнецова. – Москва: «НАУКА», 1976. – 415 с.
21. Гемодинамическая эффективность электрической стимуляции мышц голени / Л.А. Лаберко [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 6. – С. 12-15.
22. Глазачев О.С. Особенности реактивности сосудов микроциркуляторного русла практически здоровых людей при моделировании острой умеренной гипоксии и гипероксии / О.С. Глазачев, Е.Н. Дудник // Физиология человека. – 2013. – Т. 39. – № 4. – С. 74-81.
23. Григорьев А.И. Здоровье и космос. Концепция здоровья и проблемы нормы в космической медицине / А.И. Григорьев, Р.М. Баевский. – Москва: Слово, 2001. – 4–80 с.
24. Донина Ж.А. Взаимодействие реакции дыхания и центральной гемодинамики при постуральных воздействиях / Ж.А. Донина, Н.П. Александрова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – Т. 2. – С. 85-89.
25. Донина Ж.А. Роль гипоксического воздействия в снижении ортостатических расстройств после пребывания в условиях моделированной невесомости / Ж.А. Донина // Медицина экстремальных ситуаций. – 2016. – Т. 1. – № 55. – С. 64-73.
26. Донина Ж.Л. Влияние интервальной гипоксической тренировки на ортостатические реакции кардиореспираторной системы / Ж.Л. Донина, И.Н. Лаврова, М.А. Тихонов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145. – № 6. – С. 661-664.
27. Зелинская И.А. Проволочная миография в современных научных исследованиях: методические аспекты / И.А. Зелинская, Я.Г. Торопова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 1. – С. 83-89.

28. Иваницкий Г.Р. Биофизические основы медицинского тепловидения / Г.Р. Иваницкий, Е.П. Хижняк, А.А. Деев // Биофизика. – 2012. – Т. 57. – № 1. – С. 130-139.
29. Индекс эрготропной активности - интегральный показатель состояния надсегментарных центров вегетативной регуляции / С.А. Котельников [и др.] // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 3. – С. 66-71.
30. Инфракрасная флуоресцентная лимфография в экспериментальных и клинических условиях / Г.В. Папаян [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 84-91.
31. Козлов В.И. Современные клинико-морфологические аспекты изучения расстройств микроциркуляции крови / В.И. Козлов // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2011. – № 3. – С. 17-20.
32. Козловская И.Б. Фундаментальные и прикладные задачи иммерсионных исследований / И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т. 42. – № 5. – С. 3-7.
33. Коряк Ю.А. Влияние моделирующей микрогравитации с применением электромиостимуляционной тренировки на функцию и архитектуру мышц человека / Ю.А. Коряк // Евразийский Союз Ученых. – 2015. – Т. 8. – № 17. – С. 4-5.
34. Коряк Ю.А. Электромиостимуляционная тренировка мышц-разгибателей стопы у человека в условиях семисуточной механической разгрузки и её влияние на силу сокращения и архитектуру трёхглавой мышцы голени / Ю.А. Коряк // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – Т. 7. – № 1. – С. 101-120.
35. Котовская А.Р. Проблема искусственной гравитации: состояние и перспективы / А.Р. Котовская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т. 42. – № 6. – С. 74-83.
36. 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.

37. 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.
38. Крупаткин А.И. Исследование информационных процессов в микрососудистых сетях с помощью вейвлет-анализа колебательных структур кровотока / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров, А.И. Кутепов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009. – Т. 3. – С. 21-31.
39. Крупаткин А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно - тканевых систем / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров. – 2016. – 496 с.
40. Крупаткин А.И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). / А.И. Крупаткин, В.В. Сидоров // Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность (Руководство для врачей). – М: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – С. 12-15.
41. Кудрин К.А. Изменение гемодинамики в ранний период адаптации к моделированной невесомости и их профилактика / К.А. Кудрин. – 1983. – 62-87 с.
42. Лобачик В.И. Состояние жидкостных фаз тела в динамике 120-суточной антиортостатической гипокинезии / В.И. Лобачик, В.В. Жидков, С.В. Абросимов // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1989. – Т. 23. – № 5. – С. 57-61.
43. Максимов А.Л. Сравнительная информативность оценки типов вегетативной регуляции по индексу Кердо и вариабельности кардиоритма у юношей магаданской области / А.Л. Максимов, И.В. Аверьянова // Валеология. – 2014. – № 3. – С. 5-10.
44. Мельников А.А. Биомпедансный анализ депонирования крови во время тилт-теста у спортсменов / А.А. Мельников, С.Г. Попов, Д.В. Николаев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2013. – Т. 12. – № 4. – С. 61-69.

45. Методы реабилитации больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата / И.И. Керимова [и др.] // Курортная медицина. – 2016. – № 2. – С. 37-40.
46. Механизмы изменений гемодинамики человека в условиях микрогравитации и прогноз послеполетной ортостатической устойчивости / Г.А. Фомина [и др.] // Физиология человека. – 2008. – Т. 34. – № 3. – С. 92-97.
47. Микроциркуляция крови: клинико-морфологические аспекты изучения / В.И. Козлов [и др.] // Морфология. – 2016. – № 3. – С. 106.
48. Микроциркуляция у здоровых людей и больных артериальной гипертонией / С.Г. Абрамочив [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 2. – С. 1-7.
49. Нарушения микроциркуляции кожи у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от стадии хронической болезни почек / М.Е. Стаценко [и др.] // Нефрология. – 2015. – Т. 19. – № 5. – С. 57-63.
50. Нестеров А.И. К учению о кровеносных капиллярах и капилляроскопии как методе их изучения в нормальных и патологических условиях / А.И. Нестеров. – Томск: Б. м., 1929. – 213 с.
51. Носков В.Б. Состав тела человека при длительном пребывании в невесомости / В.Б. Носков, А.И. Ничипорук, Ю.И. Васильева Г.Ю. Смирнов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2015. – Т. 49. – № 1. – С. 19-25.
52. 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.
53. Носовский. Развитие метода многомерного шкалирования применительно к практике медико-биологических исследований / Носовский, А.М. // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2002. – Т. 36. – № 3. – С. 62-66.
54. Носовский А.М. Применение метода главных компонент для оценки однородности результатов исследований микрофлоры обследуемых в условиях «сухой» иммерсии / А.М. Носовский, З.О. Соловьёва, В.К. Ильин // Биомедицинская радиоэлектроника. – 2012. – № 2. – С. 42-47.

55. О формировании клеточной гипоксии при действии факторов длительного космического полёта / А.И. Григорьев [и др.] // Биохимия, биофизика, молекулярная биология. – 2008. – Т. 422. – № 6. – С. 823-826.
56. Оптическая неинвазивная диагностика функционального состояния микроциркуляторного русла пациентов с нарушением периферической микрогемодинамики / Е.В. Жарких [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 23-32.
57. Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с нейрорефлекторными синкопальными состояниями / О.В. Гребенюк [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – Т. 3. – С. 72-75.
58. Отчет о НИР/ Разработка системы мероприятий по обеспечению медико-биологической безопасности космических полётов (космонавтов) на этапе эксплуатации Российского сегмента МКС. – 2005.
59. Памова А.П. Микроциркуляция в коже верхних конечностей и параметры центральной гемодинамики при часовом дыхании чистым кислородом / А.П. Памова, А.В. Суворов, А.А. Федорович // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 2. – С. 12-17.
60. Парин В.В. Достижения и проблемы современной и космической кардиологии / В.В. Парин, Р.М. Баевский, О.Г. Газенко // Кардиология. – 1965. – Т. 22. – С. 3-11.
61. Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции при сочетанном применении низкочастотной электроимпульсной миостимуляции и электрофоретического введения активных форм кислорода из крема с озонидами в эксперименте / П.В. Перетягин, О.А. Гречканёва, С.П. Перетягин // Биорадикалы и Антиоксиданты. – 2017. – Т. 4. – № 2. – С. 51-56.
62. Попов С.Г. Корреляция реакций показателей центральной и периферической гемодинамики на тилт-тест с физической работоспособностью / С.Г. Попов, А.А. Мельников // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3. – № 2. – С. 80-85.

63. Постников Е.Б. Вейвлет - преобразование с вейвлетом Морле : методы расчета , основанные на решении диффузионных дифференциальных уравнений / Е.Б. Постников // Компьютерные исследования и моделирование. – 2009. – Т. 1. – № 1. – С. 5-12.
64. Проект «Марс-500» [Электронный ресурс]. – URL: http://mars500.imbr.ru/index_r.html (дата обращения: 26.10.2018).
65. Ромасюк С.И. Гемодинамический профиль артериальной гипертензии / С.И. Ромасюк, Л.В. Зуева, В.Г. Дорошев // Военно-медицинский журнал. – 2005. – Т. 326. – № 6. – С. 25-30.
66. Современные возможности неинвазивного контроля микроциркуляции и обмена веществ у человека / А.А. Федорович [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 7-18.
67. Стойдина Ю.М. Влияние 3-суточной сухой иммерсии на кровоток в голени во время теста с физической нагрузкой / Ю.М. Стойдина, О.Л. Виноградова, А.И. Головачев // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1998. – Т. 32. – № 2. – С. 24-27.
68. 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.
69. Томиловская Е.С. Эксперимент с 5-суточной иммерсией: задачи, объем, структура исследований, особенности методических подходов / Е.С. Томиловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2011. – Т. 45. – № 6. – С. 3-7.
70. Ульянов И.М. Исследование воздействия негативных факторов невесомости на организм человека / И.М. Ульянов, И.В. Хромова // Актуальные проблемы авиации и космонавтики. – 2017. – Т. 2. – С. 753-754.
71. Уськов К.В. Сравнительный анализ эффективности средств профилактики негативных влияний сниженного уровня двигательной активности на физическую работоспособность человека в эксперименте с 520-суточной изоляцией / К.В. Уськов, Е.В. Фомина // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2018. – Т. 52. – № 5. – С. 39-46.

72. Фомина Г.А. Динамика сердечно-сосудистых изменений в различные периоды длительного пребывания человека в невесомости / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская, Е.В. Темнова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2009. – Т. 43. – № 3. – С. 11-16.
73. Центр подготовки космонавтов им. Ю.А.Гагарина. Официальный Web-сайт [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.gctc.ru/main.php?id=940> (дата обращения: 25.07.2018).
74. Черняк С.И. Объёмно-компрессионная осциллометрия. Достоинства и недостатки метода. / С.И. Черняк, В.Р. Рассказова // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2015. – Т. 21. – № 2. – С. 167.
75. Шашков В.С. Проблема ортостатической неустойчивости в космической медицине и перспективы ее лекарственной профилактики / В.С. Шашков, А.Ю. Модин // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1992. – Т. 32. – № 4. – С. 13-17.
76. Шульженко Е.Б. Возможность проведения длительной водной иммерсии методом «сухого» погружения / Е.Б. Шульженко, И.Ф. Виль-Вильямс // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1976. – Т. 10. – С. 82-84.
77. Шульженко Е.Б. Имитация детренированности организма методом «сухого» погружения / Е.Б. Шульженко, И.Ф. Виль-Вильямс // Труды чтений К.Э. Циолковского. – Москва, 1975. – С. 39-47.
78. Электромиостимуляция в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений / Л.А. Лаберко [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 1. – С. 13-17.
79. Яздовский В.И. Медико-биологический контроль в космическом полёте / В.И. Яздовский, Р.М. Баевский. – Москва: Веста. АН СССР, 1962. – 10-16 с.
80. Яровенко Г.В. Термографическое обследование пациентов с патологией артерий верхних конечностей / Г.В. Яровенко, А.В. Новожилов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 4. – С. 46-50.

81. Яхонтов С.В. Типы гемодинамических реакций на ортопробу и их связь с напряженностью регулирующих систем организма / С.В. Яхонтов, А.В. Кулемзин, Е.С. Иноземцева // Вестник ТГПУ. – 1999. – Т. 2. – № 11. – С. 50-54.
82. A computer simulation of short-term adaptations of cardiovascular hemodynamics in microgravity / B. Gerber [и др.] // Computers in Biology and Medicine. – 2018. – V. 102. – № July. – P. 86-94.
83. A critical review of laser Doppler flowmetry / A.N. Obeid [и др.]. – 1990. – V. 14. – № 5. – P. 178-181.
84. Acute physiological effects of whole body vibration (WBV) on central hemodynamics, muscle oxygenation and oxygen consumption in individuals with chronic spinal cord injury / C. Yazar-Fisher [и др.] // Disability and Rehabilitation. – 2014. – V. 36. – № 2. – P. 136-145.
85. Adaptation of heart rate and blood pressure to short and long duration space missions / B. Verheyden [и др.] // Respiratory Physiology and Neurobiology. – 2009. – V. 169. – P. 13-16.
86. Adaptation of the Main Peripheral Artery and Vein to Long Term Confinement (MARS 500) / P. Arbeille [и др.] // PLoS ONE. – 2014. – V. 9. – № 1. – P. 1-6.
87. Additive Effects of Sinusoidal Lower Body Negative Pressure on Cardiovascular Responses / K. Ishibashi [и др.] // Aerospace Medicine and Human Performance. – 2017. – V. 88. – № 2. – P. 137-141.
88. Advances in nailfold capillaroscopic analysis in systemic sclerosis / B. Ruaro [и др.] // Journal of Scleroderma and Related Disorders. – 2018. – V. 3. – № 2. – P. 122-131.
89. Allen J. Microvascular imaging: Techniques and opportunities for clinical physiological measurements / J. Allen, K. Howell // Physiological Measurement. – 2014. – V. 35. – № 7. – P. 91-141.
90. Altered venous function during long-duration spaceflights / J.O. Fortrat [и др.] // Frontiers in Physiology. – 2017. – V. 8. – P. 1-6.

91. Analysis of human microcirculation in weightlessness: Study protocol and pre-study experiments / N.-Y. Bimpong-Buta [и др.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2018. – P. 1–9.
92. Artiles A.D. Effects of artificial gravity on the cardiovascular system: Computational approach / A.D. Artiles, T. Heldt, L.R. Young // *Acta Astronautica*. – 2016. – T. 126. – C. 395-410.
93. Aubert A.E. Cardiovascular function and basics of physiology in microgravity / A.E. Aubert, F. Beckers, B. Verheyden // *Acta Cardiol*. – 2005. – V. 60. – № 2. – P. 129-151.
94. Baevsky R.M. Noninvasive methods in space cardiology. / R.M. Baevsky // *Journal of cardiovascular diagnosis and procedures*. – 1997. – V. 14. – № 3. – P. 161-71.
95. Baez S. Microcirculation / S. Baez // *Annu Rev Physiol*. – 1977. – V. 39. – P. 391-415.
96. Bansal A. Portable out-of-hospital electrocardiography: A review of current technologies / A. Bansal, R. Joshi // *Journal of Arrhythmia*. – 2018. – № 34. – V. 129-138.
97. Baran U. Capillary blood flow imaging within human finger cuticle using optical microangiography / U. Baran, L. Shi, K.R. Wang // *J Biophotonics*. – 2015. – V. 8. – P. 46-51.
98. Baskova I.P. Analysis of the effects of medicinal leech on arterial function in elderly volunteers by means of photoplethysmography with Angioscan-01 / I.P. Baskova, I.B. Pavlova, A.S. Parfenov // *Human Physiology*. – 2014. – V. 40. – № 2. – P. 214-219.
99. Beard B.L. Physiological performance and capabilities / B.L. Beard, R. Simons. – Elsevier Ltd., 2017. – 139-181 p.
100. Blood flow and microgravity / L. Bureau [и др.] // *Comptes Rendus - Mecanique*. – 2017. – V. 345. – № 1. – P. 78-85.
101. Campbell M.R. Historical Review of Lower Body Negative Pressure Research in Space Medicine / M.R. Campbell, J.B. Charles // *Aerospace Medicine and Human Performance*. – 2015. – V. 86. – № 7. – P. 633-640.

102. Capillaroscopy in 2016: new perspectives in systemic sclerosis / C. Pizzorni [и др.]. – 2016. – P. 8-14.
103. Cardiovascular and autonomic responses to physiological stressors before and after six hours of water immersion / J.P. Florian [и др.] // Journal of Applied Physiology. – 2013. – V. 115. – P. 1275-1289.
104. Cardiovascular autonomic adaptation to long-term confinement during a 105-day simulated mars mission / L. Wan [и др.] // Aviation Space and Environmental Medicine. – 2011. – V. 82. – № 7. – P. 711-716.
105. Cardiovascular regulation during long-duration spaceflights to the International Space Station / R.L. Hughson [и др.] // Journal of Applied Physiology. – 2012. – V. 112. – № 5. – P. 719–727.
106. Carvil P. The human body in a microgravity environment: long term adaptations and countermeasures / P. Carvil, R. Baptisma, T. Russomano // Aviation In Focus. – 2013. – V. 4. – № 1. – P. 10-22.
107. Central and regional hemodynamics in prolonged space flights / O.G. Gazenko [и др.] // Acta Astronautica. – 1988. – V. 17. – № 2. – P. 173-179.
108. Central circulation and metabolism of the healthy man during postural exposures and arm exercise in the head-Down position / O.G. Gazenko [и др.] // Aviation Space and Environmental Medicine. – 1980. – V. 51. – № 2. – P. 113-120.
109. Cerebral blood flow velocity and cranial fluid volume decrease during +Gz acceleration. / Y. Kawai [и др.] // Journal of gravitational physiology: a journal of the International Society for Gravitational Physiology. – 1997. – V. 4. – № 3. – P. 31-4.
110. Cerebral hemodynamics in orthostatic intolerance with normal head-up tilt test / K.J. Shin [и др.] // Acta Neurologica Scandinavica. – 2015. – P. 1-8.
111. Changes in basal heart rate in spaceflights up to 438 days. / A. Gundel [и др.] // Aviation, space, and environmental medicine. – 2002. – V. 73. – № 1. – P. 17-21.
112. Characterization of the cardiovascular control during modified head-up tilt test in healthy adult humans / A. Marchi [и др.] // Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical. – 2013. – V. 179. – № 1-2. – P. 166-169.

113. Chronic effects of different frequencies of local vibration / B.P. Couto [и др.] // *Sports Medicine*. – 2012. – № 33. – P. 123-129.
114. Chronic social isolation in the prairie vole induces endothelial dysfunction: Implications for depression and cardiovascular disease / J.D. Peuler [и др.] // *Physiology and Behavior*. – 2012. – V. 106. – № 4. – P. 476-484.
115. Cochrane D.J. Vibration Exercise: The Potential Benefits / D.J. Cochrane // *International Journal of Sports Medicine*. – 2011. – V. 32. – № 2. – P. 75-99.
116. Construction of a Morlet Wavelet Power Spectrum // Shyu, Hsuen-Chyun Sun, Yuh-Sien. – 2002. – V. 13. – № 1. – P. 101-111.
117. Contribution of Social Isolation, Restraint, and Hindlimb Unloading to Changes in Hemodynamic Parameters and Motion Activity in Rats / D. Tsvirkun [и др.] // *PLoS ONE*. – 2012. – V. 7. – № 7. – P. e39923.
118. Current Data on Effects of Long-Term Missions on the International Space Station on Skin Physiological Parameters / N. Braun [и др.] // *Skin Pharmacology and Physiology*. – 2019. – V. 32. – № 1. – P. 43-51.
119. Diaz A. Cardiovascular responses to artificial gravity combined with exercise / A. Diaz, T. Heldt, L.R. Young // 2015 IEEE Aerospace Conference. – 2015. – P. 1-11.
120. Diedrich A. Plasma and Blood Volume in Space / A. Diedrich, S.Y. Paranjape, D. Robertson // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 2007. – V. 334. – № 1. – P. 80-86.
121. Dynamic cardiovascular control during one hour of thermoneutral head-out of water immersion / V. Bart [и др.] // 16 IAA Humans in Space Symposium. – Beijing, 2007. – P. 223.
122. Early hemodynamic response to the tilt test in patients with syncope / D. Kozłowski [и др.] // *Arch Med Sci*. – 2014. – V. 10. – № 6. – P. 1078-1085.
123. Effect of 7 d head down bed rest on cardiopulmonary circulation in human. / D. Wang [и др.] // *Hang tian yi xue yu yi xue gong cheng* = Space medicine & medical engineering. – 1998. – V. 11. – № 3. – P. 177-80.
124. Effects of Multidirectional Vibrations Delivered in a Horizontal Position (Andullation®) on Blood Microcirculation in Laboratory Animals: A Preliminary Study

- / F. Pastouret [и др.] // Medical science monitor basic researc. – 2016. – V. 22. – P. 115-122.
125. Effects of Sex and Gender on Adaptation to Space: Cardiovascular Alterations / S.H. Platts [и др.] // Journal of Women's Health. – 2014. – Т. 23. – № 11.
126. Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function / A.J. Thomson [и др.] // Journal of Applied Physiology. – 2006. – V. 101. – № 3. – P. 809-816.
127. Effects of supplemental oxygen on forearm vasodilation in humans / P. Crawford [и др.] // Journal of Applied Physiology. – 1997. – V. 82. – № 5. – P. 1601–1606.
128. Effects of Two Short-Term, Intermittent Hypoxic Training Protocols on the Finger Temperature Response to Local Cold Stress / M.E. Keramidas [и др.] // High Alt Med Biol. – 2015. – V. 16. – № 3. – P. 251-260.
129. Effects of whole body vibration on glycemic indices and peripheral blood flow in type II diabetic patients / M. Nuttaset [и др.] // Malays Journal of Medical Science. – 2017. – V. 24. – № 4. – P. 55-63.
130. Enforced physical inactivity increases endothelial microparticle levels in healthy volunteers / N.M. Navasolava [и др.] // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 2010. – V. 299. – № 2. – P. 248-256.
131. Evaluation of the Health Status of Six Volunteers from the Mars 500 Project Using Pulse Analysis / S.H.I. Hong-zhi [и др.] // Chinese Journal of Integrative Medicine. – 2017. – V. 23. – № 8. – P. 574-580.
132. Evans J.M. Artificial Gravity as a Countermeasure to the Cardiovascular Deconditioning of Spaceflight: Gender Perspectives / J.M. Evans, C.F. Knapp, N. Goswami // Frontiers in Physiology. – 2018. – V. 9. – P. 1-9.
133. Evolution of Russian Microgravity Countermeasures / E.N. Yarmanova [и др.] // Aerospace Medicine and Human Performance. – 2015. – V. 86. – № 12. – P. 32-37.
134. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin / A.A. Fedorovich // Microvasc Res. – 2012. – V. 84. – № 1. – P. 86-93.

135. Functional changes cardiovascular: Normobaric activity and microgravity in young healthy human subjects / N. Alessandri [и др.] // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2012. – V. 16. – № 3. – P. 310-315.
136. Functional changes in microcirculation during hyperbaric and normobaric oxygen therapy / A. Stirban [и др.] // *Undersea Hyperb Med*. – 2009. – V. 36. – № 5. – P. 381-390.
137. Garland C.J. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling / C.J. Garland, K.A. Dora. – 2016. – V. 219. – № 1. – P. 1-10.
138. Gzenko O.G. Medical problems of manned space flight / O.G. Gzenko // *Space Science Reviews*. – 1963. – V. 1. – № 3. – P. 369-398.
139. Grigoriev A.I. The human cardiovascular system during space flight / A.I. Grigoriev, A.R. Kotovskaya, G.A. Fomina // *Acta Astronautica*. – 2011. – V. 68. – № 9-10. – P. 1495-1500.
140. Hemodynamic effects of acute hyperoxia: systematic review and meta-analysis / B. Smit [и др.] // *Critical Care*. – 2018. – V. 22. – № 45. – P. 1-10.
141. Highs and lows of hyperoxia: physiological, performance, and clinical aspects / J.V. Brugniaux [и др.] // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2018. – V. 315. – № 1. – P. 1-27.
142. Hughson R.L. Heart in space: effect of the extraterrestrial environment on the cardiovascular system / R.L. Hughson, A. Helm, M. Durante // *Nature Reviews*. – 2017. – P. 1-14.
143. Human cardiovascular dose-response to supplemental oxygen / Z. Bak [и др.] // *Acta Physiologica*. – 2007. – V. 191. – № 1. – P. 15-24.
144. Human experiments of metabolism, blood alkalization and oxygen effect on control and regulation of breathing. II: room air exercise test after blood alkalization / X. Sun [и др.] // *Zhongguo ying yong sheng li xue za zhi = Zhongguo yingyong shenglixue zazhi = Chinese journal of applied physiology*. – 2015. – V. 31. – № 4. – P. 345-348.
145. Human hypoxic pulmonary vasoconstriction is unaltered by 8 h of preceding isocapnic hyperoxia / H.L. Cheng [и др.] // *Physiol Rep*. – 2017. – V. 5. – № 17. – P. 1-9.

146. Hyperoxia does not directly affect vascular tone in isolated arteries from mice / B. Smit [и др.] // PLoS ONE. – 2017. – V. 12. – № 8. – P. 1-12.
147. Influence of isolated or simultaneous application of electromyostimulation and vibration on leg blood flow / H. Menéndez [и др.] // European Journal of Applied Physiology. – 2015. – V. 115. – № 8. – P. 1747-1755.
148. Jain K.K. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation / K.K. Jain // Textbook of Hyperbaric Medicine. – Cham: Springer International Publishing, 2017. – P. 11-22.
149. Katuntsev V.P. Approaches to decompression safety support of EVA for orbital and interplanetary missions / V.P. Katuntsev // Acta Astronautica. – 2010. – V. 66. – № 1-2. – P. 96-101.
150. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage / I. Kérdö // Acta neurovegetativa. – 1966. – V. 29. – № 2. – P. 250-268.
151. Kim H.Y. Normobaric hyperoxia extends the reperfusion window in focal cerebral ischemia / H.Y. Kim, A.B. Singhal, E.H. Lo // Annals of Neurology. – 2005. – V. 57. – № 4. – P. 571-575.
152. Kotovskaya A.R. Characteristics of adaptation and maladaptation of human cardiovascular system under space flight conditions / A.R. Kotovskaya, G.A. Fomina // Human Physiology. – 2010. – V. 36. – № 2. – P. 190-197.
153. Kotovskaya A.R. The problems of artificial gravity in piloted space exploration missions / A.R. Kotovskaya // Acta Astronautica. – 2011. – V. 68. – P. 1608-1613.
154. Lal C. An Updated Review of Methods and Advancements in Microvascular Blood Flow Imaging / C. Lal, M. Leahy // Microcirculation. – 2016. – V. 23. – № 5. – P. 345-363.
155. Leach C.S. Venous Pressure in Man During Weightlessness Abstract. / C.S. Leach // Science. – 1984. – V. 225. – № 4658. – P. 218-219.
156. Lipsky B.A. Infectious problems of the foot in diabetic patients / B.A. Lipsky // Levin and O'Neal's The Diabetic Foot / ред. Pfeifer MA and Bowker. – Mosby - Elsevier, 2008. – P. 305-318.

157. Lodato R.F. Decreased O₂ consumption and cardiac output during normobaric hyperoxia in conscious dogs / R.F. Lodato // *J Appl Physiol* (1985)1. – 1989. – V. 67. – P. 1551-1559.
158. Lombard W.P. The blood pressure in the arterioles, capillaries, and small veins of the human skin / W.P. Lombard // *American journal of physiology*. – 1911. – № 29. – P. 355-362.
159. Long-term dry immersion: review and prospects / N.M. Navasolava [и др.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2011. – V. 111. – № 7. – P. 1235–1260.
160. Long-term dry immersion: review and prospects / N.M. Navasolava [и др.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2011. – V. 111. – № 7. – P. 1235-1260.
161. Lower-limb hot-water immersion acutely induces beneficial hemodynamic and cardiovascular responses in peripheral arterial disease and healthy, elderly controls / K.N. Thomas [и др.] // *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2017. – V. 312. – P. 281-291.
162. Low-frequency oscillations of the laser Doppler perfusion signal in human skin / P. Kvandal [и др.] // *Microvascular Research*. – 2006. – V. 72. – № 3. – P. 120-127.
163. Low-Magnitude High-Frequency Vibration Accelerated the Foot Wound Healing of streptozotocin-induced Diabetic Rats by Enhancing Glucose Transporter 4 and Blood Microcirculation / C.O.L. Yu [и др.] // *Scientific Reports*. – 2017. – V. 7. – № 1. – P. 1-12.
164. Lyons G.M. The Effect of electrical Stimulation of the Calf Muscle and Compression Stocking on Venous Blood Flow Velocity / G.M. Lyons, G.E. Leane, P.A. Grace // *Eur J Vasc Endovasc Surg*. – 2002. – № 23. – P. 564-566.
165. Massage Therapy Improves In Vitro Fertilization Outcome in Patients Undergoing Blastocyst Transfer in a Cryo-Cycle / J. Okhowat [и др.] // *Alternative Therapies in Health and Medicine*. – 2015. – T. 21. – № 2. – C. 16-22.
166. Metaanalysen zur Messgenauigkeit nichtinvasiver hämodynamischer Überwachungstechnologien bei Erwachsenen / G. Pestel [и др.] // *Der Anaesthesist*. – 2018. – V. 2018. – P. 1-17.

167. Methods for the morphological and functional evaluation of microvascular damage in systemic sclerosis / B. Ruaro [и др.] // *Korean J Intern Med.* – 2015. – V. 30. – № 1. – P. 1-5.
168. Morgan E.E. Simulating Long Duration Deep Space Missions / E.E. Morgan // *AIAA SPACE.* – Long Beach, 2016. – P. 1-17.
169. Multi-system deconditioning in 3-day dry immersion without daily raise / S. de Abreu [и др.] // *Frontiers in Physiology.* – 2017. – V. 8. – P. 1-16.
170. Munakata M. Dynamic whole-body vibration training: a unique upstream treatment from the muscle to the arterial system and central hemodynamics / M. Munakata // *Nature Publishing Group.* – 2017. – V. 40. – № 5. – P. 436-438.
171. Nesbitt W.H. Syncope / W.H. Nesbitt, J.A. De Lemos. – Mosby, 2010. – 80-81 с.
172. Niu X. Multidimensional pulse diagnostic message collecting and processing system for dynamic identification of radial artery motion / X. Niu, X.Z. Yang // *J Beijing Univ Chin Med (Chin).* – 2005. – V. 28. – P. 43-46.
173. Normobaric hyperoxia alters the microcirculation in healthy volunteers / D. Orbegozo Cortés [и др.] // *Microvascular Research.* – 2015. – V. 98. – P. 23-28.
174. Normobaric hyperoxia improves cerebral blood flow and oxygenation, and inhibits peri-infarct depolarizations in experimental focal ischaemia / H.K. Shin [и др.] // *Brain.* – 2007. – V. 130. – № 6. – P. 1631-1642.
175. O₂ pressures between 0.12 and 2.5 atm abs, circulatory function, and N₂ elimination / D. Anderson [и др.] // *Undersea Biomedical Research.* – 1991. – V. 18. – № 4. – P. 279-292.
176. On-orbit prospective echocardiography on international space station crew / D.R. Hamilton [и др.] // *Echocardiography.* – 2011. – V. 28. – № 5. – P. 491-501.
177. Orthostatic tolerance and the status of central and peripheral hemodynamics during 7-day «dry» immersion in persons with neurocirculatory asthenia of the hypertensive type / A.G. Evdokimova [и др.] // *Kosmicheskaya Biologiya I Aviakosmicheskaya Meditsina.* – 1989. – V. 23. – № 5. – P. 62-65.

178. Parin V.V. Soviet experiments aimed at investigating the influence of space flight factors on the physiology of animals and man / V.V. Parin, O.G. Gazenko // *Life sciences and space research*. – 1963. – V. 1. – P. 113-127.
179. Pereira D.G. Overview of Friedmans Test and Post-hoc Analysis / D.G. Pereira, A. Afonso, F.M. Medeiros // *Communications in Statistics: Simulation and Computation*. – 2015. – V. 44. – № 10. – P. 2636-2653.
180. Physiological and comfort assessment of the gravity loading countermeasure skinsuit during exercise / A. Diaz Artiles [и др.] // *IEEE Aerospace Conference Proceedings*. – 2016. – P. 1-10.
181. *Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy*. – Elsevier, 2008. – 607 p.
182. Pulse Oximeter Concept for Vascular Occlusion Test / F.M. Suhaimi [и др.] // *International Journal of Biomedical and Biological Engineering*. – 2013. – V. 7. – № 11. – P. 682-686.
183. Recent advances in bedside microcirculation assessment in critically ill patients / P.F. Do Amaral Tafner [и др.] // *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. – 2017. – V. 29. – № 2. – P. 238-247.
184. Regional blood flow in microgravity: adaptation and deconditioning / P. Arbeille [и др.] // *Medicine & Science in Sport & Exercise*. – 1996. – V. 28. – № 10. – P. 14-25.
185. Region-specific vascular remodeling and its prevention by artificial gravity in weightless environment / S.J. Moultsby [и др.] // *European Journal of Applied Physiology*. – 2015. – V. 113. – № 3. – P. 2873-2895.
186. Scaling rules for diffusive drug delivery in tumor and normal tissues / J.W. Baish [и др.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2011. – V. 108. – № 5. – P. 1799-1803.
187. Severity of asymptomatic carotid stenosis and risk of ipsilateral hemispheric ischaemic events: results from the ACSRS study. / A.N. Nicolaides [и др.] // *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*. – 2005. – V. 30. – № 3. – P. 275-84.

188. Sharkey R.A. Acute effects of hypoxaemia, hyperoxaemia and hypercapnia on renal blood flow in normal and renal transplant subjects / R.A. Sharkey, E.M. Mulloy, S.J. O'Neill // *Eur Respir J.* – 1998. – V. 12. – P. 653-657.
189. Smits G.J. Evaluation of laser-Doppler flowmetry as a measure of tissue blood flow / G.J. Smits, R.J. Roman, J.H. Lombard // *J Appl Physiol* (1985). – 1986. – V. 61. – № 2. – P. 666-672.
190. Social disadvantage and social isolation are associated with a higher resting heart rate: evidence from the irish longitudinal study on ageing / C. McCrory [и др.] // *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* – 2016. – V. 71. – № 3. – P. 463–473.
191. Social Disadvantage and Social Isolation Are Associated With a Higher Resting Heart Rate: Evidence From The Irish Longitudinal Study on Ageing / C. McCrory [и др.] // *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences.* – 2016. – V. 71. – № 3. – P. 463-473.
192. Spectral analysis of laser Doppler flowmetry signals / A. Humeau-Heurtier [и др.] // *2012 IEEE 2nd Portuguese Meeting in Bioengineering (ENBENG 2012).* – Coimbra, 2012. – P. 17-23.
193. Spectral analysis of the laser Doppler perfusion signal in human skin before and after exercise / H.D. Kvernmo [и др.] // *Microvascular Research.* – 1998. – V. 56. – № 3. – P. 173-182.
194. Speiser Z. Supersensitivity to isoprenaline induced in parts by prolonged isolation / Z. Speiser, M. Weinstock // *Br. J. Pharmac.* (1974). – 1974. – V. 52. – P. 605-608.
195. Stern M.D. In vivo evaluation of microcirculation by coherent light scattering / M.D. Stern // *Nature.* – 1975. – V. 254. – № 5495. – P. 56-58.
196. Stewart L.H. Emergency medicine in space / L.H. Stewart, D. Trunkey, G.S. Rebagliati // *Journal of Emergency Medicine.* – 2007. – V. 32. – № 1. – P. 45-54.
197. Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation / J.J. Van Lieshout [и др.] // *Journal of Applied Physiology.* – 2003. – V. 94. – № 3. – P. 833-848.
198. Systematic review of studies of the effect of hyperoxia on coronary blood flow / H. Farquhar [и др.] // *American Heart Journal.* – 2009. – V. 158. – № 3. – P. 371-377.

199. Tanaka K. Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures / K. Tanaka, N. Nishimura, Y. Kawai // *Journal of Physiological Sciences*. – 2017. – V. 67. – № 2. – P. 271-281.
200. The cerebrovascular response to lower-body negative pressure vs. head-up tilt / A.-S.G.T. Bronzwaer [и др.] // *Journal of Applied Physiology*. – 2017. – V. 122. – № 4. – P. 877-883.
201. The effect of changes in cardiac output on middle cerebral artery mean blood velocity at rest and during exercise. / S. Ogoh [и др.] // *The Journal of physiology*. – 2005. – V. 569. – P. 697-704.
202. The Gravity-Loading countermeasure Skinsuit (GLCS) and its effect upon aerobic exercise performance / J. Attias [и др.] // *Acta Astronautica*. – 2017. – № 132. – P. 111-116.
203. The Human Microcirculation - Regulation of flow and Beyond / J.J. Warren [и др.] // *Circulation research*. – 2016. – V. 118. – № 1. – P. 157-172.
204. The kidney in space / V. Liakopoulos [и др.] // *International Urology and Nephrology*. – 2012. – V. 44. – № 6. – P. 1893-1901.
205. The response of peripheral microcirculation to gravity-induced changes / Z. Ovadia-Blechman [и др.] // *Clinical Biomechanics*. – 2018. – V. 57. – P. 19-25.
206. The use of laser Doppler flowmetry to evaluate oral soft tissue blood flow in humans: A review / A.A. Kouadio [и др.] // *Archives of Oral Biology*. – 2018. – V. 86. – № November 2016. – P. 58-71.
207. Tilt testing and what you should know about it - Experience with 835 consecutive patients with syncope of unknown origin / C. Gemein [и др.] // *International Journal of Cardiology*. – 2018. – V. 258. – P. 90-96.
208. Tooke J.E. Clinical investigation of the microcirculation / J.E. Tooke, L.H. Smaje // *Clinical investigation of the microcirculation held at London, England, September, 1985*. – Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1987. – P. 224.
209. Ulker P. The effect of acute and short term normobaric hyperoxia on hemorheologic parameters / P. Ulker // *Biorheology*. – 2016. – V. 53. – № 3-4. – P. 171-177.

210. Whole body vibration in sport: a critical review / C. Costantino [и др.] // *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. – 2014. – V. 54. – № 6. – P. 757-764.
211. Why socially deprived populations have a faster resting heart rate: Impact of behaviour, life course anthropometry, and biology – the RECORD Cohort Study / B. Chaix [и др.] // *Social Science & Medicine*. – 2011. – V. 73. – № 10. – P. 1543–1550.
212. Wong P.S. Hyperoxic gassing with Tiron enhances bradykinin-induced endothelium-dependent and EDH-type relaxation through generation of hydrogen peroxide / P.S. Wong, R.E. Roberts, M.D. Randall // *Pharmacological Research*. – 2015. – V. 91. – P. 29-35.
213. X1: A robotic exoskeleton for in-space countermeasures and dynamometry / R. Rea [и др.] // *AIAA SPACE 2013 Conference and Exposition*. – 2013. – P. 1-8.
214. Yamazaki F. Hyperoxia attenuates endothelial-mediated vasodilation in the human skin / F. Yamazaki // *J Physiol Sci*. – 2007. – V. 57. – № 1. – P. 81-84.
215. Ye Y. Reductions in finger blood flow induced by 125-Hz vibration: effect of location of contact with vibration / Y. Ye, M.J. Griffin // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. – 2016. – V. 89. – № 3. – P. 425-433.
216. Yeh Y. Localized fluid flow measurements with an HeNe laser spectrometer / Y. Yeh, H.Z. Cummins // *Applied Physics Letters*. – 1964. – V. 4. – № 10. – P. 176-178.
217. Zhang L.-F. Region-specific vascular remodeling and its prevention by artificial gravity in weightless environment / L.-F. Zhang // *European Journal of Applied Physiology*. – 2013. – V. 113. – № 12. – P. 2873-2895.
218. Zhang Q.J. Psychological issues in manned space flight / Q.J. Zhang, Y.Q. Bai // *Space Med Med Eng (Chin)*. – 1999. – V. 12. – P. 144-148.
219. Zhu H. Effects of real and simulated weightlessness on the cardiac and peripheral vascular functions of humans: a review / H. Zhu, H. Wang, Z. Liu // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. – 2015. – V. 28. – № 5. – P. 793–802.