

На правах рукописи

Пашкова Дарья Валерьевна

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

3.3.7 – Авиационная, космическая и морская медицина

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Москва 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН)

Научный
руководитель:

кандидат медицинских наук,
Попова Юлия Александровна

Официальные
оппоненты:

Михайлов Павел Валентинович, доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», и.о. заведующего кафедрой спортивных дисциплин

Танканаг Арина Владимировна, кандидат биологических наук, Институт биофизики клетки РАН – обособленного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук», ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов регуляции биосистем

Ведущая
организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук по адресу: 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук, <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Pashkova2026/Pashkova-dis.pdf>.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

С момента осуществления первых пилотируемых космических полётов научное сообщество уделяет пристальное внимание исследованию реакции организма на факторы, связанные с ним. В частности, на условия невесомости. В этом аспекте сердечно-сосудистая система (ССС) является ключевым объектом исследования. На современном этапе сформировано достаточно ясное комплексное представление о механизмах центральной гемодинамики (Газенко и др., 1990; Носков, 2011; Gerber et al., 2018) и функционального состояния крупных периферических сосудов (Котовская и др., 2010; Fortrat et al., 2017) во время пребывания космонавтов на орбитальной станции. В первую очередь происходит перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении вследствие снятия гидростатического давления крови. При этом интенсификация гемодинамических процессов, характеризующаяся усилением притока крови и увеличением объёма кровенаполнения сосудистых регионов верхней части тела, не приводит к ожидаемому улучшению кровотока. Наблюдаемая клиническая картина демонстрирует иную динамику. Перераспределение крови и увеличение кровенаполнения обуславливают формирование венозного стаза (Limper et al., 2021), сопровождающегося нарушением тонкой координации механизмов микроциркуляции. В результате значительная часть кровотока реализуется посредством артериовенозных шунтов. При этом объём крови, поступающей в капиллярное русло, существенно снижается. Уменьшение объёма капиллярного кровотока дестабилизирует процессы оксигенации тканей, что выражается в ухудшении локального снабжения тканей кислородом. В условиях невесомости регистрируется феномен умеренной отёчности поверхностных тканей головы, свидетельствующий о комплексной модификации гемодинамических процессов, включающих нарушение микроциркуляции в сосудистом русле и интенсификацию трансудации жидкости из капилляров в интерстициальное пространство. Данные изменения преимущественно локализуются в поверхностных структурах дермы, а также в слизистых оболочках краниофациальной области и верхней половины туловища.

Однако, на современном этапе изучения влияния факторов космического полёта остаётся недостаточно изученным механизм развития адаптационных реакций ССС в условиях микрогравитации. Данное обстоятельство обуславливает необходимость разработки новых профилактических мероприятий для космонавтов (Котовская и др., 2013).

Сохраняет актуальность проблема снижения ортостатической устойчивости космонавтов при воздействии невесомости, являющаяся следствием детренированности ССС. Данный феномен наблюдается после завершения космических полётов и характеризуется неспособностью организма поддерживать артериальное давление при вертикализации (Григорьев, 2008; Котовская и др. 2016; Convertino, 2005). В контексте подготовки к лунным миссиям, включающим высадку на поверхность Луны и осуществление работ на ней, снижение ортостатической устойчивости может оказывать критическое влияние на состояние космонавта, препятствуя выполнению поставленных задач.

В контексте планируемых межпланетных экспедиций особую значимость приобретает также поиск эффективных методов профилактики таких негативных эффектов невесомости как снятие гидростатического давления крови, перераспределение жидкостных сред организма в краниальном направлении и разгрузка гравирецепторов. Перспективным направлением в данной области выступает применение центрифуги короткого радиуса (ЦКР) (Орлов и Колотева, 2017).

Кроме того, остаётся открытым вопрос об этиологии и механизмах изменений в системе кровообращения в космическом полете и, в частности, являются ли эти изменения маркерами развития сосудистых заболеваний или представляют собой адаптационные реакции организма (Garrett-Bakelman et al., 2019; Hughson, 2016).

Таким образом, перспектива осуществления длительных космических миссий, в том числе полётов к другим небесным телам, требует углублённого изучения механизмов регуляции и адаптации различных систем организма.

В связи с этим, значимость приобретает исследование микроциркуляторного русла (МЦР) как важнейшего компонента ССС. Поскольку МЦР, включающее кровеносные сосуды диаметром менее 100–150 мкм, представляет собой важнейший компонент системы кровообращения, является терминальным звеном ССС и одним из первых реагирует на изменения внешней среды (Pizzorni et al., 2016), его исследование открывает широкие возможности для комплексной оценки функционального состояния организма.

Развитие современных методов исследования МЦР, в частности метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), предоставляет возможность детального мультizonального изучения этого звена ССС (Бархатов, 2014). Помимо этого, метод ЛДФ обеспечивает комплексную оценку изменений МЦР и регуляторных механизмов формирования микроциркуляторного тонуса в динамике (Вчерашний и др., 2014).

В условиях невесомости исследование микроциркуляции кожи также позволяет получить ценные данные о функционировании терморегуляторных механизмов, поскольку адекватная реакция кожного кровотока на температурные изменения является ключевым компонентом нормальной терморегуляции организма (Rowell, 1983; Charkoudian, 2003).

Степень разработанности темы исследования

Концепция о системе кровообращения как индикаторе адаптационных реакций существует давно (Парин и др., 1967). Тем не менее, количество исследований в области космической медицины, посвящённых изучению ССС на микроуровне, на данный момент немногочисленно (Lloret et al., 2019; Vimpong-Buta et al., 2020; Дунаев и др., 2024).

Кожные покровы, являясь интегральным индикатором гомеостаза организма, отражают изменения метаболизма внутренних органов, особенно в аспекте гемодинамических показателей и выступают наиболее доступным объектом неинвазивного исследования МЦР, позволяя проводить широкий спектр функциональных тестов (Silva et al., 2017).

В клинической практике установлено, что микроциркуляторные изменения сосудистой системы являются маркерами многих нарушений, приводящих к патологиям со сто-

роны ССС (Gutterman et al., 2016). Отклонения в структурно-функциональном состоянии микроциркуляторного русла могут отражать развитие сахарного диабета II типа, системного склероза, синдрома Рейно (Garland and Dora, 2016; Стаценко и др., 2015; Ruaro et al., 2015; Jonasson et al., 2017; Жарких и др., 2024).

Было показано, что в условиях невесомости на уровне микрогемодинамики наблюдались признаки нарушения функции эндотелия (Lloret et al., 2019), а также снижение базальной кожной перфузии, особенно выраженное в первые сутки полета, сопровождаемое повышением сосудистого тонуса (Дунаев и др., 2024). В наземных экспериментах отмечали снижение эндотелий-зависимой вазодилатации в условиях «сухой» иммерсии (СИ) (Navasiolava and Custaud, 2011), а также снижении величины вазодилатации в области нижних конечностей в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) (Wilson et al., 2003.). Таким образом, получение новых научных данных о реакции МЦР на моделируемые факторы космического полета, в перспективе позволит выявить критерии развития заболеваний ССС на микроуровне, что несомненно является важным для дальних космических полетов.

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

Задачи:

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

Научная новизна исследования

На основе уникальных, впервые полученных с использованием метода ЛДФ данных по микроциркуляции крови в кожных покровах у здоровых женщин в условиях СИ выявлены, ранее не описанные в доступной литературе, половые различия в динамике кожной перфузии по анатомическим регионам в условиях СИ. В частности, у женщин, в отличие от мужчин в аналогичных условиях, было зафиксировано статистически значимое увели-

чение базальной перфузии в коже нижних конечностей. При этом у всех обследуемых обоего пола воздействие СИ вызывало изменения миогенной регуляции тонуса микрососудов в коже ног и лба, что проявлялось в снижении базального тонуса гладкомышечных клеток артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Анализ эмпирических данных, впервые полученных в модельных экспериментах у здоровых испытуемых в условиях АНОГ при одномоментной регистрации показателей кожного кровотока в регионах: голова, верхние и нижние конечности позволил установить эффект снижения базальной перфузии как в коже нижних конечностей, так и в коже лба, с признаками увеличения базального тонуса гладкомышечных клеток микрососудов исследуемых регионов.

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

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

Полученные данные вносят вклад в современное представление о реакциях МЦР кожи на условия моделирования эффектов невесомости (перераспределение жидких сред в краниальном направлении, опорная разгрузка), а также на воздействие перегрузок на ЦКР. Выявленный феномен снижения тонуса микрососудов, признаков венозного застоя и эндотелиальной дисфункции может послужить основой для выявления нарушений со стороны ССС при длительных космических полетах, в том числе, межпланетных. Полученные данные в перспективе могут быть применены в разработке критериев ранней диагностики нарушений ССС, создании системы мониторинга состояния космонавтов, формировании базы данных для прогнозирования реакций организма на условия невесомости.

Практическое применение результатов исследования возможно в области космического здравоохранения для оценки ортостатической устойчивости, мониторинга состояния ССС в длительных космических полетах для выявления ранних маркеров патологических изменений. В системе медицинского контроля для разработки критериев оценки адаптации к невесомости, создания методов профилактики нарушений, оптимизация системы медицинской поддержки. Таким образом, результаты исследования можно рассматривать как научную основу для разработки элементов новых подходов к медицинскому обеспечению космических полетов и повышению безопасности космонавтов при выполнении межпланетных миссий.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях «сухой» иммерсии выявлены половые различия на условия экспериментального воздействия, выраженные в большей реактивности микрогемодинамики в коже у обследуемых женщин.

2. Условия как «сухой» иммерсии, так и антиортостатической гипокинезии сопровождаются однонаправленными реакциями микроциркуляторного русла кожи на вазоконстрикторные и вазодилаторные функциональные пробы, что косвенно указывает на изменение эндотелиальной функции.

3. Гравитационное воздействие по оси «голова-ноги», как в случае перегрузок до 2 G, так и при пассивном ортостатическом тесте вызывает однонаправленные реакции кожного микрокровотока в регионах кожи лба и нижних конечностей.

Степень достоверности результатов и апробация проведенных исследований

Выводы по результатам диссертационной работы основаны на статистически значимых результатах, полученных при использовании адекватных методов оценки функционального состояния МЦР при моделировании ряда факторов космического полета. Статистическая значимость результатов экспериментов обусловлена достаточным количеством наблюдений и использованием современных аналитических методов исследования. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов анализа данных.

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

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

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

Структура и объем диссертации

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Объем исследований

Все эксперименты проводили на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Россия, Москва). Программы всех исследований были одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН / физиологической секцией Российского комитета по биоэтике при Комиссии РФ по делам ЮНЕСКО и соответствовали принципам биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Все обследуемые, по состоянию здоровья, были допущены врачебно-экспертной комиссией к участию в экспериментальных исследованиях и предоставили добровольное информированное согласие на свое участие. Оценку состояния МЦР при различных воздействиях проводили в рамках комплексных экспериментов: в условиях СИ – на базе лаборатории О-061 «Гравитационной физиологии сенсомоторной системы» (руководитель – к.б.н. Е.С. Томиловская), в условиях АНОГ – на базе лаборатории О-064 «Физиологических эффектов гипокинетических воздействий» (руководитель – д.б.н. А.В. Шпаков), при вращении на ЦКР – на базе лаборатории ГНЦ РФ — ИМБП РАН «Физиологии ускорений и искусственной силы тяжести» (О-051, руководитель: к.м.н. Колотева М.И.) Объем проведенных исследований и количество обследуемых представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика экспериментальных данных

Эксперимент	Длительность	Количество обследуемых, п	Пол	Возраст, лет	ИМТ, кг/м ²	Сроки проведения исследований	Параметры среды		Применение функциональных проб
							T _{oc} , °C	Ф, %	
«Сухая» иммерсия	7 суток	10	М	31±5	24±2	-2, 3, 7, +2 сут	23±1	35±9	Дыхательная, артериальная и венозная окклюзионные пробы
	3 суток	6	Ж	30±5	23±3	-2, 3, +2 сут	23±1	59±5	Дыхательная проба
	5 суток	20	Ж	29±5	22±3	-2, 1, 3, 5, +2 сут	23±2	69±6	Дыхательная, артериальная и венозная окклюзионные пробы
Антиорто-статическая гипокинезия (-6°)	21 сутки	7	М	30±5	23±2	-2, 3, 7, 15, 18, 20, +2 сут	24±3	54±3	Дыхательная, артериальная и венозная окклюзионные пробы
Серия вращений на центрифуге короткого радиуса	60 минут	12	М	39±5	25±2	5 сессий	23±2	52±4	-
Ортостатический тест	15 минут	20	Ж	29±5	22±3	-5, +1 сут	25±2	63±8	-

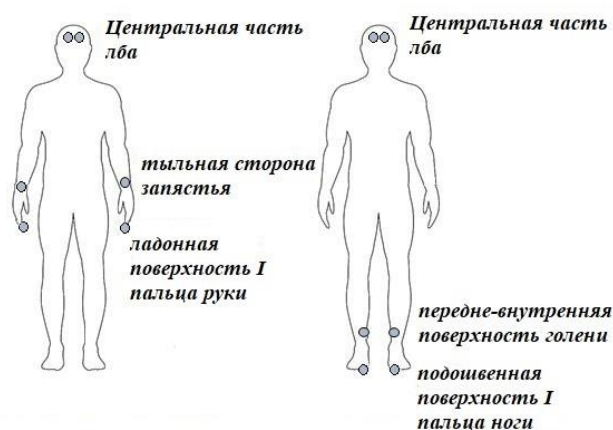
Исследование МЦР в экспериментальных условиях

Исследование МЦР во всех экспериментах осуществляли методом ЛДФ с помощью портативных лазерных анализаторов – ЛАЗМА-ПФ с длиной волны 850 нм (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия). Размещение датчиков во время исследований представлено на рисунке 1. Фиксацию приборов осуществляли с помощью трубчатых эластичных бинтов.

Размещение датчиков в 7-суточной СИ, 5-суточной СИ, в 21-суточной АНОГ, при вращении на ЦКР, при проведение пассивного ортостатического теста



Размещение датчиков в 3-суточной СИ



А. Первый этап регистрации

Б. Второй этап регистрации

Рисунок 1 – Области размещения анализаторов

Все исследования проводили по стандартному протоколу, в одно и то же время. Проведение регистрации параметров кожной микроциркуляции у обследуемых в фоновых периодах и периодах последствия осуществляли в горизонтальном положении.

Режим вращения на ЦКР предусматривал применение интервальной схемы воздействия перегрузок (с повтором одного цикла). Пассивную ортостатическую пробу проводили в соответствии с рекомендациями по стандартизации методик в аналоговых экспериментах (Sundblad and Orlov, 2014). Протоколы исследований представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Протоколы исследований

Эксперимент	Протокол исследования и длительность регистрации на каждом этапе	Ограничения
7-суточная СИ	1) Адаптация к горизонтальному положению – 15 мин 1) Запись показателей в покое – 10 мин 2) Дыхательная проба – 1 мин	- исследования проводили через 2 часа после приема пищи; - в день исследования запрещалось употреблять кофеинсодержащие продукты; - исключение физических нагрузок
5-суточная СИ	3) Восстановление – 10 мин 4) Венозная окклюзия 2 мин 5) Восстановление – 10 мин 6) Артериальная окклюзия – 3 мин 7) Восстановление – 3 мин	
АНОГ		
3-суточная СИ	1) Адаптация к горизонтальному положению – 15 мин	

	2) Запись в покое с расположением датчиков на верхних конечностях – 10 мин 3) Запись в покое с расположением датчиков на нижних конечностях – 10 мин	
Вращение на ЦКР	1) Адаптация к горизонтальному положению – 15 мин 2) Запись до начала вращения – 5 мин 3) Разгон центрифуги – 1 мин 4) Запись на 1 площадке (22 об/мин) – 5 мин 5) Разгон – 1 мин 6) Запись на площадке 2 (28 об/мин) – 5 мин 7) Торможение – 1 мин	
Пассивный ортостатический тест	1) Адаптация к горизонтальному положению – 15 мин 2) Запись в покое (угол наклона 0°) – 15 мин 3) Вертикализация (угол наклона + 75°) – 15 мин 4) Восстановление (угол наклона 0°) – 5 мин	

При ЛДФ исследованиях для выявления адаптационных резервов системы микроциркуляции, оценки состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, а также общего функционального состояния микроциркуляторного русла применяют функциональные пробы (Жеребцова и др., 2016). В наших исследованиях использовали констрикторные (дыхательная проба, венозная окклюзия) и дилататорные (артериальная окклюзия) функциональные пробы (рисунок 2). Пробы проводили на предплечье недоминантной руки с помощью окклюзионной манжеты.

Для расчета параметров микроциркуляции крови и результатов окклюзионных проб использовали специальное программное обеспечение Lazma (ООО НПП «Лазма», Россия). В таблице 3 приведён список определяемых параметров во время наших исследований.

Статистическая обработка данных

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

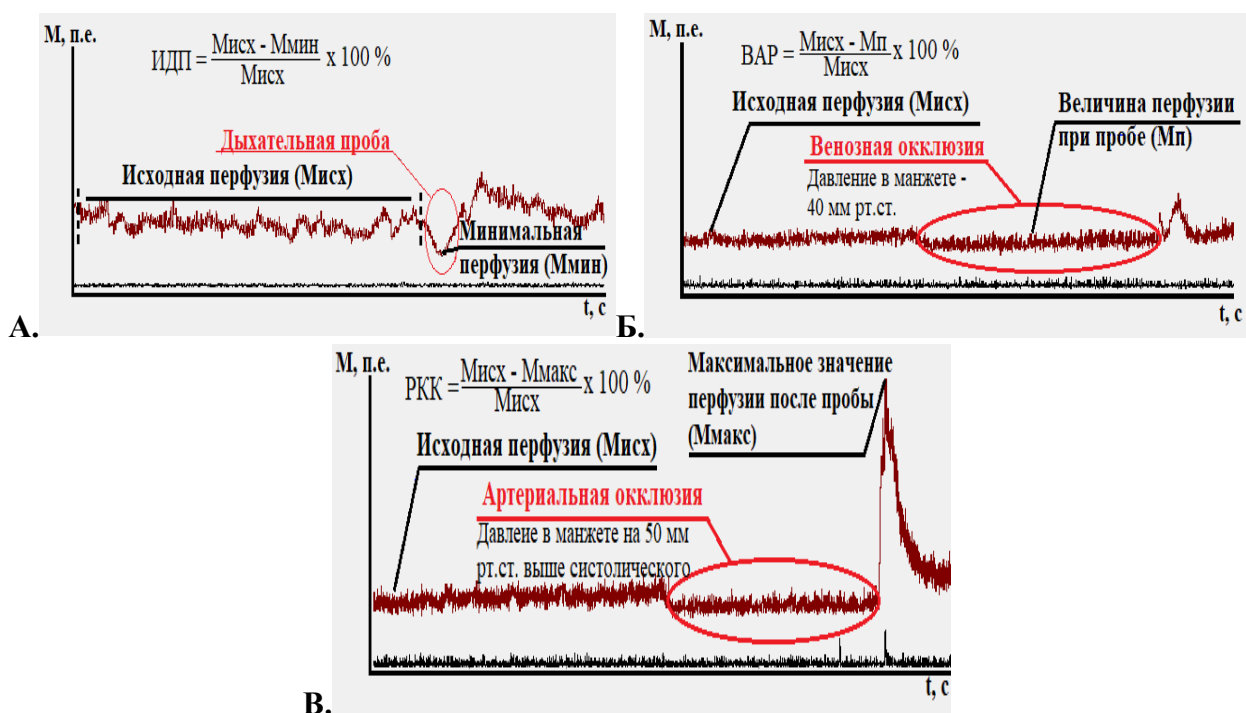


Рисунок 2 – Примеры функциональных проб на ЛДФ-грамме. А – дыхательная, Б – венозная окклюзия, В – артериальная окклюзия

Таблица 3 – Исследуемые параметры

Параметр	Физиологическое значение	Обозначение
Перфузия	Характеризует средний поток эритроцитов в единице объема ткани в зондируемом участке	М, п.е.
Амплитуда эндотелиальных колебаний	Связана с активностью эндотелия сосудов микроциркуляторного русла	Аэ, п.е.
Амплитуда нейрогенных колебаний	Связана с нейрогенными механизмами регуляции микроциркуляции крови	Ан, п.е.
Амплитуда миогенных колебаний	Связана с ритмическими изменениями диаметра и просвета сосудов	Ам, п.е.
Амплитуда веноулярных колебаний	Отражает интенсивность колебаний в венах	Ав, п.е.
Амплитуда пульсовых колебаний	Колебания, обусловленные пульсовой волной, вызванной выбросом крови из левого желудочка в период сокращения сердечной мышцы	Ас, п.е.
Нормированная амплитуда	Отражает функциональный вклад каждого звена в модуляцию кровотока	А ₁ , %
Приведенная амплитуда	Отражает вклад в общий уровень тканевой перфузии	А ₂ , %
Индекс дыхательной пробы	Отражает функцию рефлекторной активности симпатических волокон	ИДП, %
Венуло-артериолярная реакция	Отражает регуляцию кожного кровотока путем активации венуло-артериолярного рефлекса	ВАР, %
Резерв капиллярного кровотока	Отражает резервные возможности микроциркуляторного русла	РКК, %

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование кожного кровотока в условиях «сухой» иммерсии

В рамках исследования были получены данные о половых различиях в реакциях микроциркуляторного русла МЦР. У женщин зафиксировано статистически значимое повышение кожной перфузии в области голени, сопряжённое с ростом температуры исследуемого участка относительно фоновых показателей. В группе мужчин аналогичные изменения не достигали уровня статистической значимости (рисунок 3).

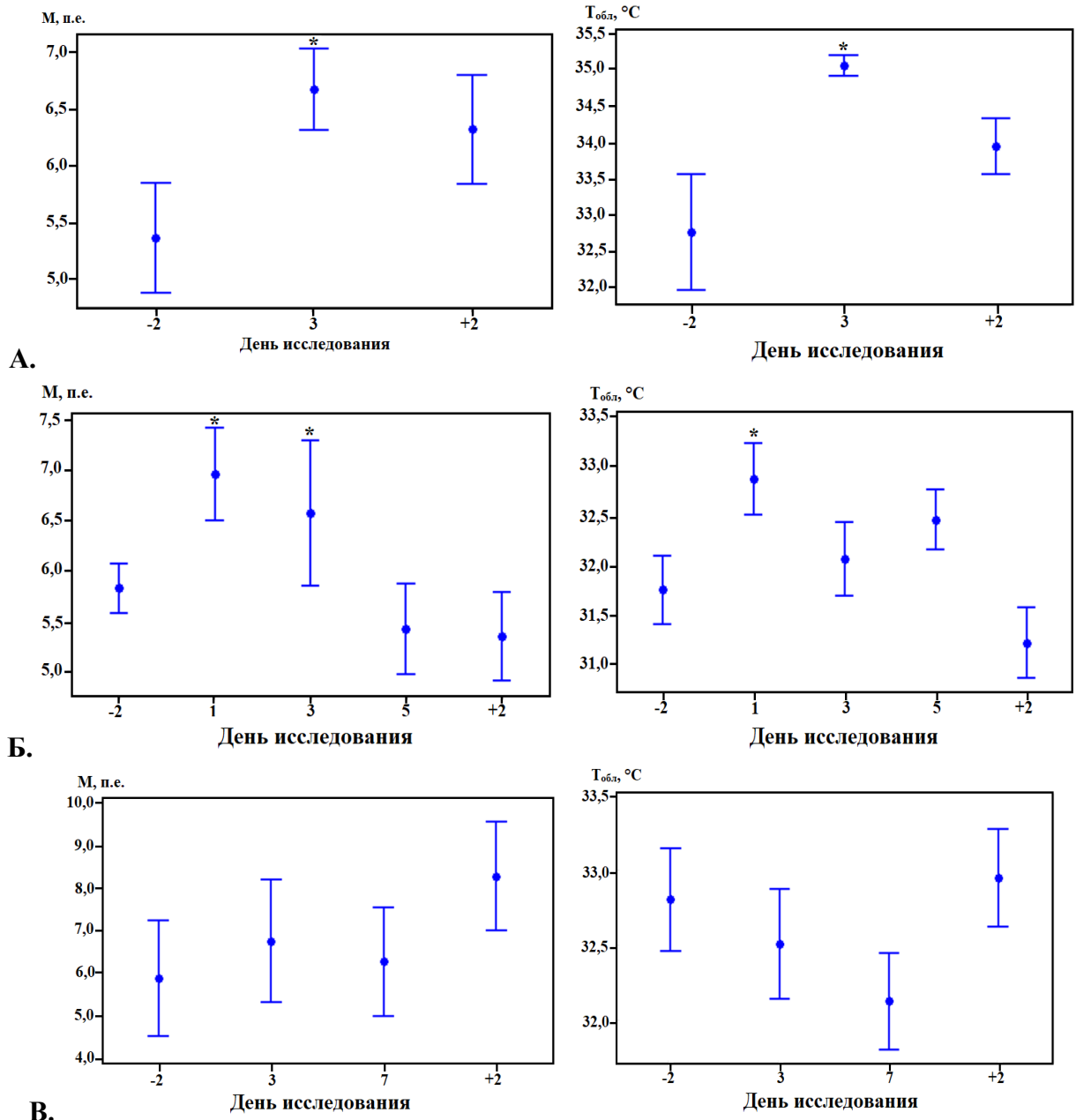


Рисунок 3 – Динамика перфузии и температуры исследуемой области в коже голени: А – в условиях 3-суточной СИ, Б – в условиях 5-суточной СИ, В – в условиях 7-суточной СИ.

На графиках: * – $p < 0,05$

Предположительный механизм выявленных изменений связан с локальным термическим воздействием в ходе эксперимента: нижние конечности находились в водной среде

под водонепроницаемым покрытием, тогда как голова и верхние конечности оставались в большей степени вне зоны прямого термического влияния. Учитывая роль кожного покрова в реализации терморегуляторных реакций, можно допустить, что температурные градиенты оказывают модулирующее влияние на параметры МЦР. Сопоставление полученных данных с данными литературы подтверждает зависимость базальной перфузии от температуры контактирующей водной среды (Ogoh et al., 2018). Относительная стабильность показателей перфузии в зоне нижних конечностей у мужчин может коррелировать с меньшей термозависимостью микроциркуляторных реакций по сравнению с женской популяцией, что также отмечено в научных источниках (Shore et al., 1995).

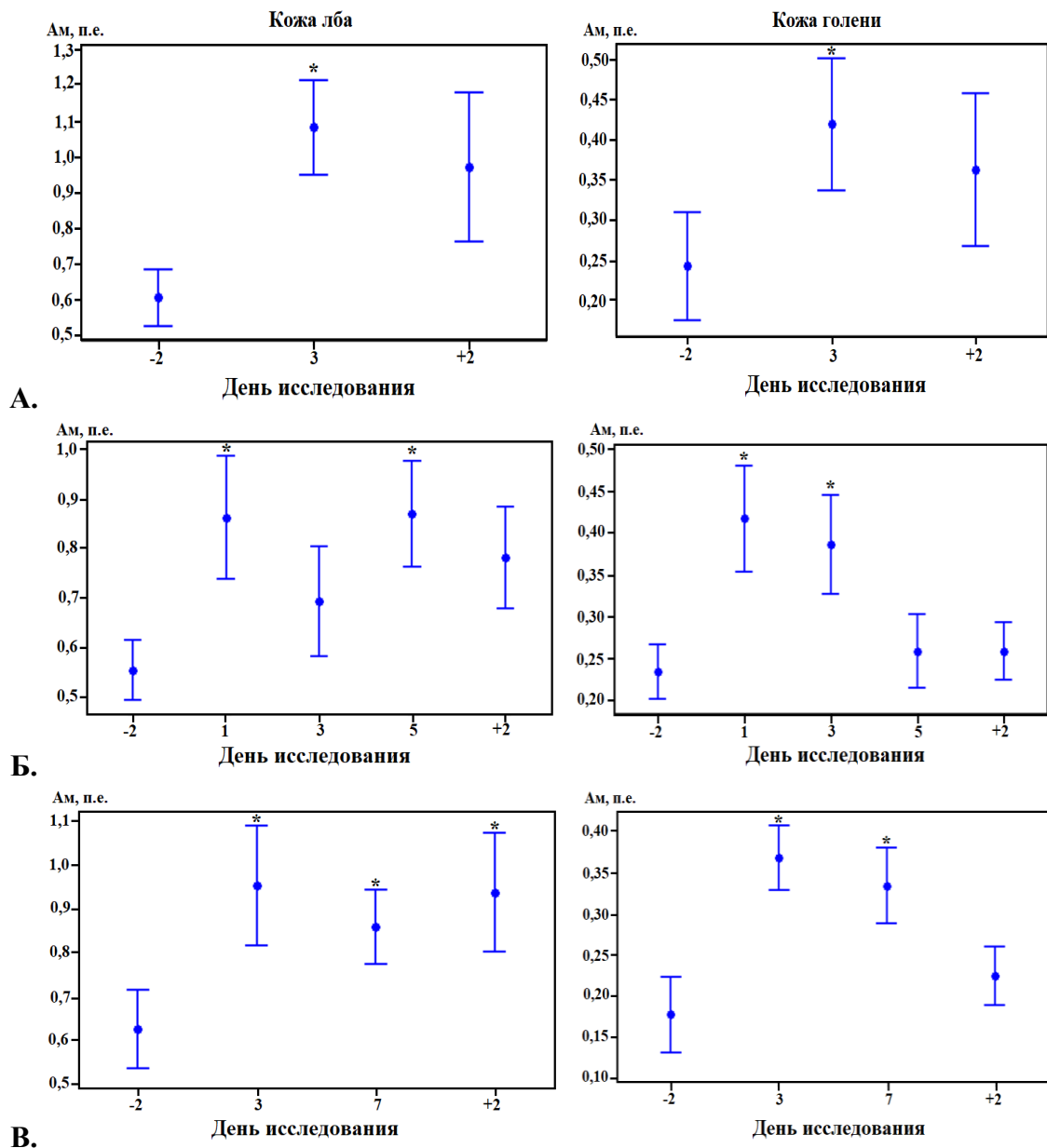


Рисунок 4 – Динамика амплитуды миогенных колебаний в области кожи лба и голени: А – в условиях 3-суточной СИ, Б – в условиях 5-суточной СИ, В – в условиях 7-суточной СИ.

На графиках: * – $p < 0,05$

Помимо половых различий, выявлены однонаправленные изменения в регуляции сосудистого тонуса, ассоциированные с миогенным компонентом, у представителей обоих полов. В частности, зафиксировано достоверное увеличение амплитуды миогенных колебаний как в кожной зоне лба, так и в области нижних конечностей (рисунок 4). Данные изменения могут свидетельствовать о снижении тонуса артериол и прекапиллярных сфинктеров.

Таким образом, в ходе исследования продемонстрированы как специфичные, связанные с полом, реакции МЦР на условия СИ, так и универсальные для обоих полов изменения, затрагивающие миогенный механизм регуляции сосудистого тонуса. Наблюдаемые изменения в области нижних конечностей, в том числе, на фоне увеличения перфузии у женщин, могут быть связаны и со снижением венозного тонуса в условиях СИ (Greenleaf, 1984.; Vinogradova et al., 2002).

Исследование кожного кровотока в условиях антиортостатической гипокинезии

В рамках изучения воздействия 21-суточной АНОГ проанализированы изменения параметров микроциркуляции в кожных покровах лба и голени. Уже на 3-и сутки эксперимента регистрировалось статистически значимое снижение базальной перфузии (рисунок 5А). В области нижних конечностей снижение описываемого показателя дополнительно фиксировалось на 14-е и 18-е сутки экспериментального воздействия. При этом показатели температуры в исследуемых областях значимых изменений не претерпели. Одновременно со снижением базальной перфузии в указанных областях отмечено уменьшение амплитуды миогенных колебаний (рисунок 5Б). Совокупность данных изменений может свидетельствовать о перераспределении кожного кровотока в сторону более глубоких сосудистых бассейнов.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Briet et al. (1993) также зафиксировано снижение перфузии в области шеи в условиях АНОГ. Аналогичные закономерности описаны в работе Kurazumi et al. (2022): при переводе обследуемых в положение с углом наклона -30° наблюдалось снижение кожного кровотока в области щёк. Снижение амплитуды ритмических составляющих тонусформирующих механизмов (в том числе, миогенных колебаний) в области кожи лба и голени в совокупности с динамикой перфузии указывает на централизацию кровотока. Тот факт, что ключевые изменения регистрировались уже на 3-и сутки воздействия, позволяет рассматривать их как ранние проявления адаптивной перестройки МЦР в условиях гипокинезии.

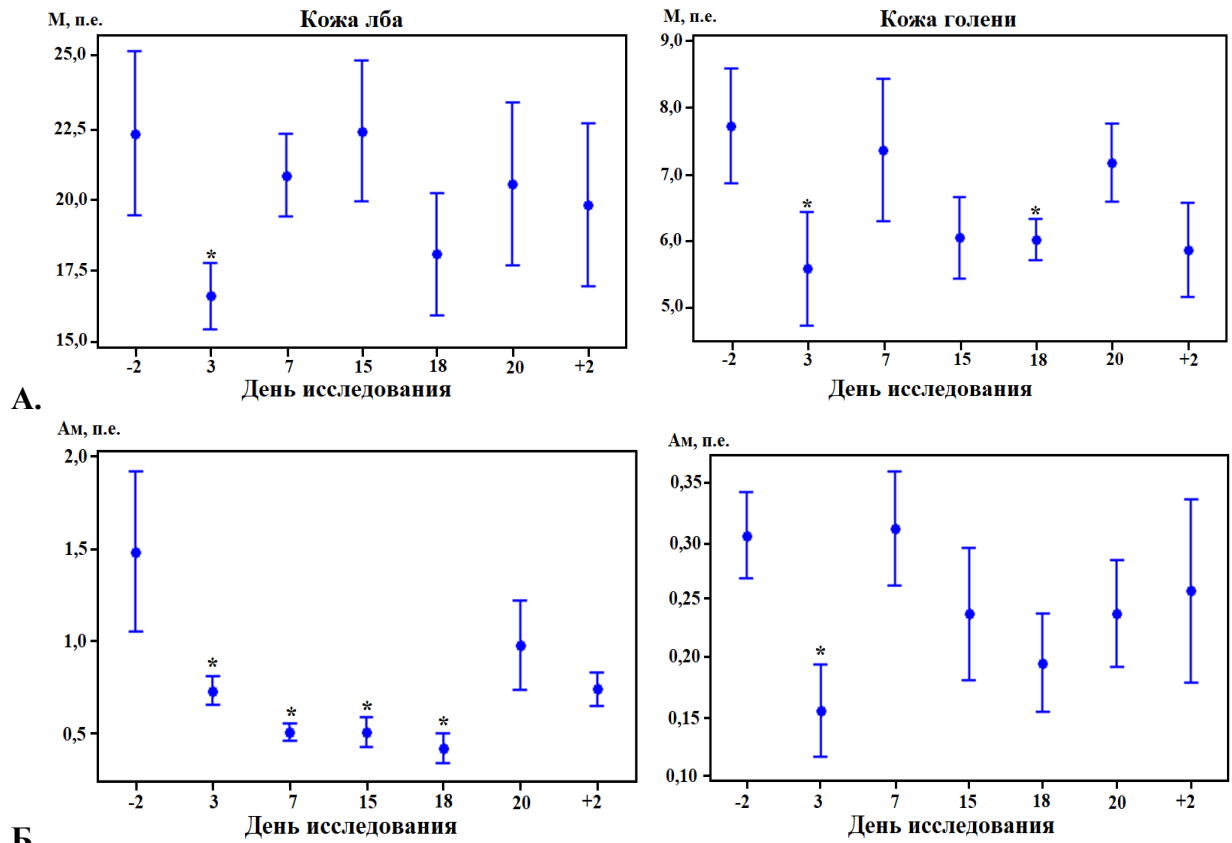


Рисунок 5 - Динамика перфузии (А) и амплитуды миогенных колебаний (Б) в области кожи лба и голени в условиях 21-суточной АНОГ. На графиках: * – $p < 0,05$

Оценка реакции микроциркуляторного русла кожи на функциональные пробы при моделировании эффектов невесомости

Анализ реакции на функциональные пробы (дыхательную и венозную окклюзионную) продемонстрировал однонаправленный характер изменений у представителей обоих полов в рамках различных модельных экспериментов – как при моделировании гравитационной разгрузки посредством СИ (у мужчин и женщин) различной длительности, так и в условиях АНОГ (у мужчин). Изменения выражались в снижении ИДП и ВАР (рисунок 6). В то же время реакция на артериальную окклюзию носила разнонаправленный характер: в части наблюдений фиксировалось снижение капиллярного кровотока, в других – его увеличение. Тем не менее, оба типа реакции могут косвенно указывать на изменение эндотелиальной функции в условиях моделирования факторов космического полёта (Лапиган и Рогаткин, 2016). Данный вывод согласуется с результатами предшествующих исследований, в которых было продемонстрировано развитие эндотелиальной дисфункции в условиях СИ у мужчин и женщин (Navasiolava et al., 2011; Robin A. et al., 2023). Стабильное снижение ИДП позволяет предположить уменьшение степени укорочения гладкомышечных клеток при активации симпатической адренергической системы. Это может быть обусловлено либо снижением чувствительности миоцитов к норадреналину, либо исходно повышенным тонусом миоцитов. Механизм констрикторной реакции при ВАР базируется на миогенной констрикции прекапиллярных артериол в ответ на растяжение, возникающее при последовательном повышении давления сначала в венозном отделе, затем в ка-

пиллярном и далее в прекапиллярном русле. Эта реакция реализуется без вовлечения нервной системы и соответствует механизму Остроумова–Бейлиса. Снижение выраженности ВАР может быть связано с затруднённым притоком крови и недостаточным заполнением венозного русла в течение двухминутного периода оценки.

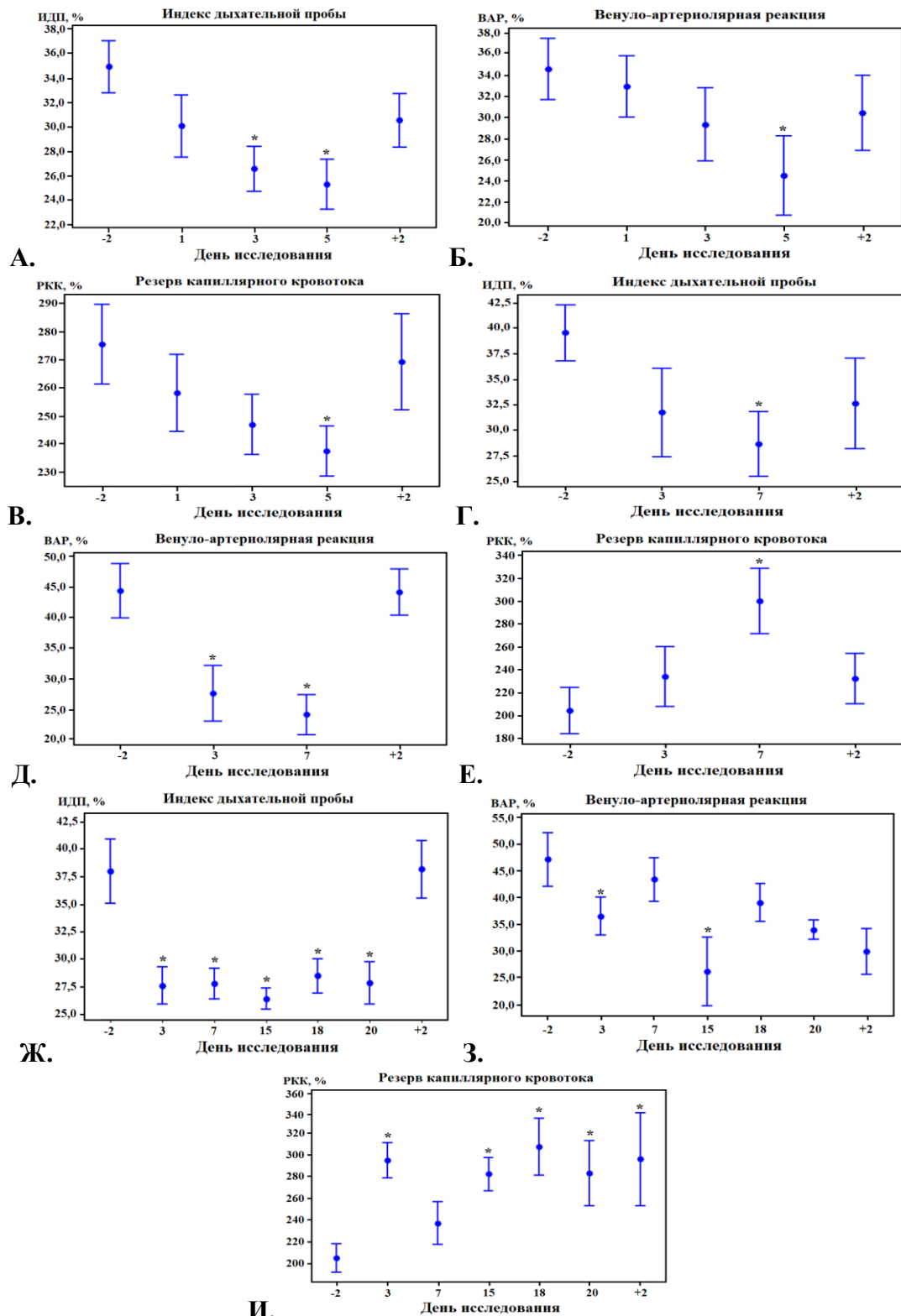


Рисунок 6 – Динамика показателей функциональных проб: А-В – во время 5-суточной СИ. Г-Е – во время 7-суточной СИ, Ж-И – во время 21-суточной АНОГ.

На графиках: * – $p < 0,05$

Оценка реакции кожного кровотока на воздействие перегрузок при вращении на центрифуге короткого радиуса

В результате анализа установлено, что воздействие перегрузок при вращении на ЦКР сопровождается снижением базальной перфузии в области кожи лба и голени относительно фоновых показателей (до начала вращения) (рисунок 7). При этом выявлена зависимость динамики перфузии от профиля применяемой перегрузки: при скорости вращения 22 об/мин уровень базальной перфузии оказался выше, чем при скорости 28 об/мин. Анализ амплитуд колебаний, участвующих в формировании сосудистого тонуса, продемонстрировал ряд регуляторных изменений (рисунок 8).

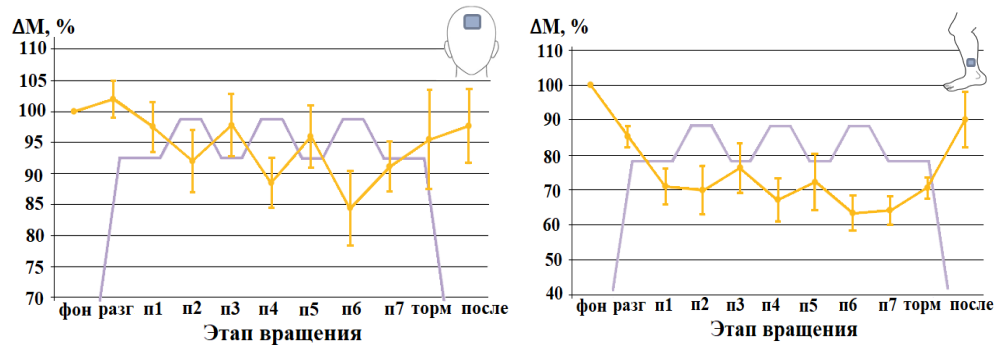


Рисунок 7 – Изменения перфузии при интервальном вращении на ЦКР



Рисунок 8 – Динамика амплитуд нейрогенных, миогенных и пульсовых колебаний при интервальном вращении на ЦКР

Так, динамика нейрогенного контура регуляции, ассоциированного с симпатическим отделом нервной системы, позволяет предположить снижение вазоконстрикторной активности сосудов. Одновременно увеличение амплитуды миогенных колебаний указывает на снижение миогенного тонуса артериол. Кроме того, зафиксировано снижение амплитуды пульсовых колебаний, что, согласно данным литературы (Суворов и др., 2017), может свидетельствовать об оттоке капиллярной крови из МЦР. Совокупность выявленных изменений – снижение базальной перфузии, трансформация амплитудных характеристик нейрогенных, миогенных и пульсовых колебаний – позволяет выдвинуть предположение о развитии процесса централизации кровотока в условиях воздействия перегрузок на ЦКР.

Характеристика микроциркуляторного русла на ортостатический тест до и после 5-суточной «сухой» иммерсии

По результатам анализа экспериментальных данных обследуемые были разделены на две группы в зависимости от характера реакции на ортостатический тест. Данные, полученные у двух обследуемых анализировали отдельно в связи с досрочным прекращением теста.

В первую группу вошли 10 человек, у которых условия СИ не оказали существенного влияния на ортостатическую устойчивость. Как до, так и после эксперимента переносимость ортопробы оставалась хорошей (Гамза и др., 2018). При этом прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) при вертикализации составил в среднем 24 уд/мин до СИ и 26 уд/мин после, а снижение пульсового давления (ПД) – 13 % и 17 % соответственно.

Во вторую группу были включены 8 человек, у которых после пребывания в условиях СИ отмечено значимое ухудшение переносимости ортостатической пробы. До воздействия СИ прирост ЧСС при вертикализации составлял 31 уд/мин, а падение ПД – 28 %; после эксперимента эти показатели увеличились до 48 уд/мин и 37 % соответственно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что воздействие СИ может приводить к снижению ортостатической устойчивости, о чём говорит более выраженный прирост ЧСС и более значительное падение ПД при вертикализации после экспериментального воздействия. Анализ параметров МЦР показал снижение базальной перфузии во всех исследуемых областях как до, так и после СИ (рисунок 9А), а также изменения амплитуд миогенных и пульсовых колебаний (рисунок 9Б). Наиболее выраженное снижение кожной перфузии зафиксировано в области нижних конечностей, что согласуется с данными литературы (Watenpaugh et al., 2004; Fedorovich et al., 2021). Реакция МЦР на ортопробу до воздействия СИ характеризовалась увеличением амплитуды миогенных колебаний и снижением амплитуды пульсовых колебаний, что может указывать на централизацию кровотока в ходе ортостатического воздействия. Согласно ряду исследований, снижение пульсовых колебаний может быть связано с прекращением кровотока через кожные капилляры и перераспределением крови в сторону более крупных сосудов (Tikhonova et al., 2020). После экспериментального воздействия реакция на ортостатическую пробу в области кожи головы сохраняла схожую динамику: отмечалась стабильность перфузии и рост ам-

плитуды миогенных колебаний. Однако в области нижних конечностей наблюдались отличия между группами. В частности, в группе с сохранённой ортостатической устойчивостью зафиксировано снижение амплитуды миогенных колебаний в области кожи голени. Данный феномен, вероятно, отражает активацию компенсаторных механизмов, обеспечивающих поддержание гемодинамической стабильности в условиях ортостатической нагрузки.

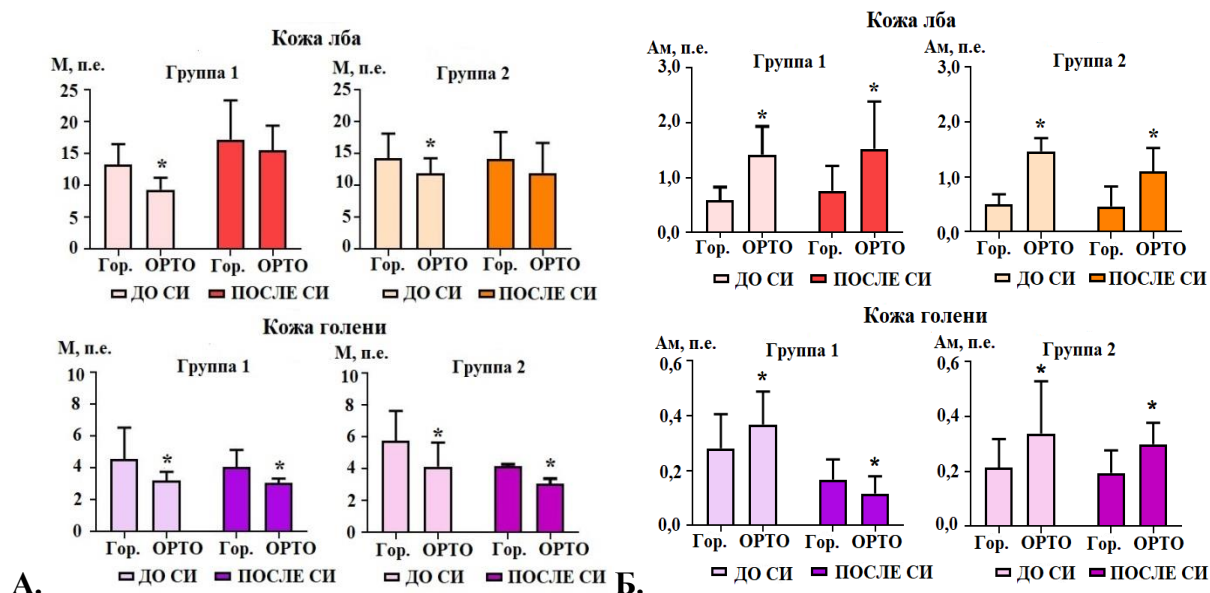


Рисунок 9 – Динамика перфузии и амплитуды миогенных колебаний при проведении ортостатического теста. На графиках: * – $p < 0,05$;
Группа 1 – Устойчивая, Группа 2 – Устойчивость снижена

Необходимо отметить, что в двух случаях предсинкопальных состояний во время исследования базальной перфузии на ЛДФ-грамме было обнаружено резкое снижение данного показателя в области кожи лба (рисунок 10). В первом случае снижении перфузии составило 56% со скоростью снижения 0,12 п.е./с до момента перевода обследуемого в антиортостатическое положение, во втором случае – 40% со скоростью снижения 0,21 п.е./с. Кроме того, изменения в данном показателе наблюдалось за несколько секунд до того, как исследование прерывали по медицинским показателям. В первом случае за 6 минут до окончания вертикализации, во втором – за 3 минуты.

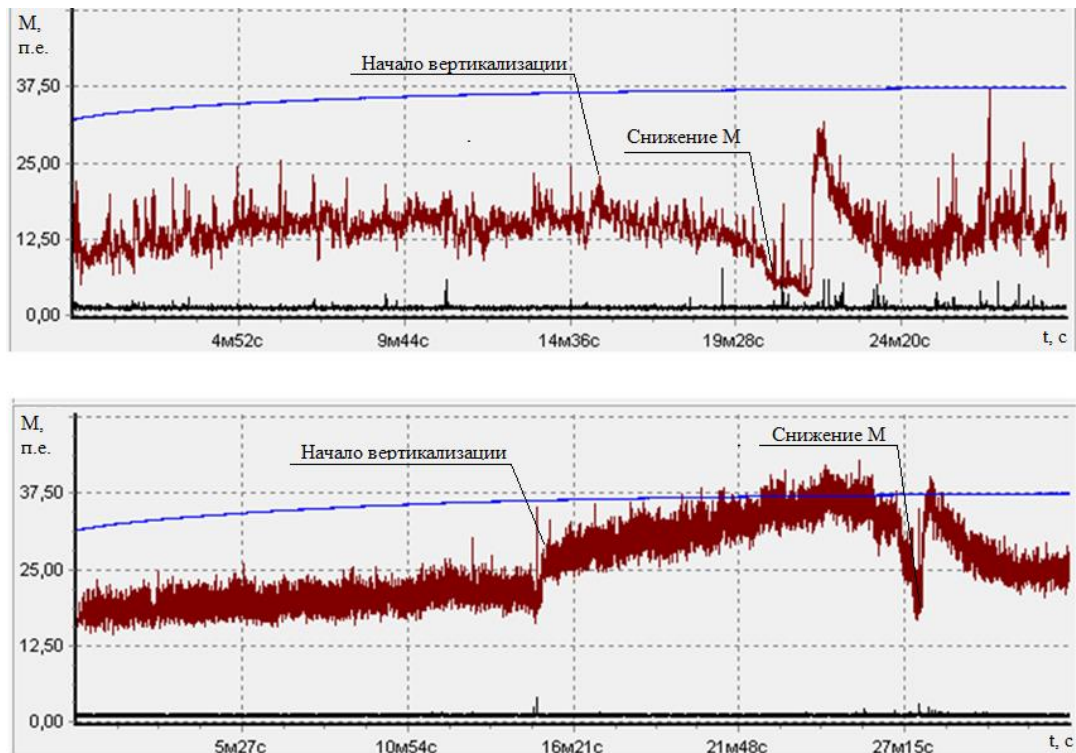


Рисунок 10 - Примеры изменения базальной перфузии на ЛДФ-грамме в области кожи лба перед досрочным прекращением ортостатического теста

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в космической физиологии актуализируется необходимость комплексного изучения ССС, включая анализ её функционирования на уровне микрогемодинамики.

При этом объём научных работ, посвящённых исследованию МЦР кожи, как в рамках модельных экспериментов, так и в условиях реального космического полёта, остаётся ограниченным. В связи с этим цель настоящего исследования была связана с изучением реакции МЦР на воздействие ряда факторов, в том числе перегрузок и ортостатической нагрузки.

С учётом недостатка данных о характеристиках микроциркуляторного звена у космонавтов в ходе космического полёта представляется принципиально важным определить направленность и степень изменений параметров микроциркуляции в различных кожных регионах в условиях наземных модельных экспериментов с участием группы здоровых, специально отобранных добровольцев.

В ходе диссертационного исследования изучена реакция МЦР кожи по трём регионам (голова, верхние и нижние конечности) при моделировании ключевых факторов космического полёта. Экспериментально воспроизведены: гравитационная разгрузка посредством СИ различной длительности; перераспределение жидких сред организма в краниальном направлении (в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии АНОГ с углом наклона - 6°); перегрузки на ЦКР; а также пассивный ортостатический тест. Всего проанализировано 267 записей у 25 мужчин-добровольцев и 20 женщин-добровольцев.

Установлено, что в условиях СИ регистрируются признаки снижения базального тонуса во всех обследуемых областях (кожа лба, верхних и нижних конечностей), что проявляется в увеличении амплитуды миогенных колебаний. При этом у женщин в области нижних конечностей отмечено увеличение базальной перфузии, свидетельствующее о притоке крови к кожным покровам. Анализ реакции микрогемодинамики кожи предплечья на функциональные пробы (дыхательную и окклюзионные) выявил признаки снижения венозного оттока и возможные проявления эндотелиальной дисфункции. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных исследований, демонстрирующих развитие эндотелиальной дисфункции в условиях СИ как у мужчин (Navasiolava et al., 2011), так и у женщин (Robin et al., 2023). Кроме того, они соотносятся с наблюдениями, полученными в реальных космических полётах, где зафиксировано развитие венозного застоя (Limper, 2021). В условиях 21-суточной АНОГ выявлена реакция МЦР, противоположная той, что наблюдается при СИ. На ранних этапах адаптации (на 3-и сутки) у мужчин-добровольцев зафиксировано снижение базальной перфузии в коже лба и нижних конечностей. В области головы это сопровождалось снижением амплитуд активных контуров регуляции сосудистого тонуса, что указывает на повышение тонуса микрососудов. Совокупность изменений свидетельствует о централизации кровотока. При этом картина изменений МЦР в условиях АНОГ сопоставима с данными, полученными как в условиях невесомости (Дунаев и др., 2024), так и при моделировании перераспределения жидкости в краниальном направлении (Amirova et al., 2020; Hargens and Vico, 2016). Также, как и в условиях СИ, в условиях АНОГ выявлены косвенные признаки возможного развития эндотелиальной дисфункции. Различия в реакциях МЦР на модельные эксперименты могут быть обусловлены спецификой воздействия: АНОГ в первую очередь моделирует эффекты перераспределения жидких сред, тогда как в условиях СИ на микрогемодинамику, особенно у женщин, могут дополнительно влиять терморегуляторные механизмы (в частности, температурные условия в области нижних конечностей в иммерсионной ванне).

При моделировании перегрузок на ЦКР зафиксировано снижение перфузии в области кожи лба и голени на фоне изменений в средней мозговой и бедренной артериях (Фомина, Сальников и др., 2023), что также указывает на централизацию кровотока как на механизм адаптации к воздействию перегрузок. Анализ результатов пассивного ортостатического теста показал, что реакция МЦР в определённой степени отражает изменения в центральной гемодинамике. Это позволяет рассматривать параметры кожной микроциркуляции в качестве потенциальных маркеров адекватности ответной реакции организма на гравитационные воздействия (как при ортостатической нагрузке, так и при продольных перегрузках до 2,02 G).

Таким образом, полученные в ходе исследования данные о реакциях МЦР кожи на различные моделируемые факторы космического полёта способствуют углублённому пониманию адаптационных механизмов ССС. В перспективе они могут послужить основой для выявления ранних нарушений в её работе и разработки интегральных критериев оценки ортостатической устойчивости.

ВЫВОДЫ

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. **Пашкова Д.В.,** Попова Ю.А., Федорович А.А. Функциональное состояние микроциркуляторного русла кожи здоровых женщин в условиях «сухой» иммерсии // *Авиационная и экологическая медицина* – 2023. – Т. 57. – № 2 – с. 39-46.
2. **Пашкова Д.В.,** Попова Ю.А., Сальников А.В., Глебова Т.М., Колотева М.И. Функциональное состояние микроциркуляторного русла в различных регионах кожи у здорового человека в серии вращений на центрифуге короткого радиуса // *Технологии живых систем* - 2024. – Т. 24 – № 4 – с. 16–26.
3. **Пашкова Д.В.,** Попова Ю.А., Федорович А.А., Шпаков А.В. Регионарный кожный кровоток у здоровых обследуемых в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии // *Медицина экстремальных ситуаций* – 2025. – Т. 27 – № 1 – с. 124–130.

Тезисы докладов:

1. **Пашкова Д.В.** Современные возможности оценки состояния резистивных микрососудов различных регионов кожи // Сборник тезисов работ международной молодежной научной конференции XVIІІ Гагаринские чтения 2021. – М.: Издательство «Перо», 2021. – С.700.
2. **Пашкова Д.В.** Функциональное состояние микроциркуляторного русла здоровых женщин в условиях трехсуточной «сухой» иммерсии // Материалы конференции «XIX Конференция молодых ученых, специалистов и студентов», посвящённая 60-летию первого полета человека в космос, М.: ФГБУН ГНЦ РФ – ИМБП., 2021. – С. 60.
3. Бугров Д.В., **Пашкова Д.В.** Сравнительный анализ данных, полученных с использованием ЛДФ-приборов с различными характеристиками датчиков, применительно к оценке микроциркуляторного звена кожи здорового человека // Материалы конференции XLVIII Международной молодежной научной конференции «Гагаринские чтения», М: РАН, 2021. – С.47-48.
4. **Пашкова Д.В.** Оценка микроциркуляции в различных регионах кожи здорового человека при серии вращений на центрифуге короткого радиуса // XX Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 165-летию со дня рождения К. Э. Циолковского: Сб. материалов / ГНЦ РФ — ИМБП РАН. — Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук, 2022. - С. 30-31 — ISBN 978-5-902119 74-6.
5. **Пашкова Д.В.** Резервные возможности микроциркуляторного кровотока кожи у здоровых мужчин в условиях 7-суточной «сухой» иммерсии // XXI Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 60-летию Института медико-биологических проблем : сборник материалов / ГНЦ РФ — ИМБП РАН. — Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук., 2023. - С. 29-30 — ISBN 978-5-902119-78-4.
6. **Пашкова Д.В.,** Попова Ю.А. Оценка реакции макро- и микрогемодинамики на ортостатическое воздействие у женщин до и после 5-суточной «сухой» иммерсии // В сборнике XLVIII Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королёва и других выдающихся отечественных ученых — пионеров освоения космического пространства (Москва, 23–26 января 2024 года): сб. тезисов: в 3 т. – М.: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2024. – Т.3. – С. 122-125.— ISBN 978-5-7038-6429-6.
7. **Пашкова Д.В.** Характеристика микроциркуляторного русла различных регионов кожи в условиях 21-сутчной антиортостатической гипокинезии // В сборнике XXII

Конференции молодых ученых, специалистов и студентов, посвященная 300-летию Российской академии наук: сборник материалов.–ГНЦ РФ — ИМБП РАН.,2024.– С.24-25.– ISBN 978-5-902119-86-9.

8. **Пашкова Д.В.**, Попова Ю.А., Сальников А.В., Колотева М.И. Исследование параметров кожного микрокровотока при интервальном вращении на центрифуге короткого радиуса // В сборнике XLIX Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П. Королёва и других выдающихся отечественных ученых — пионеров освоения космического пространства (Москва, 28–31 января 2025 года) : сборник тезисов: в 2 т.– М.: Издательство МГТУ им. Н.Э.Баумана, 2025.– Т.2. – С. 339-340.– ISBN 978-5-7038-6582-8.
9. **Пашкова Д.В.**, Попова Ю.А. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии при проведении ортостатического теста у здоровых обследуемых // Медицинская физика. 2025. № 2. С.51-52.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Аэ – амплитуда эндотелиальных колебаний
 Ан – амплитуда нейрогенных колебаний
 Ам – амплитуда миогенных колебаний,
 Ав – амплитуда веноулярных колебаний
 Ас – амплитуда пульсовых колебаний
 АНОГ – антиортостатическая гипокинезия
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия
 МЦР – микроциркуляторное русло
 ПД – пульсовое давление
 СИ – «сухая» иммерсия
 ССС – сердечно-сосудистая система
 ЦКР – центрифуга короткого радиуса
 ЧСС – частота сердечных сокращений