



УТВЕРЖДАЮ

Директор ГНЦ РФ – ИМБП РАН
академик РАН

Орлов О.И.

« 16 » 04 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук

Диссертация “Изменения барорефлекторной регуляции гемодинамики при воздействиях, вызывающих перераспределение крови в организме человека” выполнена в лаборатории О-094 “физиологии мышечной деятельности” Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН).

В период подготовки диссертации соискатель Жедяев Роман Юрьевич обучался в аспирантуре ГНЦ РФ – ИМБП РАН с 2020 по 2023 гг. и работал в ГНЦ РФ – ИМБП РАН в должности младшего научного сотрудника лаборатории О-094 “физиологии мышечной деятельности” в 2021-2024 гг.

В 2018 году окончил стоматологический факультет Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова по специальности 31.05.03 «Стоматология».

Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана в 2024 году ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Научный руководитель: Виноградова Ольга Леонидовна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории О-094 “физиологии мышечной деятельности” ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

Результаты диссертационной работы “Изменения барорефлекторной регуляции гемодинамики при воздействиях, вызывающих перераспределение крови в организме человека” были обсуждены на научной секции “Космическая биология и физиология” Ученого совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протокол № 17 от 12.03.2024 г.).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертационная работа Жедяева Р.Ю. посвящена изучению изменения гемодинамики и её барорефлекторной регуляции при воздействиях, вызывающих перераспределение крови в сторону ног (при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела), после пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии и “сухой” иммерсии.

Актуальность проблемы

При переходе из горизонтального положения тела в вертикальное кровь в организме человека под действием силы тяжести перераспределяется в сторону нижних конечностей, и на давление крови, создаваемое сердцем, накладывается гидростатическое давление:

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

Важнейшим механизмом регуляции гемодинамики является барорефлекс, нарушение функционирования которого служит одной из причин возникновения ортостатической неустойчивости (Wieling W. et al., 2022). Существует множество методов неинвазивной оценки активности кардиального барорефлекса как по амплитудным, так и по фазовым характеристикам взаимодействия спонтанных колебаний артериального давления и ритма сердца (Pagani M. et al., 1988; Borovik A.S. et al., 2014; Negulyaev V.O. et al., 2019; Clemson P.T. et al., 2022). Следует подчеркнуть, что результаты, полученные при использовании разных методов оценки активности барорефлекса, не всегда согласуются между собой (Akimoto T. et al., 2011; Schwartz C.E. et al., 2013). Поэтому комплексная оценка его активности с использованием нескольких методов является предпочтительной.

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

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

выявить вклад в конечный эффект различных механизмов регуляции АД, активирующихся преимущественно при изменении положения тела.

Нарушения барорефлекторной регуляции ССС, возникающие при гравитационной разгрузке (Eckberg D.L. et al., 2010; De Abreu S. et al., 2017; Barbic F. et al., 2019), ставят вопрос о поиске методов их профилактики. В литературе указывается вероятное позитивное влияние аэробных тренировок низкой и средней интенсивности на ортостатическую реакцию ССС и барорефлекторную регуляцию (Wieling W. et al., 2002; Winker R. et al., 2005; Brito L.C. et al., 2024), однако проведение подобных тренировок, требующих выполнения комплексных локомоторных задач, осложнено в условиях гравитационной разгрузки и практически невозможно у лежачих больных, которые также находятся в условиях гипокинезии. Одним из часто обсуждаемых методов профилактики неблагоприятных последствий гипокинезии является электростимуляция мышц (ЭМС), которая потенциально может стать средством профилактики нарушений гемодинамики и барорефлекторной регуляции (Rucatti A.L. et al., 2015). Используемые в спортивной физиологии низкочастотная (НЧ) стимуляция умеренной интенсивности и высокочастотная (ВЧ) стимуляция высокой интенсивности направлены на увеличение или поддержание преимущественно выносливости и силы стимулируемых мышц соответственно (Коц Я.М., Хвилон В.А., 1971; Шенкман Б.С., Козловская И.Б., 2019). Высокая интенсивность стимуляции (с силой вызванного сокращения порядка 70% от максимальной произвольной силы и более) тяжело переносится людьми, и при этом она может быть избыточной для поддержания уровня работоспособности при гипокинезии. Поэтому эффекты комбинированной НЧ и ВЧ стимуляции, проводимой в низкоинтенсивном режиме, являются интересным объектом для исследования.

Новизна полученных результатов

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

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

Впервые проведено сопоставление эффектов 7-дневной “сухой” иммерсии на показатели системной гемодинамики и их вариабельности при ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю половину тела. Показано, что изменения ЧСС и

ударного объема при ортопробе и ОДНТ сходным образом потенцируются влиянием СИ, однако изменение АД после СИ становится более выраженным только при ортопробе, но не при ОДНТ. Сходным образом, влияние 7-дневной СИ на барорефлекторную регуляцию гемодинамики проявляется только при вертикализации тела.

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

Теоретическая и практическая значимость работы

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

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

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

Степень достоверности результатов проведенных исследований

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

Оценка выполненной соискателем работы

По актуальности поставленных задач, методическому и научному уровню исследований, их новизне и практической значимости, диссертационная работа Жедяева Романа Юрьевича является законченной научно-квалификационной работой, которая отвечает п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. №842), предъявляемых к диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личный вклад диссертанта состоит в разработке направления исследований, подготовке оборудования и проведении физиологических экспериментов, создании и модификации уже имеющихся программ для математической обработки полученных сигналов, обработке полученных данных, в том числе статистической, обобщении

результатов экспериментов, написании статей и тезисов, представлении результатов работы на российских и международных конференциях.

При выполнении диссертационной работы автор неинвазивно, непрерывно и синхронно зарегистрировал сигналы ЭКГ, а также артериального давления и ударного объема сердца с помощью метода разгруженной артерии при непрерывной ортопробе у людей, находившихся в условиях АНОГ в течение 21 суток, а также при интервальных ортопробе и ОДНТ у людей, находившихся в условиях “сухой” иммерсии в течение 7 суток. Автор оценил изменения изменений на уровне мелких мышечных сосудов с помощью метода спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне. Автор охарактеризовал функцию спонтанного кардиального барорефлекса до и после гравитационной разгрузки с помощью спектрального и вейвлет-анализа спонтанных колебаний АД и RR-интервала. Для подтверждения эффективности электростимуляции автор применял методики оценки силы и выносливости стимулируемых мышц.

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ и баз данных RSCI/Scopus/Web of Science и 8 тезисов докладов.

Диссертационная работа Жедяева Романа Юрьевича “Изменения барорефлекторной регуляции гемодинамики при воздействиях, вызывающих перераспределение крови в организме человека” по специальности 3.3.7 – авиационная, космическая и морская медицина является научно-квалификационной работой, отвечающей на поставленные цели и задачи. Положения, выносимые на защиту, сформулированы корректно и научно обоснованы.

Диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г., и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертационная работа “Изменения барорефлекторной регуляции гемодинамики при воздействиях, вызывающих перераспределение крови в организме человека” Жедяева Романа Юрьевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.7 – авиационная, космическая и морская медицина.

Заключение принято на заседании на научной секции “Космическая биология и физиология” Ученого совета ГНЦ РФ – ИМБП РАН. На заседании присутствовало 16 человек. Результаты голосования: «за» - 16 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, протокол № 17 от 12.03.2024 г.

Председатель секции
«Космическая биология и физиология»
ГНЦ РФ – ИМБП РАН, д.б.н.



Сычев В.Н.

Ученый секретарь секции
«Космическая биология и физиология»
ГНЦ РФ – ИМБП РАН, д.б.н.



Пастушкова Л.Х.