

*На правах рукописи*

Жедяев Роман Юрьевич

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

3.3.7. Авиационная, космическая и морская медицина

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

МОСКВА, 2024

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук.

Научный руководитель: Виноградова Ольга Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологии мышечной деятельности Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук.

Официальные оппоненты: Маслюков Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии с биофизикой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Панкова Наталия Борисовна, доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории физико-химической и экологической патофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 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, Хорошевское шоссе, 76 А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки Государственного научного центра Российской Федерации – Института медико-биологических проблем Российской академии наук и на сайте: <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Zhedayev2024/Zhedayev.html>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
кандидат биологических наук

Светлана Викторовна Поддубко

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

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

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

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

Изучение изменений в механизмах регуляции гемодинамики непосредственно во время космического полёта является сложной задачей, что связано со спецификой организации полётных экспериментов, их высокой стоимостью и т.д. В то же время существуют достаточно адекватные модели для имитации физиологических эффектов микрогравитации в земных условиях: “сухая” иммерсия (СИ) и антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) - см. обзоры (Navasiolava et al., 2011; Hargens, Vico, 2016; Tomilovskaya et al., 2019). Следует иметь в виду, что каждая из этих моделей имеет 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 воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела (ОДНТ), в том числе с помощью комплекса “Чибиc-М” (Yarmanova et al., 2015). Часто для оценки состояния космонавта на Земле используют ортопробу, а в полете – ОДНТ. Воздействие ОДНТ частично имитирует эффекты ортостатического стресса, но не идентично ему по механизмам реагирования ССС (Goswami et al., 2019). Однако до сих пор не проводилось сопоставление эффектов ортостаза и ОДНТ при гравитационной разгрузке с участием одних и тех же добровольцев. Подобное сравнение может помочь в интерпретации результатов полётных тестов, 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 et al., 2010; De Abreu et al., 2017; Barbic et al., 2019), ставят вопрос о поиске методов их профилактики. В литературе указывается позитивное влияние аэробных тренировок низкой и средней интенсивности на ортостатическую реакцию и барорефлекторную регуляцию ССС (Wieling et al., 2002; Winker et al., 2005; Brito et al., 2024). Однако проведение подобных тренировок, требующих выполнения комплексных локомоторных задач, осложнено в условиях гравитационной разгрузки и практически невозможно у лежачих больных, которые также находятся в условиях гипокинезии. Одним из часто обсуждаемых методов профилактики неблагоприятных последствий гипокинезии является электростимуляция мышц (ЭМС), которая потенциально может стать средством профилактики нарушений гемодинамики и барорефлекторной регуляции (Rucatti et al., 2015). Используемые в спортивной физиологии низкочастотная (НЧ) стимуляция умеренной интенсивности и высокочастотная (ВЧ) стимуляция высокой интенсивности направлены на увеличение или поддержание преимущественно выносливости и силы стимулируемых мышц соответственно (Коц, Хвилон, 1971; Шенкман, Козловская, 2019). Нужно иметь в виду, что высокая интенсивность стимуляции (с силой вызванного сокращения порядка 70% от максимальной произвольной силы и более) тяжело переносится людьми, и при этом она может быть чрезмерной для поддержания уровня работоспособности при гипокинезии.

Поэтому влияние комбинированной НЧ и ВЧ стимуляции, проводимой в низкоинтенсивном режиме, на мышечную работоспособность и регуляцию ССС является интересным объектом для исследования.

### **Цель и задачи**

**Цель** исследования: изучение влияния моделируемой гравитационной разгрузки, вызывающей у человека хроническое перераспределение крови в краниальном направлении, на изменения показателей гемодинамики и барорефлекторной регуляции ритма сердца при остром смещении крови в нижние конечности.

**Задачи** исследования:

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

### **Научная новизна**

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 кровенаполнения мелких сосудов 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  $\alpha$ ) 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 часть 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 предотвращает снижение не только мышечной работоспособности, но и 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. Неодинаковое влияние “сухой” иммерсии и АНОГ на фазовую синхронизацию низкочастотных колебаний АД и сердечного ритма при ортостазе, выявленное в данных экспериментах, подразумевает, что СИ при той же длительности воздействия приводит к более глубоким изменениям в работе артериального барорефлекса. Это наблюдение может быть полезным при выборе модели гравитационной разгрузки в дальнейших исследованиях изменений функционирования барорефлекса.

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

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

### **Положения, выносимые на защиту**

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

2. Пребывание в условиях “сухой” иммерсии по сравнению с антиортостатической гипокинезией такой же длительности вызывает более выраженное снижение чувствительности кардиального барорефлекса, а также приводит к нарушению

синхронизации низкочастотных “барорефлекторных” колебаний АД и RR-интервала при ортостазе.

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

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

### **Методология и методы исследования**

Все исследования проводили согласно национальному и международному законодательствам, протоколы исследований были одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Моделирование гравитационной разгрузки в земных условиях проводилось с использованием специализированных стендов для антиортостатической гипокинезии и “сухой” иммерсии. Объектом исследования являлся человек, в связи с этим в работе использовали широкий набор неинвазивных методов исследования, включая регистрацию АД методом разгруженной артерии. Полученные длительные поударные последовательности значений показателей гемодинамики анализировали с помощью спектрального и вейвлет анализа для оценки параметров спонтанных колебаний АД и RR-интервала. Применение метода спектроскопии в ближнем инфракрасном диапазоне позволило проследить изменения динамики кровенаполнения мелких мышечных сосудов нижних конечностей при ортостазе. Для подтверждения эффективности электростимуляции применяли методики оценки силы и выносливости стимулируемых мышц. Основным статистическим методом являлся дисперсионный анализ.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

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

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

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

**Личный вклад автора** текста, Жедяева Р.Ю., присутствует на каждом этапе выполнения диссертационной работы и заключается в разработке направления исследований, подготовке оборудования и проведении физиологических экспериментов, создании и модификации уже имеющихся программ для математической обработки полученных сигналов, обработке полученных данных, в том числе статистической, обобщении результатов экспериментов, написании статей и тезисов, представлении результатов работы на российских и международных конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

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

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Эксперименты проводились с участием мужчин-добровольцев, подписавших информированное добровольное согласие. Программы экспериментов были утверждены секцией Ученого совета и одобрены Комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (протоколы №483 от 03.08.2018, №594 от 06.09.2021, №599 от 6.10.2021, №620 от 12.07.2022 и №621 от 8.08.2022). Эксперименты с использованием “сухой” иммерсии как модели гравитационной разгрузки проводились на стендовой базе “Сухая иммерсия” под руководством к.б.н. Е.С. Томиловской (Tomilovskaya et al., 2019). Эксперимент с использованием антиортостатической гипокинезии проводился на стендовой базе “Типогравитация” под руководством к.б.н. А.В. Шпакова (Пучкова и др., 2023).

#### *Методики регистрации показателей*

В экспериментах непрерывно неинвазивно регистрировали АД, ударный объем (УО) левого желудочка сердца и ЭКГ. Для регистрации АД и УО использовали комплекс Finometer Model 1 (Finapres Medical System, Нидерланды). Данный прибор позволяет производить непрерывное и неинвазивное измерение АД с помощью метода разгруженной артерии (Penaz, 1969). УО рассчитывается прибором для каждого кардиоцикла по кривой пульсовой волны АД с помощью метода ModelFlow (Wesseling et al., 1993). ЭКГ регистрировали с помощью усилителя биологических сигналов NVX52 (МКС, Россия). Расположение накожных электродов соответствовало второму стандартному отведению.

Частота дыхания во время измерений была фиксированной и составляла от 12 до 15 циклов в минуту. Перед проведением экспериментов для каждого испытуемого подбирали индивидуальный уровень частоты дыхания, который был максимально близок к естественному (комфортному для данного человека), но не ниже 12 циклов в минуту (0.2 Гц) – для уменьшения вероятности наложения на спектрах показателей гемодинамики “дыхательного” высокочастотного пика на низкочастотный (0.1 Гц – “барорефлекторный”)



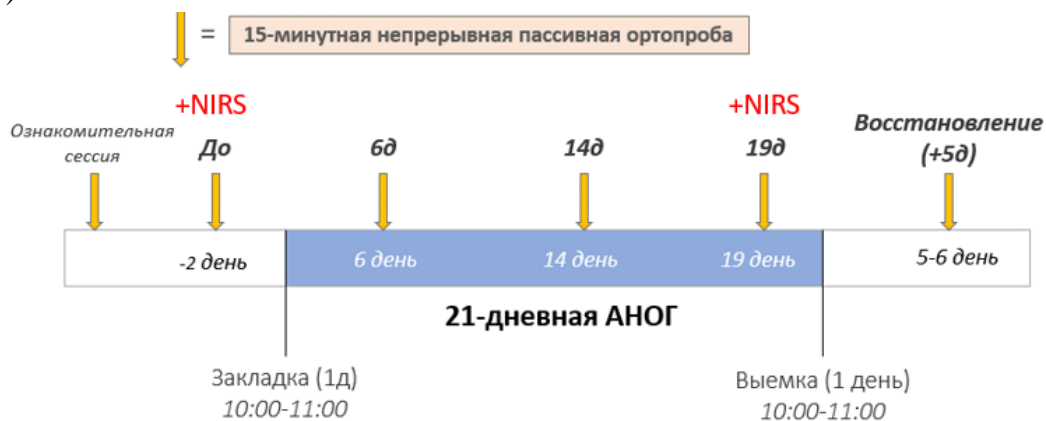
пик. При проведении измерений испытуемому с помощью компьютерной программы подавали голосовые команды к началу вдоха и выдоха с подобранной индивидуальной частотой. Для контроля правильности выполнения команд регистрировали сигнал с назального термисторного датчика комплекса PnemoCard (МКС, Россия).

Оценку перераспределения крови в область нижних конечностей проводили методом спектроскопии в ближнем инфракрасном (ИК) диапазоне с использованием прибора NIRO-200 (Hamamatsu Photonics КК, Япония). В области медиальной головки икроножной мышцы непрерывно измеряли содержание оксигенированного (ОНb), дезоксигенированного (ННb) и общего (ТНb) гемоглобина.

Все аналоговые сигналы оцифровывали с помощью аналого-цифрового преобразователя АЦП Е14-440 (L-card, Россия) с частотой дискретизации 1000 Гц. Данные записывали на жесткий диск ПК с использованием программы-регистратора PowerGraph 3 (ООО "ДИСофт", Россия). Поцикловую обработку экспериментальных данных проводили в среде программирования MATLAB (MathWorks Inc., США) с помощью специально разработанных программ. Для каждого из сердечных циклов, границы которых идентифицировались по R-зубцам ЭКГ, определяли значения длительности RR-интервала, мгновенной ЧСС, среднего за цикл артериального давления ( $АД_{ср}$ ), систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), а также ударного объема (УО).

#### Организация экспериментов

Задача 1. Для оценки влияния трехнедельной АНОГ на показатели гемодинамики и динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела при ортостазе был проведен эксперимент с участием 11 мужчин добровольцев ( $30 \pm 5$  лет, масса тела  $75 \pm 7$  кг, рост  $178 \pm 6$  см, индекс массы тела (ИМТ)  $24.4 \pm 2.7$  кг/м<sup>2</sup>). Добровольцы находились 21 день в условиях АНОГ ( $-6^\circ$ ). Тесты с пассивной непрерывной 15-минутной ортопробой проводили за двое суток до АНОГ, в течение АНОГ (на 6, 14 и 19 сутки), и на 5-6 сутки восстановления (рисунок 1).

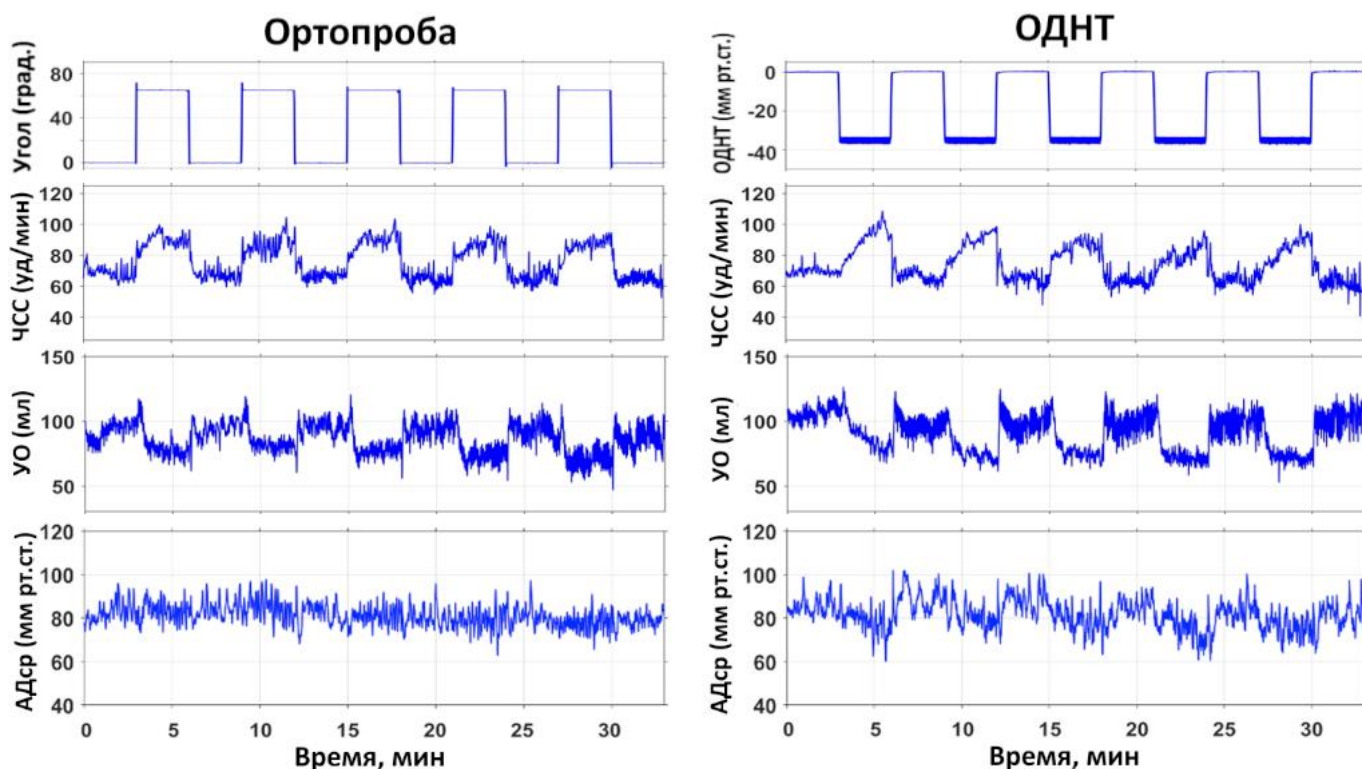


**Рисунок 1.** Дизайн эксперимента “21-суточная АНОГ”. NIRS – спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне (измерения до и на 19 сутки АНОГ)

Для оценки влияния АНОГ на перераспределение крови при ортостазе у 7 добровольцев до и на 19 сутки АНОГ регистрировали изменения содержания различных форм гемоглобина в голени на уровне медиальной головки икроножной мышцы методом ИК-спектроскопии.

Задача 2. Для сравнения влияния трехнедельного пребывания в АНОГ и СИ на барорефлекторную регуляцию ритма сердца при ортостазе был проведен анализ экспериментальных данных, полученных в эксперименте с 21-суточной АНОГ (Задача 1) и в эксперименте с 21-суточной “сухой” иммерсии, проведенном в 2019 году (Томиловская и др., 2020, Vorovik et al., 2020). В обоих экспериментах до, на 6-7, 14 и 19 сутки воздействия проводили непрерывную 15-минутную ортопробу. Для сравнения эффектов АНОГ и СИ отобрали 9 человек из эксперимента АНОГ (группа “АНОГ”:  $31 \pm 5$  лет, масса тела  $73 \pm 6$  кг, рост  $176 \pm 6$  см, ИМТ  $24.2 \pm 2.8$  кг/м<sup>2</sup>) и 8 человек из эксперимента СИ (группа “СИ”:  $29 \pm 4$  года, масса тела  $69 \pm 11$  кг, рост  $176 \pm 4$  см, ИМТ  $22.3 \pm 2.9$  кг/м<sup>2</sup>) таким образом, чтобы группы не отличались по всем регистрируемым показателям в фоновых тестированиях. Барорефлекторную регуляцию в покое и при ортостазе оценивали путем вычисления амплитудных и фазовых характеристик НЧ колебаний САД и RR-интервала (см. далее).

Задача 3. Изменения гемодинамических показателей и их барорефлекторной регуляции при ортопробе и ОДНТ до и после 7-суточной СИ сравнивали у 9 мужчин-добровольцев (возраст  $31 \pm 5$  лет; масса тела  $69 \pm 9$  кг; рост  $174 \pm 7$  см; ИМТ  $22.8 \pm 2.3$  кг/м<sup>2</sup>). За 3 дня до, а также на первые и четвертые сутки после СИ проводились сессии, состоявшие из “интервальной” ортопробы в режиме [(3 мин лежа – 3 мин стоя) x 5] и, через 30 мин отдыха, “интервального” ОДНТ в режиме [(3 мин при 0 мм рт.ст. – 3 мин при -35 мм рт.ст.) x 5] (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Экспериментальные данные, полученные при интервальных ортопробе и ОДНТ у добровольца П. Сверху вниз: угол наклона ортостола/уровень ОДНТ, ЧСС, ударный объем сердца, среднее за кардиоцикл АД. Для показателей гемодинамики приведены значения, вычисленные в последовательных сердечных циклах.

Данный режим был выбран для минимизации вклада гуморальной регуляции в острую реакцию гемодинамики на вертикализацию и ОДНТ (Goswami et al., 2019). В течение тестов проводили непрерывное неинвазивное измерение АД, УО, ЭКГ, а также контролировали частоту дыхания. Рассчитывали показатели барорефлекторной регуляции: коэффициент  $\alpha$  и индекс фазовой синхронизации (ИФС) (см. далее). Оценивали отличия между тестами по измеряемым показателям гемодинамики и её барорефлекторной регуляции, а также изменения показателей под влиянием СИ.

Задача 4. Для оценки влияния электростимуляции мышц нижних конечностей на реакцию ССС на ортостаз после 7-суточной СИ были сопоставлены данные, полученные в экспериментах с СИ без ЭМС (группа СИ, см. задачу 3) и с ежедневной электростимуляцией мышц нижних конечностей (группа “СИ+ЭМС”,  $n=10$ ; возраст  $33\pm 5$  лет; масса тела  $73\pm 6$  кг; рост  $174\pm 6$  см; ИМТ  $24.3\pm 2.2$  кг/м<sup>2</sup>). В группе СИ+ЭМС ежедневно два раза в день проводили низкоинтенсивную ЭМС в низкочастотном и высокочастотном режимах. Режим низкочастотной ЭМС: стимуляция в течение 30-45 мин в режиме 1 с – стимуляция (прямоугольные импульсы, 1 мс, 25 Гц) и 2 с – пауза. Режим высокочастотной ЭМС: стимуляция в течение 10-25 мин в режиме 10 с – стимуляция (несущая частота 2.5 кГц; модулирующая частота напряжения синусоидальной формы 50 Гц) и 50 с – пауза. Подобная ВЧ и НЧ стимуляция, интенсивность которой определялась индивидуальной переносимостью добровольцев, вызывала сокращения мышц с силой не более 20% от максимальной произвольной силы.

В обеих группах до и на первые сутки после СИ проводилась 3-минутная ортопроба в интервальном режиме (см. выше) для оценки изменения показателей гемодинамики и барорефлекторной регуляции. Для оценки влияния ЭМС на работоспособность стимулируемых мышц в обеих группах до и на первые сутки после СИ проводили измерение максимальной произвольной силы в изометрическом режиме и оценивали аэробную работоспособность (по максимальной мощности, достигнутой в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой) мышц-разгибателей ноги в коленном суставе.

#### *Оценка показателей барорефлекторной регуляции*

Барорефлекторную регуляцию ритма сердца оценивали путем вычисления амплитудных и фазовых характеристик взаимосвязи низкочастотных (0.05-0.13 Гц) колебаний САД и RR-интервала, отражающих работу кардиохронотропного барорефлекса (Sleight et al., 1995; Rahman et al., 2011). Мощность или амплитуду колебаний САД и RR-интервала вычисляли с помощью преобразования Фурье (для непрерывных участков записи 15-мин ортопробы) или вейвлет-преобразования (для последних 60 с каждого из эпизодов покоя или воздействия в интервальных ортопробе и ОДНТ). По спектрам мощности или амплитудным вейвлет-спектрам определяли среднюю мощность или среднюю амплитуду колебаний САД и RR-интервала в НЧ диапазоне (0.05-0.13 Гц). Коэффициент  $\alpha$  вычисляли как квадратный корень из отношения мощностей НЧ колебаний RR-интервала и САД (Pagani, 1988) или как отношение амплитуд НЧ колебаний RR-интервала и САД. Фазовые соотношения колебаний САД и RR-интервала оценивали путем вычисления индекса фазовой синхронизации (ИФС) в НЧ диапазоне (Borovik et al., 2014).

## *Статистическая обработка данных*

Статистический анализ данных проводили в GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, Калифорния, США). Проверку соответствия распределения измеренных величин нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения, а при отклонении распределения от нормального – в виде медианы и межквартильного размаха. Параметрические или непараметрические тесты применялись в зависимости от дизайна эксперимента и характера распределения выборок. Конкретные сведения об используемых статистических методах указаны при описании результатов.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

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

Пребывание в условиях микрогравитации приводит к снижению объема крови (Diedrich et al., 2007) и увеличению растяжимости сосудов нижних конечностей (Herault et al., 2000; Arbeille et al., 2008). Это, наряду с другими факторами, приводит к ортостатической неустойчивости в раннем периоде послеполётной реадаптации (Buskey et al., 1996). Ранее для оценки нарушения динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела после гравитационной разгрузки использовались методы, позволяющие оценить кровенаполнение только магистральных сосудов нижних конечностей (УЗИ) (Arbeille et al., 2008) или изменение объема всех тканей конечности (пневматическая плетизмография, оценивающая как перераспределение крови, так и фильтрацию жидкости в межклеточное пространство) (Fu et al., 2002; Котовская и др., 2015). В данном исследовании использовался метод спектроскопии в ближнем ИК диапазоне, который позволяет оценивать перераспределение крови при ортостазе на уровне мелких сосудов (по изменению локальной концентрации различных форм гемоглобина).

Пребывание в условиях АНОГ в течение 21 дня привело к значительным изменениям параметров гемодинамики в покое, а также к увеличению их изменений при ортостатическом стрессе (Таблица 1).

До АНОГ изменение положения тела с горизонтального на вертикальное вызывало незначительные изменения АД и сопровождалось умеренным повышением ЧСС и снижением УО. При горизонтальном положении тела АНОГ не оказала влияния на уровень АД, но вызывала увеличение ЧСС и снижение УО, которое было статистически значимым только на 19 день. Вместе с тем АНОГ приводила к более выраженным изменениям ЧСС, УО, САД и АД<sub>ср</sub> в ответ на ортостаз уже с 6 дня гипокинезии.

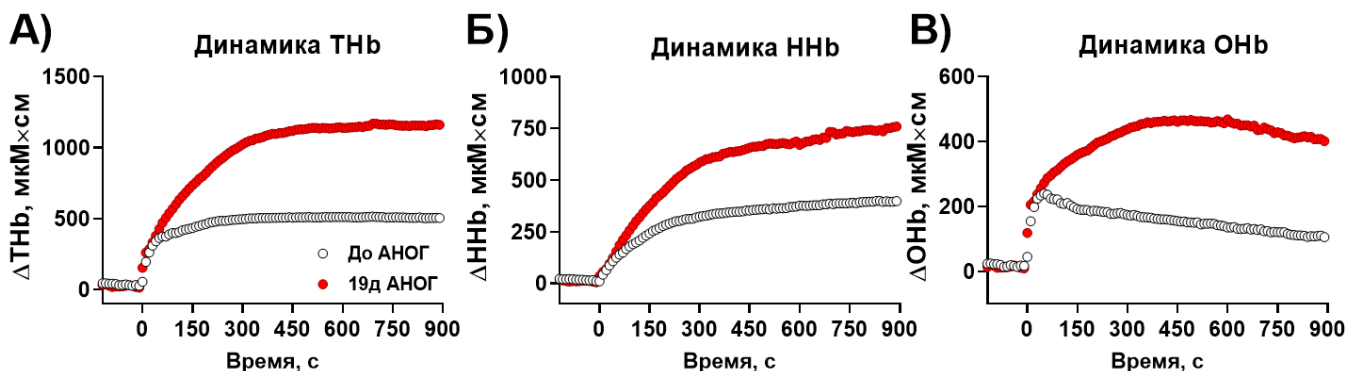
**Таблица 1.** Значения гемодинамических показателей в горизонтальном положении и их изменение при ортостазе на различных этапах эксперимента с 21-суточной АНОГ (n=11)

Показатели	До АНОГ	6 день АНОГ	14 день АНОГ	19 день АНОГ	5-6 день после АНОГ
Значения гемодинамических показателей в горизонтальном положении					
ЧСС, уд/мин	59±6	63±6	<b>65±6*</b>	<b>70±11*</b>	<b>66±6*</b>
УО, мл	97±14	94±11	92±11	<b>86±14*</b>	98±6
САД, мм рт. ст.	118±7	121±8	119±6	121±11	120±5
ДАД, мм рт. ст.	70±6	73±7	72±6	75±7	70±5
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	88±6	91±7	90±6	93±9	88±5
Изменения гемодинамических показателей при ортостазе					
ΔЧСС, %	+40±13	<b>+65±17*</b>	<b>+65±19*</b>	<b>+57±22*</b>	+42±13
ΔУО, %	-26±5	<b>-40±8*</b>	<b>-37±7*</b>	<b>-35±10*</b>	-29±7
ΔСАД, %	-1±7	<b>-9±7*</b>	<b>-9±9*</b>	<b>-6±6*</b>	-3±4
ΔДАД, %	+7±7	+3±6	<b>+2±8*</b>	+4±4	+8±5
ΔАД <sub>ср</sub> , %	+3±7	<b>-4±6*</b>	<b>-4±8*</b>	-2±5	+3±4

*Δ – прирост показателя, выраженный в процентах от значения в горизонтальном положении. Представлены усредненные по группе данные в виде среднего ± стандартное отклонение (n=11). \* - p<0.05 при сравнении со значением “До АНОГ” (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Даннета на множественные сравнения).*

В целом эти данные находятся в соответствии с результатами ранее проведенных исследований системной гемодинамики после космического полета и АНОГ (Buckey et al. 1996, Herault et al., 2000, Barbic et al., 2019). Одной из причин происходящих изменений в АНОГ является уменьшение объема циркулирующей крови (Iwasaki et al., 2000, Diedrich et al., 2007), что приводит к компенсаторному повышению ЧСС в покое и к ещё большему её увеличению в “состоянии напряжения” – при ортостатическом стрессе. Второй причиной усиления реакции ЧСС на ортостаз, а также падения УО и САД является избыточное скопление крови в области нижних конечностей при вертикализации тела. С помощью спектроскопии в ближнем ИК-диапазоне (NIRS) в данном исследовании провели количественную и качественную оценку этого нарушения на уровне мелких мышечных сосудов (рисунок 3).

Содержание ТНб в медиальной головке икроножной мышцы в течение первой минуты ортостаза быстро увеличивалось, затем рост ТНб замедлялся, и к 5-й минуте теста показатель выходил на плато (рисунок 3А). После АНОГ нарастание ТНб было более медленным, при этом уровень плато значительно повышался (рисунок 3А, таблица 2). Содержание ННб до АНОГ постепенно увеличивалось в течение 15-мин ортостаза, причем время полунарастания (T<sub>1/2</sub>) ННб было в несколько раз больше, чем T<sub>1/2</sub> ТНб (рисунок 3Б, таблица 2). После АНОГ T<sub>1/2</sub> ННб не изменилось, однако к концу теста накопление ННб было значительно больше, чем до моделируемой гравитационной разгрузки.



**Рисунок 3.** Динамика изменения показателей общего содержания гемоглобина (А), содержания дезоксигенированной (Б) и оксигенированной (В) форм гемоглобина в медиальной головке икроножной мышцы в течение 15-минутных ортопроб, проводившихся до АНОГ (белые символы) и на 19 сутки АНОГ (красные символы). Момент времени “0” соответствует началу поворота ортостола. Среднее для  $n=7$ .

**Таблица 2.** Прирост содержания различных форм гемоглобина к концу ортопробы и время полунарастания соответствующих показателей до и после 19 дней пребывания в АНОГ

Показатели	До АНОГ	19 день АНОГ
ТНб, мкМ*см	521 (341 – 670)	<b>1098 (837 – 1358)*</b>
$T_{1/2}$ ТНб, с	28 (8 – 72)	<b>99 (62 – 169)*</b>
ННб, мкМ*см	423 (315 – 503)	<b>653(584 – 915)*</b>
$T_{1/2}$ ННб, с	127 (83 – 155)	160 (124 – 186)
ОНб, мкМ*см	141 (13 – 167)	<b>445 (218 – 518)*</b>

*ТНб – общий гемоглобин, ННб – дезоксигенированный гемоглобин, ОНб – оксигенированный гемоглобин,  $T_{1/2}$  – время полунарастания. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха ( $n=7$ ). \* -  $p<0.05$  при сравнении со значением в точке “До АНОГ” (парный тест Вилкоксона).*

Динамика содержания ОНб при ортостазе до АНОГ была более сложной: сразу после вертикализации тела этот показатель увеличивался, достигал максимума (268 (100-348) мкМ\*см) на 50 (50-80) секунде теста, а затем постепенно снижался к концу теста до 54 (43 - 90) % от пиковой величины (рисунок 3В, таблица 2). После АНОГ динамика ОНб при ортостазе принципиально изменилась: этот показатель постепенно рос и к середине теста выходил на уровень, приблизительно втрое превышавший его максимальное значение до АНОГ (там же).

Полученные данные по увеличению кровенаполнения сосудов мышц голени (оцениваемому по показателю ТНб) согласуются с результатами ранее проведенных исследований с использованием пневматической окклюзионной плетизмографии (Fu et al., 2002, Truijen et al., 2012) и реографии (Taneja et al., 2007). Принципиально иной характер динамики ОНб после АНОГ (отсутствие снижения после фазы роста) дает основание полагать, что гравитационная разгрузка ведет к нарушению компенсаторного сужения сосудов малого калибра голени при ортостазе (Nachiya et al., 2008, Truijen et al., 2012). Следует отметить, что такое нарушение не связано с подавлением рефлекторной активации



симпатической системы, так как в условиях гравитационной разгрузки, наоборот, наблюдается усиление симпатической активности, адресованной сосудам нижних конечностей (Tanaka et al., 2013). Однако функционирование местных регуляторных механизмов действительно может изменяться после гравитационной разгрузки. С использованием модели гравитационной разгрузки у крыс было показано снижение миогенной реакции артериол скелетных мышц задних конечностей (Delp, Duan, 1999) и ослабление ее потенцирующего влияния на вазоконстрикцию в ответ на раздражение симпатических нервов (Rodionov et al., 1999). Таким образом, вероятной причиной изменения связанной с ортостазом динамики ОНб после АНОГ является нарушение компенсаторного сужения сосудов нижних конечностей за счет ослабления влияния местных регуляторных механизмов.

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

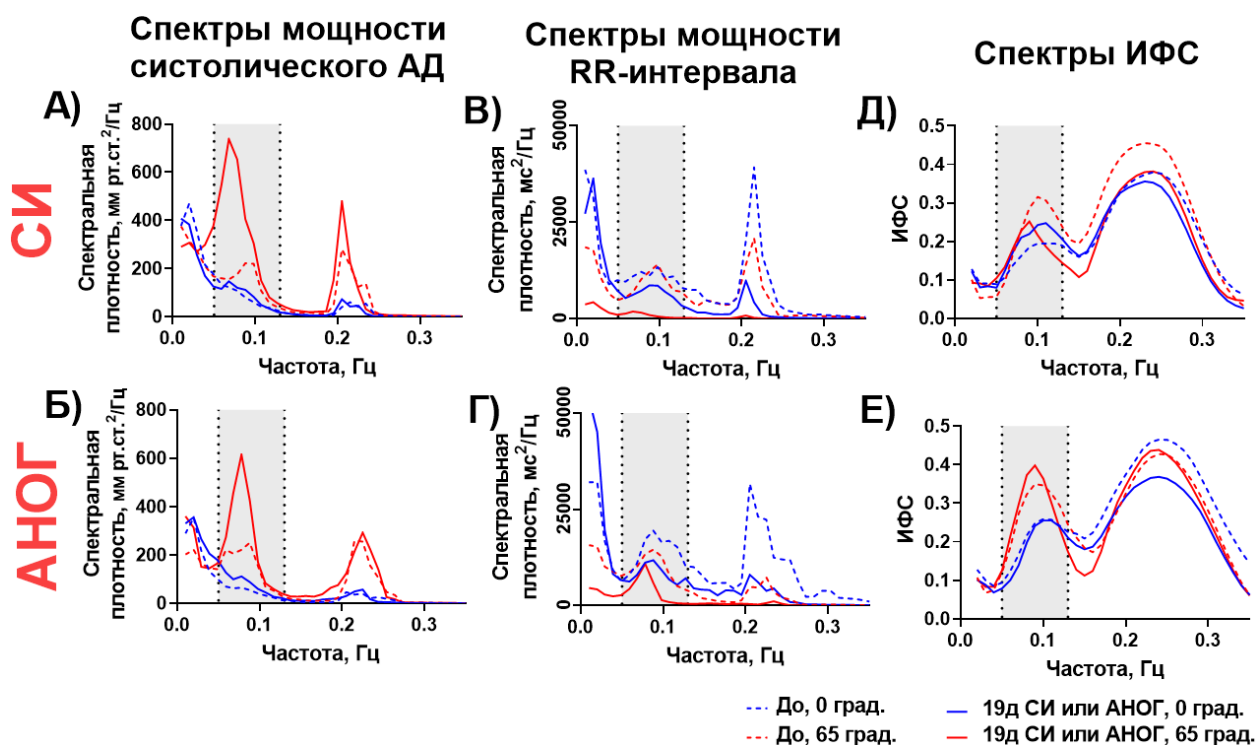
Второй задачей диссертационной работы являлась оценка изменений барорефлекторной регуляции ССС при двух способах моделирования гравитационной разгрузки: АНОГ и СИ одинаковой длительности. Для этого был проведен углубленный анализ результатов эксперимента с 21-суточной СИ, дополнительно к описанному в предыдущей публикации (Borovik et al., 2020). Данные литературы по сравнению изменений регуляции ССС в этих двух моделях крайне немногочисленны и ограничиваются 3-суточными воздействиями (Navasiolava et al., 2011; Amirova et al., 2020), прямое сопоставление эффектов длительных АНОГ и СИ ранее не проводилось.

В обоих экспериментах на 19 сутки проводили 15-минутную пассивную ортопробу, по результатам которой оценивали изменение регуляторных показателей. Сопоставляли изменения показателей амплитудной (коэффициент  $\alpha$ ) и фазовой (ИФС) взаимосвязи низкочастотных колебаний САД и RR-интервала, которые отражают функционирование барорефлекса (Julien, 2006).

На спектрах мощности гемодинамических показателей (рисунок 4) выявляются два пика: низкочастотный (~0.1 Гц) и “дыхательный” высокочастотный (~0.20-0.25 Гц). В настоящем исследовании рассмотрены только низкочастотные колебания.

До начала гипокинезии в обеих группах при переходе в вертикальное положение наблюдались повышение мощности НЧ колебаний САД ( $p < 0.05$  – различие с горизонтальным положением; одновыборочный t-тест при сравнении с гипотетическим нулевым изменением), отсутствие систематических изменений мощности НЧ колебаний RR-интервала ( $p > 0.05$ ), уменьшение коэффициента  $\alpha$  ( $p < 0.05$ ) и увеличение ИФС колебаний САД и RR-интервала ( $p < 0.05$ ).

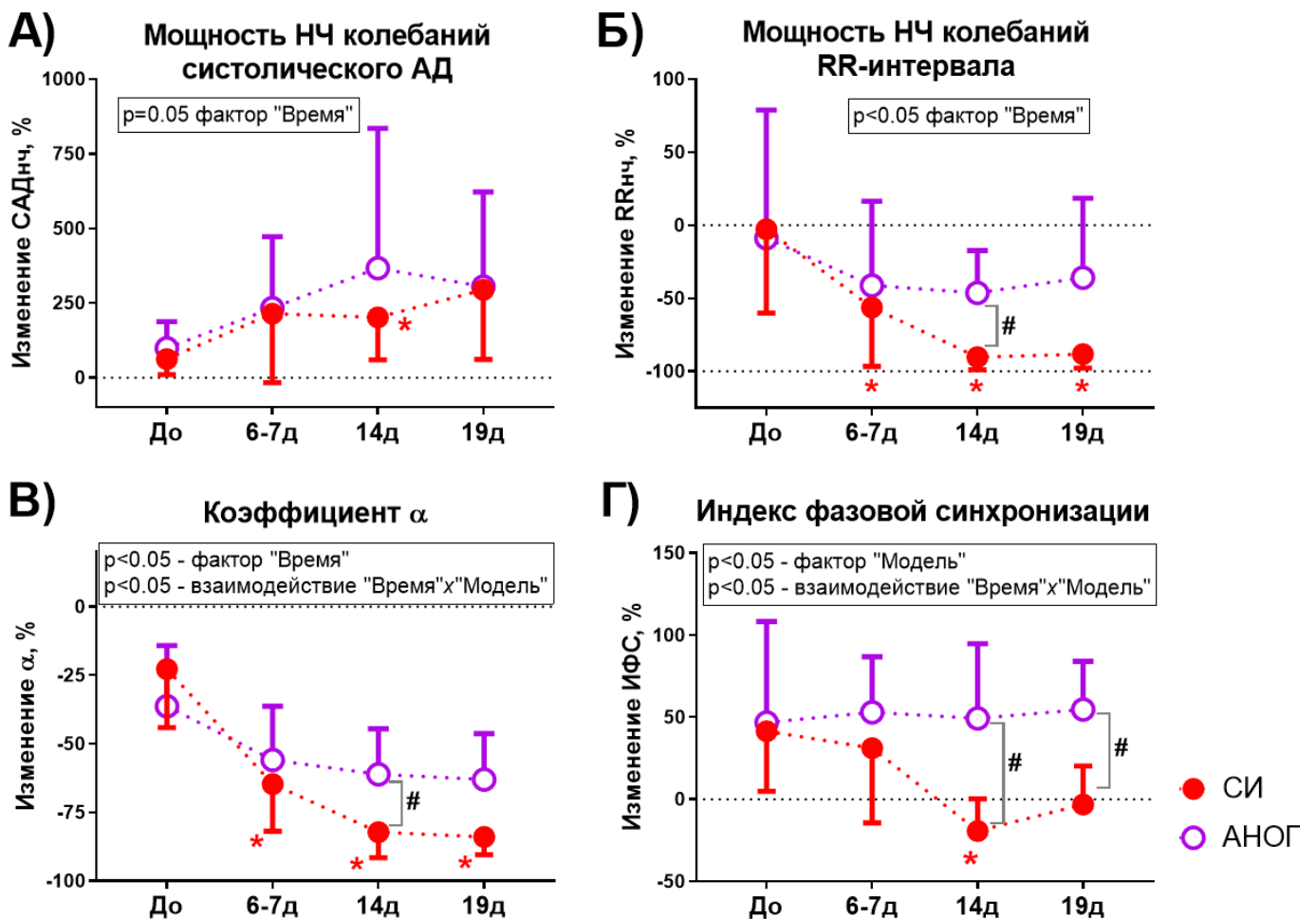
После пребывания в условиях как СИ, так и АНОГ в положении лежа было выявлено снижение мощности НЧ колебаний RR-интервала без изменения мощности НЧ колебаний САД; соответственно, коэффициент  $\alpha$  был сниженным ( $p < 0.05$  – количественные данные представлены в тексте диссертации). ИФС в положении лежа не изменялся под влиянием двух моделей.



**Рисунок 4.** Спектры мощности колебаний САД (А, Б), RR-интервала (В, Г) и ИФС (Д, Е) до и на 19 сутки СИ и АНОГ в горизонтальном положении и при ортопробе. Каждая линия отражает результат усреднения спектров по группе добровольцев (n=8 для СИ и n=9 для АНОГ, кроме точки “19д”, в которой в обеих группах по 7 человек). Серой областью показан низкочастотный диапазон (0.05-0.13 Гц)

Реакция кардиохронотропного барорефлекса в ответ на ортостаз также изменялась под влиянием СИ и АНОГ, при этом амплитудные и фазовые характеристики взаимоотношения низкочастотных колебаний САД и RR-интервала по-разному изменялись в двух модельных экспериментах (рисунок 5). Реакция мощности НЧ колебаний САД на ортостаз увеличивалась со временем пребывания в обеих моделях гравитационной разгрузки ( $p=0.05$  - фактор “Время”), однако статистически значимое повышение по сравнению с точкой “До” наблюдалось только на 14 сутки СИ (рисунок 5А). Вместе с тем наблюдалось снижение мощности НЧ колебаний RR-интервала в ответ на ортостаз при моделируемой гравитационной разгрузке ( $p<0.05$  - фактор “Время”); снижение этого показателя было более выраженным в СИ по сравнению с АНОГ: с 7-х суток пребывания в СИ изменение было больше, чем в точке “До”, а на 14-е сутки реакции на ортостаз значимо отличались между СИ и АНОГ (рисунок 5Б). Снижение коэффициента  $\alpha$  при ортостазе становилось более выраженным под влиянием СИ, начиная уже с 7-х суток, в то время как в АНОГ наблюдалась лишь тенденция к подобному изменению реакции коэффициента  $\alpha$  ( $p=0.06$  на 6-е и 14-е сутки по сравнению с точкой “До”); на 14-е сутки снижение коэффициента  $\alpha$  при ортостазе в СИ было более выраженным, чем в АНОГ (рисунок 5В). Реакция ИФС на ортостаз не изменялась под влиянием АНОГ, но значимо изменялась под влиянием СИ ( $p<0.05$ , рисунок 5Г). Стоит отметить, что уже на 7 сутки СИ ИФС переставал значимо увеличиваться в ответ на ортостаз ( $p>0.05$ , одновыборочный t-тест), тогда как на 14 сутки, этот показатель даже снижался при вертикализации ( $p<0.05$ ).





**Рисунок 5.** Изменение показателей барорефлекторной регуляции ССС у добровольцев при ортопробе относительно положения лежа (%) в разных временных точках СИ (красным) и АНОГ (фиолетовым). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ( $n=8$  для СИ и  $n=9$  для АНОГ, кроме точки “19д”, в которой представлены данные для двух групп по 7 человек). \* -  $p<0.05$  - сравнение с точкой “До” в соответствующем эксперименте; # -  $p<0.05$  - сравнение показателей для двух тестов в одной временной точке (линейная модель для смешанных эффектов с поправкой Сидака на множественные сравнения).

Мы впервые выявили отличия влияний двух моделей гравитационной разгрузки – СИ и АНОГ одинаковой длительности – на ортостатическую реакцию чувствительности кардиального барорефлекса и фазовой синхронизации НЧ колебаний САД и RR-интервала. В обеих моделях коэффициент  $\alpha$  снижался при ортостазе, однако СИ вызывала более выраженное снижение по сравнению с АНОГ. Такие отличия связаны с тем, что, как указано выше, снижение мощности колебаний RR-интервала значительно отличалось между экспериментами, причем в группе СИ при ортостазе изменения напоминали таковые при парасимпатической блокаде (рисунок 4) (Wray et al., 2001). Ранее с помощью косвенных оценок парасимпатической активности было показано снижение вагусных влияний на сердце в условиях продолжительной гравитационной разгрузки (Baevsky et al., 1998; Cox et al., 2002; Eckberg et al., 2010). Таким образом, можно предположить, что СИ, в отличие от АНОГ, приводит к более значительному подавлению парасимпатических влияний на сердце

при ортостазе, что влечет за собой более выраженное снижение чувствительности “спонтанного” кардиального барорефлекса. В этих условиях остаточные НЧ колебания ритма сердца, вероятно, являются случайным шумом (Altimiras, 1999), т.е. не синхронизованы с ярко выраженными НЧ колебаниями АД (Negulyaev et al., 2019), что проявляется в исчезновении реакции ИФС на ортостаз во время СИ. Схожие изменения синхронности НЧ колебаний наблюдаются при субмаксимальной физической нагрузке (Орлова и др., 2021), у людей с вазовагальными обмороками (Боровик и др., 2019) и у четвероногих млекопитающих после бароденервации (Cerutti et al., 1994; Head et al., 2001). Интересно, что результаты космических исследований демонстрируют схожие с АНОГ и меньшие по сравнению с СИ изменения функционирования кардиального барорефлекса (Cooke et al., 2000; Gisolf et al., 2005; Beckers et al., 2009).

Подобные изменения могут быть, предположительно, связаны с большим снижением объема плазмы и циркулирующей крови (Navasiolava et al., 2011) и с большим перераспределением крови в сторону ног при ортопробе в СИ по сравнению с АНОГ, что может сказываться на снижении венозного возврата и ударного объема. Действительно, в данных экспериментах наблюдали большее снижение УО в СИ ( $p < 0.05$  – см. в тексте диссертации). Соответственно, после СИ по сравнению с АНОГ может происходить более выраженная активация симпатической нервной системы и снижение парасимпатической активности, через которую преимущественно осуществляется “спонтанный” кардиальный барорефлекс. Также возможно, что СИ специфически влияет на чувствительность барорецепторов к артериальному давлению или же изменяет работу центральных структур барорефлекторной петли, однако возможные изменения этих механизмов при длительном пребывании в условиях моделируемой или реальной микрогравитации пока не изучены.

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

Данный раздел посвящен сравнению показателей гемодинамики и её регуляции при двух различных методах создания ортостатического стресса (пассивной ортопробе и ОДНТ) после гравитационной разгрузки, моделируемой с помощью 7-суточной сухой иммерсии. Хотя эти тесты могут вызывать сопоставимое перераспределение крови в сторону нижних конечностей, реакция показателей гемодинамики может различаться вследствие различий в активируемых регуляторных механизмах (Kitano et al., 2005; Tanaka et al., 2009).

Ранее было показано, что во время длительной “сухой” иммерсии реакции показателей гемодинамики на ортостаз сильно изменяются в первые 7-14 дней, а далее выходят на плато (Borovik et al., 2019). Поэтому в настоящем исследовании мы ограничились “сухой” иммерсией длительностью 7 дней. Выбранный уровень ОДНТ, близкий к -35 мм рт.ст., вызывает сходное с ортостазом перетекание крови в сторону ног (Musgrave et al., 1969; Musgrave et al., 1971) и, как следствие, сопоставимое изменение ударного объема сердца (Негуляев и др., 2021).

Измеряемые показатели в состоянии покоя (положении лежа при ортопробе и при атмосферном давлении в костюме “Чибис”) были практически одинаковыми в двух тестах (как до, так и после СИ), поэтому мы сочли возможным их усреднить (таблица 3).

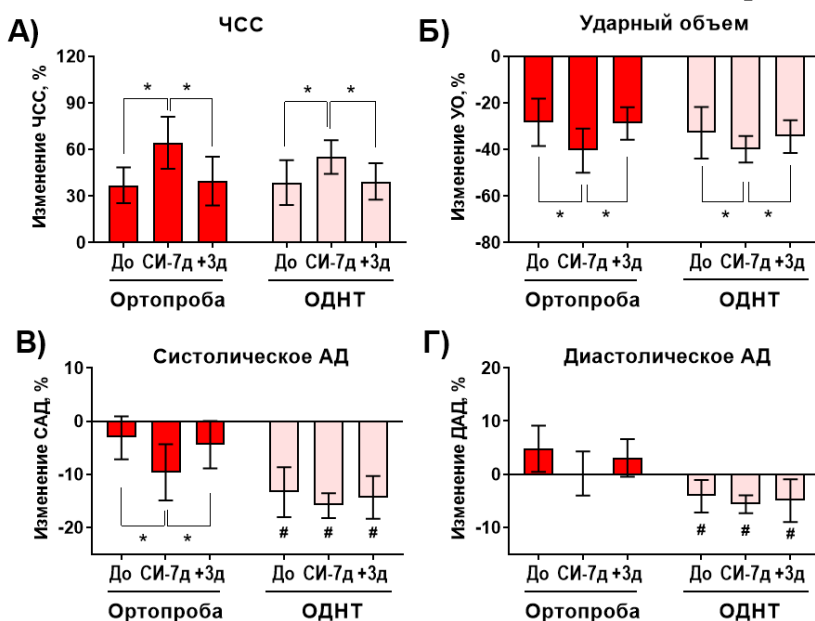
**Таблица 3.** Значения гемодинамических показателей в состоянии покоя (положение лежа/атмосферное давление в костюме “Чибис”) до “сухой” иммерсии, на 7-й день СИ и на 3-й день восстановления после СИ

Параметр	До СИ	СИ-7д	+3д
УО (мл)	101.3±17	<b>81.1±15.2 *</b>	98.3±17.5 #
ЧСС (уд./мин)	58.5±5.5	<b>66.8±9.7 *</b>	58.9±6.3 #
Систолическое АД (мм рт.ст.)	121.0±3.8	122.8±4.2	124.7±8.5
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	69.4±4.7	<b>78.7±4.9 *</b>	<b>73.8±5.8 *,#</b>

Представлены значения в виде среднего и стандартного отклонения (n=9). \* – p<0.05 по сравнению со значением в точке “До СИ”; # – p<0.05 по сравнению со значением в точке “СИ-7д” (однофакторный дисперсионный анализ с поправкой Тьюки на множественные сравнения)

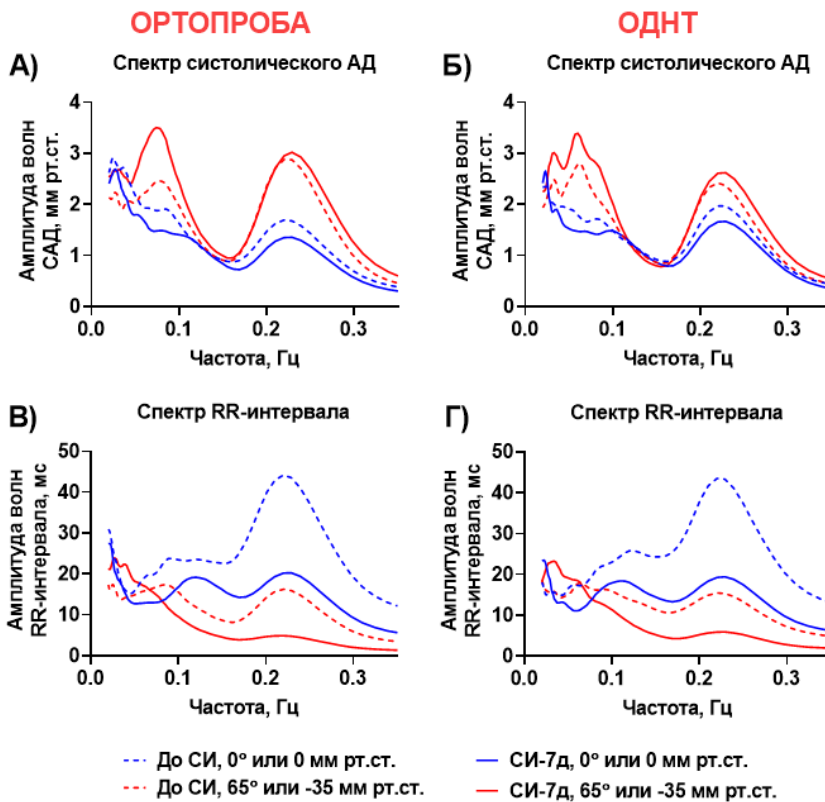
Пребывание в 7-дневной СИ приводило к изменению гемодинамических показателей в покое: наблюдались уменьшение ударного объема и тахикардия; уровень ДАД в покое после СИ также повышался (таблица 3). На 3-й день восстановительного периода практически все показатели за исключением ДАД не отличались от уровня до иммерсии.

Степень снижения УО не различалась при ортостазе и ОДНТ ни до, ни после СИ (рисунок 6Б), что позволяет напрямую сравнивать изменения показателей системной гемодинамики и их вариабельности при двух воздействиях, косвенно сопоставимых по степени снижения венозного возврата. До СИ эти два теста приводили к сопоставимому увеличению ЧСС (рисунок 6А), однако ОДНТ приводило к более выраженной реакции САД и отличной от ортопробы реакции ДАД (рисунок 6В,Г). После СИ в обоих тестах наблюдали усиление реакций УО и ЧСС (рисунок 6А,Б), что характерно для гиповолемии (Levine et al., 2002; De Abreu et al., 2017). Однако реакция САД изменилась только при ортопробе, но осталась неизменной при ОДНТ (рисунок 6В). Реакция ДАД на предъявление каждого из тестов значимо не изменялась под влиянием иммерсии (рисунок 6Г).



**Рисунок 6.** Относительные изменения гемодинамических показателей при ортопробе и ОДНТ до и после сухой иммерсии.

Представлены данные в виде среднего ± стандартное отклонение (n=9). \* - p<0.05 – отличие данных, соединенных скобкой, # - p<0.05 – отличие реакций на тесты (двухфакторный ANOVA с поправкой Сидака на множественные сравнения).



**Рисунок 7.** Вейвлет-спектры систолического артериального давления (А, Б) и RR-интервала (В, Г) при ортопробе (А, В) и ОДНТ (Б, Г) до СИ (пунктирные линии) и на 7-е сутки СИ (СИ-7д, сплошные линии). Каждая линия отражает результат усреднения спектров для группы добровольцев (n=9).

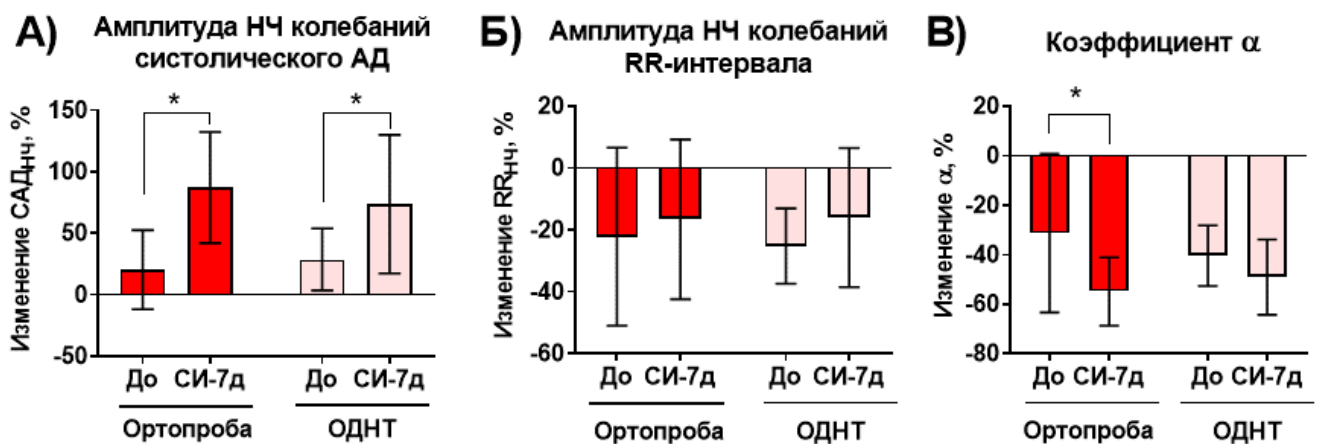
В тестах, проведенных до СИ, реакции на ортостаз и ОДНТ показателей барорефлекторной регуляции сердечного ритма, определяемых по вейвлет-спектрам сигналов САД и RR-интервала (рисунок 7), согласуются с результатами оценки “спонтанного” барорефлекса путём анализа спектров мощности (Schwartz et al., 2013, Xiang et al., 2018).

После пребывания в СИ изменялись параметры барорефлекторной регуляции сердечного ритма в состоянии покоя: снижалась амплитуда НЧ колебаний RR-интервала (с  $22.3 \pm 7.1$  мс до  $15.6 \pm 4.7$  мс,  $p < 0.05$ ), что при неизменной амплитуде НЧ колебаний САД ( $1.63 \pm 0.42$  мм рт.ст. до СИ,  $1.44 \pm 0.24$  мм рт.ст. после СИ,  $p > 0.05$ ) приводило к снижению чувствительности спонтанного кардиального барорефлекса (уменьшению коэффициента  $\alpha$  с  $14.2 \pm 4.8$  до  $11.2 \pm 3.9$  мс/мм рт.ст.,  $p < 0.05$ ). Сходные изменения этих показателей наблюдались ранее после коротких космических полетов (Fritsch-Yelle et al., 1994, Levine et al., 2002).

Амплитуда НЧ колебаний САД после СИ возросла в ответ на оба воздействия, однако этот прирост был более выраженным при ортопробе ( $4.3 \pm 0.8$  раз), чем при ОДНТ ( $2.6 \pm 0.7$ ,  $p < 0.05$ ). Амплитуда НЧ колебаний RR-интервала не изменилась под влиянием СИ в обоих тестах (рисунок 8А,Б). В результате падение коэффициента  $\alpha$  после СИ при ортостазе усилилось, в то время как при ОДНТ – не изменилось (рисунок 8В).

Менее выраженное изменение артериального давления при ортопробе по сравнению с ОДНТ до СИ (рисунок 6В,Г) может указывать на то, что активация симпатической нервной системы при вертикализации может происходить за счет дополнительных механизмов, которые в меньшей степени задействованы или совсем не активированы при ОДНТ: например в результате более значительной разгрузки синокаротидных барорецепторов (Smit et al., 2002), активации вестибуло-симпатического рефлекса (Tanaka

et al., 2009) или за счет большего задействования локальных механизмов регуляции (Lin et al., 2009, Wilson et al., 2003). Соответственно, нарушение работы этих механизмов в условиях СИ может приводить к наблюдаемому падению артериального давления при ортостазе (рисунок 6В). Выраженное влияние 7-дневной СИ на барорефлекторную регуляцию ритма сердца (рисунок 8В) при ортопробе по сравнению с ОДНТ также может объясняться нарушением работы механизмов, с которыми взаимодействует барорефлекс и которые активируются при вертикализации, но не при ОДНТ. В связи с этим ортопроба может служить более информативным подходом к изучению механизмов послеполетной ортостатической неустойчивости и к разработке методик ее коррекции.



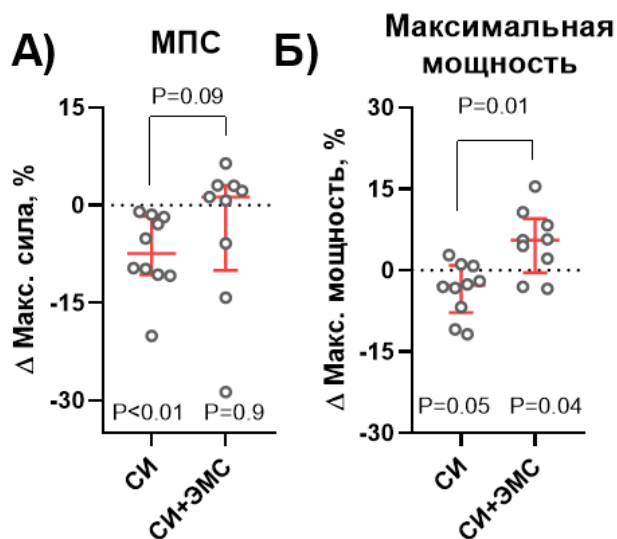
**Рисунок 8.** Относительные изменения амплитуды колебаний систолического АД (А) и RR-интервала (Б) в НЧ диапазоне (0.05-0.13 Гц), а также изменения коэффициента  $\alpha$  (В) при ортопробе (красным) и ОДНТ (розовым) до и после “сухой” иммерсии (n=9). \* -  $p < 0.05$  (двухфакторный дисперсионный анализ с поправкой Сидака на множественные сравнения)

### Влияние электростимуляции мышц нижних конечностей на реакцию ССС на ортостаз после 7-суточной СИ

В условиях космического полёта в качестве вспомогательного средства профилактики изменений скелетной мускулатуры используется ЭМС (Yarmanova et al., 2015), однако её влияние на барорефлекторную регуляцию остается малоизученным. Поэтому финальный раздел исследования посвящен оценке возможности использования электростимуляции мышц нижних конечностей для профилактики изменений гемодинамики и ее регуляции при гравитационной разгрузке, моделируемой с помощью СИ. Режимы низкочастотной и высокочастотной ЭМС, использующиеся в качестве тренировочного воздействия в спорте (Коц, Хвилон, 1971; Шенкман, Козловская, 2019), могут быть избыточными по интенсивности для поддержания необходимого уровня работоспособности в условиях жесткой гиподинамии на Земле. Поэтому в данном исследовании решили оценить влияние низкоинтенсивной комбинированной (НЧ и ВЧ) ЭМС мышц нижних конечностей, проводимой ежедневно в условиях СИ два раза в сутки.

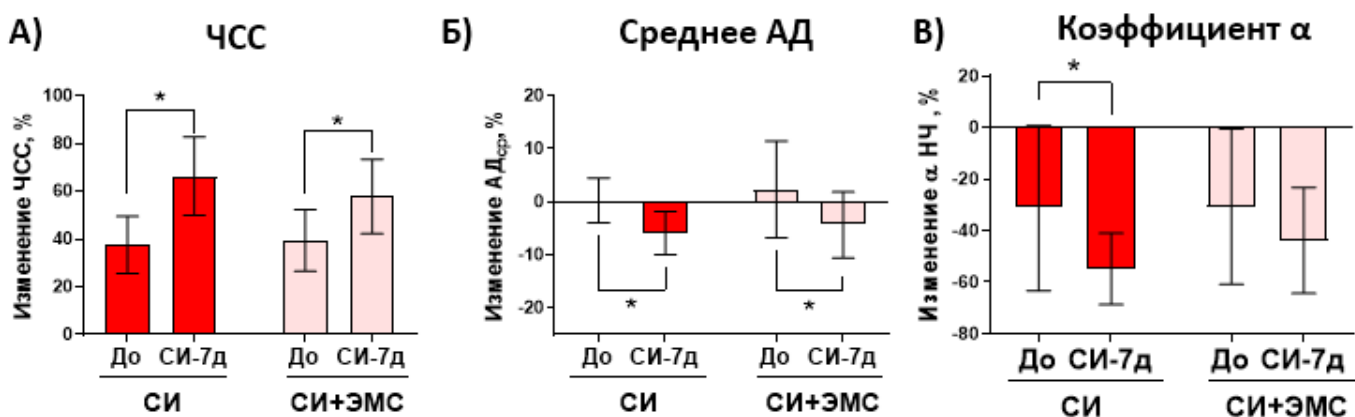
Использование ежедневной ЭМС в течение 7-дневной СИ положительно сказалось на работоспособности стимулируемых мышц-разгибателей ноги в коленном суставе: если в СИ

без применения ЭМС наблюдалось снижение как максимальной произвольной силы (МПС), так и аэробной работоспособности (оцениваемой по максимальной мощности, достигнутой в тесте с непрерывно возрастающей нагрузкой), то после СИ с ЭМС у группы добровольцев не отмечалось снижения МПС (рисунок 9А), и даже наблюдалось повышение аэробной работоспособности стимулируемых мышц (рисунок 9Б).



**Рисунок 9.** Изменения работоспособности мышц-разгибателей коленного сустава после обычной СИ и СИ с применением ЭМС (СИ+ЭМС): А – Максимальная произвольная сила; Б – максимальная мощность, достигнутая в тесте с непрерывно повышающейся нагрузкой. Представлены индивидуальные процентные изменения и медиана с межквартильным размахом. Над графиками указаны значения *P* при сравнении двух групп (тест Манна-Уитни), под графиками – *P* при сравнении изменений со значением “0” (отсутствием изменений; одновыборочный тест Вилкоксона).

До и после СИ две группы не отличались по показателям гемодинамики, зарегистрированным в положении лежа. ЭМС не оказала выраженного влияния на изменение реакции ЧСС и АД на ортостаз после СИ (рисунок 10А,Б), но при этом предотвратила эффект СИ на падение чувствительности кардиального барорефлекса при ортостазе (рисунок 10В).



**Рисунок 10.** Относительные изменения ЧСС, среднего АД и коэффициента  $\alpha$  при ортопробе до и после СИ. Красные столбики – группа СИ (n=9); розовые столбики - группа СИ+ЭМС (n=10). Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения. \*  $p < 0.05$  (двухфакторный ANOVA с поправкой Сидака на множественные сравнения).

В литературе неоднократно показано положительное влияние аэробных тренировок малой и средней интенсивности на ортостатическую реакцию и барорефлекторную



регуляцию гемодинамики (Wieling et al., 2002; Winker et al., 2005; Brito et al., 2024). Однако при использовании ЭМС не наблюдалось значимых изменений средних значений показателей гемодинамики после СИ, вероятно, вследствие локальности воздействия ЭМС или низкой интенсивности применяемого режима. Благоприятное влияние ЭМС на функционирование кардиального барорефлекса может быть обусловлено взаимодействием афферентных входов барорефлекса и рефлексов от механо/метабоорецепторов стимулируемых мышц в ядре одиночного пути (Potts et al., 1999), что может приводить к изменению состояния вышележащих нервных центров, задействованных в регуляции барорефлекторной чувствительности (Williamson et al., 2006).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

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

Использование метода спектроскопии в ближнем ИК диапазоне (Nachiya et al., 2008; Truijjen et al., 2012) для оценки динамики перераспределения крови в нижнюю часть тела позволило выявить нарушение компенсаторной вазоконстрикции мелких сосудов при ортостазе под влиянием АНОГ, которое приводит к увеличению скопления крови в нижней части тела. Вероятной причиной изменения связанной с ортостазом динамики перераспределения крови после АНОГ является нарушение компенсаторного сужения сосудов нижних конечностей за счет ослабления влияния местных регуляторных механизмов (Delp, 1999; Rodionov et al., 1999).

На фоне усиления реакций УО и ЧСС в ответ на ортостаз после АНОГ изменяется функционирование кардиального барорефлекса, что наиболее ярко проявляется при ортостазе. Использование другой модели гравитационной разгрузки – “сухой” иммерсии – приводило к ещё большему нарушению кардиального барорефлекса: после СИ чувствительность кардиального барорефлекса при ортостазе снижалась сильнее, чем после АНОГ и, вместе с тем, снижалась синхронизация НЧ колебаний давления и ритма сердца. Хотя СИ оказалась более “жестким” воздействием для ССС, изменения барорефлекторной регуляции ритма сердца после АНОГ, вероятно, более точно отражают изменения, наблюдаемые после космического полёта (Cooke et al., 2000; Gisolf et al., 2005; Beckers et al., 2009).

Следует отметить, что оценка барорефлекторной регуляции ритма сердца в СИ и АНОГ позволила продемонстрировать определенную степень независимости изменений

двух характеристик функционирования кардиального барорефлекса: фазовой сопряженности и амплитудного соотношения НЧ колебаний АД и ритма сердца. Наряду со снижением чувствительности (“амплитудной характеристики”) кардиального барорефлекса при ортостазе в двух моделях, реакция ИФС на вертикализацию изменялась только под влиянием СИ. Ранее также демонстрировалось, что различные методы оценки функционирования барорефлекса порой показывают разнонаправленные изменения в ответ на одно и то же воздействие: например, при оценке чувствительности кардиального барорефлекса с помощью шейной камеры показано увеличение чувствительности в ответ на ортостаз (Cooper, Hainsworth, 2002; Ogoh et al., 2006; Akimoto et al., 2011), в то время как по результатам фармакологических методов чувствительность барорефлекса при ортостазе не повышается (Stewart, Schwartz, 2012; Stewart et al., 2021) или может даже снижаться (Taylor et al., 2013). Поэтому использование нескольких независимых подходов является предпочтительным, так как позволяет производить комплексную оценку функционирования кардиального барорефлекса.

Полученные результаты свидетельствуют, что прямое соотнесение результатов исследований ССС, выполняемых в космических полётах с помощью методики ОДНТ, с результатами ортопроб, проводимых на Земле до и после полёта, должно проводиться с осторожностью, так как реакции ССС на эти два воздействия могут отличаться (Goswami et al., 2019). Выраженное изменение реакции АД и чувствительности кардиального барорефлекса после моделируемой гравитационной разгрузки проявилось только при ортопробе. Подобное наблюдение, вероятно, связано с тем, что вертикализация дополнительно активизирует вестибуло-симпатический рефлекс (Tanaka et al., 2009) и вызывает более выраженную миогенную констрикцию сосудов нижних конечностей (Kitano et al., 2005) – механизмы, возможное нарушение которых в СИ будет приводить к более выраженным изменениям при ортопробе по сравнению с ОДНТ.

Рассмотренные выше нарушения барорефлекторной регуляции и локальных механизмов регуляции кровотока при гравитационной разгрузке ставят вопрос о поиске новых и проверке уже применяющихся методов профилактики. Одним из таковых является электростимуляционная тренировка мышц. В литературе описано влияние физической тренировки на функционирование барорефлекса и переносимость ортостаза (van Lieshout, 2003; Winker et al., 2005; Miki, Yoshimoto, 2018), а также описан опыт применения миостимуляции с целью коррекции ортостатической гипотензии у пациентов с частичным повреждением спинного мозга (Hamzaid et al., 2015). В данном исследовании показано, что применение низкоинтенсивной НЧ и ВЧ ЭМС нижних конечностей предотвращает не только падение работоспособности стимулируемых мышц, но и снижение чувствительности кардиального барорефлекса в ответ на вертикализацию тела. Таким образом, выбранный режим стимуляции может рассматриваться как профилактическое средство против снижения мышечной работоспособности и нарушений регуляции ССС при гравитационной разгрузке и гипокинезии, что может быть актуально не только для космической медицины, но и для больных, длительное время находящихся в условиях постельного режима.



## **ВЫВОДЫ**

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

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

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

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

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи**

1. Zhedyaev R. Yu. Diverse effects of seven-day dry immersion on hemodynamic responses in head-up tilt and lower body negative pressure tests / R. Yu. Zhedyaev, O. S. Tarasova, A. P. Sharova [et al.] // *Acta Astronautica*. – Vol. 208. – P. 105-110.
2. Жедяев Р. Ю. Влияние гравитационной разгрузки на динамику перераспределения крови при ортостазе: исследование методом ИК-спектроскопии / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. А. Пучкова [и др.] // *Физиология человека*. – Т. 49. – № 6. – С. 67-75.
3. Zhedyaev R. Yu. The change in baroreflex regulation of heart rhythm after “dry” immersion appears during orthostasis, but not lower body negative pressure test / R. Yu. Zhedyaev, O. S. Tarasova, Yu. S. Semenov [et al.] // *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. – Vol. 60. – № 1. – P. 273-283.

### **Тезисы докладов**

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

2. Жедяев Р. Ю. Воздействие отрицательного давления на нижнюю часть тела увеличивает синхронизацию барорефлекторных волн артериального давления и частоты сердечных сокращений / Р. Ю. Жедяев // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2022» / Отв. ред. И.А. Алешковский, А.В. Андриянов, Е.А. Антипов, Е.И. Зимакова. [Электронный ресурс] – М.: МАКС Пресс, 2022.
3. Жедяев Р. Ю. Влияние 21-суточной антиортостатической гипокинезии на функции скелетных мышц с различной композицией и функциональными возможностями / Р. Ю. Жедяев, А. С. Боровик, А. В. Шпаков, Д. В. Попов // Motor control 2022: Сборник тезисов IX Российской, с международным участием, конференции по управлению движением, посвященной 95-летию со дня рождения И. Б. Козловской (Казань, 2-4 июня, 2022г.) / под общ. ред. Т.В. Балтиной, Е.С. Томиловской. – Казань: Изд-во «Бриг», 2022, С.131.
4. Жедяев Р. Ю. Влияние 7-суточной “сухой” иммерсии на изменения показателей гемодинамики при пассивной ортопробе и воздействии отрицательного давления на нижнюю часть тела / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, Е. С. Томиловская [и др.] // III объединенный научный форум физиологов, биохимиков и молекулярных биологов; VII съезд физиологов СНГ; VII съезд биохимиков России; X российский симпозиум «белки и пептиды» (Сочи, Дагомыс, 3–8 октября 2022). НАУЧНЫЕ ТРУДЫ. Том 3. – М.: Издательство «Перо», 2022. – с.129
5. Жедяев Р. Ю. Низкочастотные волны АД и ЧСС при ортостазе и отрицательном давлении на нижнюю часть тела до и после “сухой” иммерсии / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. С. Боровик [и др.] // ИНТЕГРАТИВНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ: Всероссийская конференция с международным участием, Санкт-Петербург (7-9 декабря 2022 г.). – Тезисы докладов. – СПб.: Ин-т физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2022. 213 с.
6. Жедяев Р. Ю. Пассивная ортопроба эффективнее ОДНТ для оценки изменения гемодинамики и барорефлекторной регуляции при гравитационной разгрузке / Р. Ю. Жедяев, Ю. С. Семенов // XXI Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 60-летию Института медико-биологических проблем: сборник материалов / / ГНЦ РФ — ИМБП РАН. — Москва: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации — Институт медико-биологических проблем Российской академии наук. — 116 с.
7. Жедяев Р. Ю. “Гравитационная разгрузка изменяет динамику перераспределения крови при ортостазе: исследование методом ИК-спектроскопии” / Р. Ю. Жедяев, О. С. Тарасова, А. А. Пучкова [и др.] // Сборник тезисов XXIV Съезда физиологического общества им. И. П. Павлова : Сборник тезисов съезда, Санкт-Петербург, 11–15 сентября 2023 года. – Санкт-Петербург: ООО "Издательство ВВМ", 2023. – С. 342-343.

## **ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ РАБОТЫ**

1. Программа фундаментальных научных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема 64.1);
2. Грант РФФИ №20-015-00536 «Динамика перестройки барорефлекторной регуляции гемодинамики (baroreflex resetting) при физиологическом стрессе»;
3. Грант Минобрнауки России в рамках соглашения № 075-15-2022-298 от 18.04.2022 г.;
4. Программа фундаментальных научных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН (тема FMFR-2024-0032).

## **БЛАГОДАРНОСТИ**

Хочу выразить искреннюю благодарность Ольге Леонидовне Виноградовой за руководство и поддержку на протяжении всей совместной работы, за строгость и доброту, за чуткость и, конечно, терпеливость перед лицом моего зачастую неуместного упрямства; Анатолию Стратоновичу Боровику за помощь в освоении методик, отладке оборудования, получении и обработке экспериментальных данных, а также за мудрость, переданную (но всё ещё не до конца усвоенную) в перерывах между работой за чашкой чая; Ольге Сергеевне Тарасовой за помощь в обработке данных и написании статей, за множество полезных научных дискуссий и советов, а также за юмор и лёгкость в общении. Без вашего руководства, поддержки и труда данная работа и прилагаемые к ней публикации были бы невысказанными, как и мое становление в качестве учёного.

Хочу поблагодарить своего непосредственного начальника – Попова Даниила Викторовича – за помощь в освоении методик оценки физической работоспособности, а также за энергичность и решительность в организации работы лаборатории. Выражаю благодарность коллективу лабораторий 0-061 и 0-064 ГНЦ РФ – ИМБП РАН за организацию сложнейших экспериментов, в которых нам была предоставлена возможность участвовать; отдельно хочу поблагодарить руководителей этих экспериментов: Томиловскую Елену Сергеевну и Шпакова Алексея Васильевича – за вашу стойкость, положительное отношение и помощь в работе. Также благодарю всех согласившихся пройти наши исследования за вашу ответственность и выдержку.

Выражаю глубокую благодарность рецензентам и оппонентам данной работы за внимание к тексту диссертации и значимые рекомендации: Русанову Василию Борисовичу, Томиловской Елене Сергеевне, Панковой Наталии Борисовне, Маслюкову Петру Михайловичу и Караваеву Анатолию Сергеевичу.

Также хочу поблагодарить всех коллег, которые помогали в течение всей моей учёбы и работы советами, добрым словом, дружеской беседой и непосредственным участием в решении возникающих проблем: Шарову Анну Петровну, Леднёва Егора Михайловича, Вепхвадзе Татьяну Фёдоровну, Курочкину Надежду Сергеевну, Семенова Юрия Сергеевича, Ратушного Андрея Юрьевича, Тыганова Сергея Александровича, Пономарева Ивана Ильича и всех-всех, с кем мы проводили время не только в работе в лаборатории, но и вне стен Института.

И конечно тепло благодарю свою семью и друзей, с которыми за это время мы делили как радость, так и тяжесть окружающих нас обстоятельств. И отдельно благодарю свою супругу, Жедяеву Наталью Алексеевну, принесшую в период работы над диссертацией на свет нашу дочь Стефанию – вы сердце моей жизни.