



HAL
open science

Dysfonctions neuromusculaires et cardiovasculaires dans les troubles posturaux orthostatiques induits par la microgravité

Liubov Dmitrieva

► **To cite this version:**

Liubov Dmitrieva. Dysfonctions neuromusculaires et cardiovasculaires dans les troubles posturaux orthostatiques induits par la microgravité. Médecine humaine et pathologie. Université d'Angers; Institut des problèmes biomédicaux de l'Académie des Sciences de Russie, 2018. Français. NNT : 2018ANGE0058 . tel-02324895

HAL Id: tel-02324895

<https://theses.hal.science/tel-02324895>

Submitted on 22 Oct 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE D'ANGERS

COMUE UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

L'INSTITUT DES PROBLEMES BIOMEDICAUX

DE L'ACADEMIE DES SCIENCES DE RUSSIE

ÉCOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : Physiologie, Physiopathologie, Biologie Systémique Médicale

Par

Liubov AMIROVA (DMITRIEVA)

Dysfonctions neuromusculaires et cardiovasculaires dans les troubles posturaux orthostatiques induits par la microgravité

Thèse présentée et soutenue à l'Institut des Problèmes Biomédicaux de l'Académie des Sciences de Russie –
Centre Scientifique d'État de la Fédération Russe, le 20/09/2018

Unités de recherche : Laboratoire Mitovasc - UMR CNRS 6015 - UMR INSERM 1083, Angers
Laboratoire de physiologie gravitationnelle du système sensori-moteur, Moscou

Rapporteurs avant soutenance :

Olga M. BAZANOVA, Directrice de recherche, Institut de
recherche en physiologie et médecine fondamentale, branche
sibérienne de l'Académie des sciences médicales de Russie

Vera L. TALIS, Chercheur, Institut des problèmes de
transmission de l'information nommé d'après
A.A. Kharkevich, Académie des sciences de Russie

Composition du Jury :

Présidente
Olga L. VINOGRADOVA, Professeur, Institut des Problèmes
Biomédicaux de Moscou

Irina M. LARINA, Professeur, Institut des Problèmes
Biomédicaux de Moscou

Claude GHARIB, Professeur émérite, Hospices Civils de Lyon

Guillemette GAUQUELIN-KOCH, Responsable des Sciences
de la Vie, CNES, Paris

Directeur de thèse

Elena S. TOMILOVSKAYA, Chargé de recherche, Institut des
Problèmes Biomédicaux de Moscou

Co-directeur de thèse

Marc-Antoine CUSTAUD, Professeur des Universités -
Praticien Hospitalier, Université d'Angers

Acknowledgements

Thanks to everybody who had contributed to my work.

Firstly, I would like to express my sincere gratitude to my advisors Dr. Elena TOMILOVSKAYA and Prof. Marc-Antoine CUSTAUD for the continuous support of my Ph.D study and related research, for their patience, motivation, and immense knowledge. Their guidance helped me in all the time of research and writing of this thesis. I could not have imagined having better advisors and mentors for my Ph.D study.

My sincere thanks also goes to Pr. Daniel HENRION and Pr. Inesa KOZLOVSKAYA, who provided me an opportunity to join their teams, and who gave access to the laboratory and research facilities. Without their precious support it would not be possible to conduct this research.

I am extremely grateful to Dr. Nastassia NAVASIOLAVA for her huge help and support all along the preparation of this work.

I am grateful to Pr. Olga BAZANOVA and Dr. Vera TALIS for their consent to be the examiners for this PhD thesis.

I greatly appreciate the support of Dr. Guillemette GAUQUELIN-KOCH. Without CNES and without her help this work would not have been possible.

Many thanks to Pr. Irina LARINA, Pr. Olga VINOGRADOVA and Pr. Claude GHARIB for agreeing to estimate my work.

Thanks to all the volunteers who participated in this study.

I would like to thank also my family for supporting me spiritually throughout writing this thesis and my life in general.

This work became possible
thanks to the financial support of CNES and MEDES.

My research work was carried out in frames of
agreement on joint supervision
between University of Angers
and the Institute of Biomedical Problems of Moscow.

AMIROVA (DMITRIEVA) LIUBOV EVGUENIEVNA

**DYSFONCTIONS NEUROMUSCULAIRES ET CARDIOVASCULAIRES
DANS LES TROUBLES POSTURAUX ORTHOSTATIQUES INDUITS PAR LA
MICROGRAVITE**

03.03.01 - Physiologie

Résumé en Français
de la thèse pour le grade de Docteur en sciences biologiques

Moscou – 2018

Le travail a été effectué à l'Institut des problèmes biomédicaux de l'Académie des Sciences de Russie et à l'Université d'Angers dans le cadre d'une thèse en cotutelle.

Directrice : **Tomilovskaya Elena Sergueevna**, spécialiste des sciences biologiques.

Co-directeur : **Custaud Marc-Antoine**, Professeur, spécialiste en sciences médicales.

Rapporteurs : **Bazanova Olga Mikhailovna**, docteur en sciences biologiques, institution budgétaire de l'État fédéral « Institut de recherche en physiologie et médecine fondamentale » de la branche sibérienne de l'Académie des sciences médicales de Russie, Directrice de recherche.

Talis Vera Leonidovna, Spécialiste en sciences biologiques, Institution budgétaire des sciences de l'Etat fédéral « Institut des problèmes de transmission de l'information nommé d'après A.A. Kharkevich », Académie des sciences de Russie, Chercheur.

Etablissement expert extérieur: Etablissement Fédéral Budgétaire d'Etat d'Enseignement Supérieur «L'Université d'État de Moscou nommée d'après M.V. Lomonosov "

La soutenance de la thèse a eu lieu le 20 septembre 2018 à 10 heures, lors de la réunion du conseil de thèse D 002.111.01 au sein de l'Institut des problèmes biomédicaux de l'Académie des sciences de Russie à: 76a, Khoroshevskoe shosse, 123007, Moscou.

INTRODUCTION

Contexte actuel

Des troubles de la stabilité posturale sont induits par des vols spatiaux [Kozlovskaya et al., 1981; Paloski et al., 1992; Black et al., 1995; Reschke et al., 1998, 2009; Jain et al., 2010, 2011]. Après le vol, des troubles de la régulation cardiovasculaire sont tout aussi présents [Kakurin, 1972; Charles, 1991; Egorov, 1996; Buckey et al., 1996; Convertino, 2002 a, b; Custaud et al., 2002; Fomina et al., 2007; Coupé et al., 2009; Kotovskaya, 2013].

Le tonus musculaire joue un rôle particulièrement important aussi bien pour le maintien de la posture que pour la régulation de la pression artérielle. Il est démontré qu'une diminution du tonus musculaire, qui se développe dans les premières minutes de l'action de l'apesanteur, contribue de manière significative au développement de troubles neuromusculaires et cardiovasculaires [Gevlitch, 1984; Miller, 2010; Fomina et al., 2008; Kotovskaya, 2013]. Ainsi, selon G.A. Fomina, les modifications de la circulation veineuse des membres inférieurs coïncident avec des modifications du tonus musculaire. La forte diminution du tonus causée en apesanteur par la désactivation des muscles posturaux [Bryanov et al., 1976] contribue également de manière significative au développement de troubles de la posture observés dans les premières périodes après l'exposition à l'apesanteur simulé [Saenko et al., 2000; Kozlovskaya et al., 2007a; Jain et al., 2010].

De la même façon, l'atteinte des mécanismes de régulation du tonus vasculaire contribue aux troubles de la stabilité orthostatique [Shulzhenko et al., 1980; Vinogradova et al., 2002].

Un certain nombre de travaux sont consacrés à l'étude des effets de la microgravité sur les systèmes cardiovasculaire, neuromusculaire et posturaux, cependant, le rôle et la place des troubles neuromusculaires et des troubles vasculaires dans le développement de l'instabilité orthostatique et posturale restent à étudier.

But du travail:

Etudier chez l'homme, en situation de microgravité vraie ou simulée, les atteintes neuromusculaires et cardiovasculaires ainsi que leurs corrélations avec les troubles de la régulation cardiovasculaire en orthostatisme et les troubles posturaux.

Objectifs:

1. Étudier les caractéristiques des réactions orthostatiques concernant le système cardiovasculaire, enregistrées après une exposition aux conditions d'apesanteur réelle et dans ses modèles de simulation - alitement antiorthostatique et immersion sèche;

2. Étudier les caractéristiques des modifications posturales et neuromusculaires enregistrées après une exposition aux conditions d'apesanteur réelle et de ses modèles de simulation- alitement antiorthostatique et immersion sèche;

3. Étudier les relations entre les paramètres d'instabilité cardiovasculaire orthostatique et posturale causés par la microgravité ;

4. Etudier les relations entre les paramètres d'instabilité cardiovasculaire orthostatique et posturale et les modifications de l'activité des mécanismes réflexes impliqués dans le contrôle du tonus vasculaire.

Structure de la thèse

La thèse rédigée en russe comporte 149 pages et consiste en une introduction, une revue de la littérature, une description des méthodes de recherche, 3 chapitres des résultats de recherches propres, une discussion des résultats, des conclusions, une liste d'abréviations et une liste de références comprenant 247 sources (dont 80 dans les éditions russes et 167 dans les éditions étrangères). La thèse est illustrée par 63 figures et 5 tableaux.

MATÉRIELS ET MÉTHODES DE RECHERCHE

L'étude a porté sur 56 volontaires sains, dont 10 astronautes - membres d'équipage des expéditions à la Station Spatiale Internationale, avec une durée moyenne des vols spatiaux de 168 ± 22 jours et 46 participants dans des expériences de simulation au sol – alitement antiorthostatique et immersion sèche. Les données récapitulatives des études conduites et des groupes expérimentaux figurent dans le tableau 1. Tous les participants ont été informés de la nature des études conformément à la Déclaration d'Helsinki et ont donné leur consentement écrit pour y participer.

Les protocoles expérimentaux ont été approuvés par la commission de bioéthique de l'établissement.

Tableau 1. Etudes conduites et groupes expérimentaux

Groupes expérimentaux	Durée	Paramètres du groupe	Les tests	Paramètres enregistrés
Vols spatiaux de longue durée	De 166 à 196 jours	n=10; âge: 45 ± 5 ans; taille: $178,3 \pm 3,9$ cm; poids: $81,6 \pm 8,1$ kg; IMC: $26,1 \pm 2,5$ kg / m ²	Test orthostatique actif de 3,5 minutes. Position sur une surface dure avec les yeux ouverts.	Indicateurs hémodynamiques (pression systolique, pression diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque, résistances périphériques totales). Indicateurs posturographiques (amplitude des oscillations dans les plans frontal et sagittal, vitesse du déplacement du centre de pression, surface de l'ellipse).
Alitement antiorthostatique (-6 °)	21 jours	n=11; âge: 34 ± 8 ans; taille: 176 ± 6 cm; poids: 70 ± 8 kg; IMC: $22,4 \pm 1,7$ kg / m ²	Test orthostatique passif de 15 minutes à 80 °.	Indicateurs hémodynamiques (pression systolique, pression diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque, résistances périphériques totales). Indicateurs de la régulation végétative de l'activité cardiaque (index sympathique, sensibilité baroréflexe).
Immersion sèche	5 jours	n=10; âge: 30 ± 7 ans; taille: 175 ± 5 cm; poids: $71,2 \pm 7$ kg; IMC: $23,1 \pm 1,7$ kg / m ²	Test orthostatique actif de 3,5 minutes. Mesure du tonus musculaire des membres inférieurs au repos (Myoton).	Indicateurs hémodynamiques (pression systolique, pression diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque, résistances périphériques totales). Fréquence des oscillations musculaires à l'impact (Hz) reflétant le tonus musculaire

Groupes expérimentaux	Durée	Paramètres du groupe	Les tests	Paramètres enregistrés
Immersion sèche	3 jours	n=12; âge: 32 ± 5 ans; taille: 178 ± 7 cm; poids: 75 ± 7 kg; IMC: $23,6 \pm 1,5$ kg / m ²	Test orthostatique passif de 15 minutes à 80 °. Mesure du tonus musculaire des membres inférieurs au repos (Myoton).	Indicateurs hémodynamiques (pression systolique, pression diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque, résistances périphériques totales). Indicateurs de la régulation végétative de l'activité cardiaque (index sympathique, sensibilité baroréflexe) Fréquence des oscillations musculaire à l'impact (Hz) reflétant le tonus musculaire
Immersion sèche avec stimulation mécanique des zones d'appui des pieds	3 jours (stimulation 2h/ jour)	n=13; âge: 22 ± 2 ans; taille: $176,5 \pm 5,2$ cm; poids: $67,9 \pm 6,4$ kg; IMC: $21,8 \pm 2$ kg / m ²	Test orthostatique actif de 10 minutes.	Indicateurs hémodynamiques (pression systolique, pression diastolique, fréquence cardiaque, volume d'éjection systolique, débit cardiaque, résistances périphériques totales). Indicateurs de la régulation végétative de l'activité cardiaque (index sympathique, sensibilité baroréflexe)

Les modèles d'immersion sèche et d'alitement antiorthostatique reproduisent l'inactivité physique poussée de l'apesanteur, la principale différence entre ces 2 modèles est le niveau de décharge de l'appui proprioceptif. Dans le modèle d'immersion sèche les stimulations d'appui sont nettement diminuées.

Pour étudier le rôle de ces stimulations d'appui dans la régulation de l'activité du système cardiovasculaire, une immersion sèche de 3 jours a été réalisée, dans laquelle les sujets ont été divisés en deux groupes: contrôle (n = 7) - sans stimulation, et expérimental (n = 6). Pendant les 3 jours de l'immersion sèche, ce dernier groupe a été exposé à une stimulation mécanique des zones d'appui des pieds en mode locomoteur (75 et 120 pas / min) chaque jour (6 séances) pendant 20 minutes par heure [Grigoriev, 2004]. La durée totale de stimulation pendant les trois jours était de 360 minutes (120 minutes par jour). Le groupe témoin n'a été exposé qu'à une immersion sèche.

Méthodes de recherche sur la régulation cardiovasculaire en orthostatisme

Pour évaluer l'adaptation cardiovasculaire à l'orthostatisme et les caractéristiques hémodynamiques des astronautes, un test orthostatique actif a été utilisé trente jours avant le vol spatial (B-30), dans la première heure suivant le retour sur terre (R0), ainsi que dans les 4, 7 et 12 jours de la période de récupération. Le test consistait à prendre une position verticale à partir du décubitus ventral, les yeux ouverts, pendant 3,5 minutes. Au cours de test la courbe de pression artérielle digitale battement par battement a été enregistrée (Portapres, Pays-Bas). De cette courbe sont extraits par calcul : la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la fréquence cardiaque, le volume d'éjection systolique, le débit cardiaque et les résistances vasculaires périphériques totales. La courte durée du test a été choisie pour ne pas déclencher la syncope chez les astronautes et leur permettre d'effectuer ensuite d'autres tests locomoteurs. Cette durée choisie permettait cependant d'étudier la réponse cardiovasculaire à la position debout. Selon un protocole similaire, un test orthostatique actif a été réalisé après une immersion sèche de 5 jours.

Pour les autres expériences de simulation au sol, un test orthostatique avec application d'une pression négative sur la moitié inférieure du corps (Tilt test + LBNP) a été utilisé avant (B - 2) et après (R0) selon un protocole standardisé [Protheroe et al., 2013]. L'enregistrement des paramètres étudiés a été effectué en position couchée pendant 5 minutes, puis pendant 15 minutes de tilt orthostatique à 80°, après quoi une pression négative a été appliquée sur la moitié inférieure du corps par incréments de 10 mmHg toutes les 3 minutes jusqu'à -60 mmHg. Le test a été interrompu avant la fin avec les indications suivantes: 1) diminution de la pression artérielle <80 mm Hg et / ou 2) fréquence cardiaque <50 battements / min ou ≥ 170 battements / min. et / ou 3) apparition de symptômes, pâleur, sueurs, ou à la demande du sujet. Le moment auquel le sujet a terminé le test permet de quantifier la tolérance à l'orthostatisme. Tout au long du test, la courbe de pression artérielle a été enregistrée (système Nexfin, Bmeye, USA) ainsi que l'ECG (Biopac, MP150, USA). En utilisant les enregistrements de la courbe de pression artérielle, les paramètres hémodynamiques centraux (la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, résistances périphériques totales, volume d'éjection systolique, débit cardiaque) ont été calculés à l'aide du logiciel BeatScope par modélisation du système cardiovasculaire.

Pour analyser la régulation de la fonction cardiaque par le système nerveux autonome, une analyse spectrale de la variabilité de la fréquence cardiaque a été réalisée. Les composantes

basses fréquences (0,04-0,15 Hz) et hautes fréquences (0,15-0,4 Hz) de la puissance spectrale sont normalisées à la puissance totale du spectre (0,04-0,4 Hz). Dans ce travail, l'index sympathique a été calculé comme le rapport de la composante basse fréquence à la composante haute fréquence. Nous avons également évalué la sensibilité du baroréflexe, reflétant le mécanisme clé de la régulation nerveuse du système cardiovasculaire [Butler et al., 1993]. Dans cette étude, nous avons utilisé la méthode d'évaluation de la sensibilité du baroréflexe spontané [Butler et al., 1993], basée sur des variations de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle systolique et l'identification de séquences de trois battements ou plus, caractérisées par une augmentation progressive de la pression artérielle systolique accompagnée par une augmentation de l'intervalle RR ou une diminution de la pression artérielle systolique accompagnée par une diminution d'intervalle RR. La sensibilité du baroréflexe est calculée comme la pente de la droite de régression d'une séquence du baroréflexe. L'ensemble des séquences obtenues sont moyennées pour obtenir la valeur de la sensibilité du baroréflexe. L'analyse des données et le calcul de l'index sympathique et de la sensibilité du baroréflexe spontané ont été réalisés à l'aide du logiciel eCar (<http://www.televasc.fr>).

L'analyse statistique des variations temporelles de la stabilité orthostatique a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. Les figures montrent les valeurs individuelles pour les sujets, la moyenne de groupe et l'écart type. Dans l'analyse des paramètres hémodynamiques, une analyse de variance à deux facteurs (ANOVA) a été utilisée avec un test post hoc de Bonferroni.

Méthodes d'étude des caractéristiques posturographiques

Les oscillations de la projection du centre de masse du corps sont un indicateur quantitatif de la stabilité verticale d'une personne. Le centre de masse - dont la projection sur le plan du support correspond au centre de pression (CP) - peut être enregistré à l'aide de la méthode de stabilométrie.

Le système constitué de semelles munies de capteurs de pression et d'une unité d'enregistrement "DiaSled-M" (VIT LLC, Russie) a été utilisé pour évaluer les oscillations du centre de pression des astronautes. Les mesures ont été effectuées 30 jours avant le vol, immédiatement après son achèvement, ainsi que les 4^{ème}, 7^{ème} et 12^{ème} jours de la période de récupération. Les semelles insérées dans les chaussures de l'astronaute ont permis d'enregistrer la répartition de la pression sur la surface plantaire du pied.

Afin d'évaluer les fluctuations de la CP chez les sujets dans les conditions d'une immersion sèche de 5 jours, le système stabilographique Stabilan 01 (OKB Rhythm, Russia) a été utilisé. L'étude

a été réalisée avant immersion sèche, immédiatement après immersion sèche ainsi que le deuxième jour de la période de récupération.

Lors du traitement des statokinésiogrammes (SKG) nous avons analysés : l'amplitude des oscillations de CP dans les plans frontal et sagittal ; la vitesse moyenne de déplacement du CP (le rapport de la longueur du trajectoire du CP au temps du test) ; la surface de l'ellipse (l'ellipse de confiance à 90%, l'indicateur de la qualité de l'équilibre orthostatique).

Compte tenu de la grande variabilité des données posturographiques, l'analyse statique a été réalisée à l'aide du test non-paramétrique de Kruskal - Wallis. Les graphiques sont présentés sous forme de la médiane et de l'écart interquartile.

Méthodes d'étude du tonus musculaire

Le tonus musculaire a été évalué par myotonométrie, ce qui permet une mesure non invasive des propriétés viscoélastiques des tissus biologiques [Zinder, 2011]. Dans ce travail, la quantification du tonus musculaire a été faite avec l'appareil «MyotonPRO» (Myoton AS, Estonie), qui est placé perpendiculairement à la surface du complexe peau-muscle du muscle étudié. Le capteur de l'appareil exécute 5 brefs impacts d'une force stable (0,4 N) et d'une durée fixe (15ms). L'accéléromètre intégré détecte les oscillations amorties dues à la déformation élastique des muscles provoquée par l'impact et produit un calcul instantané des paramètres du tissu [Schneider et al., 2015].

L'analyse statistique des modifications du tonus des muscles de la cuisse et du mollet a été réalisée à l'aide du test non paramétrique Kruskal - Wallis, qui permet de comparer les valeurs médianes des groupes. Graphiquement, les données sont présentées sous forme de valeurs moyennes et d'écart types. L'analyse de la corrélation entre les paramètres des systèmes cardiovasculaire, neuromusculaire et postural a été réalisée à l'aide du coefficient de corrélation linéaire r de Pearson et d'une régression linéaire.

RÉSULTATS DE LA RECHERCHE ET DISCUSSION

Durée de la tolérance orthostatique après une microgravité réelle et simulée

Dans les mesures en pré-vol chez les astronautes, le test orthostatique actif de 3,5 minutes a été entièrement toléré. Au cours de la première heure après le retour d'un vol spatial de longue durée, malgré la fatigue et la faible tolérance subjective à la verticalisation, 7 cosmonautes sur 8 ont accepté d'effectuer un test orthostatique et l'ont terminé avec succès. Cependant, après ce test orthostatique, 3 astronautes ont refusé d'autres tests en raison d'un inconfort résultant de la réalisation du test orthostatique et d'une faiblesse générale après le vol. Dans la première heure après le vol spatial, le test orthostatique actif a été effectué avec l'utilisation de la combinaison «Centaur», qui améliore la stabilité orthostatique en limitant la séquestration du sang dans les vaisseaux des jambes (Kotovskaya et al., 1998). Les quatrième, septième et douzième jours après le retour du vol spatial, tous les astronautes ont terminé avec succès le test orthostatique et la batterie des tests sensorimoteurs ultérieurs sans utiliser la combinaison «Centaur».

Afin de mener une étude approfondie de l'état du système cardiovasculaire après une microgravité, des modèles de simulation par alitement antiorthostatique de 21 jours et d'immersion sèche de 3 jours ont été utilisés. Comme le montre le tableau 2, la durée de tolérance était en moyenne de $27,9 \pm 8,2$ minutes avant l'alitement antiorthostatique et de $27,1 \pm 4,2$ minutes – avant les 3 jours d'immersion sèche. Immédiatement après simulation de microgravité, une diminution significative du temps de stabilité orthostatique a été enregistrée, plus prononcée après une immersion de 3 jours (-68%, à $8,7 \pm 7,2$ min, $p < 0,05$) qu'après alitement antiorthostatique de 21 jours (-49%, à $14,1 \pm 10,2$ min, $p < 0,05$).

Tableau 2. Le temps de tolérance orthostatique avant et après alitement antiorthostatique de 21 jours et immersion sèche de 3 jours

	Avant exposition		Après exposition	
	Alitement antiorthostatique	Immersion sèche	Alitement antiorthostatique	Immersion sèche
Le temps de tolérance orthostatique, min	27,9±8,2	27,1±4,2	14,1±10 (-49%)	9,7±7,2 (-68%)
Le nombre de sujets ayant complété 15min du tilt à 80°	10/11	12/12	5/11	3/12
Dépression du LBNP à laquelle plus des 2/3 des sujets ont arrêté le test	-60 mm Hg	-60 mm Hg	-30 mm Hg	0 mm Hg

* $p < 0,05$ par rapport aux valeurs avant l'exposition

Modification des paramètres hémodynamiques après exposition à la microgravité réelle et aux modèles reproduisant ses effets

La pression artérielle systolique dans nos différentes études, en conditions basales, en décubitus dorsal était en moyenne de 117,6 à 124,4 mm Hg, augmentant pendant le test orthostatique. Cependant, immédiatement après exposition à la microgravité réelle et simulée, une diminution significative de la pression artérielle a été enregistrée ($p < 0,05$) (tableau 3). La pression artérielle diastolique au cours du test orthostatique avant le vol spatial est restée pratiquement inchangée, alors qu'avant alitement et immersion sèche, son augmentation était respectivement de 13,4 mm Hg et 12,7 mm Hg ($p < 0,05$). Après exposition à la microgravité vraie et simulée, différents types de réponses ont été enregistrées: par exemple, après le vol longue durée la pression diastolique au repos ne différait pas des valeurs de base et diminuait au cours du test orthostatique. Après alitement antiorthostatique de 21 jours, les valeurs de la pression artérielle diastolique sont restées au niveau de base, pratiquement inchangées pendant le test d'orthostatisme. Après la fin de l'immersion sèche, une augmentation de la pression diastolique a été observée, à la fois au repos et pendant le test orthostatique à 80 ° (Tableau 3). La fréquence cardiaque en position couchée avant exposition était de $65,4 \pm 6,7$ battements / minute dans le groupe cosmonaute, de $56,8 \pm 11,6$ battements / minute dans le groupe alitement antiorthostatique et de $62,3 \pm 9,4$ battements / minute - dans le groupe immersion sèche. Lors d'un test orthostatique, la fréquence cardiaque augmentait en moyenne de 10 à 20 battements / min dans tous les groupes ($p < 0,05$). Immédiatement après un vol spatial de longue durée, la fréquence cardiaque était supérieure aux valeurs initiales, augmentant encore davantage avec la verticalisation (tableau 3). Des

changements similaires, mais plus prononcés, ont été observés après alitement antiorthostatique de 21 jours ($p < 0,05$) (tableau 3). Une augmentation encore plus importante de la fréquence cardiaque ($p < 0,05$), dépassant celles après le vol spatial et l'alitement a été enregistrée suite à une immersion sèche de 3 jours.

Tableau 3. Paramètres hémodynamiques avant et après les vols spatiaux longs, l'alitement antiorthostatique de 21 jours et l'immersion sèche de 3 jours

		Vol longue durée		Alitement antiorthostatique		Immersion sèche	
		couché	debout	couché	orthotest	couché	orthotest
pression artérielle systolique, mm Hg	Avant exposition	118,8 ± 14,7	121,6 ± 15,8	124,4 ± 10,4	133,1 ± 14,2 *	117,6 ± 15,4	131,0 ± 12,8
	Après la fin de l'exposition	114,4 ± 8,2	101,4 ± 12,2 *	127,2 ± 13,9	110,1 ± 17,1 * #	126,0 ± 12,6 #	116,3 ± 9,8*#
pression artérielle diastolique, mm Hg	Avant exposition	70,4 ± 8,3	72,7 ± 7,4	74,6 ± 8,1	88,0 ± 11,2 *	70,7 ± 8,1	83,4 ± 9,6*
	Après la fin de l'exposition	72,7 ± 6,3	65,7 ± 9,2	74,7 ± 3,8	76,3 ± 9,5 #	82,8 ± 7,6 #	89,4 ± 8,0 * #
fréquence cardiaque, battements par minute	Avant exposition	65,4 ± 6,7	76,8 ± 8,5	56,8 ± 11,6	78,9 ± 15,4 *	62,3 ± 9,4	83,2 ± 13,7 *
	Après la fin de l'exposition	74,3 ± 10,4	97,0 ± 13,9 * #	68,5 ± 10,2 #	115,6 ± 17,8* #	75,9 ± 11,2 #	125,8 ± 15,9 * #
volume d'éjection systolique, ml	Avant exposition	80,1 ± 22,0	75,1 ± 20,4	103,9 ± 13,1	73,1 ± 16,1*	106,2 ± 14,2	81,4 ± 10,1*
	Après la fin de l'exposition	75,0 ± 6,7	58,5 ± 12,5	97,4 ± 19,1	62,7 ± 15,8 * #	85,6 ± 18,4 #	50,5 ± 10,4 * #
débit cardiaque, l/min	Avant exposition	5,1 ± 0,94	5,8 ± 0,67	5,8 ± 1,2	5,6 ± 1,1	7,3 ± 1,1	9,7 ± 1,6*
	Après la fin de l'exposition	5,5 ± 0,50	5,8 ± 0,67	6,5 ± 1,0	7,1 ± 1,4 #	8,8 ± 1,6 #	14,6 ± 1,8 * #
résistances vasculaires périphériques totales, dyn×s×cm ⁻⁵	Avant exposition	1,2 ± 0,50	1,0 ± 0,20	1,26 ± 0,25	1,43 ± 0,24	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,2 *
	Après la fin de l'exposition	1,02 ± 0,13	0,91 ± 0,14	1,18 ± 0,22 #	1,05 ± 0,21 #	1,3 ± 0,3 #	1,3 ± 0,3

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type; * $p < 0,05$ vs. Couché, # $p < 0,05$ vs. Avant exposition.

Les valeurs du volume d'éjection systolique étaient significativement réduites ($p < 0,05$) au cours du test orthostatique. Immédiatement après exposition à la microgravité, une diminution du débit cardiaque en position couchée a été enregistrée, augmentant avec le test orthostatique: de 22% après le vol spatial, de 35% après l'alitement antiorthostatique ($p < 0,05$) et de 41% après l'immersion sèche ($p < 0,05$).

L'index d'activité sympathique cardiaque au cours d'un test orthostatique a augmenté à la fois avant alitement antiorthostatique et immersion sèche. Après exposition à la microgravité, au

cours du test orthostatique, une diminution de l'index sympathique a été observée, plus prononcée après une immersion de 3 jours (Tableau 4). A l'état basal, le test orthostatique était accompagné d'une diminution ($p < 0,05$) de la sensibilité du baroréflexe. Après simulation de la microgravité, la sensibilité du baroréflexe a été réduite respectivement de 3,9 ms / mm Hg et de 4,3 ms / mm Hg ($p < 0,05$) (Tableau 4).

Tableau 4. Paramètres de régulation du système nerveux autonome

		Alitement antiorthostatique		immersion sèche	
		couché	orthotest	couché	orthotest
Index sympathique	Avant exposition	1,3 ±0,8	4,2 ±4,5	1,8 ±1,2	5,7 ±3,3
	Après la fin de l'exposition	2,8 ±3,3	2,4 ±1,4	3,8 ±2,6	2,6 ±1,1
Sensibilité du baroréflexe, ms / mm Hg	Avant exposition	20,5 ±11,9	7,2 ±3,3 *	19,8 ±8,3	7,6 ±3,0 *
	Après la fin de l'exposition	13,0 ±4,5 #	3,3 ±1,6 *	15,6 ±5,7 #	3,3 ±1,5 *

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type; * - $p < 0,05$ vs. Couché, # - $p < 0,05$ vs. Avant exposition.

Des atteintes cardiovasculaires relativement comparables ont été observées après microgravité vraie et dans nos modèles de simulation. C'est dans le modèle d'immersion sèche que nous avons cependant observé les modifications les plus prononcées, même après 3 jours seulement.

Effets de la stimulation mécanique proprioceptive comme contremesure dans des conditions d'immersion sèche de 3 jours

Avant le début de l'immersion sèche de 3 jours, la durée d'un test orthostatique actif était de 10 minutes; tous les sujets l'ont complété avec succès. Lors de la réalisation d'un test orthostatique après une immersion sèche de 3 jours, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes, cependant, le groupe utilisant une stimulation mécanique des zones d'appui des pieds (système Korvit) était plus homogène et montrait une tendance à de moindres changements des paramètres hémodynamiques (Tableau 5 et Figure 1).

Tableau 5. Temps de tolérance orthostatique et paramètres hémodynamiques dans le groupe contrôle et le groupe avec stimulation mécanique des zones d'appui des pieds

		Immersion sèche		Immersion sèche avec stimulation mécanique des zones d'appui	
		couché	orthotest	couché	orthotest
Temps de tolérance orthostatique, min	Avant exposition	-	10	-	10
	Après la fin de l'exposition	-	7,0 ±3,8	-	9,0 ±1,9
Pression artérielle systolique mm Hg	Avant exposition	137,4 ±16,0	135,8 ±18,5	133,0 ±7,2	135,5 ± 8,2
	Après la fin de l'exposition	140,7 ± 20,2	127,6 ± 20,0	139,6 ±12,4	126,8 ± 14,4
Pression artérielle diastolique mm Hg	Avant exposition	72,4 ±10,2	85,7 ±11,1	72,8 ±8,7	88,1 ±9,8
	Après la fin de l'exposition	78,4 ±14,1	88,7 ±15,8	81,4 ±15,9	88,8 ±9,8
Fréquence cardiaque, bpm	Avant exposition	61,6 ±7,6	89,7 ±10,7*	66,8 ±6,8	95,9 ±11,5 *
	Après la fin de l'exposition	78,1 ±18,3	133,5 ±20,9 * #	70,8 ±6,7	128,2 ±8,9 * #
Débit cardiaque ml	Avant exposition	95,4 ±14,2	64,2 ±16,5*	88,0 ±13,6	56,5 ±14,4*
	Après la fin de l'exposition	82,9 ±21,0	40,6 ±12,2 *	77,8 ±15,1	39,8 ±8,6 *
Index sympathique	Avant exposition	1,2 ±0,6	5,8 ±1,9	2,0 ±1,1	4,9 ±2,4 *
	Après la fin de l'exposition	1,1 ±0,7	3,1 ±2,3	1,5 ±0,9	2,3 ±1,1
Sensibilité du baroréflexe, ms / mm Hg	Avant exposition	26,1 ± 6,9	6,5 ±2,4 *	20,7 ± 9,0	7,3 ±2,3 *
	Après la fin de l'exposition	14,1 ± 4,6	3,2 ±1,1* #	17,3 ±6,4	2,6 ±0,4 *

Les données sont présentées en moyenne ± écart-type; * - $p < 0,05$ vs. Couché, # - $p < 0,05$ vs. Avant exposition.

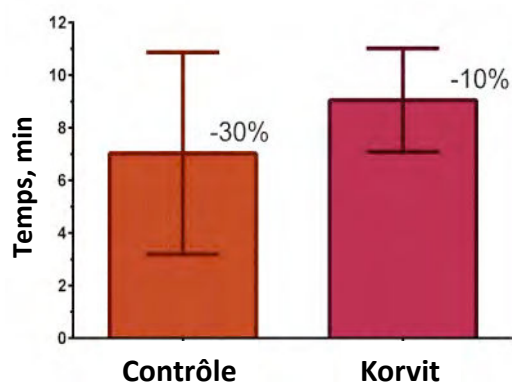


Figure 1. Durée de la tolérance orthostatique lors d'un test orthostatique actif de 10 min immédiatement après la fin de l'immersion sèche de 3 jours. En ordonnée: le temps de tolérance de la position verticale en minutes; abscisse: colonne brune - groupe témoin (contrôle), colonne rouge - groupe utilisant la stimulation mécanique des zones d'appui des pieds (korvit). Les données sont présentées en moyenne \pm écart type

La régulation végétative du système cardiovasculaire, qui a été évaluée par les valeurs de l'index sympathique, était altérée après 3 jours d'immersion sèche dans les deux groupes. Les valeurs de sensibilité baroréflexe dans les deux groupes ne différaient pas significativement (tableau 5).

L'influence de la microgravité sur les indicateurs de stabilité posturale

Une analyse visuelle a montré qu'après le vol de longue durée les astronautes avaient un tremblement des jambes prononcé, une instabilité verticale de la posture, une marche instable et une incertitude quant aux mouvements effectués. En position verticale, leur posture présentait des traits «fléchisseurs» prononcés: la tête et le torse étaient inclinés vers l'avant et les jambes étaient largement écartées et légèrement pliées au niveau des genoux [Saenko et al., 2011]. Les sujets astronautes préféraient de rester assis entre les examens.

Avant le vol, les valeurs moyennes de l'amplitude des oscillations du centre de pression dans les plans frontal et sagittal lors du maintien de la position verticale pendant 3,5 minutes avec les yeux ouverts étaient respectivement de $7,3 \pm 2,0$ mm et de $50,5 \pm 10,2$ mm. Après avoir effectué un vol spatial de longue durée, les astronautes ont montré une augmentation significative de l'amplitude des oscillations dans les plans frontal ($p < 0,05$) et sagittal.

L'augmentation de l'amplitude des oscillations du centre de pression dans les premières heures qui ont suivi le vol a varié de +200 à +800% pour le plan frontal et de +37 à +1080% pour le plan sagittal (Figure 2 A, B). Le quatrième jour après retour du vol spatial, l'amplitude des oscillations variait de +166 à +975% dans le plan frontal ($p < 0,05$) et de +66 à +875% dans le plan sagittal. Les septième et douzième jours de la période de récupération, les indices sont revenus aux valeurs de base en pré-vol, mais pour un astronaute, ils étaient toujours élevés.

La vitesse moyenne de déplacement du centre de pression avant le vol spatial était de $0,46 \pm 0,22$ mm/s. Immédiatement après le vol spatial, la vitesse moyenne de déplacement du centre de

pression pour les astronautes a fortement augmenté ($p < 0,05$), allant de +175 à +1350% des valeurs de base (Figure 2 C).

Entre les 4^{ème} et 7^{ème} jours après le vol, la vitesse de déplacement du centre de pression a diminué représentant respectivement 150-787% et 101-697% de valeurs pré-vol, mais en restant significativement supérieure aux valeurs pré-vol ($p < 0,05$). Au 12^{ème} jour de la période de récupération, la vitesse moyenne de déplacement du centre de pression restait encore augmentée (124-158% du niveau pré-vol).

La surface de l'ellipse était de $58,8 \pm 24,2 \text{ mm}^2$ et augmentait ($p < 0,05$) dans les premières heures suivant le vol spatial - de 175 à 1350% du niveau pré-vol (Figure 2D). Dans les jours suivants, il y a eu une diminution progressive de la surface de l'ellipse, qui a pratiquement atteint son niveau de base au 12^{ème} jour après la fin du vol, variant entre 65 et 158% des valeurs pré-vol.

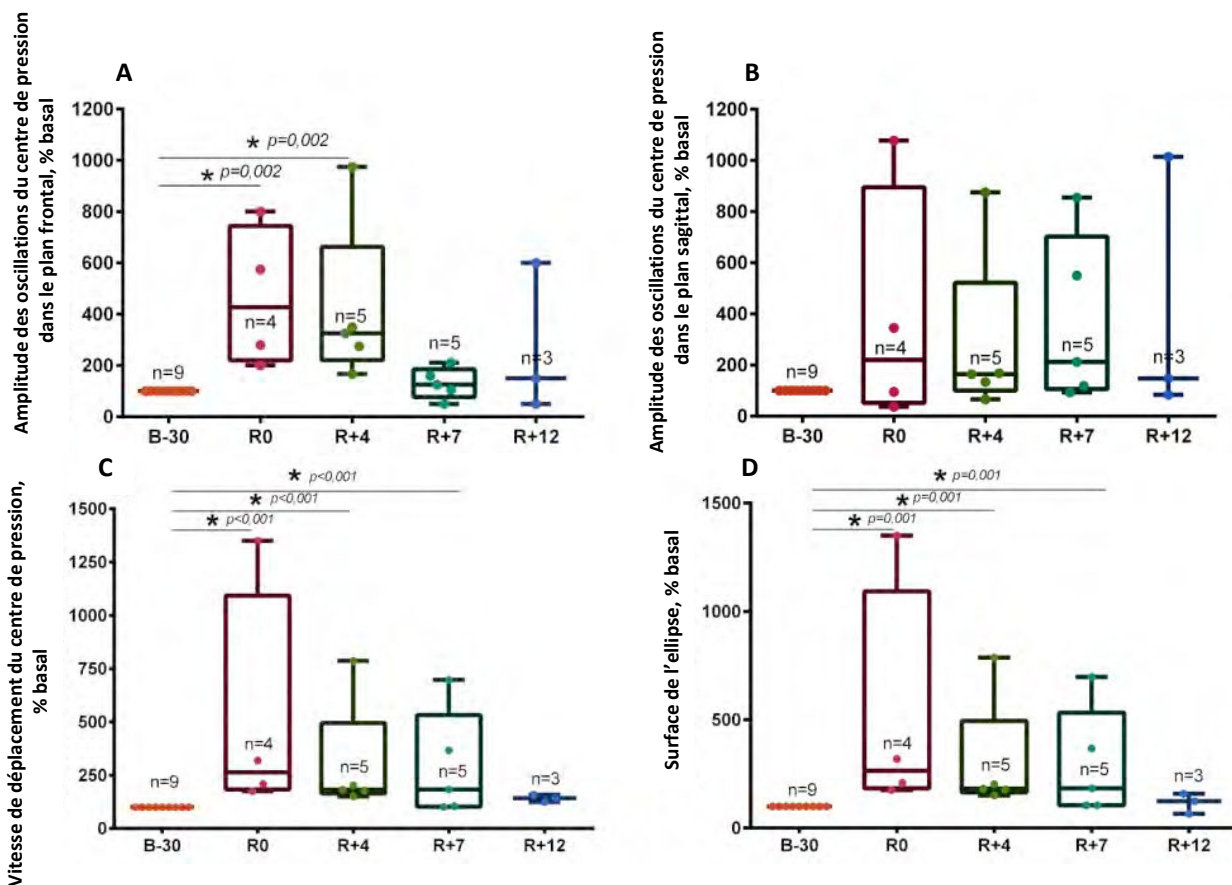


Figure 2. Modifications de la stabilité posturale après un vol de 6 mois. En ordonnée: le paramètre mesuré et ses unités de mesure; abscisse: B-30 - 30ème jour avant le vol spatial; R0 - jour d'atterrissage; R + 4, R + 7, R + 12 - 4ème, 7ème et 12ème jours de la récupération, respectivement. Les données sont présentées sous forme de pourcentage du B-30, en tant que médiane, minimum et maximum, avec des centiles de 25% et 75%. * - $p < 0,05$ vs. B-30.

Les données que nous avons obtenues sont cohérentes avec les résultats de la majorité des auteurs ayant étudié ce phénomène [Kozlovskaya, 1981; Grigoriev, 1992; Paloski et al., 1992; Reschke, 1998; Speers, 1998; Cohen, 2012]. Dans une étude de Paloski et al. [1992], effectuée dans les

premières heures après un vol spatial de 4 à 10 jours, la diminution de la stabilité verticale des astronautes a dépassé les limites de la norme clinique pour ne revenir à la normalité que 2 à 4 jours après. Selon d'autres auteurs, un séjour prolongé en apesanteur entraîne l'apparition de changements significatifs des caractéristiques stabilométriques et électromyographiques des réponses correctives posturales à la perturbation: augmentation de l'amplitude de l'erreur, augmentation de la durée totale nécessaire à des corrections posturales [Saenko, 2011].

Les résultats des études posturographiques après une immersion sèche de 5 jours ont également montré une détérioration du maintien de la posture verticale, mais pas aussi significative qu'après un vol spatial. Ainsi, avant immersion sèche, les valeurs d'amplitude des oscillations en position verticale sur une surface dure et avec les yeux ouverts étaient de $1,7 \pm 0,7$ mm dans le plan frontal, de $3,4 \pm 0,9$ mm dans le plan sagittal, avec une vitesse moyenne de déplacement du centre de pression de $7,3 \pm 1,6$ mm/s et la surface de l'ellipse - de $90,0 \pm 41,4$ mm².

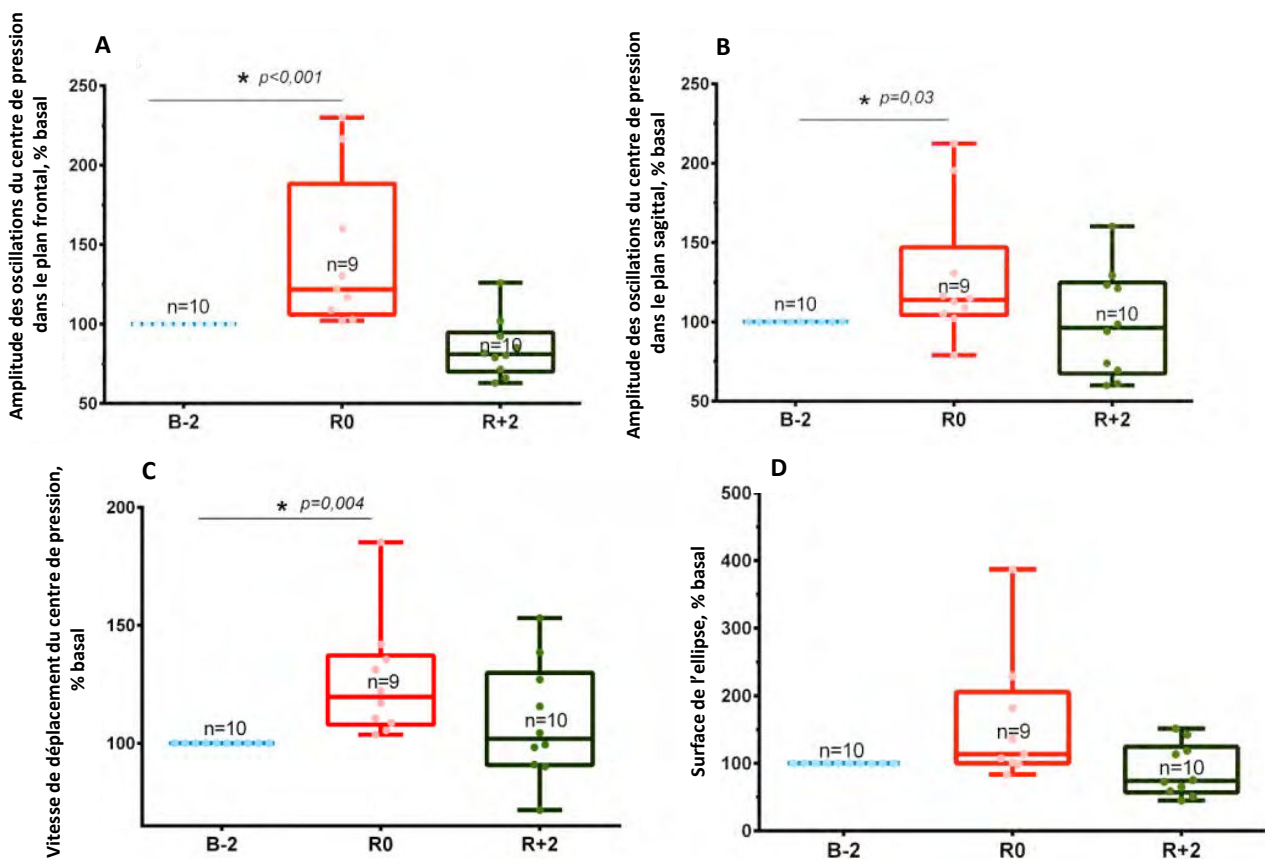


Figure 3. Evolution de la stabilité posturale après immersion sèche de 5 jours. En ordonnée: le paramètre mesuré et ses unités de mesure; abscisse: B-2 - 2e jour avant l'exposition; R0 est l'achèvement de l'immersion sèche; R + 2 - 2e jour de la période de récupération. Les données sont présentées en pourcentage de B-2 sous forme d'une médiane, d'un minimum et d'un maximum avec des centiles de 25% et 75%; * - $p < 0,05$ vs. B-2.

Comme le montre la figure 3A-D, immédiatement après l'exposition à une immersion sèche de 5 jours, une augmentation de l'amplitude des oscillations du centre de pression a été enregistrée, allant de 102 à 230% dans les plans frontaux ($p < 0,05$) et de 102 à 212% dans les plans sagittaux ($p < 0,05$), ainsi qu'une augmentation de la vitesse de déplacement du centre de pression, passant de 103 à 185% du niveau initial ($p < 0,05$). Les valeurs de la surface de l'ellipse ont présenté une grande variabilité et étaient de 83 à 387% des valeurs de base.

Pour l'amplitude des oscillations du centre de pression, la vitesse de son déplacement, ainsi que la surface de l'ellipse, environ la moitié des sujets sont revenus à leurs valeurs de base voire même inférieures à ceux-ci. Pour une autre partie des sujets, les paramètres analysés dépassaient toujours les valeurs de base.

Ainsi, dans les conditions de simulation de microgravité par immersion sèche, l'intensité et la durée des instabilités orthostatiques et posturales étaient significativement plus faibles qu'après les longs vols spatiaux. En règle générale, dans ces cas, la période de récupération a duré de 24 à 36 heures.

Changements dans le tonus musculaire

Un changement important du tonus musculaire, à savoir une diminution du tonus des muscles extenseurs, habituellement provoqué par microgravité, joue un rôle important dans les troubles de la stabilité verticale après avoir été en apesanteur. La diminution de la rigidité du système musculo-squelettique, l'augmentation de laxité des mouvements, ainsi que des modifications du travail de la pompe musculaire, qui favorise normalement le retour veineux vers le cœur, peuvent avoir une grande influence sur les processus complexes de la régulation posturale.

Avant l'exposition à une immersion sèche de 3 jours, le tonus musculaire du quadriceps fémoral correspondait à une valeur de $17,4 \pm 2,2$ Hz, diminuant de 9,7% le premier jour ($p < 0,05$) et de 7,1% le troisième jour d'une immersion sèche. Cinq à six heures après la fin de l'exposition, le tonus musculaire est resté significativement réduit ($p < 0,05$) pour revenir aux valeurs initiales un jour après la fin de l'immersion sèche (Figure 4 A). Le tonus musculaire du muscle soléaire de la jambe avant exposition à l'immersion sèche correspondait à une valeur de $17,9 \pm 2,5$ Hz. Le premier jour de l'immersion, une diminution de 4,5% a été enregistrée. La diminution maximale (de 11,3%, $p < 0,05$) s'est produite le troisième jour de l'immersion sèche et est restée plusieurs heures après la fin de l'immersion. À la fin du deuxième jour de la période de récupération, le tonus musculaire du muscle soléaire est revenu à son niveau initial (figure 4B).

Tonus musculaire

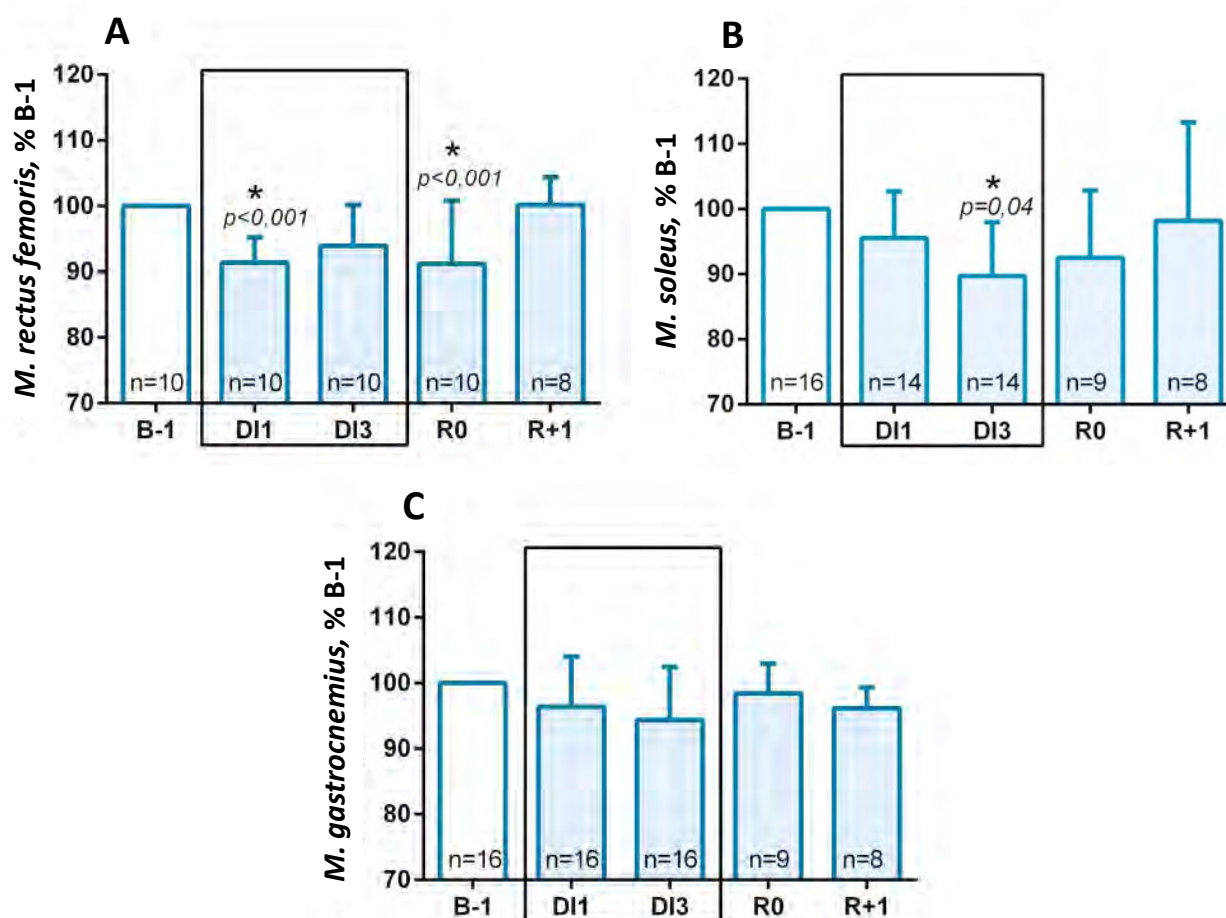


Figure 4. Tonus musculaire. B-1 - examen la veille de l'immersion; DI1, DI3 - examen le 1er et le 3e jour d'exposition à l'immersion sèche; R0 - examen après 5-6 heures après l'exposition; R + 1 - examen un jour après l'achèvement d'immersion. Les données sont présentées sous forme de valeurs moyennes \pm écart type;

* $p < 0,05$ vs. B-1.

Malgré la diminution quantitative modérée du tonus dans notre étude, une corrélation négative a été trouvée entre la vitesse moyenne du déplacement du centre de pression en position verticale sur un support dur avec les yeux ouverts et le tonus du muscle soléaire après l'immersion ($R^2 = 0,61$, $p < 0,05$), mais pas avant l'immersion ($R^2 = 0,02$, $p < 0,05$) (figure 5A). Les données obtenues indiquent qu'une diminution du tonus des muscles posturaux entraîne une diminution de stabilité posturale en position verticale.

En même temps, l'analyse de corrélation entre la fréquence cardiaque et le tonus musculaire soléaire a montré une faible corrélation négative (figure 5 B). Avant immersion, le coefficient de corrélation R^2 était de 0,64. Immédiatement après l'exposition à l'immersion sèche de cinq jours, la pente de la courbe a été maintenue, mais elle s'est déplacée vers la droite, en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque ($R^2 = 0,45$).

Une analyse de corrélation a également été réalisée entre la vitesse moyenne de déplacement du centre de pression et la fréquence cardiaque, qui n'a révélé aucune corrélation significative ni avant, ni après immersion (avant l'immersion $R^2 = 0,02$; après l'immersion $R^2 = 0,25$). Immédiatement après l'immersion sèche de 3 jours, la courbe s'est déplacée vers le haut en raison d'une tachycardie sévère (figure 5 C).

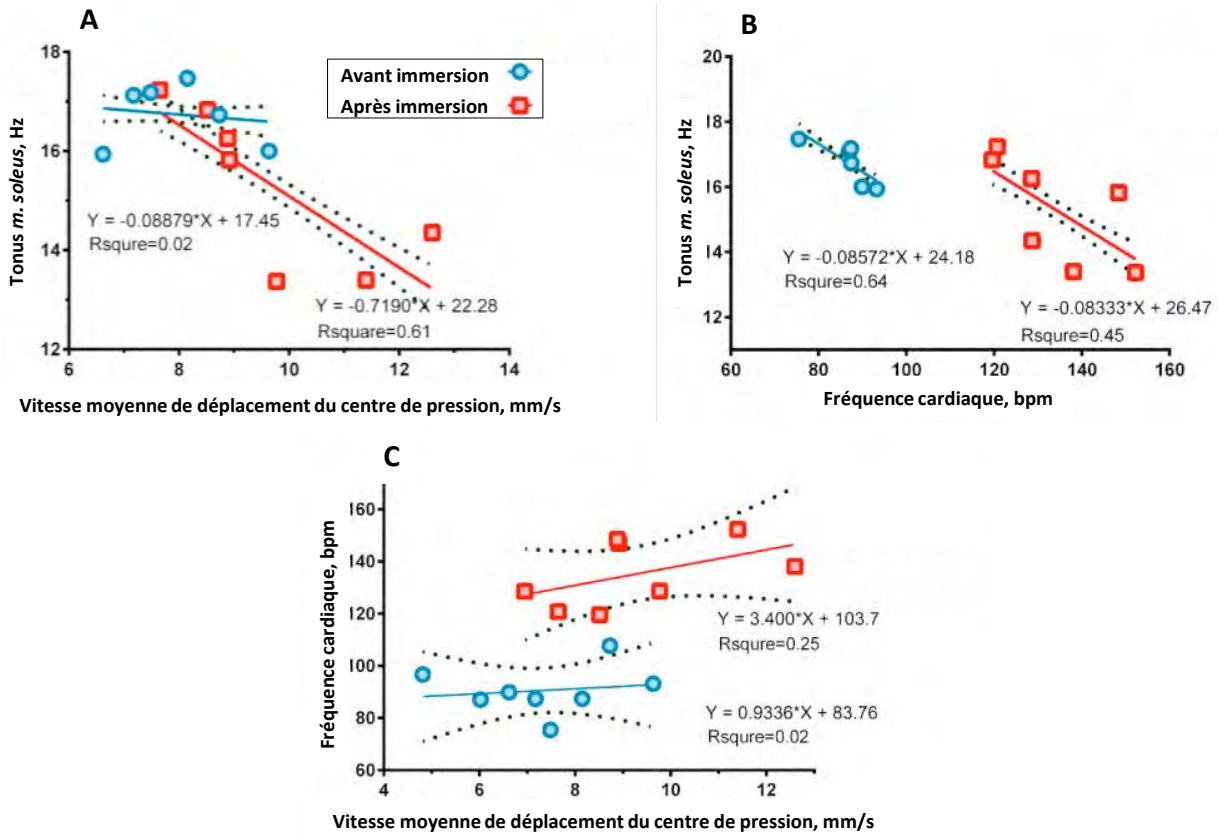


Figure 5. Analyse de corrélations.

RÉSUMÉ

Les atteintes posturales sont des conséquences connues du vol spatial. Un des facteurs de stabilité orthostatique et postural est le tonus musculaire, qui diminue en microgravité. Les études sur les effets cardiovasculaires, neuromusculaires et posturaux de la microgravité sont nombreuses; pourtant, le rôle des troubles neuromusculaires et cardiovasculaires dans l'atteinte orthostatique et posturale reste peu connu. Notre but était d'étudier des altérations cardiovasculaires et neuromusculaires induites par la microgravité, ainsi que les liens entre eux.

Nos études chez l'homme comprenaient un vol spatial de 6 mois, un alitement antiorthostatique de 21 jours et une immersion sèche de 3 à 5 jours. Ces conditions diffèrent par le niveau de stimulation d'appui. L'état cardiovasculaire a été évalué par des tests orthostatiques, l'état neuromusculaire par myotonométrie et la stabilité posturale par stabilométrie.

Notre travail montre qu'un vol spatial de longue durée induit des troubles posturaux bien plus profonds que la microgravité simulé de durée plus courte. L'immersion sèche induit des troubles plus profonds que l'alitement antiorthostatique, malgré sa durée plus courte. Nos données suggèrent que c'est la décharge d'appui qui définit la profondeur des perturbations. Le rôle principal de la diminution du tonus des muscles posturaux est mis en avant. Cette diminution se produit par voie réflexe par diminution d'afférentation des zones d'appui. Elle pourrait être responsable de l'intolérance orthostatique via la diminution de l'efficacité de la pompe musculaire favorisant le retour veineux, et de l'instabilité posturale - via l'augmentation des seuils de recrutement des motoneurones posturaux.

LISTE DES PUBLICATIONS

Articles

1. Treffel L, Dmitrieva L, Gauquelin-Koch G, Custaud MA, Blanc S, Gharib C, Millet C. Craniomandibular System and Postural Balance after 3-Day Dry Immersion. PLoS One. 2016 Feb 25;11(2):e0150052. doi: 10.1371/journal.pone.0150052. eCollection 2016. PubMed PMID: 26913867; PubMed Central PMCID: PMC4767814.
2. Amirova LE, Navasiolava NM, Bareille MP, Beck A, Tomilovskaya ES, Kozlovskaya IB, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Custaud MA. Effects of plantar stimulation on cardiovascular response to orthostatism. Eur J Appl Physiol. 2016 Dec;116(11-12):2257-2266. Epub 2016 Sep 29. PubMed PMID: 27688160.
3. De Abreu S, Amirova L, Murphy R, Wallace R, Twomey L, Gauquelin-Koch G, Raverot V, Larcher F, Custaud MA, Navasiolava N. Multi-System Deconditioning in 3-Day Dry Immersion without Daily Raise. Front Physiol. 2017 Oct 13;8:799. doi: 10.3389/fphys.2017.00799. eCollection 2017. PubMed PMID: 29081752; PubMed Central PMCID: PMC5645726.
4. Labriffe M, Annweiler C, Amirova LE, Gauquelin-Koch G, Ter Minassian A, Leiber LM, Beauchet O, Custaud MA, Dinomais M. Brain Activity during Mental Imagery of Gait Versus Gait-Like Plantar Stimulation: A Novel Combined Functional MRI Paradigm to Better Understand Cerebral Gait Control. Front Hum Neurosci. 2017 Mar 6;11:106. doi: 10.3389/fnhum.2017.00106. eCollection 2017. PubMed PMID: 28321186; PubMed Central PMCID: PMC5337483.
5. Amirova L.E., Shishkin N.V., Kitov V.V., Sayeko A.A., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. The role of visual feedback in the control of human vertical stability before and after 5-day dry immersion [in Russian]. Aviakosmicheskaya i Ecologicheskaya Meditsina. 2017. - Volume 51, n° 7 (special issue). - pp. 31–37.

Présentations orales

HOWI BAVAR, 28-30 April, 2014 Angers, France

1. L. Dmitrieva, N.Navasiolava, M. Coupé, G. Gauquelin Koch, C. Gharib, E.Tomilovskaya, I. Kozlovskaya, M.A. Custaud No effects of daily support stimulation on cardiovascular deconditioning induced by 5 days DI // HOWI BAVAR 28-30 April, 2014 Angers, France
2. L. Dmitrieva, A.Beck, M.P.Bareille, M.C.Costes-Salon, G. Gauquelin Koch, C.Gharib, E.Tomilovskaya, M.A. Custaud No effect of sole support stimulation on cardiovascular responses induced by tilt test // HOWI BAVAR 28-30 April, 2014 Angers, France

New approaches to the study of classical problems, 2 - 4 February 2015, Moscow, Russia

3. LE Dmitrieva, IV Rukavishnikov, Nosikova IN, Tomilovskaya ES Kozlovskaya IB Effect of 5-daily dry immersion in the stiffness properties of the muscles of the back // VIII Russian (with international participation) Conference with elements of scientific school on muscle physiology and muscle activity "New approaches to the study of classical problems." 2 - 4 February 2015, Moscow, Russia

The XI International Scientific and Practical Conference "Manned Space Flights", November 10 – 12, 2015 in Star City, Russia

4. LE Dmitrieva, IV Rukavishnikov, Plehuna AM Tomilovskaya ES, Green D. Comparative analysis of two methods for determining the muscle tone in a "dry" immersion // XI International scientific-practical conference "Manned space flight", November 10-12, 2015 in Star City;

5. Rukavishnikov IV, LE Dmitrieva, Tomilovskaya ES, Kozlovskaya IB Possible mechanisms of pain in the back with a decrease in gravitational loads // XI International scientific-practical conference "Manned space flight", November 10-12, 2015 in Star City;

VI Russian Conference on movement control "Motor Control-2016" // April 14 - April 16, 2016, Kazan, Russia

6. Amirova LE, VV Kitov, Tomilovskaya ES, Kozlovskaya IB Effect of 5-day "dry" immersion on the postural stability // VI All-Russian Conference on Management of movements "Motor Control-2016", Russia, Kazan, 14-16 April 2016

ISGP 2016

7. Liubov Amirova, Steven De Abreu, Nastassia Navasiolava, Guillemette Gauquelin-Koch, Elena Tomilovskaya, Bruno Claustrat, Claude Gharib, Marc-Antoine Custaud. Effect of 3-day dry immersion on circadian rhythms // The Symposium combines the 37th Annual International Gravitational Physiology Meeting and the 14th European Life Sciences Symposium, Toulouse, France on 5-10 June 2016
8. Nastassia Navasiolava, Liubov Amirova, Steven De Abreu, Guillemette Gauquelin-Koch, Claude Gharib, Marc-Antoine Custaud. Glucose intolerance induced by dry immersion // The Symposium combines the 37th Annual International Gravitational Physiology Meeting and the 14th European Life Sciences Symposium, Toulouse, France on 5-10 June 2016
9. Liubov Amirova, Vladimir Kitov, Marc-Antoine Custaud, Elena Tomilovskaya, Inessa Kozlovskaya. The contribution of the muscular and cardiovascular components in maintaining stabilographic stability after simulate the conditions of weightlessness // The Symposium combines the 37th Annual International Gravitational Physiology Meeting and the 14th European Life Sciences Symposium, Toulouse, France on 5-10 June 2016

XVI Conférence sur la biologie et la médecine spatiales à participation internationale, École des jeunes scientifiques // 5-8 décembre 2016, Moscou, Russie

10. Amirova, L.E., I.N. Nosikova, M.-A. Kyusto, E.S. Tomilovskaya Etude des contributions des composants musculaires et cardiovasculaires au maintien de la stabilité posturale après une immersion «sèche» // XVI Conférence sur la biologie et la médecine spatiales à participation internationale, École des jeunes scientifiques, 5-8 décembre 2016, Moscou, Russie, p. 53.

XXIIIe Congrès de la Société de physiologie. I.P.Pavlova, 18-22 septembre 2017, Voronezh, Russie

11. N.V. Shishkin, L.E. Amirova, A.A. Saveko, E.S. Tomilovskaya. La stimulation vestibulaire stochastique en tant que méthode de stabilisation du peuplement vertical après un long séjour dans des conditions de l'absence de l'appui // XXIIIe Congrès de la Société de physiologie. I.P.Pavlova, 18-22 septembre 2017, Voronezh, Russie, p 265-267.
12. L.E. Amirova, N.V. Shishkin, V.V. Kitov, A.A. Saveko, E.S. Tomilovskaya, I.B. Kozlovskaya. Le rôle de la rétroaction visuelle dans le contrôle de la stabilité humaine verticale avant et après l'immersion «sèche» de 5 jours // XXIIIe Congrès de la Société de physiologie. I.P.Pavlova, 18-22 septembre 2017, Voronezh, Russie, p. 282-284.

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

На правах рукописи

АМИРОВА Любовь Евгеньевна

НЕЙРОМЫШЕЧНЫЕ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ
ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ И ПОЗНОЙ НЕУСТОЙЧИВОСТИ, ОБУСЛОВЛИВАЕМЫЕ
МИКРОГРАВИТАЦИЕЙ

03.03.01 — Физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель: Томиловская Елена Сергеевна, кандидат биологических наук

Научный консультант: Кюсто Марк-Антуан, доктор медицинских наук

Москва 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	8
1.1 Ортоградная поза человека в условиях земной гравитации	8
1.1.1 Сенсомоторные механизмы поддержания постуральной устойчивости человека	8
1.1.2 Ортостатическая устойчивость	16
1.2 Действие факторов гравитационной разгрузки	20
1.2.1 Гравитационная разгрузка	21
1.2.2 Физическая инактивация	23
1.2.3 Перераспределение жидкости тела во время и после космического полета и его моделей	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	32
2.1 Экспериментальные условия	32
2.1.1 Космический полет.....	33
2.1.2 Модельные эксперименты	34
2.2 Процедура исследования и используемая аппаратура	47
2.2.1 Исследование ортостатической устойчивости и гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы	47
2.2.2 Исследование вегетативной регуляции деятельности сердца.....	50
2.2.3 Измерение плазматического объема.....	51
2.2.4 Исследование мышечного тонуса.....	52
2.2.5 Исследование постурографических характеристик	53
2.3 Статистическая обработка данных и построение графиков	57
ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ.....	58
3.1 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после длительного космического полета.....	58
3.1.1 Изменение времени ортостатической устойчивости	58
3.1.2 Изменение гемодинамических показателей	59
3.2 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после 21-суточной антиортостатической гипокинезии.....	63
3.2.1 Ортостатическая проба 80° на протяжении 15-минут с последующим отрицательным давлением на нижнюю половину тела	63
3.2.2 Прогрессивная ортостатическая проба	68
3.2.3 Изменение объема плазмы крови.....	72
3.3 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после 3-суточной «сухой» иммерсии.....	74

3.3.1 Ортостатическая проба 80° на протяжении 15-ти минут с последующим отрицательным давлением на нижнюю половину тела	74
3.3.2 Прогрессивная ортостатическая проба	79
3.3.3 Изменение объема плазмы крови.....	83
3.4 Резюме и сравнительный анализ моделей.....	85
3.4.1 Изменение времени ортостатической устойчивости после 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии	85
3.4.2 Изменение гемодинамических показателей после длительного космического полета, 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии	85
3.4.3 Изменение вегетативной регуляции в 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии.....	87

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОПОРНЫХ ЗОН СТОП НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

4.1 Эффекты механической опорной стимуляции при использовании на фоне 3-суточной «сухой» иммерсии.....	89
4.1.1 Изменение времени ортостатической устойчивости	89
4.1.2 Изменение гемодинамических показателей	89
4.1.3 Изменение вегетативной регуляции сердца.....	92
4.2 Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп при краткосрочном использовании без предварительной детренированности	94
4.2.1 Изменение времени ортостатической устойчивости	94
4.2.2 Изменение гемодинамических показателей	94
4.3.3 Изменение вегетативной регуляции сердца.....	96

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА РЕГУЛЯЦИЮ ПОСТУРАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

5.1 Изменение показателей позной устойчивости после космического полета	98
5.2 Изменение показателей позной устойчивости и показателей мышечного тонуса после пятисуточной «сухой» иммерсии	101
5.2.1 Показатели позной устойчивости	101
5.2.2 Изменение показателей мышечного тонуса	106

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ.....

ВЫВОДЫ.....	124
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	126

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения позной устойчивости являются закономерным следствием космических полетов (КП) [Kozlovskaya et al., 1981; Paloski et al., 1992; Black et al., 1995; Reschke et al., 1998, 2009; Jain et al., 2010; Саенко и др., 2011].

Столь же закономерными после полета являются нарушения ортостатической устойчивости [Какурин, 1972; Charles, 1991; Егоров, 1996; Buckey et al., 1996; Convertino, 2002 а, б; Custaud et al., 2002; Фомина и др., 2007; Coupré et al., 2009; Котовская, 2013].

Одним из механизмов, играющим важную роль в обеспечении как ортостатической, так и позной устойчивости, является мышечный тонус. Снижение мышечного тонуса, развивающееся в первые же минуты действия невесомости, может вносить существенный вклад в развитие как одного, так и другого феномена [Гевлич, 1984; Миллер, 2010; Фомина, и др., 2008; Котовская, 2013]. По данным Г.А. Фоминой, изменение просвета венозного русла в нижних конечностях по своим временным характеристикам полностью совпадает с динамикой изменений мышечного тонуса. Резкое снижение тонуса и дезактивация позной мускулатуры несомненно вносят также существенный вклад в развитие позных нарушений, которые наблюдаются в ранние сроки после воздействия моделируемой невесомости [Saenko et al., 2000; Kozlovskaya et al., 2007a] и выражены после коротких полетов по существу так же, как и после длительных [Jain et al., 2010]. Однако в нарушения ортостатической устойчивости определенный вклад вносят, несомненно, и изменения механизмов регуляции деятельности сосудов [Shulzhenko et al., 1980; Vinogradova et al., 2002].

Исследованиям влияний микрогравитации на деятельность сердечно-сосудистой, нейромышечной и поструральной систем по отдельности был посвящен целый ряд работ [Какурин, 1972; Kozlovskaya et al., 1981; Charles, 1991; Paloski et al., 1992; Black et al., 1995; Егоров, 1996; Buckey et al., 1995], однако роль и место нейромышечных и сосудистых нарушений в развитии ортостатической и позной неустойчивости до настоящего времени не определены.

В связи со сказанным представляется важным исследовать взаимосвязь нарушений в двух системах и изменения в работе сосудистых и нейромышечных механизмов.

Цель работы

Исследовать у человека нейромышечные и сердечно-сосудистые изменения и их взаимосвязь при ортостатической и позной неустойчивости, обусловливаемые пребыванием в условиях реальной невесомости и в условиях наземного моделирования ее эффектов.

Задачи работы

1. Изучить особенности ортостатических реакций в сердечно-сосудистой системе, регистрируемых после воздействия условий реальной невесомости и ее моделей – антиортостатической гипокинезии и «сухой» иммерсии;
2. Изучить характеристики постуральных и нейромышечных изменений в тех же условиях;
3. Исследовать взаимосвязь параметров ортостатической и постуральной неустойчивости, обусловливаемой пребыванием в условиях гравитационной разгрузки;
4. Изучить взаимосвязь параметров ортостатической и постуральной неустойчивости с изменениями деятельности рефлекторных механизмов, вовлеченных в контроль сосудистого тонуса.

Научная новизна

Научная новизна результатов состоит в расширении представлений о природе ортостатической гипотензии и позной неустойчивости. Проведенные исследования охватывают большое число параметров и измерений, анализ которых позволяет приблизиться к пониманию механизмов нарушений, возникающих в условиях микрогравитации.

Впервые проведен сравнительный анализ состояния сердечно-сосудистой системы и системы постурального контроля после воздействия двух моделей микрогравитации. Впервые проанализирована взаимосвязь характеристик сердечно-сосудистой, нейромышечной систем и системы позной регуляции.

Научно-практическая значимость работы

Результаты сравнительного анализа изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы после антиортостатической гипокинезии и «сухой» иммерсии дают представление о глубине и временной динамике нарушений, развивающихся в двух моделях физиологических эффектов невесомости. Выявленная в наших исследованиях 7-кратная разница в скорости развития наблюдаемых изменений в условиях СИ и АНОГ имеет высокую методическую значимость для работ в области гравитационной физиологии и космической медицины.

Проведенные исследования выявили вклад сердечно-сосудистых и нейромышечных компонентов в поддержание вертикальной стойки после воздействия

гравитационной разгрузки, что важно при разработке профилактических мероприятий в космическом полете. В частности, результаты выполненных экспериментов выявили активное участие атонических изменений постуральной мускулатуры в развитии изменений в деятельности сердечно-сосудистой системы, что позволяет предположить перспективность применения искусственной опоры в качестве метода предупреждения развития ортостатической неустойчивости.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Сравнительное исследование изменений основных параметров ортостатической и позной устойчивости, регистрируемых в первые часы после завершения КП и его моделей, воспроизводящих гравитационную разгрузку, выявило их однонаправленность во всех трех случаях, невзирая на различия длительностей КП (6 месяцев), АНОГ (21 сутки) и СИ (3-5 суток). Полученные данные подтверждают представления о связи генеза ортостатической и позной устойчивости и важной роли фактора устранения гравитационной нагрузки в их развитии.

2. Сопоставимость глубины изменений параметров ортостатической и позной устойчивости в моделях АНОГ и СИ, основным различием условий которых являлась 7-кратная разница в длительности воздействий, подтверждает представления о ведущей роли опорной депривации в развитии обоих феноменов в условиях невесомости.

3. Наблюдаемое после воздействия гравитационной разгрузки наряду с изменениями ортостатической и позной устойчивости снижение поперечной жесткости постуральных мышц подтверждает представление о ведущей роли мышечной атонии в генезе обоих феноменов.

Степень достоверности и апробация результатов

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Международной конференции «Head out water immersion symposium» (Франция, Анже, 2014), на Российской конференции «XXXIX Академические чтения по космонавтике, посвященные памяти академика С.П.Королева», (Москва, 2015), на VIII Всероссийской с международным участием конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем» (Москва, 2015), на XI

Международной научно-практической конференции «Пилотируемые полеты в космос» (Звездный городок, 2015), на VI Всероссийской конференции по управлению движениями «Motor Control-2016» (Казань, 2016), на Международном симпозиуме «The 37th Annual International Gravitational Physiology Meeting and the 14th European Life Sciences Symposium» (Тулуза, Франция, 2016), на XVI Конференции по космической биологии и медицине с международным участием, (Москва, 2016), на XXIII Съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова (Воронеж, 2017).

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ в журналах из перечня ВАК РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, описания методик исследования, 3-х глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и списка литературы, включающего 247 источника (из них 80 - в российских изданиях и 167 - в иностранных). Диссертация иллюстрирована 63 рисунками и 5 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ортоградная поза человека в условиях земной гравитации

1.1.1 Сенсомоторные механизмы поддержания постральной устойчивости человека

В мире, где действует сила гравитации, тела способны обретать состояние покоя лишь в случае устойчивого равновесия на поверхности, которая служит им опорой. Если вертикаль, исходящая из центра масс тела, проецируется на поверхность вне пределов площади опоры, возникает опрокидывающий фактор, под влиянием которого тело падает, катится или кувыркается до тех пор, пока проекция центра масс не вернется в пределы площади опоры.

Известно, что для поддержания баланса центра масс, как при внутренних, так и при внешних возмущениях существуют постральные коррекции, которые являются неотъемлемой частью любой моторной программы. Изменения позы тела, возникающие при произвольных движениях, сопровождаются упреждающими позными коррекциями, благодаря которым в большинстве случаев не происходит падения. Так, перед быстрым поднятием руки, регистрируется сокращение мышц нижней части спины и ног, направленное на стабилизацию позы, на 80 мс раньше сокращения дельтовидных мышц, непосредственно обеспечивающих движение [Беленький и др., 1967]. Постуральные коррекции включают как упреждающие, так и флексорные механизмы, индуцируемые либо растяжением мышц, либо зрительной или вестибулярной информацией.

В основе обеспечения вертикальной стойки лежат также постоянные постральные коррекции, направленные на противодействие возмущениям, таким как пульс, дыхание, боковые движения, движения головы и рук и т.д. Эффект этих возмущений проявляется в смещении общего центра масс тела (ОЦМ) и его проекции на плоскость – центра давления (ЦД) из оптимального положения. Так как ЦД приходится ориентировочно на 5 см кпереди от голеностопного сустава и постоянно грозит выйти за опорный контур, то колебания тела в передне-заднем направлении требуют постоянной коррекции. Также, большая неустойчивость в сагиттальной плоскости, чем во фронтальной, обеспечивается большим числом степеней свободы в суставах, что требует постоянной активации мышц бедра и голени. В сагиттальной плоскости за поддержание равновесия отвечают в основном мышцы голени, обеспечивая движения в голеностопных суставах. Коленные и тазобедренные суставы в норме находятся при этом в состоянии пассивного разгибания

и в поддержании равновесия не участвуют. Вместе указанные компоненты образуют голеностопную стратегию поддержания вертикальной устойчивости в сагиттальной плоскости, которая является наиболее значимой, поскольку в ней реализуется основной объем движений и колебания имеют наибольшую амплитуду [Скворцов, 2000; Савельев, 2006]. Во фронтальной плоскости равновесие поддерживается мышцами бедра и голени за счет содружественных движений в тазобедренных и подтаранных суставах, а также мышцами спины. Это требует меньших усилий, поскольку амплитуда колебаний во фронтальной плоскости меньше, чем в сагиттальной [Савельев, 2006].

Исходя из вышесказанного, условия поддержания вертикальной позы человека отличаются особой сложностью, возникающей вследствие высокого расположения центра масс и большого числа шарнирных соединений. Устойчивость тела определяется величиной площади опоры, высотой расположения общего центра масс и местом проекции центра давления. Довольно неустойчивое вертикальное положение тела приводит к тому, что даже в состоянии покоя тело нуждается в мышечной компенсации не только разгибателей голеностопного и коленного суставов, но и многих мышц туловища и шеи – так называемой аксиальной мускулатуры [Левик, 2008].

Поддержание вертикальной позы человека осуществляется, главным образом, антигравитационными поструральными мышцами, основная часть которых расположена в нижних конечностях и спине. На Рисунке 1 показана степень биоэлектрической активности мышц нижних конечностей и спины, участвующих в поддержании вертикальной стойки, которая коррелирует с величиной мышечного усилия. Наибольшая вовлеченность при этом наблюдается у мышц, обеспечивающих разгибание в голеностопном и коленном суставе. При удобной стойке активна в основном мускулатура области коленного сустава, голеностопного – в меньшей степени, и в еще меньшей – тазобедренного [Гурфинкель, 1965].

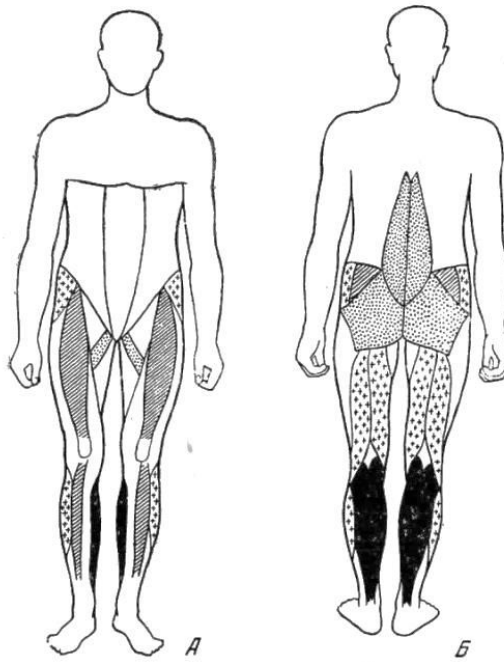


Рисунок 1. Уровень электрической активности мышц при удобной вертикальной стойке [Гурфинкель, 1965]. Уровень активности в убывающем порядке обозначен зачернением, штриховкой, точками и крестиками. А. – вид спереди, Б. – вид сзади

Обязательной составляющей, определяющей способность к организации позы и движения, является мышечный тонус, физиологически определяемый двумя составляющими – биомеханическими вязкоупругими свойствами и рефлекторным/нервно-мышечным компонентом. Наиболее широкое распространение имеет трехкомпонентная биомеханическая модель мышечного тонуса, которая включает в себя сократительную, последовательную упругую и параллельную упругую компоненты [Зациорский, 1985]. Под сократительной компонентой подразумевают входящие в состав мышцы мышечные волокна, которые при ее возбуждении укорачиваются и генерируют усилие. Параллельную упругую компоненту связывают с сарколеммой мышечного волокна, фасциями и другими соединительно-тканными образованиями, окружающими мышечное волокно. Локализация последовательной упругой компоненты окончательно не выяснена, и считается, что она включает сухожилие мышцы, а также локальные упругие элементы, содержащиеся в поперечных мостиках [Huxley, 1974; Персон, 1985].

Центральная нервная система (ЦНС) осуществляет контроль над позой и движениями через сложную иерархическую систему, имеющую высший, средний и

нижний уровни регуляций [Brooks, 1986]. В современных исследованиях показано, что поддержание вертикальной позы и прямохождение, свойственные человеку, являются сложными, многокомпонентными процессами, требующими точной координации работы зрительной, нервной, мышечной, соматосенсорной и сердечно-сосудистой систем [Гурфинкель, 1965; Алексеев, 1970; Black, 1983; Корнилова, 2006; Horak, 2016]. Полисенсорная природа вертикального поддержания равновесия является общепризнанной [Бернштейн, 1947; Копанев, 1974; Комендантов, 1983; Brooks, 1986; Kotaka, 1986; Morningstar et al., 2005] (Рисунок 2). Выпадение любого звена цепи, обеспечивающей регуляцию позы, приводит к нарушениям вертикальной стойки и/или невозможности ее осуществления.

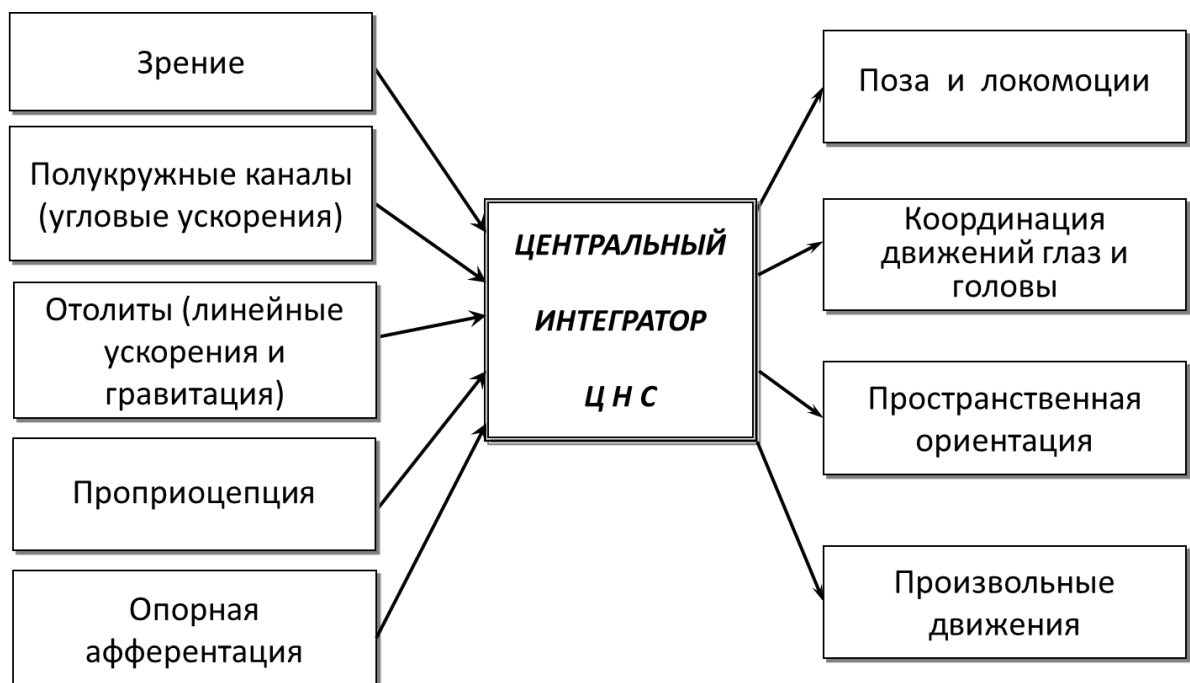


Рисунок 2. Схема сенсорного обеспечения двигательных реакций

Классические представления о механизмах регуляции позы были заложены в школах Шеррингтона [1906] и Магнуса [1924], выявивших огромную роль различных рефлекторных механизмов в регуляции позы млекопитающих. В дальнейшем эти представления подверглись существенному пересмотру [Bertenthal, 1997; Morningstar et al., 2005]. В основе формирования вертикальной позы и локомоций лежат рефлекторные реакции двух типов – выпрямления и поддержания равновесия, которые отсутствуют при рождении.

Большую роль в удержании вертикальной позы у животных играют шейный и лабиринтный рефлекс, впервые описанные Магнусом на четвероногих млекопитающих, у которых передние конечности участвуют в осуществлении постуральных и локомоторных реакций. С переходом к прямохождению у человека эти реакции утратили свое значение для движений и позы. Несмотря на то, что шейные и лабиринтные рефлекс у здорового взрослого человека в нормальных условиях заторможены высшими структурами, присутствие этих рефлексов достоверно показано в начале XIX века на пациентах с тяжелыми поражениями коры головного мозга и мозжечка [Магнус, 1924].

Важную роль в регуляции позы и движения человека играет тонический шейный рефлекс [Brookhart, 1979; Brooks, 1986; Keele, 1981; Lee, 1984]. Однако он выявляется только при центральных двигательных расстройствах у грудничков, а у взрослых в случаях травмы шеи [Minkowski, 1921; Gesell, 1938]. Шейный рефлекс проявляется в увеличении сгибательного и разгибательного тонуса мышц конечностей: так, при разгибании шеи происходит активация экстензоров верхних и флексоров нижних конечностей. [Шульговский, 1993; Иванова, 2009].

Так как ориентация головы и тела в пространстве и по отношению друг к другу являются чрезвычайно значимыми сигналами, то эволюционно обусловлено дублирование данной информации в ЦНС. Благодаря взаимной деятельности большого количества разнородных рефлексов осуществляется единая конечная цель – правильная установка головы и тела в пространстве. СтатокINETические и статические реакции взаимно дополняют друг друга: благодаря кинетическим реакциям выполняется движение, приводящее отдельные части тела в такое положение, в котором они потом удерживаются статическими рефлексами [Шульговский, 1993].

Факт прямого участия зрения в контроле позы не вызывает сомнений, хотя механизмы его участия до сих пор остаются предметом исследования [Гурфинкель, 1965; Hlavacka, 1986; Smetanin, 2006]. Предполагается, что центральное и периферическое зрение выполняют функционально разные и взаимодополняющие задачи в обеспечении позных регуляций: центральное зрение вовлечено в контроль колебаний в переднезаднем направлении, а периферическое – в боковом [Stoffregen, 1987; Warren, 1992; Agostini, 2016]. Согласно данным Сметанина и др., формирование мышечных команд, корректирующих вертикальную позу, лучше отлажено под зрительную афферентацию, чем под проприоцептивную и вестибулярную [Сметанин, 2009]. Это положение подтверждается экспериментальными данными, свидетельствующими о том, что в

нормальных условиях при отсутствии зрительной афферентации имеет место значительное ухудшение параметров вертикальной стойки [Ivanenko, 1997; Wood, 2015]. Напротив, при стойке со зрительной обратной связью устойчивость повышается [Heuvel, 2009].

Однако ряд авторов отмечает, что при выключении зрительной обратной связи имеется тенденции к некоторому улучшению параметров вертикальной стойки [Prieto, 1996; Fujita et al., 2005; Никитюк, 2016; Kim, 2017]. По мнению Fujita et al. у пожилых людей улучшение параметров вертикальной стойки при закрытых глазах может быть связано со снижением ингибирующих влияний зрительной системы на систему поддержания равновесия [Fujita et al., 2005]. На возможность того, что при усложнении постуральной задачи у людей с дефицитом соматосенсорной чувствительности зрительные сигналы могут дестабилизировать стойку, указывал также Kim [2017]. Меньшая опорная площадь при закрытых глазах также была отмечена у пациентов, страдающих детским церебральным параличом [Никитюк, 2016]. Авторы связывают этот феномен с тем, что при данном заболевании вестибулярная и проприоцептивная системы могут брать на себя ведущую роль в управлении позой.

Значительную роль в поддержании вертикальной позы играет вестибулярный аппарат, обеспечивающий необходимые взаимодействия для контроля движения головы и глаз в пространстве и позволяющий стабилизировать взор, контролировать баланс тела и осанку. Долгое время считалось, что именно этому анализатору принадлежит главенствующая роль в поддержании равновесия [Цытович М.Ф., 1922; Кононова Е.П., 1928]. Отчасти это верно в отношении рыб и, возможно, морских животных, но лабиринтные влияния на мышечные механизмы определяются, по-видимому, самим характером двигательной активности живого существа [Гурфинкель, 1965]. Так, Магнус [1924] в своих опытах получал различные эффекты лабиринтэктомии у кроликов, кошек и обезьян и отмечал, что у обезьян лабиринтные установочные рефлексy выражены слабее. Клинические наблюдения за пациентами с разрушенными лабиринтами показывают, что заметных нарушений реакций равновесия у них не наблюдается, в условиях, когда сохранено зрение и нет нарушений проприоцепции [Fong, 2015].

В функциях вестибулярного аппарата можно выделить две части - вестибуло-зрительную и вестибуло-спинальную. Первая, реализуясь посредством вестибуло-зрительного рефлексa, обеспечивает четкое зрение во время повседневной деятельности, стабилизируя взор и участвуя в зрительно-мануальном слежении [Cullen, 2008]. Вторая

осуществляется по механизмам вестибуло-спинального рефлекса через вестибулярные ядра [Goldberg, 2011], связанные с ними мозжечок [Reisine, 1992], таламус и кору больших полушарий [Lang, 1979; Grusser, 1990], в которых происходит анализ вестибулярной информации более высокого порядка, необходимый для обеспечения равновесия, локомоций и ориентации в пространстве.

Еще одной сенсорной системой, участвующей в обеспечении позы и локомоций является система опорной афферентации, чувствительные рецепторы которой – тельца Фатер-Пачини (ФПТ) – расположены в кожном покрове, а также в фасциях, связках, апоневрозах и надкостнице. Особенно большие скопления ФПТ наблюдаются в местах, где происходит наибольшее приложение мышечных тяг – в эпифизах, седалищной бугристости и бугристости большеберцовой кости [Отелин и др., 1976].

Отдельное место занимают рецепторы, расположенные в кожном покрове стоп и играющие большую роль в вертикальной стойке и ходьбе. Постоянными точками опоры служат внутренний отросток пяточной кости и головки плюсневых костей (преимущественно крайних). Именно в местах соприкосновения стоп с опорой наблюдается наибольшая плотность телец Фатер-Пачини, схематично представленных на Рисунке 3. Влияние опорной рецепции на вертикальную стойку не вызывает сомнений и было показано в ряде работ [Алексеев, 1970; Watanabe, 1981; Magnusson, 1990; Asai, 1994]. Локальное охлаждение, анестезия и вибрация приводит к ухудшению позы устойчивости [Magnusson, 1990; Thoumie, 1996; Thompson, 2011].

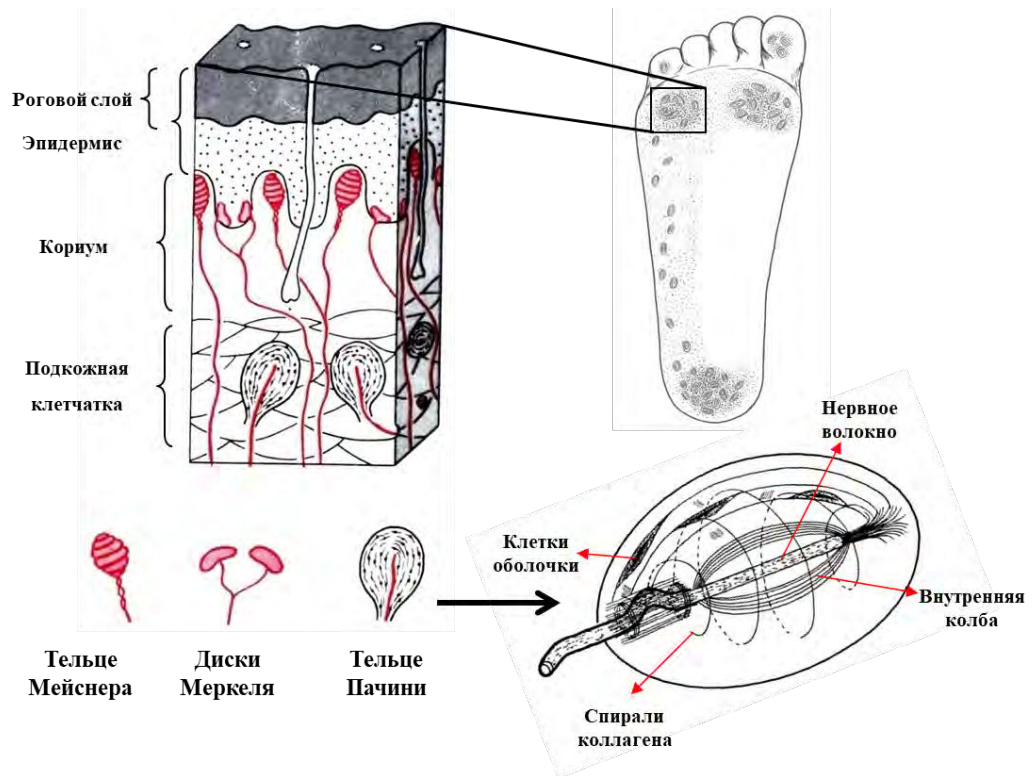


Рисунок 3. Распределение телец Фатер-Пачини в подошве взрослого человека и их строение [Отелин и др., 1976].

Так, например, в работах Kavounoudias [1999, 2001] виброраздражение опорных рецепторов приводило к отклонению тела, причем направление отклонений зависело от области приложения вибрации. Стимуляция пяточного бугра воспринималась как перенос веса тела на пятку и приводила к компенсаторному отклонению тела вперед, раздражение области предплюсны – к отклонению назад, а раздражение боковых поверхностей – к контралатеральному отклонению. Аналогичные реакции наблюдаются при тонических мышечных рефлексах. При одновременной стимуляции мышечных и опорных рецепторов показано преобладание кожной афферентации на низких частотах и мышечных – на более высоких. Работы автора подтверждают, что тактильная информация с кожи стоп вносит существенный вклад в смещение центра давления и напрямую связана с постуральным контролем человека.

Не только механорецепторы кожи стоп сигнализируют о положении тела. Edin [2001] показал, что кожные механорецепторы, расположенные в области коленного сустава, путем растяжения обеспечивают высокоточную информацию о движениях сустава. Интерорецепторы, находящиеся в мышцах, сигнализируют о чувстве растяжения и служат для обратной связи. Сухожильные органы Гольджи отвечают за восприятие углов в суставах и скоростей. В суставных сумках находятся проприорецепторы, сходные

по форме с тельцами Руффини, Гольджи и Пачини. Кроме того, в суставных сумках имеются свободные нервные окончания немиелинизированных афферентных волокон. Предполагается, что они участвуют в передаче болевых сигналов от суставов.

Восприятие положения тела – довольно сложный и многокомпонентный процесс, который даже на периферическом уровне задействует множество разнообразных структур. Информация от этих структур поступает в ЦНС постоянно и зачастую перекрывает друг друга, что не удивительно, т.к. поддержание вертикальной стойки и способность адекватно реагировать на стимулы среды является жизненно необходимым.

1.1.2 Ортостатическая устойчивость

Сердечно-сосудистая система сама по себе не обеспечивает механического поддержания позы, тем не менее, ее роль в обеспечении вертикальной устойчивости человека очевидна. Адаптация сердечно-сосудистой системы к ортостатическому положению имеет целью поддержание артериального давления и кровоснабжения головного мозга. Энергозатраты головного мозга велики и в покое составляют около 15% от общего кровотока, следовательно, крайне важно обеспечивать его перфузию на постоянном уровне.

Особенностью церебральной перфузии является способность к ауторегуляции – поддержанию кровоснабжения мозга на постоянном уровне при колебаниях системного артериального давления в довольно широких пределах: от 60-80 до 160-170 мм рт. ст. Однако при выходе за эти пределы ауторегуляция не способна предотвратить перфузионные изменения. Так, при падении системного артериального давления ниже 60 мм рт. ст. наблюдается обморок – транзиторная потеря сознания с утратой постурального тонуса, вызванная общей церебральной гипоперфузией.

Трансмуральное давление крови на стенки сосудов складывается из гидродинамического компонента, создаваемого сердечным насосом и составляющего около 100 мм рт. ст., и гидростатического компонента, создаваемого силой тяжести столба крови и равного ρgh , где ρ – плотность крови, 1060 кг/м^3 , g – ускорение свободного падения, 9.8 м/с^2 , h – высота столба крови в метрах по отношению к гидростатически индифферентной точке (ГИД).

В горизонтальном положении разница в высоте различных сосудов незначительна, поэтому гравитация не оказывает существенного влияния на гемодинамику. Переход в вертикальное положение сопровождается быстрым перераспределением жидкости. Так,

гидростатический компонент в сосудах стоп, которые ниже уровня гидростатически индифферентной точки на 1,2 м, в вертикальном положении составляет 12466 ПА, что примерно соответствует увеличению давления на 90 мм рт. ст. Гидростатический компонент в сосудах головного мозга в этом случае будет находиться на 0,4 м выше уровня ГИД и составит приблизительно минус 10-30 мм рт. ст. (Рисунок 4).

Сила тяжести действует равным образом на столб крови в артериях и венах, поэтому артерио-венозный градиент давления, который является движущей силой кровотока, не меняется. Если бы кровеносные сосуды представляли собой ригидные трубки, положение тела не влияло бы на гемодинамику. Однако стенки вен весьма податливы и при повышении трансмурального давления свыше 4-8 мм рт. ст. они растягиваются и значительно увеличивают свою емкость.

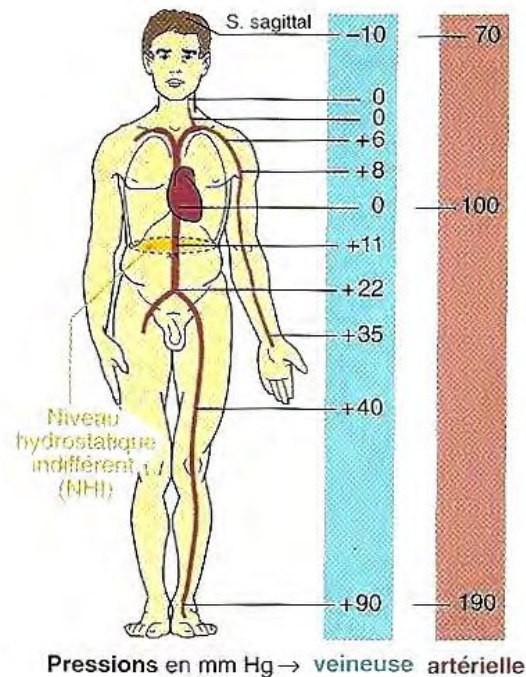


Рисунок 4. Влияние гравитационного вектора на трансмуральное давление [Guyton, 1991].

Таким образом, при переходе в вертикальное положение под действием градиентов давления в артериальной, венозной и лимфатической системах депонируется 400-600 мл жидких сред, что может составлять до 15% от общего объема крови [Figoni, 1984].

В областях высокого гидростатического давления усиливается фильтрация жидкой части крови, что также приводит к уменьшению объема циркулирующей крови и увеличению ее вязкости. Данные процессы и падение кровяного давления в краниальной

части тела могут приводить к недостаточному мозговому кровоснабжению и, как следствие – к развитию ортостатической гипотензии [Реушкин, 2000].

Чтобы предотвратить негативные последствия перехода в вертикальное положение и не допустить развития ортостатической гипотензии, существуют физиологические механизмы адаптации, однако они филогенетически молоды, весьма уязвимы и легко поддаются влиянию внешней среды. Их задачей является обеспечение адекватного кровоснабжения органов, расположенных выше уровня ГИД, посредством поддержания величины сердечного выброса и артериального давления [Каляев, 2000].

В нормальных условиях поддержание постоянной перфузии головного мозга при постуральных изменениях обеспечивается вегетативной нервной системой. Барорецепторы, расположенные в сонной артерии и дуге аорты, контролируют артериальное давление и передают информацию об этом давлении в центральную нервную систему [Mathias & Vannister, 2002]. При повышении артериального давления происходит расширение артериальной стенки, следствием чего является генерация барорецепторного импульса, который через языкоглоточный или блуждающий нерв поступает в структуры продолговатого мозга [Iwase, 2006, 2009]. В вентролатеральной части продолговатого мозга происходит активация эффекторных волокон блуждающего нерва, иннервирующего сердце и сосуды и вызывающего снижение ЧСС и сократительной способности сердца [Patten, 1996]. В ситуации, когда какое-либо звено этого механизма регуляции выпадает или работает недостаточно эффективно, возникает ортостатический коллапс.

При переходе тела в ортостатическое положение доступный объем циркулирующей крови уменьшается [Thompson, 1928], а сердечный выброс снижается на 25% (приблизительно с 5 до 4 л/мин) [Bickelmann, 1961]. Для компенсации снижения венозного возврата и ударного объема частота сердечных сокращений возрастает на 15-25 ударов в минуту, благодаря чему величина минутного объема поддерживается на достаточном уровне и отмечается мобилизация крови из сосудистой системы легких [Piemme, 1968]. При снижении притока крови к сердцу происходит уменьшение импульсации от рецепторов, расположенных в каротидном синусе, в правых отделах сердца и сосудах легких. Этот рецепторный сигнал приводит к активации высших вегетативных центров и, в первую очередь, сосудодвигательного. Сужение сосудов и увеличение тонуса вен, артериол и прекапилляров способствует уменьшению емкости сосудистого русла нижних отделов тела и увеличивает общее периферическое

сопротивление на 11-13% с целью поддержания мозгового кровотока [Figoni, 1984; Каляев, 2000].

Кроме того, симпатический эфферентный путь способен вызывать мышечную активацию, также играющую определенную роль в регуляции артериального давления. В сердце этот механизм работает по принципу отрицательной обратной связи – при повышении артериального давления происходит активация блуждающего нерва, подавляющая его симпатическую активность, и наоборот – при снижении артериального давления, активность блуждающего нерва подавляется, что способствует увеличению активности симпатической системы [Iwase, 2014].

Таким образом, в первой части литературного обзора были рассмотрены механизмы ортоградной позы, которые имеют долгую эволюционную историю развития и закрепились генетически. Прямохождение и вертикальная стойка являются не просто позой, а уникальной формой адаптации к жизни в условиях земной силы тяжести. Вторая часть литературного обзора посвящена реакциям организма человека на устранение гравитационного вектора, тем адаптивным механизмам, которые оно вызывает и процессам реадaptации к земной гравитации.

1.2 Действие факторов гравитационной разгрузки

Пребывание в невесомости, как в реальной, так и в моделируемой, сопровождается глубокими изменениями функционирования организма. Происходящие изменения носят адаптивный характер к новым условиям среды, что выражается в изменении работы сердечно-сосудистой системы, изменении сенсорного восприятия, как показано на Рисунке 5, а также снижении сократительных свойств мышц и ухудшении качества моторного контроля и других многочисленных изменениях [Черепяхин, 1970; Какурин, 1972; Alford et al., 1987; Шенкман, 1997; Khusnutdinova, 2004; Григорьев, 2004; Norsk, 2014]. Совокупность перечисленных изменений получила название гипогравитационного двигательного синдрома. Наибольшую проблему на данном этапе развития космической медицины представляет не столько адаптация организма к условиям космического полета, сколько период восстановления после его завершения. Многочисленные исследования, проведенные после космических полетов, выявляют ожидаемые нарушения сердечно-сосудистой и нейромышечной систем, а также выраженные затруднения поддержания вертикальной стойки и осуществления локомоции [Какурин, 1972; Kozlovskaya et al., 1981; Paloski et al., 1992; Arbeille, 2001; Григорьев, 2004; Фомина и др., 2007; Coupé et al., 2009; Саенко и др., 2011; Фомина, 2013]. В данном разделе будут рассмотрены некоторые факторы космического полета и его моделей, влияние которых на исследуемые системы неоспоримы.

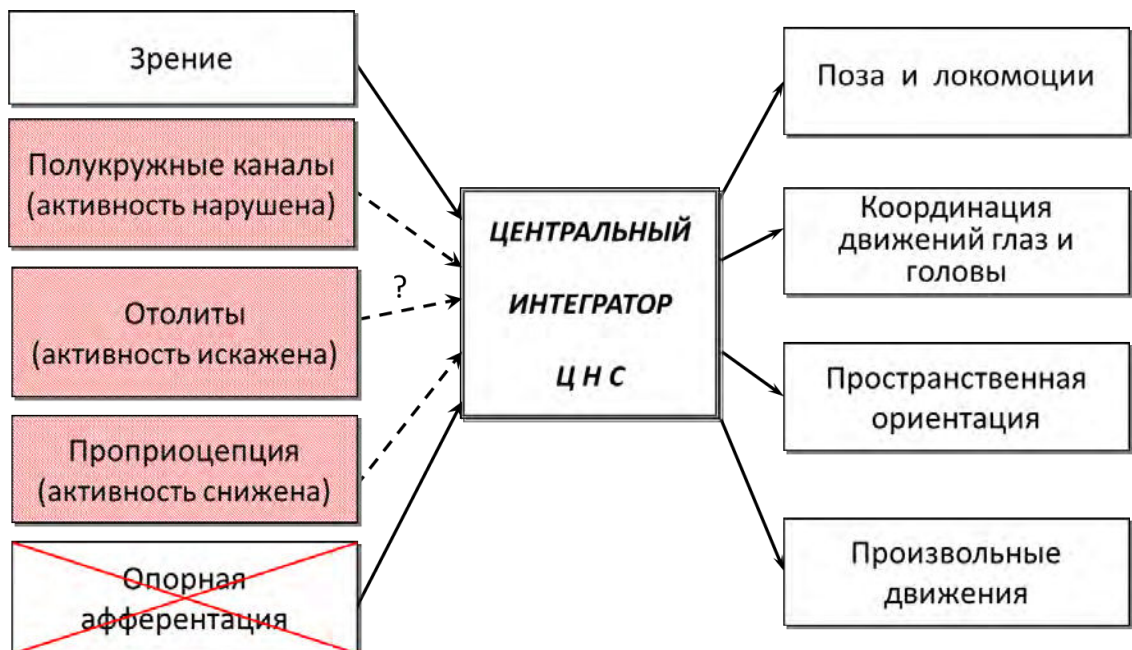


Рисунок 5. Изменение сенсорного обеспечения произвольных движений в невесомости.

1.2.1 Гравитационная разгрузка

При переходе к невесомости происходит устранение опорного компонента, который практически постоянно присутствует в земных условиях. Данный факт способствовал тому, что с началом эры космических полетов проводились активные исследования опорной рецепции и ее взаимосвязи с другими системами, как в космических полетах, так и в модельных экспериментах, позволяющих устранить опорную нагрузку.

Как оказалось, что в невесомости у космонавтов в длительных космических полетах выявляется выраженное снижение порогов опорной чувствительности на 75% и более по сравнению с предполетным уровнем. Схожие изменения наблюдались и в коротких космических миссиях, однако не столь так ярко выраженные – в пределах 50% [Kozlovskaya, 1981, 1988]. Самые стойкие изменения происходили с ответами на раздражения частотой 63 и 125 Гц, т.е. того диапазона частот, к которому наиболее чувствительны тельца Фаттер-Пачини [Отелин и др., 1976]. По мнению Животченко [1982], увеличение чувствительности ФПТ после КП в значительной степени может влиять на вертикальную устойчивость в виде чрезмерной и неадекватной афферентации, что согласуется с исследованием Perrier et al. [2000], показавшим, что выключение опорных рецепторов сопровождается увеличением колебаний тела и ухудшением качества позных коррекционных ответов при смещениях платформы.

Исследования Lowrey et al. [2014] выявили у космонавтов после КП снижение чувствительности медленно адаптирующихся рецепторов давления, в то время как чувствительность быстро адаптирующихся рецепторов возрастала. Авторы связывают ухудшение позной устойчивости после космических полетов в том числе и с гиперчувствительностью быстро адаптирующихся рецепторов. Согласно их гипотезе, увеличение чувствительности кожных рецепторов к скольжению и скорости связано с компенсацией вестибулярного дефицита после КП, в связи с чем предлагается использовать данные изменения чувствительности кожных рецепторов в качестве маркера для определения степени вестибулярного дефицита [Lowrey et al., 2014].

Наиболее сильное влияние отсутствия опорной рецепции испытывает на себе нейромышечная система. Треть мышц человеческого тела составляют постуральные, или антигравитационные мышцы, которые служат для противодействия гравитации и поддержания позы. Физиологическим состоянием для мускулатуры является ее постоянная тоническая активность, характеризующаяся продолжительной малоамплитудной

электромиографической активностью без утомления, с преобладающими в постуральной мускулатуре медленными двигательными единицами (ДЕ), которые представляют собой α -мотонейрон и иннервируемые им мышечные волокна [McComas, 1996].

Согласно данным сотрудников ГНЦ РФ – ИМБП РАН [Kozlovskaya & Kirenskaya, 2004; Miller, 2004; Мельник, 2006; Шигуева, 2013; Шенкман, 2017], в условиях безопорности снижается участие постуральных мышц в локомоторных движениях при одновременном увеличении участия мышц фазных; в мышцах-экстензорах уменьшается поперечная жесткость и максимальная произвольная сила. Отсутствие опорной стимуляции влечет за собой немедленное рефлекторное «засыпание» тонических α -мотонейронов, их атонию и последующую атрофию [Kozlovskaya, 1988], а выполняемые движения при этом утрачивают слитность и точность. Снижение опорных нагрузок обуславливает изменения порядка рекрутирования двигательных единиц в экстензорах голени, подавляя вовлечение единиц тонических и облегчая вовлечение фазических единиц.

Полученные в полетных и наземных экспериментах данные позволили заключить, что устранение опорной афферентации ведет к значительному снижению (торможению) активности экстензорных тонических мотонейронов, обуславливая развитие гипогравитационной атонии. Атония в свою очередь существенно усложняет управление движениями, особенно позой и локомоциями, способствуя существенному увеличению числа степеней свободы и снижая уровень активности мышц-разгибателей. Снижение активности медленных двигательных единиц и атония обуславливают также развитие атрофии мышц-разгибателей, особенно выраженное в медленных мышечных волокнах [Шенкман, 2017].

Исходя из данных, свидетельствующих о ведущей роли опорной афферентации в развитии гипогравитационных сенсомоторных нарушений, Корво Э.Р. & Козловская И.Б. [1983] впервые предположили, что механическая стимуляция опорных зон стоп может снизить неблагоприятные эффекты микрогравитации. В 1983 году в 7-суточном космическом полете двух космонавтов была показана эффективность искусственной стимуляции опорных зон стоп, проявлявшаяся улучшением общего состояния, уменьшением выраженности вестибулярных расстройств, снижением частоты появления пространственных иллюзий и повышением работоспособности на борту [Корво, 1983]. Исследования эффектов применения механической стимуляции опорных зон стоп в условиях «сухой» иммерсии также показали, что опорная стимуляция в

значительной мере нивелировала проявление нарушений в деятельности познотонической системы [Шигуева, 2013].

Устранение гравитационной нагрузки также закономерно сопровождается нарушениями вестибулярной функции. Переход к невесомости сопровождается искажением информации от отолитов и полукружных каналов, увеличением их чувствительности, что приводит к развитию болезни движения в первые дни воздействия микрогравитации. В дальнейшем происходит торможение информации, поступающей от вестибулярного аппарата, и возрастает роль зрительной информации в системе управления движениями [Speers, 1998; Mechtcheriakov, 2002]. Показано, что даже при хорошем субъективном самочувствии адаптация к невесомости сопровождается вестибулярными отклонениями, такими как появление спонтанного нистагма, нарушения следящей функции глаз, снижение тонической и повышение динамической вестибулярной возбудимости [Корнилова, 1995]. Информация от утрикулуса, который, как считается, отвечает за противовращение глаз при наклоне головы вправо и влево (отолитовый рефлекс), искажается.

После завершения как после коротких (до 14 суток), так и длительных полетов (до 185 суток), у космонавтов наблюдаются статокINETические, координаторные, вестибуло-вегетативные отклонения [Яковлева, 1981; Matsnev, 1983; Бряннов, 1986, Young, 1986; Legner, 2003]. В частности, после завершения КП практически у всех космонавтов изменяются параметры отолитовых рефлексов. Также глубокое длительное торможение отолитовых реакций после относительно коротких (10-12 суток) КП у приматов (*macaca mulatta*) наблюдали Cohen et al. [2005].

1.2.2 Физическая инактивация

Снижение уровня двигательной активности является одним из действующих факторов при космическом полете. Несмотря на то, что на международной космической станции (МКС) существует система профилактических мероприятий, направленных на поддержание достаточного уровня двигательной активности, ограниченный объем станции и условия микрогравитации не позволяют в полной мере восполнить земной уровень нагрузки. В работах ряда авторов показано, что длительная гипокИнезия, как в земных, так и в космических условиях характеризуется нарушениями координации движений, изменениями деятельности сердечно-сосудистой системы (снижением систолического давления, уменьшением сердечного выброса и объема циркулирующей

крови), общим снижением функциональной активности органов и регуляторной активности центральной нервной системы [Саенко, 2000; Pavy-Le Traon, 2007; Уськов, 2016].

Одной из моделей воспроизведения сниженного уровня двигательной активности является постельный режим или гипокинезия, зачастую антиортостатическая (АНОГ) [Bergouignan et al., 2011]. Другой моделью, которая также подразумевает фактор гипокинезии, является «сухая» иммерсия, в которой испытуемый по уровень подмышечных впадин погружен в воду, покрытую водонепроницаемой пленкой, площадь которой превышает в несколько раз площадь воды [Шульженко, 1976]. И АНОГ, и «сухая» иммерсия, применяемые для изучения эффектов микрогравитации, воспроизводят гипокинезию, причем даже в большей мере, чем сам космический полет.

После воздействия 20-суточной АНОГ у испытуемых наблюдается снижение максимального потребления кислорода на 28% и снижение максимального ударного объема сердца на 29% [Hamilton et al., 2007; Thyfault, 2011; Kiens et al., 2014]. Эффективность поддержания артериального давления зависит от механизмов, контролирующих ЧСС, УО и ОПСС. Артериальное давление покоя во время АНОГ существенно не изменяется. Исследования Shiraishi et al. [2002] показали, что во время 120-суточной АНОГ наблюдается тенденция к снижению суточной амплитуды систолического артериального давления.

Показано, что при КП и АНОГ различной длительности происходит уменьшение размеров сердца [Arbeille et al., 2001]. Авторы обобщили результаты предыдущих исследований и заключили, что как семь суток КП, так и АНОГ снижают диастолический объем левого желудочка на 8-13%. Уменьшение размера сердца объясняется снижением объема циркулирующей крови и атрофией сердечной мышцы, вследствие недостаточной физической нагрузки [Levine et al., 1997]. Perhonen et al. [2001] показали, что хроническое воздействие антиортостатической гипокинезии приводит к изменению структуры желудочков, которого не происходит при хронической гиповолемии. В исследованиях Convertino [2002 а, б] было показано, что при АНОГ происходит увеличение вазоконстрикции сосудов, обусловленное гиповолемией.

И в условиях модели «сухой» иммерсии, которая также подразумевает ограничение движений и нахождение в горизонтальном положении, и в АНОГ наблюдаются схожие реакции сердечно-сосудистой системы. Во время АНОГ происходит снижение среднего артериального давления по сравнению с вертикальной стойкой, [Stadeager et al., 1992;

Norsk et al., 1993а,б; Shiraishi et al., 2002]. Это связано с тем, что во время воздействия АНОГ барорецепторы каротидного синуса хронически стимулируются из-за уравнившегося градиента гидростатического давления между головой и сердцем [Pump et al., 2001а]. В иммерсии же, как показали Bart et al. [2007], также происходит активация барорефлекторной регуляции уже в первые минуты после начала иммерсионного воздействия, характеризующаяся снижением ЧСС и ростом ударного объема, изменения, которых на фоне иммерсии выражены сильнее, чем в АНОГ [Shiraishi et al., 2002; Pump et al. 2001а,б]. При воздействии «сухой» иммерсии среднее артериальное давление остается практически неизменным или незначительно повышается по сравнению с давлением в положении сидя [Stadeager et al., 1992]. Однако другие авторы [Navasiolava et al., 2011] указывают, что при более длительном воздействии СИ (6-7 суток) происходит снижение систолического артериального давления. Аналогичные результаты по снижению систолического артериального давления были получены в 120-суточной АНОГ Shiraishi et al. [2002] при суточном мониторинге АД.

Помимо изменений в работе сердечно-сосудистой системы, под воздействием гипокинезии развивается мышечная атрофия, при сильной выраженности которой невозможна успешная реализация корабельной деятельности космонавта. В литературе представлен ряд данных, свидетельствующих о значительной атрофии мышц нижних конечностей в модельных экспериментах, которая проявляется уменьшением тонических и скоростно-силовых свойств скелетной мускулатуры, уменьшением поперечного сечения волокна, а также длины фасций постуральных мышц [Хустнуднинова, 2007; Миллер, 2010; Moriggi et al., 2010; Buehring et al., 2011]. Атрофия мышц развивается неравномерно: более всего страдают антигравитационные мышцы голени (*triceps surae muscle*), затем – мышцы бедра (*quadriceps femoris muscle*) [Mulder et al., 2009; Miokovic et al., 2011]. Показано, что после шестимесячного КП происходит снижение объема камбаловидной мышцы голени (*m. soleus*) на 20% от дополетного уровня и снижение ее максимальной произвольной силы на 48% [Loenneke et al., 2012]. Аналогичные данные приводятся и для модельных экспериментов. При воздействии АНОГ регистрируется снижение мышечной силы мышц голени, но гораздо медленнее развивающееся и менее выраженное.

Также о состоянии мышцы можно судить по ее тоническим свойствам. Довольно давно ведется поиск методов, позволяющих оценить мышечный тонус. На сегодняшний день существует ряд методик определения мышечного тонуса [Timanin, 1989; Vain, 2000;

Миллер, 2010]. Долгое время в Государственном научном центре Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН) применялся метод вискоэластографии, позволявший достаточно точно оценивать связанную с тонусом поперечную жесткость мышц [Миллер, 2010]. Однако в настоящее время использовать данный метод не представляется возможным по причине износа оборудования.

В последнее время получил широкое распространение метод миотонометрии [Roja et al., 2006; Rätsep, 2011], который применялся в том числе в «сухой» иммерсии [Treffel et al., 2016; Demangel et al., 2017] и параболических полетах [Schneider et al., 2015]. Schneider et al. [2015] показали, что при переходе к невесомости в парабалическом полете происходит мгновенное снижение тонуса икроножной мышцы голени. Данная работа подтверждает более ранние данные, полученные с использованием других методов. Так, Юганов и др. [1962] показали, что в фазе невесомости происходит снижение электромиографической активности, а в периоды перегрузок, напротив, электромиографическая активность мышц увеличивается.

1.2.3 Перераспределение жидкости тела во время и после КП и его моделей

Так как все тела на поверхности Земли постоянно подвергаются влиянию гравитации, то эволюционно необходимой было развитие системы регуляции, которая бы обеспечивала адекватную перфузию мозга при изменении положения тела. Барорецепторы расположенные в рефлексогенных зонах сосудов чувствительны к изменению давления, и их рецепция позволяет поддерживать адекватное артериальное давление и перфузию тканей при различных положениях тела [Blomqvist & Stone, 1983; Norsk, 2014].

Изменение позиции тела приводит к перераспределению жидких сред организма под воздействием гравитации, чем обуславливается изменение функционального состояния органов сердечно-сосудистой системы и гормональной регуляции [Парин, 1967; Кудрин, 1983; Larina, 2000]. При принятии вертикального положения происходит смещение крови в нижележащие отделы, что сопровождается увеличением артериального давления, частоты сердечных сокращений и падением сердечного выброса, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (реабсорбция ионов натрия и хлора, экскреция ионов калия, абсорбция воды), увеличением симпатической активации сердца. При вертикальном положении тела, в сосудах, расположенных выше гидростатической

индифферентной точки (ГИТ), гидростатическое давление будет положительным на уровне ступней, постепенно уменьшаясь к более высоким уровням и меняет свой знак на отрицательный выше ГИТ. Именно под влиянием гидростатического давления в артериальной и венозной системах человека при вертикальной стойке возникают градиенты давления. В условиях Земли стенки вен нижних конечностей, растянутые кровью, имеют более высокое напряжение, чем стенки вен шеи и головы, находящихся в спавшемся состоянии. Одним из компенсаторных механизмов поддержания сердечного выброса на достаточном уровне является «периферическое сердце». При ходьбе последовательные сокращения мышц стопы и голени обеспечивают возврат крови к сердцу [Uhl, 2015].

При переходе к невесомости происходит немедленное перераспределение крови и других жидкостей в верхнюю половину тела (Рисунок 6). Устранение гидростатического давления по-разному влияет на ткани, расположенные выше и ниже гидростатической индифферентной точки. Так, как градиент эластических сил стенок вен нижних конечностей эволюционно приспособлен для выталкивания крови вверх, и при микрогравитации происходит перемещение крови из вен нижних конечностей в верхнюю часть тела. Это приводит к изменению равновесия Старлинга, характеризующимся уменьшением трансмурального капиллярного давления и увеличением перехода интерстициальной жидкости во внутрисосудистое пространство в областях ниже ГИТ и противоположными изменениями в вышележащих областях, что также приводит к перемещению жидких сред из нижних конечностей в верхние части тела [Коваленко, 1980; Газенко, 1997; Leach, 1997; Григорьев, 2004; Сун, 2015]. Перемещение жидких сред приводит к увеличению объема внутрисосудистой жидкости и увеличению объемов сердца, что воспринимается организмом как увеличение объема циркулирующей крови и приводит к включению срочных адаптивных механизмов [Газенко, 1997; Сун, 2015].

А.

Б.

В.

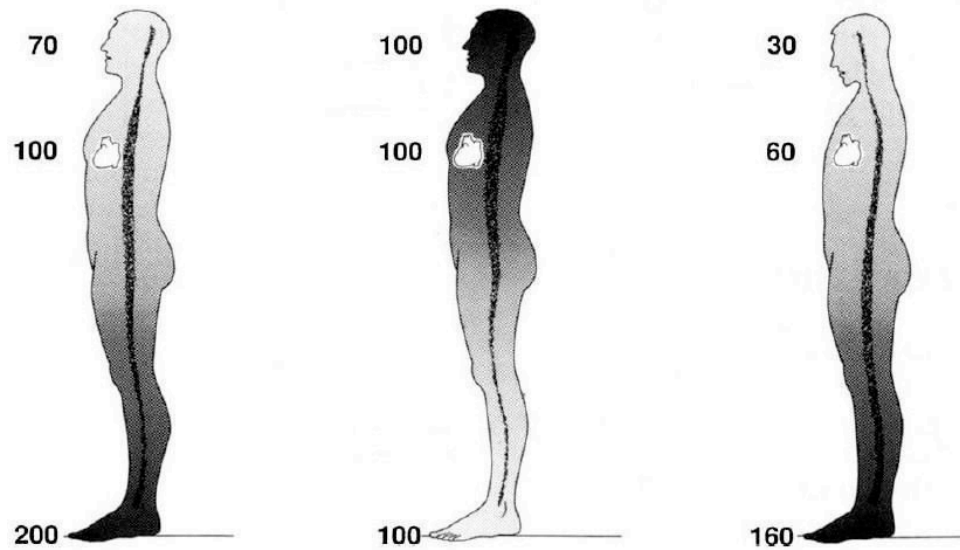


Рисунок 6. Схематическое распределение артериального давления до (А), во время (Б) и после (В) КП [Watenpaugh & Hargens, 1996].

Одним из ведущих факторов, приводящим к гемодинамическим расстройствам в условиях гипокинезии и микрогравитации, является гиповолемия [Tomaselli, 1990; Polese, 1992; Газенко, 1997; Leach, 1997; Евдокшиова, 1989; Михайлов, 2006; Фомина, 2008], следствием которой является изменение артериального давления. За счет увеличения ударного объема сердца, увеличивается систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление при этом снижается из-за падения общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). В сумме данные реакции приводят к снижению АД в первые несколько дней космического полета, после чего оно приближается к предполетному уровню.

Также в космическом полете наблюдается снижение центрального венозного давления без снижения сердечного выброса с одновременной активацией симпатической нервной системы [Kvetnansky et al., 1991; Norsk et al., 1995; Ertl et al., 2002; Christensen et al., 2005; Norsk, 2009]. Данное явление получило название космического парадокса, механизмы которого остаются неизвестными [Buckey et al., 1996; Foldager et al., 1996].

Foldager et al. [1996] предложили гипотезу, предполагающую, что во время невесомости грудная клетка расслабляется и, таким образом, увеличивается ее объем (конфигурация грудной клетки переходит в инспираторную позицию). Внутригрудное давление снижается больше, чем центральное венозное давление, поэтому реальное трансмуральное давление наполнения увеличивается с последующим увеличением

объема сердечного выброса [White & Blomqvist, 1998]. Другая гипотеза интерпретации космического парадокса (увеличение сердечного выброса при уменьшении давления наполнения сердца), предложенная Koenig [1998] и Convertino [1998a], состоит в том, что в условиях невесомости изменяются биомеханические характеристики самого сердца. Таким образом, увеличивающаяся растяжимость сердца приводит к увеличению конечного диастолического объема желудочков и сердечного выброса, несмотря на уменьшение центрального венозного давления. Данное явление получило подтверждение на приматах в условиях антиортостатической гипокинезии [Convertino, 1998б], но природа изменений растяжимости сердца до конца не ясна. Возможно, причиной этого является изменение симпатического тонуса.

В работе Г.А. Фоминой и А.Р. Котовской [2005], обобщающей результаты многочисленных ультразвуковых исследований гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя, полученных во время КП различной длительности, показано уменьшение конечно-диастолического объема, снижение ударного объема левого желудочка, а также снижение резистентности почечных артерий, что говорит о выраженной гиповолемии. Такая интерпретация основана на результатах исследований не только во время КП, но и в наземных экспериментах, моделирующих эффекты невесомости, в которых одновременно выполнялись исследования гемодинамики и гидратации тела человека [Фомина, 2008 б]. Установлено, что в наземных исследованиях изменения гемодинамики на фоне гиповолемии были аналогичны зарегистрированным в ходе КП. В условиях невесомости состояние гемодинамики, стабилизировавшееся к третьему месяцу полета, было отлично от земного. При увеличении времени пребывания в невесомости прогрессирования изменений гемодинамики не выявлялось [Фомина, 2008 б; Сун, 2015].

Вышеперечисленные изменения, происходящие в космическом полете, приводят к неадекватной работе сердечно-сосудистой системы после возвращения на Землю, и как следствие – к снижению времени ортостатической устойчивости [Фомина, 2007].

В условиях «сухой» иммерсии [Шульженко, 1976], характеризующейся снятием опорных нагрузок, фактор перераспределения жидких сред играет большую роль, и именно ему принадлежит триггерная роль в изменении функционального состояния органов сердечно-сосудистой системы [Парин, 1967; Шульженко, 1976; Кудрин, 1983]. Под влиянием гидростатического сжатия лимфа и кровь из тканей поступают в общий кровоток. Увеличение объема циркулирующей крови нарушает равновесие Старлинга и

приводит к усилению сигнализации артериальных барорецепторов рефлексогенных зон и запуску депрессорных разгрузочных рефлексов. Происходит активация рефлекса Генри-Гауэра, при котором при переходе в положение лежа венозный приток крови к правому предсердию рефлекторно вызывает изменения секреции антидиуретического гормона и альдостерона. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению реабсорбции воды в почках и повышенному выведению Na^+ [Орлов, 1985; Михайлов, 2006]. Перераспределение жидких сред вызывает торможение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [Maillet, 2000] и, следовательно, приводит к увеличению диуреза. Под влиянием этих регуляторных механизмов уменьшается объем плазмы крови и межклеточной жидкости, происходит частичная потеря ряда электролитов, развивается тенденция к снижению сосудистого тонуса и диастолического артериального давления [Егоров, 1996; Газенко, 1997; Leach, 1997; Сун, 2015].

В АНОГ, в отличие от «сухой» иммерсии, несмотря на небольшой наклон верхней части тела, перераспределение жидких сред выражено слабее, так как отсутствует гидростатическое сжатие. Кровенаполнение сосудов верхней половины тела в антиортостатической позиции возрастает на 6-9% ($P < 0,05$) по сравнению с исходным горизонтальным положением [Осадчий, 1997; Сун, 2015]. В то же время, считается, что при длительном воздействии модель достаточно аккуратно воспроизводит эффекты космического полета практически во всех физиологических системах, включая сердечно-сосудистую и, нейромышечную системы, а также в системе управления движениями [Шульженко, 1976; Kozlovskaya, 1988; Григорьев, 2004; Сун, 2015].

Также как и микрогравитация, иммерсионная среда вызывает незамедлительное перераспределение жидких сред в организме человека. Однако механизмы, лежащие в основе этих изменений, имеют иную природу. При иммерсионном погружении гидростатическое давление вызывает компрессию в периферических тканях с увеличением сосудистой перфузии. Это приводит к быстрой централизации жидкости с относительной центральной гиперволемией. Следствием этого является изменение сердечно-сосудистых реакций. Так, через 30 мин после начала погружения у испытуемых наблюдается снижение ЧСС и диастолического артериального давления, уменьшение общего периферического сопротивления сосудов и увеличение ударного объема сердца [Arborelius et al., 1972; Modak & Banerjee, 2004].

Таким образом, представленный обзор литературы позволяет заключить, что исследованиям как ортостатической, так и постуральной неустойчивости посвящено большое количество работ, однако исследований, направленных на их комплексную оценку и взаимосвязь, не проводилось. Данное исследование позволит расширить представления и приблизиться к пониманию механизмов нарушений, возникающих в условиях микрогравитации. В нашей работе мы ставим цель изучить нейромышечные и сердечно-сосудистые изменения у человека и их взаимосвязь при ортостатической и позной неустойчивости, обусловливаемых пребыванием в реальной невесомости и условиях наземного моделирования ее эффектов.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Экспериментальные условия

В космическом полете на живой организм воздействует множество факторов: а) микрогравитация, б) изоляция, в) искусственная атмосфера, г) освещение, д) монотонность сенсорных стимулов – зрительных, слуховых, ольфакторных, вкусовых, тактильных, термических, е) радиационный фон, обуславливающих определенные изменения в состоянии различных систем организма. Однако основным источником глубоких функциональных и структурных нарушений в деятельности основных система, наблюдаемых в полетах и после их завершения, организма является микрогравитация [Какурин, 1972; Kozlovskaya et al., 1981; Charles, 1991; Paloski et al., 1992; Black et al., 1995; Егоров, 1996; Convertino, 2002 а, б; Custaud et al., 2002; Coupé et al., 2009; Reschke et al., 2009; Jain et al., 2010; Саенко и др., 2011; Котовская, 2013]. Исходя из целей и задач исследования, составляющих изучение природы нарушений в деятельности двигательной и сердечно-сосудистой систем в условиях невесомости, предметом нашего исследования являлся сравнительный анализ природы изменений, вызываемых в этих системах ее неблагоприятными влияниями. Для изучения влияния воздействий длительной микрогравитации на организм человека в земных условиях используют модели, воспроизводящие ее физиологические эффекты, главными из которых являются глубокая гипокинезия, длительное нахождение в горизонтальной позиции, физическая и аксиальная разгрузка. При проведении модельных экспериментов этим факторам принадлежит основная роль, поскольку в условиях КП действие невесомости нивелируется интенсивной действенной профилактикой, без применения которой эти полеты осуществляться не могут. Помимо программы профилактики, представленной интенсивными ежедневными двухчасовыми физическими резистивными и аэробными упражнениями, космонавты непрерывно выполняют большой объем рабочей деятельности, также насыщенной мышечными нагрузками различной интенсивности и направленности. Важно отметить, что в условиях реальной невесомости также невозможна достаточно аккуратная стандартизация не только нагрузок, но и условий регистрации параметров эксперимента. Однако, принимая во внимание относительно большую длительность полета членов космических экипажей (в нашем случае она была до полугода) и сравнительно большую глубину воздействия в КП по сравнению с таковой в наземных модельных условиях, представляется информативным использование в

послеполетных данных качестве базиса, в которых эффекты пребывания в невесомости сохраняются в различных системах дни (сенсорные системы), недели (мышечная и др. системы) и месяцы (костная система).

2.1.1 Космический полет

Экспериментальную группу в данном исследовании составляли 10 космонавтов – членов экипажей экспедиций на Международную космическую станцию, со средней длительностью космических полетов 168 ± 22 суток. Возраст участников исследования составлял 45 ± 5 лет, рост $178,3 \pm 3,9$ см, вес $81,6 \pm 8,1$ кг, ИМТ $26,1 \pm 2,5$ кг/м². Активную ортостатическую пробу и динамическую подометрию проводили за 30 суток до начала полета, непосредственно в первые часы после его завершения, а также на 4-е, 7-е и 12-е сутки периода восстановления (Рисунок 7).



Рисунок 7. Циклограмма обследований, проведенных у космонавтов до и после длительных космических полетов. Горизонтальной линией показано время со срезами обследований: V-30 – за 30 суток до космического полета; R0 – сразу же после завершения длительного КП (космонавты находились в костюме «Кентавр»); R+4, R+7, R+12 – четвертые, седьмые и двенадцатые сутки периода восстановления, соответственно.

Необходимо отметить, что в первой сессии после полета, проводимой в первые часы после приземления, космонавты были одеты в противоперегрузочный костюм «Кентавр», препятствующий депонированию крови в нижних конечностях и представляющий собой компрессионные манжеты, фиксируемые на голенях и бедрах космонавтов. Применение костюма «Кентавр» улучшает ортостатическую устойчивость,

в большинстве случаев его применение абсолютно необходимо в первые часы после завершения космического полета. В последующих сессиях эксперимента (на 4-е, 7-е и 12-е сутки) костюм «Кентавр» не применялся.

2.1.2 Модельные эксперименты

Для моделирования эффектов микрогравитации в данной работе применяли две классические модели, представляющие варианты длительной гипокинезии – антиортостатическую гипокинезию (АНОГ) и «сухую» иммерсию (СИ), успешно используемые в гравитационных исследованиях в различных системах организма [Генин, 1988; Григорьев, 2004; Крейдич, 2009; Ларина, 2000; Tomilovskaya, 2013]. С середины 1960-х годов большое распространение получила антиортостатическая (с углом наклона $-6-8^\circ$) постельная гипокинезия (Рисунок 8). В этих экспериментах впервые были получены данные, позволявшие в дальнейшем широко использовать эту модель для исследования гравитационных механизмов в физиологических системах организма человека. Именно в ходе АНОГ отработывались первые средства и методы профилактики неблагоприятного воздействия невесомости на организм человека. Физически модель воспроизводит снижение статических и динамических мышечных нагрузок, перераспределение жидких сред, а также снижение аксиальных нагрузок и нагрузок на опорные зоны стоп в связи с перераспределением нагрузок по поверхности тела [Григорьев, 2004]. При нахождении в антиортостатической позиции довольно точно воспроизводятся сердечно-сосудистые и эндокринные эффекты невесомости [Коваленко, 1980; Лобачик; 1989; Fortney, 1996; Pavy-Le Traon et al., 2007, Скедина, 2014], которые проявляются в течение нескольких дней [Атьков, 1987; Custaud et al., 2002; Фомина, 2003; Pavy-Le Traon et al., 2007; Yuan et al., 2015]. Для проявления нарушений в нейромышечной, костной, иммунной системах требуется большее время воздействия, исчисляемое неделями.



Рисунок 8. Антиортостатическая гипокинезия.

Наиболее перспективной в исследованиях двигательных эффектов гипогравитации у человека оказалась иммерсия. Практически полная безопорность, обеспечивающая близость биомеханических условий организации двигательной деятельности к таковой в невесомости, определила вначале выбор иммерсии в качестве главной модели для обучения и отработки рабочих операций в невесомости. Близость ее условиям невесомости была очевидной еще К.Э. Циолковскому, который в своем труде «Исследование мировых пространств реактивными приборами», обсуждая вопрос о влиянии силы тяжести на организм человека, писал: «При купаньи на Земле вес нашего тела также почти парализуется противоположным действием воды. Такое отсутствие веса может уже продолжаться неопределенно долгое время, лишь бы вода была довольно тепла» [1911].

Уже в начале 60-х годов XX века началось систематическое исследование физиологических эффектов иммерсии для определения близости оказываемых ею влияний эффектам невесомости. При этом было показано, что иммерсия аккуратно воспроизводит двигательные, сердечно-сосудистые и другие обусловливаемые невесомостью изменения физиологических функций. Возможности использования иммерсии в качестве полноценной модели ограничивались лишь дискомфортом и возможной небезопасностью длительного контакта кожных покровов человека с жидкой средой. Данный негативный эффект был устранен с изобретением сотрудниками Института медико-биологических проблем К.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс

«сухой» иммерсии – между человеком и водой пролегает тонкая водонепроницаемая пленка. В этом случае испытуемый, одетый в майку и плавки, в положении лежа укладывался на гидроизолирующую ткань и погружался в иммерсионную среду до уровня шеи и подмышечных впадин. Площадь поверхности используемой ткани значительно превышала площадь водной поверхности. При этом складки гидроизолирующего материала вместе с иммерсионной средой, заключенной в них, смыкались по средней линии тела испытуемого, свободно облекая его со всех сторон (Рисунок 9). Никаких ложементов, которые могли бы служить опорой для тела испытуемого в иммерсионной среде, не применялось. Высокоэластичные свойства ткани искусственно повышали плотность жидкости, создавая условия практически нулевой плавучести. Чтобы показать безопасность и продуктивность данной модели, была выдержана разная экспозиция погружений – от 3-х часов до 56-ти суток (с применением профилактических воздействий) [Navasiolava, 2011]. За годы использования «сухая» иммерсия показала себя наиболее перспективной в исследованиях влияния невесомости на организм человека.

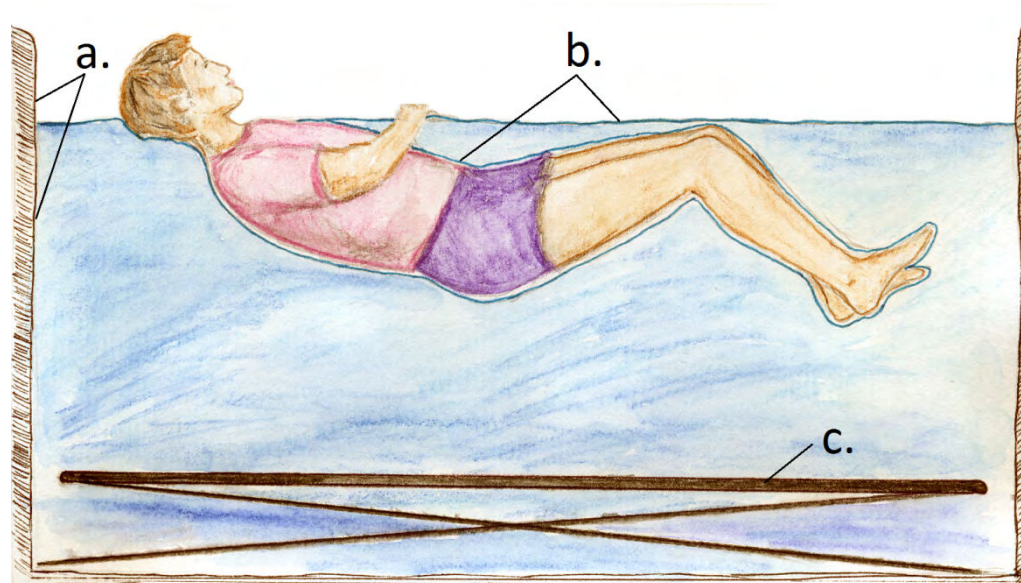


Рисунок 9. Схематическое изображение модели «сухой» иммерсии.

a. борта иммерсионной ванны; b. водонепроницаемая ткань, превышающая по площади зеркало воды; c. подъемный механизм.

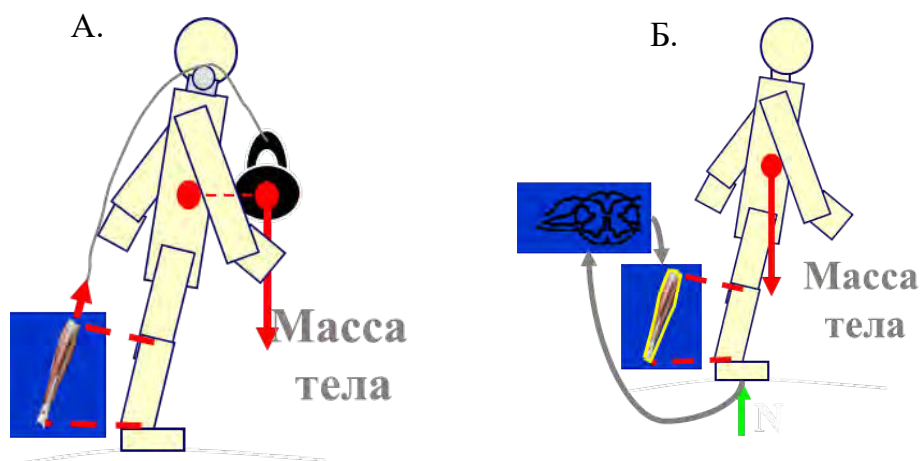
Обе упомянутые выше модели воспроизводят свойственные невесомости глубокую физическую разгрузку, различие составляет только уровень разгрузки опорной (Таблица 1, Рисунок 10). При воздействии АНОГ опорная компонента уходит со стоп на

поверхность тела, в то время как при СИ она устраняется. Многочисленные исследования показывают, что именно отсутствию опорной афферентации в невесомости принадлежит триггерная роль в развитии мышечной атрофии [Григорьев и др., 2004; Kozlovskaya et al., 2007; Шенкман, 2017].

Таблица 1. Биомеханические факторы, опосредующие действие гравитации на двигательную систему в реальной и моделируемой невесомости [по Козловской И.Б, из работы Миллер, 2010].

Действующие факторы Модель	Механическая нагрузка	Реакция опоры	Объем движений	Вестибулярная функция
Космический полет	Отсутствует	Отсутствует	Несколько снижен	Нарушена
Антиортостатическая гипокинезия	Снижена	Перераспределена со стоп на поверхность тела	Значительно снижен	Интактна
«Сухая» иммерсия	Снижена	Устранена	Значительно снижен	Интактна

В условиях антиортостатической гипокинезии испытуемые находились в кровати в течение 21 суток (отсюда английское название модели *Bed rest*), строго сохраняя горизонтальную позицию на протяжении всего воздействия, принимая в таком положении пищу и осуществляя гигиенические процедуры. Для того, чтобы модель воспроизводила эффекты перераспределения жидких сред организма, положение испытуемого было антиортостатическим (-6°). АНОГ проводили на базе МЕДЕС (Тулуза, Франция). В эксперименте приняло участие 12 взрослых мужчин-добровольцев в возрасте, средний возраст которых составил 34 ± 8 лет; рост 176 ± 6 см; вес 70 ± 8 кг; ИМТ $22,4 \pm 1,7$ кг/м².



	Механическая нагрузка (А.)	Реакция опоры (Б.)
Точка приложения	Аксиальная мускулатура	Опорные зоны стопы (при вертикальной позе)
Сенсорные структуры	Проприоцепторы (?), молекулярные сенсоры мышечных волокон	Рецепторы глубокой кожной чувствительности
Физиологический эффект	Механическое напряжение	Сократительная активность

Рисунок 10. Биомеханические факторы, опосредующие действие гравитационных сил на двигательную систему [по Шенкману Б.С.]. А. Механическая нагрузка воздействует на аксиальную мускулатуру через проприоцепторы, молекулярные сенсоры и мышечные волокна, и приводит к ее механическому напряжению; Б. Реакция опоры воздействует на опорные зоны стопы (при вертикальной позе) через рецепторы глубокой кожной чувствительности, вызывая сократительную активность постуральных мышц.

За двое суток до и сразу же после завершения АНОГ испытуемым проводили пробу с отрицательным давлением на нижнюю половину тела (ОДНТ) до -60 мм рт. ст.. За трое суток до и спустя 24 часа после окончания воздействия проводилась пассивная ортостатическая проба с прогрессивным увеличением угла наклона (20°, 45° и 80°). За пять суток до АНОГ, а затем на 13-е сутки воздействия и 6-е сутки периода восстановления у испытуемых осуществляли взятие крови для определения уровня объема плазмы крови (Рисунок 11).



Рисунок 11. Циклограмма обследований, проведенных до и после 21-суточной антиортостатической гипокинезии. Горизонтальной линией показано время со срезами обследований: B-5, B-3 и B-2 – за пять, три и двое суток до воздействия 21-суточной АНОГ; BR13 – тринадцатые сутки гипокинезии; R0 – сразу же после завершения АНОГ; R+1, R+6 – первые и шестые сутки периода восстановления.

В модели «сухой» иммерсии, применяемой в нашей работе, длительность воздействия составляла 3 и 5 суток. В течение всего этого времени испытуемые также находились в горизонтальном положении, будучи погруженными в воду и отделенными от нее эластичной водонепроницаемой изовесной воде тканью (Рисунок 12), площадь которой существенно превышала площадь поверхности воды, составляющую 2,2 м². Размер иммерсионной ванны составлял 256 × 148 × 110 см. Испытуемые укладывались на ткань в горизонтальном положении и погружались в воду таким образом, чтобы складки ткани смыкались по средней линии тела до уровня подмышечных впадин. При этом ткань окутывала тело испытуемого, создавая при этом эффект равномерного распределения веса столба воды по поверхности тела. Руки испытуемого находились на поверхности пленки и не были ограничены в движениях.

3-суточная СИ с сохранением горизонтального положения тела на протяжении всего исследования была проведена на базе МЕДЕС. В эксперименте участвовало 12 молодых мужчин-добровольцев (возраст 32 ± 5 лет; рост 178 ± 7 см; вес 75 ± 7 кг, ИМТ $23,6 \pm 1,5$ кг/м²). На 3-и сутки погружения испытуемые два часа находились вне иммерсионной ванны для проведения сторонних методик. При проведении ежедневных гигиенических процедур испытуемые находились в положении лежа. За двое суток до СИ и непосредственно после завершения воздействия испытуемым проводили пробу с отрицательным давлением на нижнюю половину тела. За трие суток до СИ и спустя сутки после завершения воздействия испытуемым проводили пассивную ортопробу со ступенчатым увеличением угла наклона (20°, 45° и 80°). За двое суток до СИ и сразу же после завершения 3-суточной иммерсии испытуемым проводили пробу с ОДНТ до -60 мм

рт. ст. Помимо этого проводилась оценка тонуса постуральных мышц бедра и голени (один раз до воздействия, на первые и третьи сутки СИ, а также дважды в период восстановления). Также определялся объем плазмы крови, для чего у испытуемых производили взятие крови за трое суток до начала СИ, в последние часы погружения и спустя сутки после окончания воздействия (Рисунок 12).

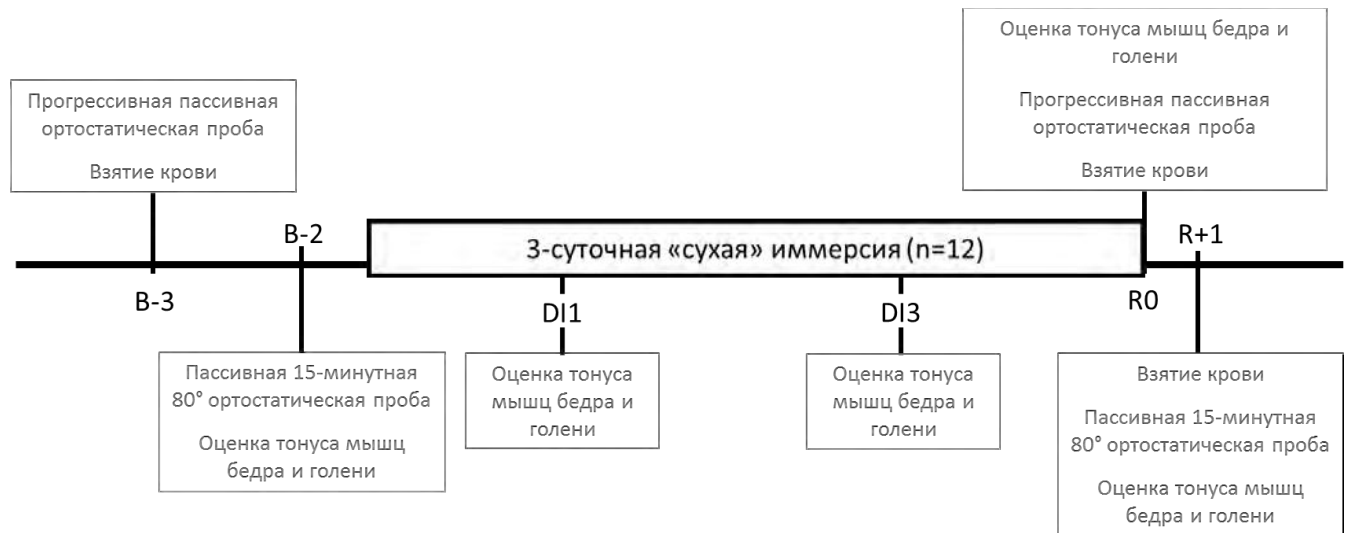


Рисунок 12. Циклограмма обследований, проведенных до, во время и после 3-суточной «сухой» иммерсии. Горизонтальной линией показано время со срезами обследований: B-3 и B-2 – за трое и двое суток до воздействия 3-суточной СИ; D11, D13 – первые и третьи сутки иммерсии; R0 – сразу же после завершения воздействия; R+1 – первые сутки периода восстановления.

5-суточное погружение с участием 10-ти молодых мужчин-добровольцев, возраст которых составил – 30 ± 7 лет, рост – $1,75 \pm 0,05$ м, вес – $71,2 \pm 7$ кг, индекс массы тела – $23,1 \pm 1,7$ кг/м², было проведено на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Иммерсионное воздействие осуществлялось на протяжении пяти суток, за исключением ежедневного 15-минутного гигиенического душа, во время которого испытуемым разрешалось сидеть и стоять. За двое суток до СИ, сразу же после воздействия и на вторые сутки периода восстановления испытуемым проводили 3,5 минутную активную ортопробу и регистрировали постурографические характеристики при вертикальной стойке с открытыми и закрытыми глазами, а также на мягкой опоре в тех же условиях. У 8-ми испытуемых во время теста с открытыми глазами на твердой опоре непрерывно регистрировали стандартные показатели сердечно-сосудистой системы. Также до

погружения, на 3-е и 5-е сутки СИ и дважды после окончания погружения проводили регистрацию тонуса постуральных мышц голени (Рисунок 13).

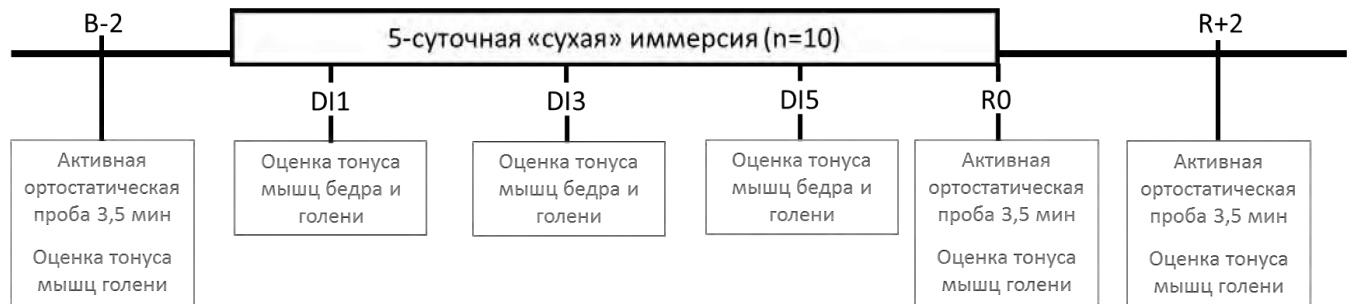


Рисунок 13. Циклограмма обследований, проведенных до и после 5-суточной «сухой» иммерсии. Горизонтальной линией показано время со срезами обследований: B-2 – за двое суток до воздействия 5-суточной СИ; D11, D13, D15 – первые, третьи и пятые сутки иммерсии; R0 – сразу же после завершения воздействия; R+2 – вторые сутки периода восстановления.

При проведении 3-х и 5-суточной «сухой» иммерсии за испытуемыми осуществлялось круглосуточное медицинское наблюдение и контроль над соблюдением выполнения условий эксперимента, а также времени, затрачиваемого на гигиенические процедуры (не более 15 минут в сутки). Температура воды была комфортной для испытуемых, составляя 31.5–34.5°C. Температура воздуха в иммерсионных комнатах поддерживалась на уровне 24-26°C. Испытуемые получали стандартный рацион питания с контролируемым содержанием всех питательных веществ. Водопотребление было свободным и учитывалось. Пищевой состав рационов отвечал рекомендациям ВОЗ. Несмотря на различные циклограммы эксперимента, общие условия погружения были соблюдены. Центром МЕДЕС были полностью воспроизведены все российские методические подходы к проведению «сухой» иммерсии и добавлено сохранение горизонтального положения на протяжении всей иммерсии (взвешивание и все санитарно-гигиенические процедуры проводились в положении лежа).

Также на базе ГНЦ РФ – ИМБП РАН была проведена 3-суточная «сухая» иммерсия с применением механической стимуляции опорных зон стоп с участием 13 добровольцев мужского пола (возраст $22 \pm 2,2$ лет; рост $176,5 \pm 5,2$ см; вес $67,9 \pm 6,4$ кг, ИМТ $21,8 \pm 2$ кг/м²). Для механической стимуляции опорных зон стоп использовали компенсатор опорной разгрузки (КОР) «Корвит» (ООО «ВИТ», Россия). Прибор предназначен для

моделирования ходьбы и бега с использованием принципа пневмомеханического давления на фаланги пальцев, плюсневую и пяточную зоны стопы. Устройство прибора представляет собой пластиковый ботинок с двумя резиновыми камерами, расположенными под плюсневой и пяточной областями стоп (Рисунок 14). Резиновые камеры соединены с пневмогенератором, который при работе нагнетает в них воздух в последовательности, естественной для локомоций – сначала давление подается на пятку, затем на плюсну одной ноги, потом другой. Давление в камерах составляет 40 кПа, что соответствует среднему давлению на стопу человека при ходьбе.



Рисунок 14. Компенсатор опорной разгрузки «Корвит».

Испытуемые были разделены на две группы: контрольную (n=7) – без стимуляции и экспериментальную (n=6), которая в ходе 3-суточной СИ подвергалась воздействию механической стимуляции на опорные зоны стоп в локомоторном режиме (75 и 120 шаг/мин) ежедневно в дневное время (6 сессий) по 20 минут в час [Григорьев, 2004]. Общее время механической стимуляции опорных зон стоп за трое суток составляло 360 минут (по 120 минут в день). Контрольная группа испытуемых подвергалась только воздействию СИ.

За двое суток до и непосредственно после завершения СИ испытуемым проводили активную ортостатическую пробу с непрерывной регистрацией артериального давления (Рисунок 15).

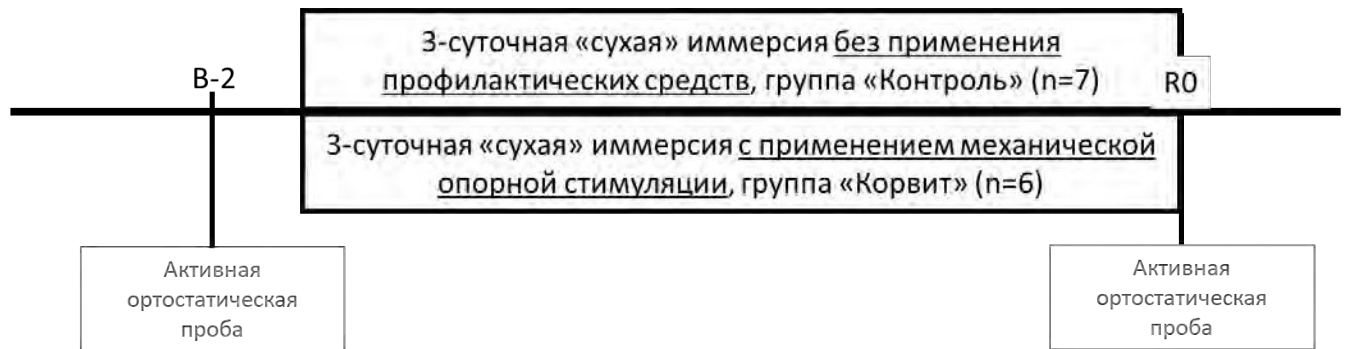


Рисунок 15. Циклограмма обследований, проведенных до и после 3-суточной «сухой» иммерсии с применением опорной стимуляции. Горизонтальной линией показано время со срезами обследований: B-3 и B-2 – за трое и двое суток до воздействия 3-суточной СИ; R0 – сразу же после завершения воздействия; R+1 и R+2 – первые и вторые сутки периода восстановления.

Помимо исследования эффектов механической стимуляции опорных зон стоп на фоне опорной разгрузки, представлялось важным изучить ее эффекты у здоровых добровольцев без предварительной детренированности. В исследовании приняло участие 12 мужчин (возраст $29,9 \pm 6,8$ лет, вес $75,9 \pm 7,3$ кг, рост $180,4 \pm 5,7$ см, ИМТ $23,3 \pm 1,6$ кг/м²), у которых регистрировали время ортостатической устойчивости и характеристики работы сердечно-сосудистой системы в ходе пассивной ортостатической пробы с углом наклона 70° . Испытуемые проходили ортостатическую пробу трижды, каждый с различной стимуляцией опорных зон стоп и с недельным интервалом между пробами. Механическую стимуляцию опорных зон стоп производили в одном из трех режимов со скоростью 120 шагов/мин: без применения опорной стимуляции, со стимуляцией в локомоторном (правая пятка > правая плюсна > левая пятка > левая плюсна) и нелокомоторном (правая пятка > левая плюсна > правая плюсна > левая пятка) режимах. Так как при проведении ортостатической пробы было использовано специальное седло, то на опорные зоны стоп испытуемых не оказывалось другого давления, кроме как системой «Корвит». Регистрацию параметров сердечно-сосудистой системы начинали в положении лежа и осуществляли на протяжении всего тестирования, Для анализа были взяты 5 минут записи в положении лежа и последние 5 минут ортопробы (Рисунок 16).



Рисунок 16. Циклограмма обследования 70° ортостатической пробы с профилактическим применением опорной стимуляции.

В Таблице 2 представлены сравнительные данные по объему, длительности и количеству участников, задействованных в исследованиях. Всего было проведено 6 экспериментальных работ с участием 68-ми испытуемых-добровольцев. Все участники экспериментов в соответствии с Хельсинской декларацией были проинформированы о характере воздействий и дали письменное согласие на участие в исследованиях. Протоколы экспериментов были одобрены биоэтической комиссией учреждений.

Таблица 2. Объем экспериментального материала.

Экспериментальные группы	Длительность воздействия	Число испытуемых	Проведенные тесты	Регистрируемые параметры
Длительные космические полеты	От 166 до 196 суток	10	Активная ортостатическая проба 3,5 минуты. Стойка на твердой поверхности с открытыми глазами.	Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС). Постурографические параметры (амплитуда колебаний ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскости, скорость перемещения ЦД, площадь эллипса).
Экспериментальные группы	Длительность воздействия	Число испытуемых	Проведенные тесты	Регистрируемые параметры

Антиортостатическая гипокинезия (-6°)	21 сутки	11	<p>Пассивная 15 минутная 80° ортостатическая проба.</p> <p>Пассивная прогрессивная ортостатическая проба.</p> <p>Взятие крови.</p>	<p>Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС)</p> <p>Показатели вегетативной регуляции деятельности сердца (симпатический индекс, барорефлекторная чувствительность).</p> <p>Гемоглобин и гематокрит, расчет объема плазмы крови.</p>
«Сухая» иммерсия	5 суток	10	<p>Активная ортостатическая проба 3,5 минуты.</p> <p>Стойка на твердой и мягкой поверхности с открытыми и закрытыми глазами.</p> <p>Миотонометрия мышц нижних конечностей в состоянии покоя.</p>	<p>Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС).</p> <p>Постурографические параметры (амплитуда колебаний ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскости, скорость перемещения ЦД, площадь эллипса).</p> <p>Частота вибрации мышцы (Гц), отражающая тонус.</p>
«Сухая» иммерсия	3 суток	12	<p>Пассивная 15-минутная 80° ортостатическая проба.</p> <p>Пассивная прогрессивная ортостатическая проба.</p> <p>Миотонометрия мышц нижних конечностей в состоянии покоя.</p> <p>Взятие крови.</p>	<p>Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС)</p> <p>Показатели вегетативной регуляции деятельности сердца (симпатический индекс, барорефлекторная чувствительность)</p> <p>Частота вибрации мышцы (Гц), отражающая тонус</p> <p>Гемоглобин и гематокрит, расчет объема плазмы крови</p>

Экспериментальные группы

Длительность воздействия

Число испытуемых

Проведенные тесты

Регистрируемые параметры

«Сухая» им- мерсия с меха- нической сти- муляцией опорных зон стоп	3 суток (стимуляция по два часа в день)	13	Активная орто- статическая проба 10 минут.	Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС) Показатели вегетативно регуляции деятельности сердца (симпатиче- ский индекс, барорефлекторная чув- ствительность).
Пассивная ортопроба с различными режимами опорной стимуляции	До 45 минут	12	Пассивная 70° ортостатическая проба.	Гемодинамические показатели (САД, ДАД, ЧСС, УО, СВ, ОПСС) Показатели вегетативной регуляции деятельности сердца (симпатиче- ский индекс, барорефлекторная чув- ствительность).

2.2 Процедура исследования и используемая аппаратура

В соответствии с целью и задачами работы в экспериментальных группах были проведены исследования по изучению функционального состояния сердечно-сосудистой, нейромышечной систем, систем позной регуляции, а также взаимодействия между ними.

2.2.1 Исследование ортостатической устойчивости и гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы

Ортостатическая устойчивость испытуемых, гемодинамические характеристики и регуляторные функции сердечно-сосудистой системы оценивались во время проведения ортостатической пробы, которая является провокационной для организма. Ортостатическая проба — это метод исследования функционального состояния организма путем вертикализации, при которой существенной объем крови (300-500 мл) депонируется в нижних конечностях. Существует ряд различных ортостатических проб, отличающихся по тяжести и времени воздействия. Активная ортостатическая проба, при которой испытуемый встает из положения лежа или сидя, является наиболее легко переносимой. Пассивная ортостатическая проба (испытуемого поворачивают на специальном поворотном столе сразу или постепенно), а также проба с отрицательным давлением на нижнюю половину тела переносятся тяжелее и могут вызвать ортостатический коллапс уже через несколько минут воздействия. Проба с ОДНТ, применяемая в том числе космонавтами в полете и дающая возможность дозированно снижать давление, уменьшая тем самым венозный возврат, позволяет прогнозировать степень ортостатических нарушений после завершения КП. В данной работе применялись все вышеперечисленные варианты ортостатического воздействия (Рисунок 17).

Активная ортостатическая проба применялась у космонавтов за тридцать суток до КП (В-30), в первый час после его завершения (R0) и на 4-е, 7-е и 12-е сутки периода восстановления. Проба представляла собой принятие вертикальной стойки из положения лежа на животе с последующей стойкой с открытыми глазами 3,5 минуты, в течение которых проводили регистрацию артериального давления (Portapres, Нидерланды) с последующим расчетом систолического артериального давления (САД), диастолического артериального давления (ДАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), ударного объема сердца (УО), сердечного выброса (СВ) и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Короткая длительность данной пробы была подобрана специально, так как глубокие нарушения сердечно-сосудистой регуляции после длительных КП являются

очевидными. Длительность вертикальной стойки 3,5-минуты являлась достаточной для получения количественной оценки и позволяла космонавту выполнить батарею двигательных тестов после завершения ортостатической пробы.

По аналогичному протоколу проводили активную ортостатическую пробу после воздействия 5-суточной «сухой» иммерсии (Рисунок 17А).

Также активную ортостатическую пробу, но большей длительности (10 минут) проводили до (В-2) и сразу же после (R0) 3-суточной СИ в ГНЦ РФ – ИМБП РАН. После закрепления датчиков и 10-минутной стабилизации начиналась запись в исходном положении лежа в течение 10 минут. Затем испытуемых просили аккуратно принять положение сидя. Спустя 5 минут добровольцев просили встать и стоять с открытыми глазами в течение 10 минут. Проба заканчивалась при следующих показаниях: 1) снижение артериального давления < 80 мм рт. ст. и/или 2) ЧСС < 50 уд/мин или ≥ 170 уд/мин и/или 3) субъективное ухудшение состояния испытуемого, бледность, холодный липкий пот. Во время проведения теста непрерывно регистрировали АД (Nexfin system, Vimeue, США) и электрокардиограмму (ЭКГ) (Віорас, MP150, США).

Ортостатическую пробу с ОДНТ проводили до (В-1) и после (R0) 3-суточной «сухой» иммерсии и 21-суточной антиортостатической гипокинезии по стандартному протоколу [Protheroe et al., 2013] (Рисунок 17В). Измерение проводили утром в помещении с контролируемой температурой ($22 \pm 0,6$ °С). После закрепления датчиков и 20-минутной стабилизации начиналась запись в исходном положении лежа в течение 5 минут. Затем ортостол поворачивали на 80° на 15 минут. После этого применяли ОДНТ с шагом в 10 мм рт. ст., понижая давление каждые 3 минуты. Тест завершался при ОДНТ величиной -60 мм рт. ст. или при следующих показаниях: 1) снижение артериального давления < 80 мм рт.ст. и/или 2) ЧСС < 50 уд/мин или ≥ 170 уд/мин. и/или 3) субъективное ухудшение состояния испытуемого, бледность, холодный липкий пот.



Рисунок 17. Примеры проведения активной (А), пассивной (Б) ортостатических проб и пробы с отрицательным давлением на нижнюю половину тела (В).

Также до и после 3-суточной «сухой» иммерсии и 21-суточной антиортостатической гипокинезии проводили пассивную ортостатическую пробу с прогрессивным увеличением угла наклона для постепенного стимулирования сердечно-

сосудистой и вестибулярной систем (Рисунок 17Б). Проба с прогрессивным увеличением угла наклона (20° , 45° и 80°) из положения лежа была проведена на поворотном столе (ARJO HUNTLEIGH, Франция) за 3-е суток до погружения (В-3) и на первые сутки периода восстановления после СИ и АНОГ (R+1). После 10 минут периода стабилизации и 10 минут регистрации в положении лежа ортостол наклоняли на 20° (5 минут), 45° (5 минут) и 80° (5 минут), а затем возвращали в горизонтальное положение. На протяжении всей пробы проводили непрерывную регистрацию АД (Nexfin system, Bmeuе, США) и ЭКГ (Віорас, MP150, США). Исходя из записи кривой АД, с помощью программного обеспечения BeatScore рассчитывали параметры центральной гемодинамики (ЧСС, САД, ДАД, ОПСС, УВ, СО).

2.2.2 Исследование вегетативной регуляции деятельности сердца

Для определения уровня вегетативной регуляции сердца в тех пробах, где позволял протокол исследования, проводили спектральный анализ мощности variability сердечного ритма. Спектральный анализ подразумевает разбиение ритмограммы на набор кривых, каждая из которых находится в своем частотном диапазоне. Спектрограмма формируется путем откладывания на кривой длительности R-R интервалов электрокардиограммы, по верхней части которой проводится огибающая кривая – функция вариации ритма. Путем быстрого преобразования Фурье функция вариации ритма преобразуется в спектр мощности колебаний длительности R-R интервалов, представляющий собой последовательность частот, каждой из которых соответствует определенная амплитуда колебаний (Рисунок 18). Низкочастотная (0,04-0,15 Гц) и высокочастотная (0,15-0,4 Гц) составляющие мощности спектра нормировали на полную мощность спектра (0,04-0,4 Гц). В данной работе симпатический индекс рассчитывали как отношение низкочастотной компоненты к высокочастотной.

А.

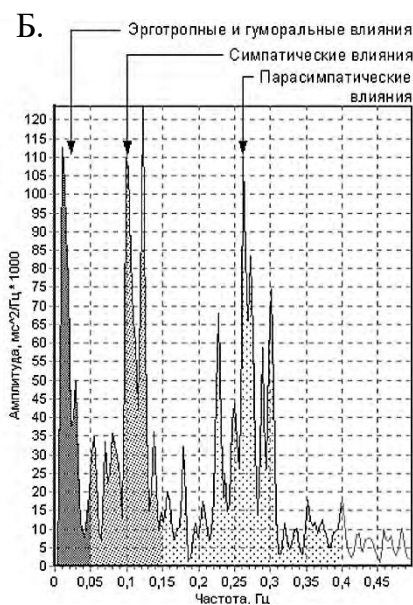


Рисунок 18. А. Схема волновой структуры ритмограммы и формирования спектрограммы. Б. Схема спектрограммы [Михайлов, 2000].

Также проводили оценку барорефлекторной чувствительности, отражающей ключевой механизм нервной регуляции сердечно-сосудистой системы. В данном исследовании применялся метод оценки чувствительности спонтанного барорефлекса [Butler et al., 1993], основанный на идентификации в регистрируемых записях ЭКГ и пульсовой волны последовательности из трех и более ударов, характеризующихся прогрессивным повышением САД и удлинением RR-интервала, либо снижением САД и уменьшением RR-интервала. Чувствительность барорефлекса рассчитывается как угол наклона линии регрессии взаимосвязанных изменений САД и R-R интервала. Полученные последовательности усредняются для получения величины показателя чувствительности барорефлекса.

Анализ данных и расчет симпатического индекса и чувствительности спонтанного барорефлекса производили с использованием программного обеспечения eCar (<http://www.televasc.fr>).

2.2.3 Измерение плазматического объема

Так как работа сердечно-сосудистой системы напрямую зависит от кровенаполнения сосудов, представлялось целесообразным проведение оценки уровня объема плазмы, которую производили трижды: за трое суток до погружения (В-3), спустя трое суток воздействия СИ (R0) и на первые сутки периода восстановления (R+1). Взятие крови на гемоглобин и гематокрит проводили натощак в одно и тоже время.

Расчет объема плазмы проводили по методу Dill & Costill [1974]:

$$DPV(\%) = 100 \times \frac{[HbV (1-0,01Hcti)]}{[Hbi (1-0,01HctB)]} - 100$$
, где HbV и HctB – фоновый уровень гемоглобина и гематокрита, а Hbi и Hcti – уровень гемоглобина и гематокрита.

2.2.4 Исследование мышечного тонуса

Немаловажную роль в послеполетных изменениях играет позная неустойчивость и мышечная атония. Для оценки связи этих двух факторов с сердечно-сосудистыми нарушениями были проведены исследования изменений мышечного тонуса и позного управления до и после длительных космических полетов и его моделей.

Оценку мышечного тонуса проводили методом миотонометрии, который позволяет неинвазивно измерять вязкоэластические свойства биологических тканей. В данной работе определение мышечного тонуса производили прибором «MytononPRO» (Myoton AS, Эстония), который располагали перпендикулярно к поверхности кожно-мышечного комплекса исследуемой мышцы. Сенсор прибора осуществляет 5 коротких ударов стабильной силы (0,4 Н) и длительности (15мс). Встроенный акселерометр фиксирует затухающие колебания, возникающие из-за упругой деформации мышц, вызванной ударом, и производит мгновенный расчет параметров ткани [Schneider и др., 2015] (Рисунок 19).

Для описания вязкоэластических свойств мышечной ткани могут быть использованы пять показателей: частота ответа (Frequency, Гц), динамическая жесткость (Dynamic Stiffness, Н/м), ползучесть (Creep), логарифмическое снижение (Logarithmic Decrement) и время релаксации (Mechanical Stress Relaxation time, мс). В качестве основного критерия в данной работе использовался показатель Frequency [Mooney, 2013]. Данный параметр наиболее точно отражает состояние мышцы, т.к. учитывает не только ее жесткостные свойства, но и тоническую активность.

Рисунок 19. Расчет регистрируемых параметров мышечной ткани. Frequency [Гц] – частота ответа; Dynamic Stiffness [Н/м] – динамическая жесткость; а также Creep – ползучесть, Logarithmic Decrement- логарифмическое снижение, Mechanical Stress - механическое напряжение и Relaxation time – время релаксации [мс] [Schneider и др., 2015].

2.2.5 Исследование постурографических характеристик

Колебания центра масс и центра давления часто используются в качестве показателей стабильности вертикальной стойки, так как они являются количественным показателем вертикальной устойчивости человека. ОЦМ представляет собой центр тяжести всего тела, позиция которого в трехмерном пространстве может быть вычислена посредством применения принципов механики. Проекцию центра давления на опорную плоскость можно записать, используя метод стабилотрии, разработанный в 1952 г. В.С. Гурфинкелем совместно с Е.Б. Бабским, Э.Л. Ромелем и Я.С. Якобсоном и впервые описанный в статье «Методика исследования устойчивости стояния» [Бабский, 1952]. При поддержании равновесия наряду с позицией ЦД также имеет значение и скорость его перемещения. Даже если ЦД расположен в пределах опорного контура, баланс может быть нарушен, если центр масс приобретает большую скорость.

В данной работе использовали стабилотрафический комплекс «Стабилан 01» с частотой дискретизации 50 Гц (ОКБ «Ритм», Россия), состоящий из двух блоков — воспринимающего (стабилоплатформа) и регистрирующего (компьютер и программное

обеспечение). Воспринимающий блок представляет собой прямоугольную платформу, помещенную на металлические опоры с тензодатчиками, соединенными в виде двух независимых мостовых схем. Одна из них предназначена для регистрации колебаний центра тяжести тела в сагиттальной, вторая — во фронтальной плоскости. С помощью этих систем измеряется реакция опоры и вычисляется положение проекции центра тяжести. Регистрация колебаний центра тяжести производилась с помощью программного обеспечения StabMed.

Стабилографическое тестирование проводили дважды до погружения, непосредственно после окончания иммерсионного воздействия и на 2-е сутки периода восстановления. При проведении первого обследования испыталые сами выбирали комфортную для себя позу со слегка разведенными носками (европейская стойка); эта поза воспроизводилась во всех дальнейших исследованиях. До начала теста испыталым давалась инструкция «стоять спокойно и ровно». По условиям теста испытуемые вставляли на стабиллоплатформу из положения лежа, стояли в течение 1 минуты с открытыми глазами, а затем 1 минуты — с глазами закрытыми. Затем тест повторялся на мягкой неустойчивой опоре.

При обработке статокинезиограммы (СКГ) анализировали следующие параметры, показанные на Рисунке 20:

- амплитуду колебаний ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях;
- среднюю скорость перемещения ЦД, представленную отношением длины пути ЦД ко времени исследования;
- площадь эллипса СКГ – показатель, описывающий 90% поверхности, занимаемой статокинезиограммой и отражающий площадь опоры испытуемого за время обследования.

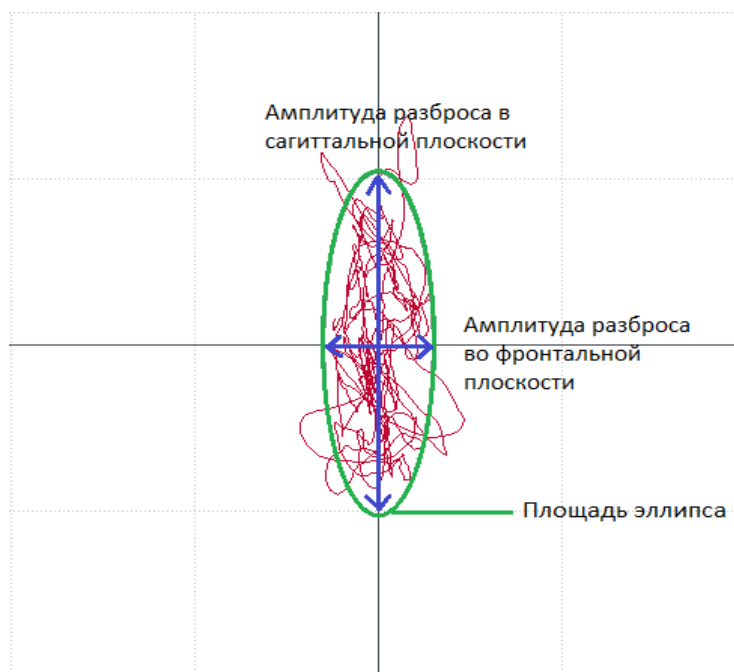


Рисунок 20. Пример статокнезиограммы испытуемого и анализируемых параметров.

Для оценки колебаний центра давления космонавтов применялся комплекс, состоящий из тензометрических стелек и регистрирующего блока «ДиаСлед-М» (ООО «ВИТ», Россия). Стельки вкладывали в обувь космонавта и позволяли регистрировать распределение давления по подошвенной поверхности стопы (Рисунок 21).

Исследование с регистрацией колебаний ЦД у космонавтов проводили за 30 суток до КП (В-30), в первый час после посадки (R0), на четвертые (R+4), седьмые (R+7) и двенадцатые (R+12) сутки периода восстановления. При проведении исследования космонавты сами выбирали комфортную для себя позу со слегка разведенными носками (европейская стойка). До начала теста им давалась инструкция «стоять спокойно и ровно». По условиям проведения тестирования космонавты вставали из положения лежа, стояли в течение 3,5 минут с открытыми глазами.

При обработке данных анализировали:

- амплитуду колебаний ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях;
- среднюю скорость перемещения ЦД, представленную отношением длины пути ЦД ко времени исследования: $V_{\text{перемещ.цд}} = \frac{L_{\text{цд}}}{T_{\text{исслед}}}$, где $V_{\text{перемещ.цд}}$ – средняя скорость перемещения центра давления, $L_{\text{цд}}$ – длина пути, пройденного центром давления, $T_{\text{исслед.}}$ – время исследования;

- площадь эллипса – показатель, описывающий 90% поверхности, занимаемой статокинезиограммой и отражающий площадь опоры испытуемого за время обследования.



Рисунок 21. Общий вид тензометрических стелек «ДиаСлед-М» и регистрирующего блока.

2.3 Статистическая обработка данных и построение графиков

Статистическую обработку данных и построение графиков проводили в программной среде GraphPad Prism 6.

Показатели сердечно-сосудистой системы. При статистическом анализе времени ортостатической устойчивости применяли критерий Уилкоксона. На рисунках представлены индивидуальные значения испытуемых, среднее по группе и стандартное отклонение.

При анализе гемодинамических показателей и активности вегетативной нервной системы применяли двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), с поправкой Бонферрони. Графическая иллюстрация материала представлена в виде средних значений \pm стандартное отклонение.

Изменения уровня объема плазмы крови анализировали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. На графиках представлены средние значения и стандартное отклонение.

Характеристики мышечного тонуса и позной устойчивости. Статистический анализ изменений тонуса мышц бедра и голени проводили при помощи непараметрического *h*-критерия Краскела–Уоллиса, который позволяет сравнить медианные значения групп. Графически данные представлены в виде медианы и межквартильного диапазона.

Ввиду большой вариативности постурологических данных их статический анализ проводили при помощи непараметрического *h*-критерия Краскела–Уоллиса. Графический материал представлен в виде медианы, 25% и 75% перцентилей, минимума и максимума. Данные при стойке с открытыми глазами на твердой опоре, полученные после космического полета и пятисуточной «сухой» иммерсии, представлены в процентном изменении относительно фоновых значений. Данные при стойке на твердой опоре с закрытыми глазами, на мягкой опоре с открытыми и закрытыми глазами, полученные после СИ, представлены в процентном изменении относительно фоновой стойки на твердой поверхности с открытыми глазами.

Корреляционный анализ между параметрами сердечно-сосудистой, нейромышечной и постральной системы проводили с помощью линейного коэффициента корреляции *r*-Пирсона и линейной регрессии.

ГЛАВА 3. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ

3.1 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после длительного космического полета

3.1.1 Изменение времени ортостатической устойчивости

До воздействия космического полета 3,5-минутная активная ортостатическая проба не вызывала затруднений при ее выполнении. В первый час после завершения длительного космического полета, несмотря на негативные симптомы, 7 из 8 космонавтов согласились выполнить 3,5-минутную ортостатическую пробу и успешно ее завершили. Однако после проведения ортопробы 3 космонавта отказались от дальнейших тестирований в связи с сильным недомоганием, вызванным выполнением ортостатической пробы и общей слабостью после полета (Рисунок 22). В исследованиях, проводимых на четвертые, седьмые и двенадцатые сутки после завершения КП все космонавты успешно завершали выполнение ортопробы.

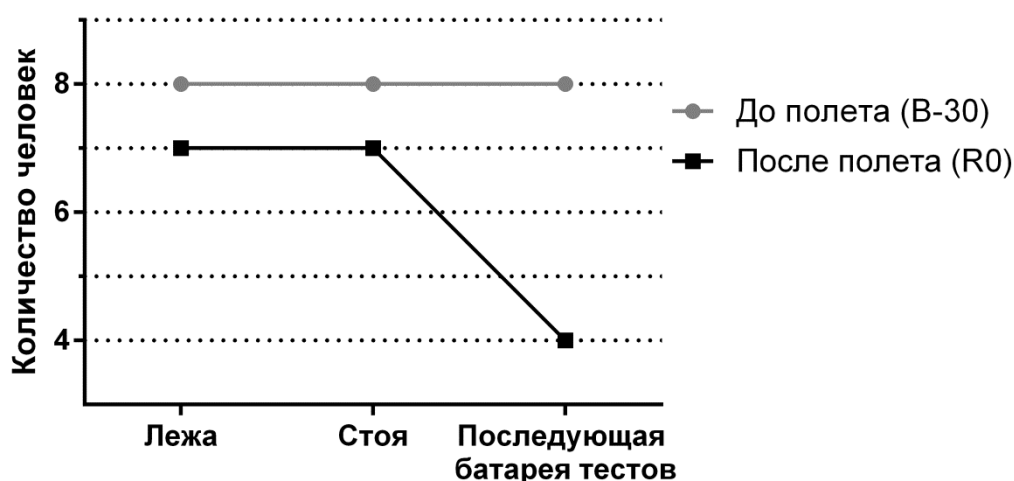


Рисунок 22. Число космонавтов, завершивших активную ортопробу и следующую за ней батарею двигательных тестов. По оси абсцисс – этапы эксперимента. По оси ординат – количество человек, успешно завершивших этап пробы; кружками обозначены фоновые обследования, выполнявшиеся за тридцать суток до КП (B-30); квадратами – обследование в первый час после завершения полета (R0).

3.1.2 Изменение гемодинамических показателей

Систолическое артериальное давление (САД). Как показывает Рисунок 23А, до космического полета значения САД в покое в положении лежа составляли $118,8 \pm 14,7$ мм рт. ст., увеличиваясь при принятии вертикального положения тела до $121,6 \pm 15,8$ мм рт. ст. по сравнению с дополетными показателями. Сразу же после завершения полета САД в положении лежа снижалось до $114,4 \pm 8,2$ мм рт. ст. В вертикальном положении это снижение достигало уровня достоверности – $101,4 \pm 12,2$ мм рт. ст. Значения САД восстанавливались до исходного уровня на 4-12 сутки после завершения космического полета, составляя в положении лежа $117,3-117,8$ мм рт. ст. и $126,7-129,3$ мм рт. ст. в положении стоя.

Диастолическое артериальное давление (ДАД). Значения ДАД до воздействия КП составляли в положении лежа $70,4 \pm 8,3$ мм рт. ст. и в положении стоя – $72,7 \pm 7,4$ мм рт. ст. (Рисунок 23Б). В первый час после завершения КП значения диастолического артериального давления в положении лежа не отличались от исходных значений, составляя $72,7 \pm 6,3$ мм рт. ст., в тоже время при принятии вертикального положения наблюдалось снижение ДАД до $65,7 \pm 9,2$ мм рт. ст. К четвертым послеполетным суткам значения ДАД в обоих условиях возвращались к исходным.

Частота сердечных сокращений (ЧСС) в фоновых исследованиях составляла в группе космонавтов $65,4 \pm 6,7$ уд/мин и $76,8 \pm 8,5$ уд/мин в положении лежа и стоя, соответственно (Рисунок 23В). Сразу же после завершения длительного КП она возрастала, достигая $74,3 \pm 10,4$ уд/мин в горизонтальном положении и $97,0 \pm 13,9$ уд/мин – при вертикализации. На четвертые послеполетные сутки ЧСС снижалась, однако на седьмые сутки вновь существенно увеличивалась, оставаясь выше фоновых значений в положении стоя, что свидетельствует о незавершенности процессов реадaptации сердечно-сосудистой системы.

Ударный объем сердца (УО). Значения УО сердца до полета составляли $80,1 \pm 22$ мл и $75,1 \pm 20,4$ мл в положении лежа и при вертикальной стойке, соответственно (Рисунок 23Г). Сразу же после завершения полета ударный объем был в обеих позициях снижен. Особенно выраженным было снижение при вертикальной стойке, достигая величины $58,5 \pm 12,5$ мл, т.е. 22% относительно дополетных данных. Однако на 4-е сутки после завершения КП ударный объем существенно возрастал, а к 7-м суткам после КП вновь снижался, что также указывает на незавершенные процессы реадaptации.

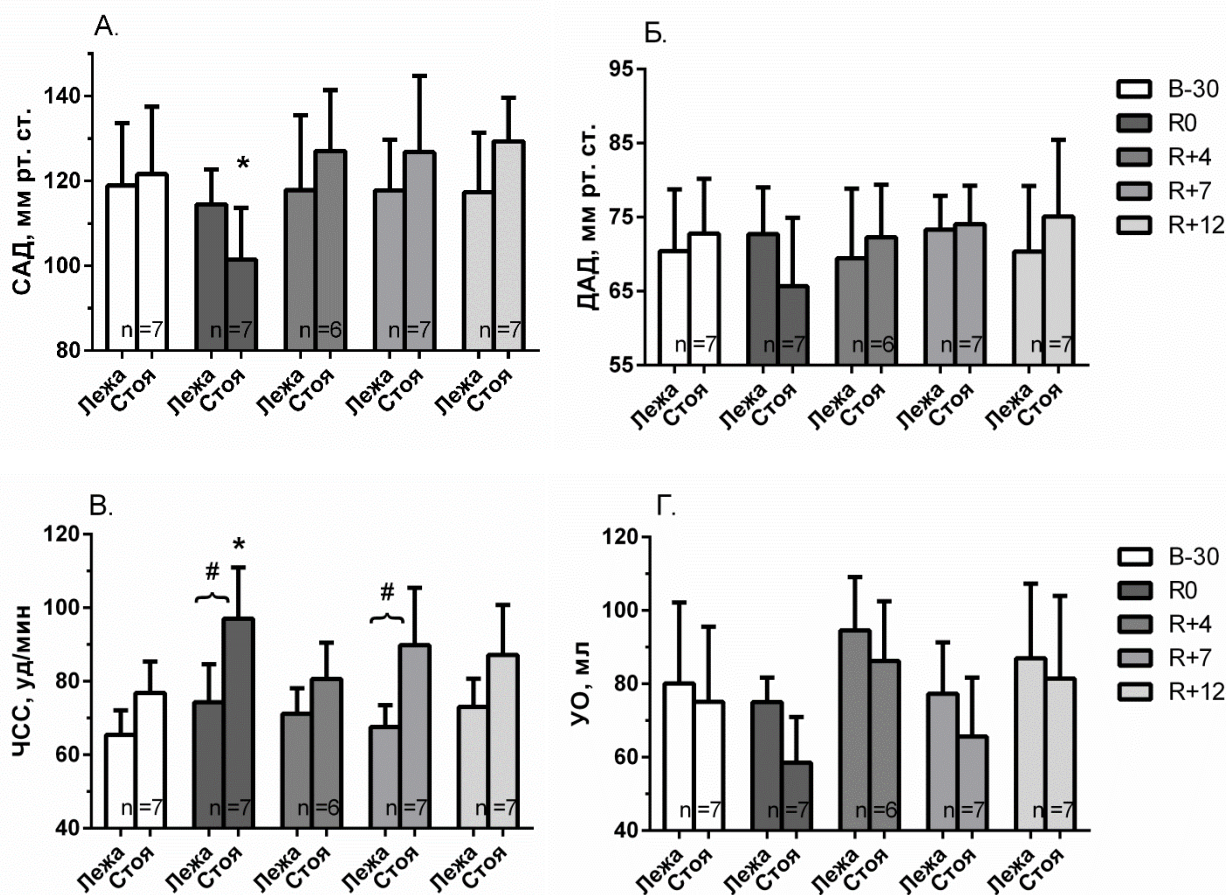


Рисунок 23. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 3,5-минутной активной ортостатической пробы до и после длительного космического полета. А. Систолическое артериальное давление. Б. Диастолическое артериальное давление. В. Частота сердечных сокращений. Г. Ударный объем сердца.

По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: значения в положении лежа и стоя. Белые столбцы – обследование за тридцать суток (B-30) до КП; Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0), на четвертые (R+4), седьмые (R+7) и двенадцатые (R12) сутки периода восстановления. * $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

Динамика изменений показателей сердечного выброса и общего периферического сопротивления была схожа с динамикой ударного объема сердца, т.е. изменения показателей на 4-12 послеполетные сутки свидетельствовали о незавершенной адаптации к земным условиям.

Сердечный выброс до воздействия КП составлял $5,1 \pm 0,9$ л/мин в положении лежа и $5,8 \pm 0,7$ л/мин – в положении стоя. Сразу же после завершения длительного КП сердечный выброс был сопоставим с дополетным уровнем, составляя $5,5 \pm 0,5$ л/мин в

положении лежа и $5,8 \pm 0,7$ л/мин в вертикальном положении. На 4-е послеполетные сутки значения сердечного выброса повышались, составив $6,7 \pm 1,0$ л/мин и $6,3 \pm 1,4$ л/мин в положении лежа и $6,8 \pm 0,8$ л/мин и $6,8 \pm 1,1$ л/мин - в положении стоя, соответственно. Стабилизации уровня СВ не наблюдалось даже на 12-е сутки после завершения КП (Рисунок 24А).

Общее периферическое сопротивление сосудов до полета составило – $1,2 \pm 0,5$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа и $1,0 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ – в положении стоя. Сразу же после полета ОПСС было снижено и достигало минимальных значений на четвертые сутки периода восстановления – $0,8 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ и $0,8 \pm 0,1$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа и стоя, соответственно. Недостаточно выраженное снижение ОПСС сразу же после полета может быть обусловлено нахождением космонавта в костюме «Кентавр». На седьмые и двенадцатые сутки после завершения КП наблюдалась тенденция к восстановлению, однако исходных значений ОПСС не достигало (Рисунок 24Б).

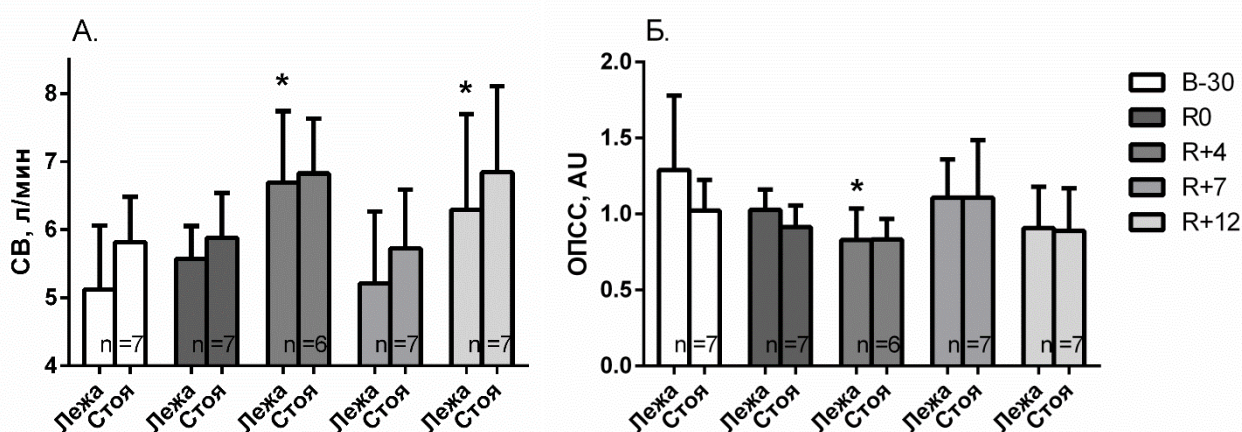


Рисунок 24. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 3,5-минутной активной ортостатической пробы до и после длительного космического полета. А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: значения в положении лежа и стоя. Белые столбцы – обследование за тридцать суток (B-30) до КП; Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0), на четвертые (R+4), седьмые (R+7) и двенадцатые (R12) сутки периода восстановления. * $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

Таким образом, после длительного космического полета происходило значительное ухудшение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы. Пик

выявляемых изменений наблюдался в течение первых четырех суток после завершения длительного КП. На седьмые и двенадцатые сутки после завершения КП наблюдалась тенденция к восстановлению, однако такие параметры, как ЧСС, УО, СВ и ОПСС еще существенно отличались от фоновых значений.

3.2 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после 21-суточной антиортостатической гипокинезии

Так как показано, что исследования, выполняемые с использованием наземных моделей, выявляют аналогичные послеполетным изменения в сердечно-сосудистой системе (подтверждая тем самым адекватность моделей), мы провели расширенные исследования в условиях 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ. Для анализа исследуемых характеристик использовали две широко применяемые ортостатические пробы. 15-минутная 80° проба с последующим давлением на нижнюю половину тела (ОДНТ), проводился до начала и сразу же после завершения АНОГ. Другой вариант ортостатической пробы заключался в ступенчатом увеличении угла наклона ортостола (прогрессивная проба) и проводилась спустя сутки после завершения гипокинезии. Дополнительно были проведены исследования вегетативной регуляции деятельности сердца и определен уровень объема плазмы крови до и после воздействий.

3.2.1 Ортостатическая проба 80° на протяжении 15-минут с последующим ОДНТ

До и после воздействия АНОГ у испытуемых было определено время ортостатической устойчивости, принимаемое как время переносимости пробы. Как показано на Рисунке 25, до воздействия АНОГ время переносимости пробы составляло в среднем $27,9 \pm 8,2$ мин, закономерно снижаясь сразу же после завершения 21-суточной АНОГ на 49% ($14,1 \pm 10,2$ мин).

Количество испытуемых, которые до воздействия АНОГ прошли пробу с давлением -60 мм рт. ст. на нижнюю половину тела без признаков синкопа, составило 3 человека из 11. Сразу же после завершения 21-суточной антиортостатической гипокинезии уже при давлении -10 мм рт. ст. на нижнюю половину тела 7 испытуемых из 11-ти завершили пробу по причине пресинкопального состояния. Наименьшего давления на нижнюю половину тела, составлявшего -50 мм рт. ст., удалось достичь лишь одному испытуемому (Рисунок 26).

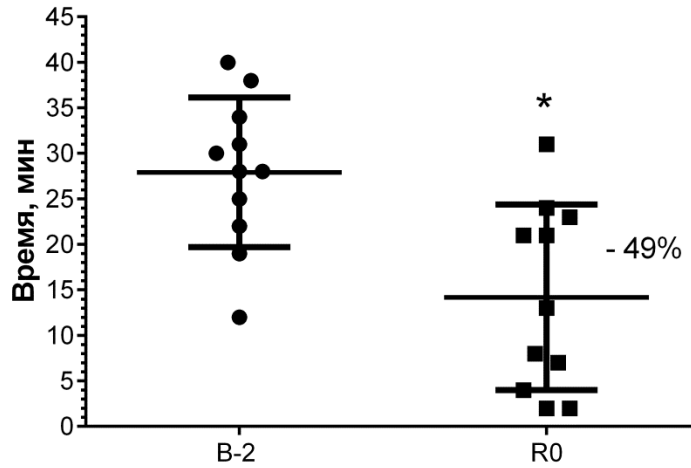


Рисунок 25. Время ортостатической устойчивости до и после 21-суточной АНОГ. По оси ординат: время переносимости пробы, минуты; по оси абсцисс: дни проведения исследования – за двое суток до начала воздействия (B-2) и в первый час после его завершения (R0). Данные представлены в виде средних значений \pm стандартных отклонений среднего; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.

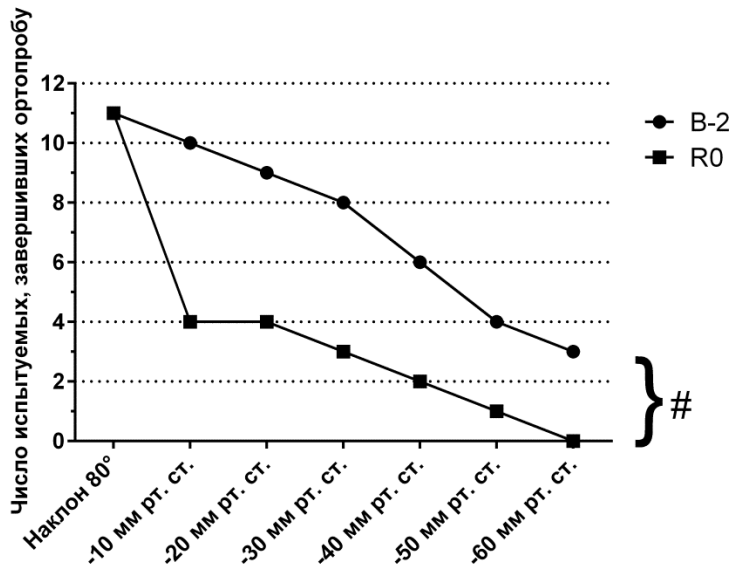


Рисунок 26. Число испытуемых, завершивших пробу с отрицательным давлением на нижнюю половину тела. По оси абсцисс – этапы пробы в соответствии с величиной отрицательного давления; по оси ординат – число членов группы, успешно завершивших этап пробы. Кружки – фоновые обследования (B-2); квадраты – данные обследований, выполненных в первый час после завершения воздействия (R0); # $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.

Для расчета гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы анализировали последние 5 минут 80° 15-минутной ортопробы.

До начала АНОГ при 15-минутной 80° ортопробе систолическое артериальное давление составляло в среднем по группе $124,4 \pm 10,4$ мм рт. ст., повышаясь при наклоне стола (до $133,1 \pm 14,2$ мм рт. ст.). После завершения АНОГ в положении лежа значение систолического давления не отличалось от фоновых значений – $127,2 \pm 13,9$ мм рт. ст., однако при наклоне ортостола оно достоверно снижалось до $110,1 \pm 17,1$ мм рт. ст. (Рисунок 27А).

До воздействия АНОГ значение диастолическое артериальное давление в положении лежа в среднем по группе составляло $74,6 \pm 8,1$ мм рт. ст., достоверно увеличиваясь на 17% (до $88,0 \pm 11,2$ мм рт. ст.) при 80° наклоне ортостола. В первый час после завершения воздействия АНОГ достоверных изменений диастолического давления по сравнению с фоновым обследованием не наблюдалось ни в горизонтальном ($74,7 \pm 3,8$ мм рт. ст.), ни в вертикальном ($76,3 \pm 9,5$ мм рт. ст.) положениях (Рисунок 27Б).

Частота сердечных сокращений в фоновом исследовании в покое в положении лежа составляла $56,8 \pm 11,6$ уд/мин, увеличиваясь при 80° наклоне стола на 39% ($78,9 \pm 15,4$ уд/мин). Сразу же после окончания воздействия даже в горизонтальном положении ЧСС была достоверно выше фоновых значений и составляла $68,5 \pm 10,2$ уд/мин. При 80° ортостатической пробе частота сердечных сокращений достигала максимальных значений – $115,6 \pm 17,8$ уд/мин, что практически в полтора раза превосходило фоновые значения (Рисунок 27В).

В фоновых исследованиях ударный объем сердца в положении лежа составлял в среднем $103,9 \pm 13,1$ мл. При проведении 15-минутной ортостатической пробы с наклоном 80° происходило его снижение на 30% ($73,1 \pm 16,1$ мл). В первый час после завершения 21-суточной АНОГ значения ударного объема сердца были снижены, составляя $97,4 \pm 19,1$ мл в положении лежа, снижаясь при повороте стола на 80° до $62,7 \pm 15,8$ мл (Рисунок 27Г).

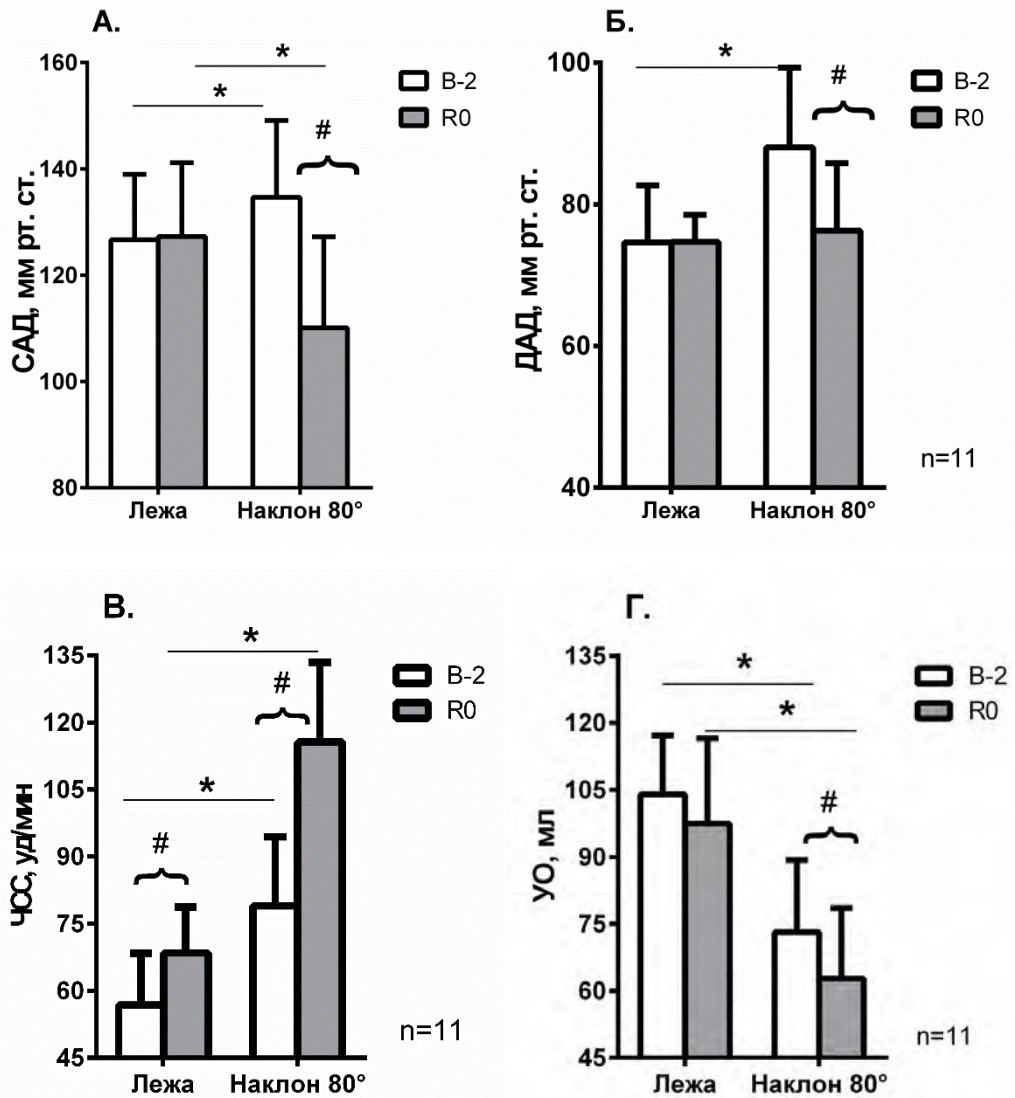


Рисунок 27. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 15-минутной 80° ортостатической пробы после воздействия 21-суточной АНОГ. А. Систолическое артериальное давление. Б. Диастолическое артериальное давление. В. Частота сердечных сокращений. Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80°. Белые столбцы – обследование за двое суток (В-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

Сердечный выброс при проведении фоновой 15-минутной 80° ортопробы в положении лежа составлял $5,8 \pm 1,2$ л/мин, достоверно не изменяясь при повороте стола ($5,6 \pm 1,1$ л/мин). После завершения АНОГ значения сердечного выброса в положении

лежа были несколько выше, чем в фоновых обследованиях, составляя $6,5 \pm 1$ л/мин. При проведении 80° ортопробы значения сердечного выброса были достоверно выше аналогичных значений, полученных в фоновых исследованиях ($7,1 \pm 1,4$ л/мин) (Рисунок 28А).

Общее периферическое сопротивление сосудов до начала 21-суточной АНОГ при проведении 80° ортопробы составляло $1,26 \pm 0,25$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа и $1,43 \pm 0,24$ дин \times с \times см $^{-5}$ – при наклоне ортостола на 80° . Сразу же после завершения АНОГ значения ОПСС были достоверно ниже фонового уровня, составляя $1,18 \pm 0,22$ дин \times с \times см $^{-5}$ и $1,05 \pm 0,21$ дин \times с \times см $^{-5}$ лежа и при наклоне, соответственно (Рисунок 28Б).

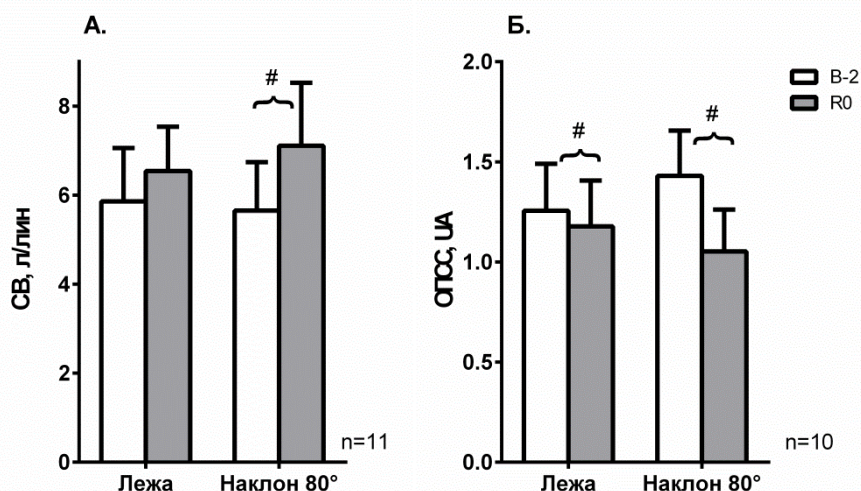


Рисунок 28. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 15-минутной 80° после воздействия 21-суточной АНОГ. А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80° . Белые столбцы – обследование за двое суток (В-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

Для понимания механизмов регуляции сердечной деятельности представлялось важным проанализировать такие показатели, как симпатический индекс и барорефлекторная чувствительность, отражающие функциональные возможности сердечно-сосудистой системы.

Симпатический индекс до воздействия АНОГ при проведении 15-минутной 80° ортопробы составлял $1,3 \pm 0,8$ в среднем по группе, увеличиваясь при наклоне стола до

$4,2 \pm 4,4$. Непосредственно после завершения воздействия АНОГ значения симпатического индекса в положении лежа были выше, чем в фоновых исследованиях ($2,8 \pm 3,4$), однако при наклоне стола происходило его снижение ($2,4 \pm 1,4$) (Рисунок 29А).

При проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы до начала 21-суточной АНОГ в горизонтальном положении барорефлекторная чувствительность составляла $20,5 \pm 11,8$ мс/мм рт.ст., значительно снижаясь при повороте оростола – до $7,2 \pm 3,3$ мс/мм рт.ст. Непосредственно после завершения АНОГ барорефлекторная чувствительность была достоверно ниже фоновых значений, составив $13,0 \pm 4,5$ мс/мм рт. в положении лежа. Так же как и до воздействия АНОГ она снижалась, составляя $3,3 \pm 1,6$ мс/мм рт. ст. при ортопробе (Рисунок 29Б).

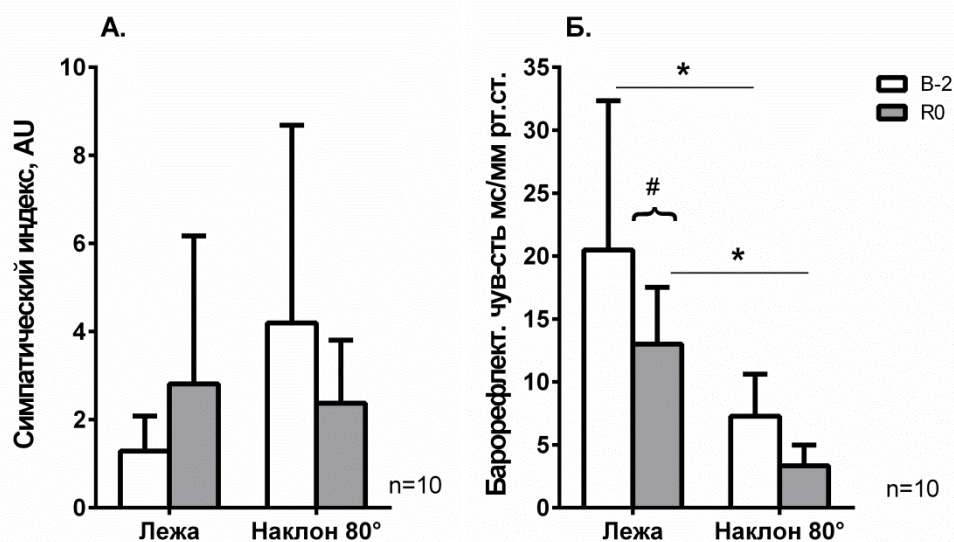


Рисунок 29. Изменение показателей вегетативной регуляции при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы после воздействия 21-суточной АНОГ.

А. Симпатический индекс. Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80° . Белые столбцы – обследование за двое суток (B-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

3.2.2 Прогрессивная ортостатическая проба

Спустя сутки после завершения 21-суточной АНОГ проводили прогрессивную ортостатическую пробу, обеспечивающую возможность анализа восстановления

параметров сердечно-сосудистой системы. При проведении пробы ортостол последовательно поворачивали на 20° , 45° и 80° – по 5 минут в каждом положении.

До воздействия АНОГ значения систолического артериального давления составляли $116,6 \pm 11,8$ мм рт. ст. в горизонтальной позиции, не изменяясь при наклоне поворотного стола. Спустя сутки после завершения воздействия значения артериального давления успевали восстановиться и были практически неотличимы от фоновых, составляя $119,4 \pm 14,2$ мм рт. ст. в положении лежа. При увеличении наклона стола САД незначительно снижалось, достигая минимума при наклоне 80° – $113,2 \pm 16,6$ мм рт. ст. (Рисунок 30А).

В фоновом исследовании при проведении прогрессивной ортостатической пробы значения диастолического артериального давления составляли $60,4 \pm 7,7$ мм рт. ст. в положении лежа, прогрессивно увеличиваясь при наклоне до 11%. В первые сутки периода восстановления в положении лежа диастолическое давление было незначительно выше исходного, составляя $63,1 \pm 8,1$ мм рт. ст. и увеличиваясь на 6% при проведении пробы (80° – $66,8 \pm 11,9$ мм рт. ст.) (Рисунок 30Б).

Частота сердечных сокращений до воздействия гипокинезии составляла $55,8 \pm 10,1$ уд/мин в положении лежа, увеличиваясь при наклоне (на 20° до $59,4 \pm 11,1$ уд/мин, на 45° – до $69,1 \pm 12$ уд/мин и на 80° – до $81,2 \pm 11,7$ уд/мин). Спустя сутки после завершения воздействия ЧСС была все еще увеличена по сравнению с фоновыми значениями, но не так значительно, как непосредственно сразу же после АНОГ: в положении лежа – $62,6 \pm 11,4$ уд/мин, наклоне 20° – $68,3 \pm 11,5$ уд/мин, наклоне 45° – $82,1 \pm 13,3$ уд/мин и наклоне 80° – $95,3 \pm 13,9$ уд/мин (Рисунок 30В).

Ударный объем сердца до начала 21-суточной гипокинезии составлял $92,6 \pm 15,4$ мл в положении лежа, снижаясь при проведении пробы ($83,1 \pm 13,5$ мл – при наклоне на 20° , $70,4 \pm 11,6$ мл – при наклоне на 45° и $61,9 \pm 9,7$ мл – при наклоне на 80°). Спустя сутки после завершения воздействия ударный объем сердца в горизонтальном положении оставался незначительно ниже фоновых значений, составляя $87,8 \pm 14,9$ мл в положении лежа, $78,8 \pm 14,4$ мл – при наклоне 20° , $65 \pm 15,9$ мл – при 45° и $55,6 \pm 14,8$ мл – при 80° (Рисунок 30Г).

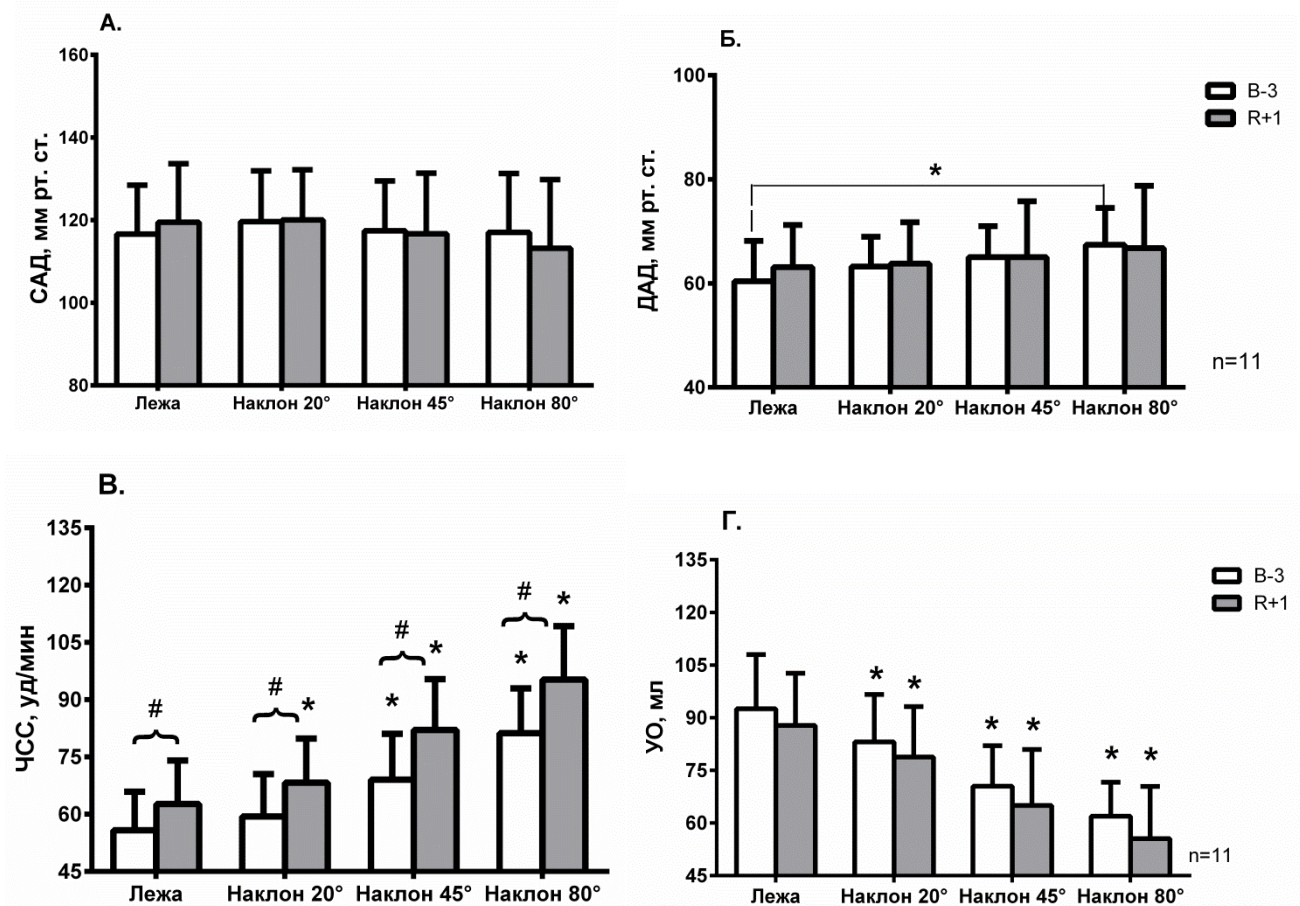


Рисунок 30. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при прогрессивной ортостатической пробе после воздействия 21-суточной АНОГ. А. Систолическое артериальное давление. Б. Диастолическое артериальное давление. В. Частота сердечных сокращений. Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20°, 45° и 80°. Белые столбцы – обследование за трое суток (B-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование на первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

В фоновых исследованиях при проведении прогрессивной ортостатической пробы сердечный выброс составлял $5,1 \pm 1,1$ л/мин в положении лежа и оставался на сопоставимом уровне при наклонах поворотного стола. В первые сутки периода восстановления значения СВ были ниже, чем непосредственно в первый час после завершения АНОГ, оставаясь на стабильном уровне (от $5,4 \pm 1,1$ л/мин до $5,3 \pm 1,5$ л/мин) в ходе проведения ортопробы (Рисунок 31А).

Общее периферическое сопротивление сосудов в фоновом исследовании составляло $0,9 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ лежа, практически не изменяясь при повороте стола ($1,0 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ при 20° - 80° наклоне ортостола). В первые сутки периода восстановления значения ОПСС были сопоставимы со значениями, полученными в фоновых обследованиях (Рисунок 31Б).

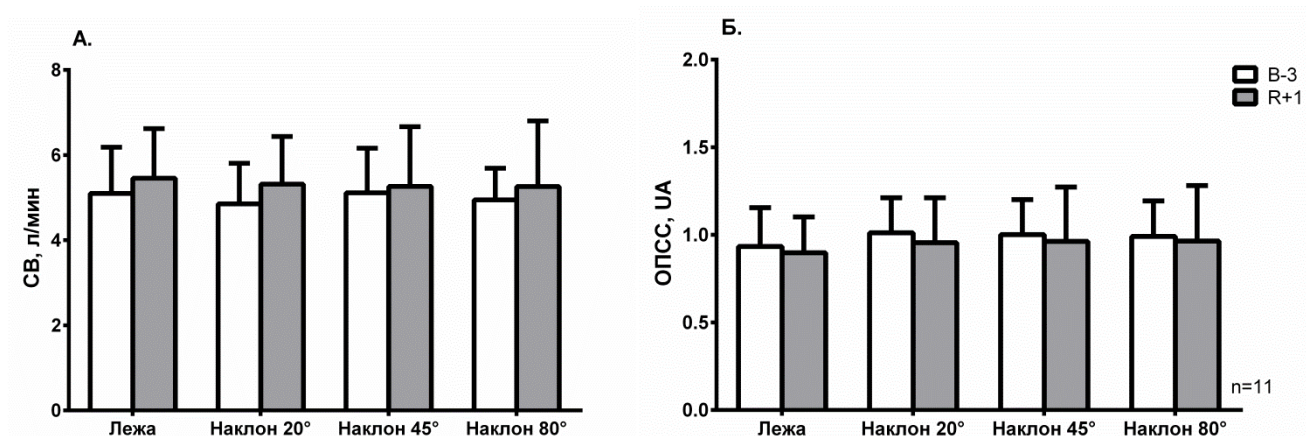


Рисунок 31. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при прогрессивной ортостатической пробы до и после воздействия 21-суточной АНОГ.

А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20° , 45° и 80° . Белые столбцы – обследование за трое суток (B-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование на первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

Симпатический индекс до воздействия 21-суточной АНОГ в положении лежа составлял $1,6 \pm 1,6$, возрастая при увеличении угла наклона ($3,1 \pm 4,5$ при 20° , $4,7 \pm 3,4$ – при 45° , и $5,6 \pm 3,9$ – при 80°). Спустя 24 часа после завершения гипокинезии значения симпатического индекса имели аналогичную исходной тенденции изменений, но были несколько ниже: $1,5 \pm 1,3$ в положении лежа, $3,0 \pm 3,2$ – при 20° наклоне, $3,5 \pm 2,1$ – при 45° и $3,8 \pm 2,0$ – при 80° (Рисунок 32А).

В фоновом исследовании барорефлекторная чувствительность составляла $21,9 \pm 10,5$ мс/мм рт. ст. в положении лежа, прогрессивно снижаясь при проведении пробы ($20 \pm 7,7$ мс/мм рт. ст. при наклоне на 20° , $8,8 \pm 2,1$ мс/мм рт. ст. – при наклоне 45° и $7 \pm 2,3$ мс/мм рт. ст. – при наклоне 80°). В первые сутки периода восстановления ее значения

оставались достоверно сниженными, составив $16,1 \pm 10,1$ мс/мм рт. ст. в положении лежа, $13,3 \pm 7,8$ мс/мм рт. ст. при наклоне на 20° , $6,9 \pm 4,2$ мс/мм рт. ст. – на 45° и $5,4 \pm 3,6$ мс/мм рт. ст. – на 80° (Рисунок 32Б).

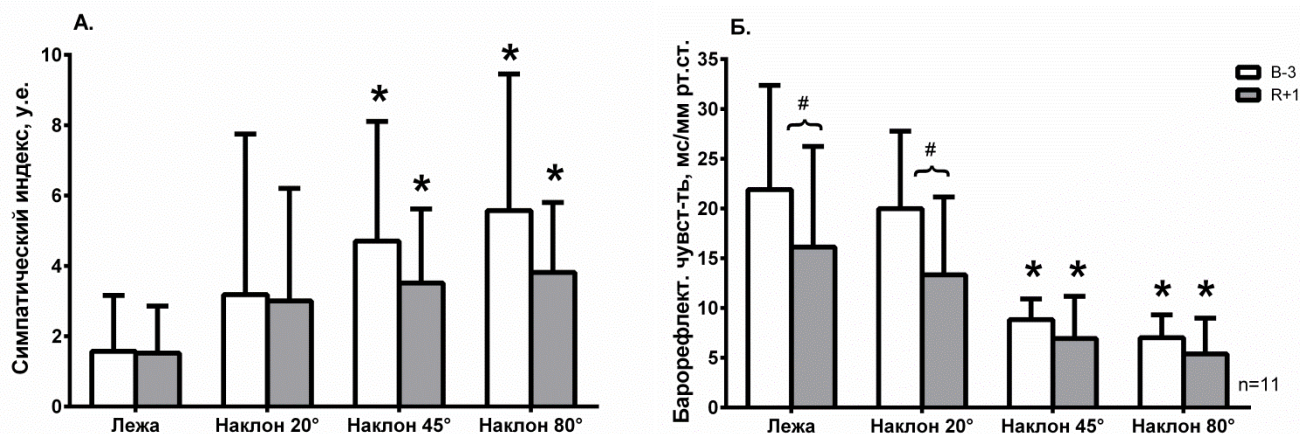


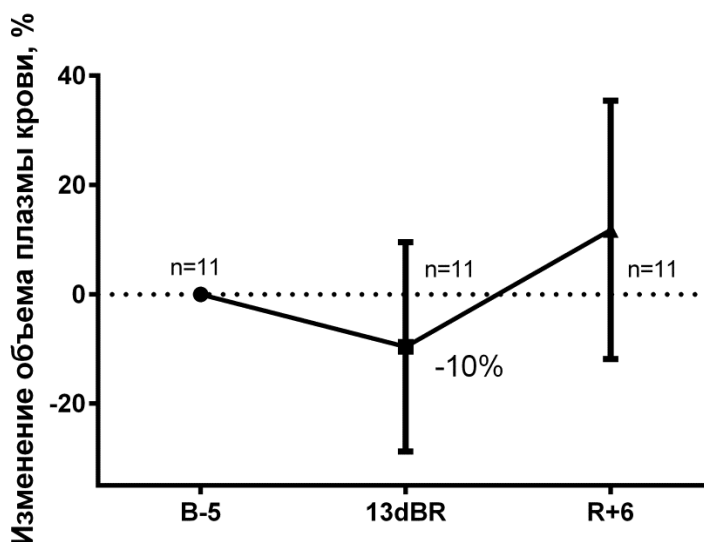
Рисунок 32. Изменение показателей вегетативной регуляции при проведении прогрессивной ортопробы до и после воздействия 21-суточной АНОГ.

А. Симпатический индекс. Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20° , 45° и 80° . Белые столбцы – обследование за трое суток (В-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

3.2.3 Изменение объема плазмы крови

Изменения, происходящие в деятельности сердечно-сосудистой системы при реальной и моделируемой микрогравитации, запускаются перераспределением жидких сред организма, что приводит к увеличению экскреции воды и снижению объема циркулирующей крови. Объем плазмы крови определялся путем расчета, исходя из уровня гемоглобина и гематокрита.

Объем плазмы крови рассчитывался относительно фоновых показателей гемоглобина и гематокрита, которые были приняты за сто процентов. Вариабельность фоновых значений была сопоставима с вариабельностью значений, полученных в других срезах. На 13-е сутки воздействия АНОГ происходило закономерное снижение плазматического объема на $9,6 \pm 5,7\%$. На 6-е сутки после завершения АНОГ объем плазмы крови был выше фоновых значений в среднем на $11,8\% \pm 7,1\%$ (Рисунок 33).



*Рисунок 33. Изменения объема плазмы в ходе и после 21-суточной АНОГ. По оси ординат: изменение объема плазмы крови, %; по оси абсцисс: обследования за пять суток до начала АНОГ (B-5), на 13-е сутки воздействия (13dBR) и на 6-е сутки периода восстановления (R+6). Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.*

Таким образом, исследования показали, что после воздействия 21-суточной -6° антиортостатической гипокинезии происходит уменьшение времени ортостатической устойчивости. Сразу же после завершения АНОГ регистрируется ухудшение гемодинамической составляющей сердечно-сосудистой системы, опосредующее снижение мозгового кровотока и увеличивающее вероятность возникновения ортостатического коллапса. Причиной данных нарушений может быть как уменьшение объема плазмы крови, так и изменение активности систем вегетативной регуляции сердца. Спустя 24 часа после завершения воздействия наблюдается тенденция к нормализации исследуемых параметров, однако для их полного восстановления требуется больше времени.

3.3 Изменение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей после 3-суточной «сухой» иммерсии

Протокол исследований в условиях 3-суточной «сухой» иммерсии был аналогичен протоколу исследований в условиях 21-суточной АНОГ и включал те же анализируемые параметры.

3.3.1 Ортостатическая проба 80° на протяжении 15-ти минут с последующим ОДНТ

Как показано на Рисунке 34, до воздействия СИ время ортостатической устойчивости в среднем составляло $27,1 \pm 4,2$ мин. Непосредственно после завершения воздействия происходило достоверное уменьшение времени переносимости пробы на 68% ($8,7 \pm 7,2$ мин).

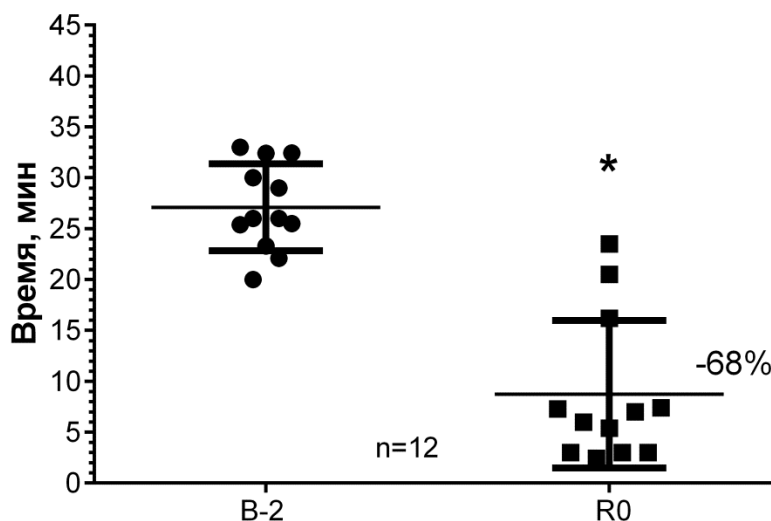


Рисунок 34. Время ортостатической устойчивости до и после 3-суточной СИ. По оси ординат – время в минутах; по оси абсцисс: B-2 – фоновое обследование за двое суток до начала воздействия, R0 – первый час после завершения воздействия. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение; * – $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.

Количество испытуемых, до конца прошедших ОДНТ-пробу до воздействия, составило 3 человека из 12-ти. После завершения СИ ни один испытуемый полностью не закончил пробу; при этом 9 человек из 12-ти завершили тест на первой же его ступени – при отрицательном давлении на нижнюю половину тела величиной 10 мм рт. ст.

Наименьшего давления на нижнюю половину тела, составлявшего -30 мм рт. ст., удалось достичь лишь одному испытуемому (Рисунок 35).

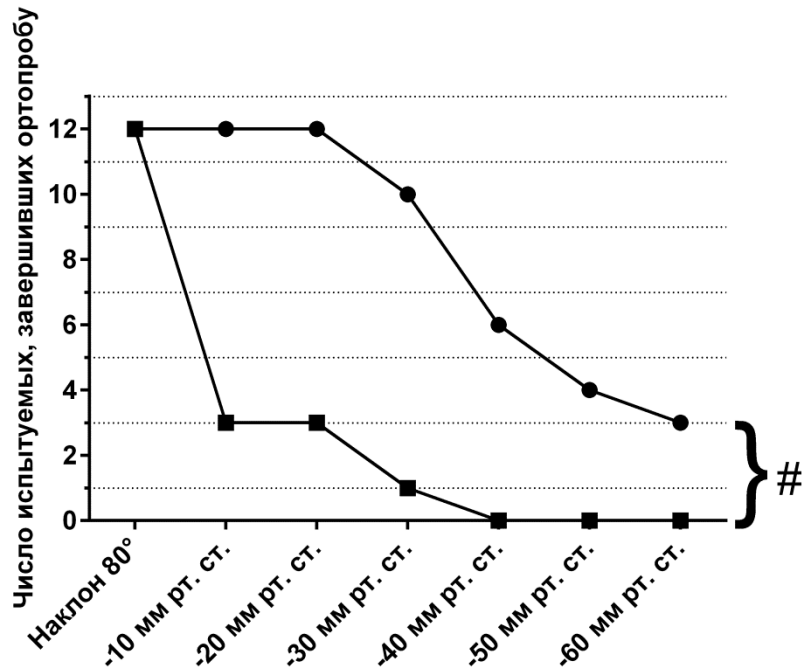


Рисунок 35. Число испытуемых, завершивших пробу с отрицательным давлением на нижнюю половину тела до и после 3-суточной СИ. По оси абсцисс – этапы пробы, по – оси ординат – количество человек, успешно завершивших этап пробы. Круги – фоновые обследования за двое суток до начала воздействия (B-2); квадраты – проба в первый час после завершения воздействия (R0); # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

Систолическое артериальное давление до начала 3-суточной «сухой» иммерсии при проведении 80° ортостатической пробы в положении лежа составило $117,6 \pm 15,4$ мм рт. ст., увеличиваясь до $131,0 \pm 12,8$ мм рт. ст. при наклоне поворотного стола (Рисунок 36А). Сразу же после окончания воздействия СИ в горизонтальном положении наблюдалось повышение САД ($126,0 \pm 12,6$ мм рт. ст.) с последующим его снижением при проведении 80° ортостатической пробы (до $116,3 \pm 9,8$ мм рт. ст.).

Диастолическое артериальное давление до воздействия 3-суточной «сухой» иммерсии при проведении 15-минутной 80° ортопробы составило $70,7 \pm 8,1$ мм рт. ст. в положении лежа, увеличиваясь при повороте стола до $83,4 \pm 9,6$ мм рт. ст. (Рисунок 36Б). В первый час после окончания СИ диастолическое артериальное давление было повышено по сравнению с фоновыми значениями, составляя $82,8 \pm 7,6$ мм рт. ст. и $89,4 \pm 8$ мм рт. ст. в горизонтальной позиции и при 80° наклоне, соответственно.

Частота сердечных сокращений при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы до воздействия 3-суточной иммерсии в положении лежа составляла $62,3 \pm 9,4$ уд/мин, достоверно возрастая до $83,2 \pm 13,7$ уд/мин при наклоне ортостола (Рисунок 36В). Непосредственно после завершения СИ частота сердечных сокращений была достоверно выше исходной даже в положении лежа ($75,9 \pm 11,2$ уд/мин), достигая своего максимума в $125,8 \pm 15,9$ уд/мин при наклоне поворотного стола.

Ударный объем сердца до воздействия 3-суточной «сухой» иммерсии при проведении 15-минутной 80° ортопробы составлял $106,2 \pm 14,2$ мл в положении лежа, достоверно снижаясь при повороте стола до $81,4 \pm 10,1$ мл (Рисунок 36Г). Сразу же после окончания воздействия СИ значения ударного объема сердца были существенно снижены: $85,6 \pm 18,4$ мл в положении лежа и $50,5 \pm 10,4$ мл – при 80° ортопробе.

Фоновые значения сердечного выброса при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы в положении лежа составили $7,3 \pm 1,1$ л/мин, увеличиваясь при наклоне до $9,7 \pm 1,6$ л/мин (Рисунок 37А). Непосредственно после завершения 3-суточной «сухой» иммерсии сердечный выброс был увеличен, составляя $8,8 \pm 1,6$ л/мин в горизонтальном положении и $14,6 \pm 1,8$ л/мин – при наклоне ортостола на 80°.

Общее периферическое сопротивление сосудов во время проведения 15-минутной 80° ортостатической пробы до начала 3-х суточной СИ составляло $1,1 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ и $1,2 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа и наклоне ортостола на 80°, соответственно (Рисунок 37Б). В первый час после завершения СИ значения ОПСС составляли $1,3 \pm 0,3$ дин \times с \times см $^{-5}$ в и положении лежа, и при наклоне стола.

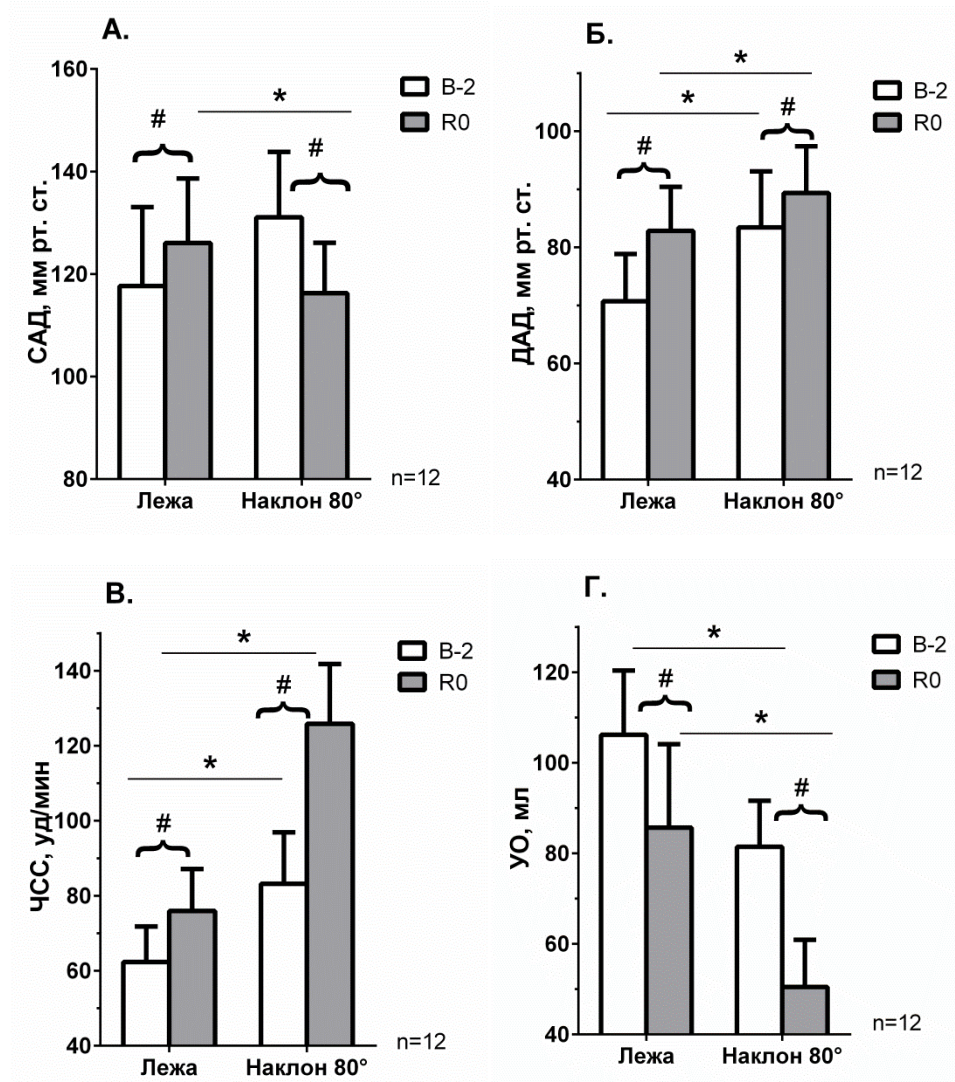


Рисунок 36. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 15-минутной 80° ортостатической пробы после воздействия 3-суточной СИ. А. Систолическое артериальное давление. Б. Диастолическое артериальное давление. В. Частота сердечных сокращений. Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80°. Белые столбцы – обследование за двое суток (B-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

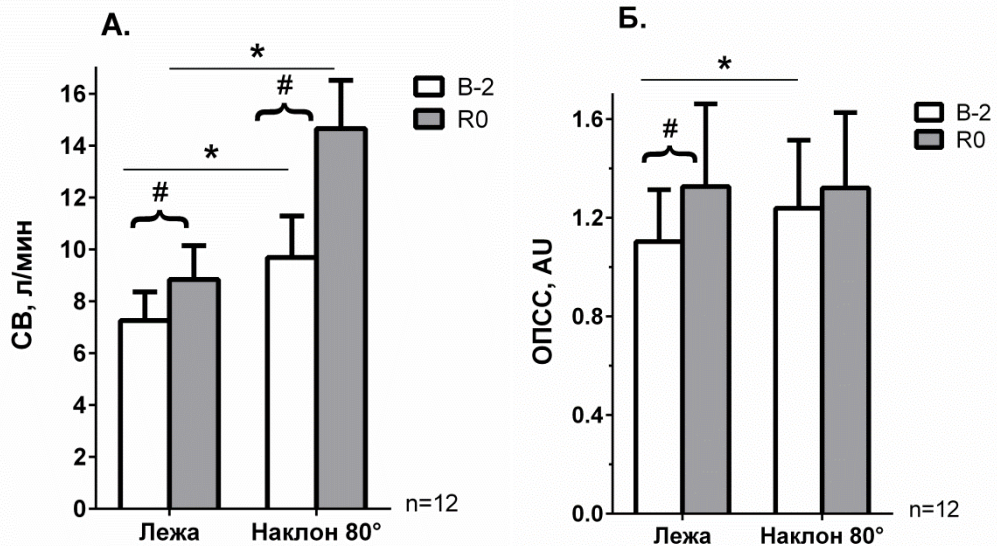


Рисунок 37. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при выполнении 15-минутной 80° ортостатической пробы после воздействия 3-суточной СИ. А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80°. Белые столбцы – обследование за двое суток (B-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

До начала 3-суточной СИ при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы симпатический индекс в положении лежа составлял $1,8 \pm 1,2$, увеличиваясь до $5,7 \pm 3,3$ при наклоне ортостола. Сразу же после завершения «сухой» иммерсии симпатический индекс в положении лежа был достоверно выше, чем в фоне, составляя $3,8 \pm 2,6$. При повороте стола симпатический индекс снижался до $2,6 \pm 1,1$ (Рисунок 38А).

До начала 3-суточной «сухой» иммерсии во время проведения 15-минутной 80° ортопробы барорефлекторная чувствительность составляла $19,8 \pm 8,3$ мс/мм рт. ст. в положении лежа, достоверно снижаясь при наклоне ортостола до $7,6 \pm 3,0$ мс/мм рт. ст. В первый час после прекращения воздействия СИ ее значения составили $15,6 \pm 5,7$ мс/мм рт. ст. в положении лежа и $3,3 \pm 1,5$ мс/мм рт. ст. – при повороте стола на 80° (Рисунок 38Б).

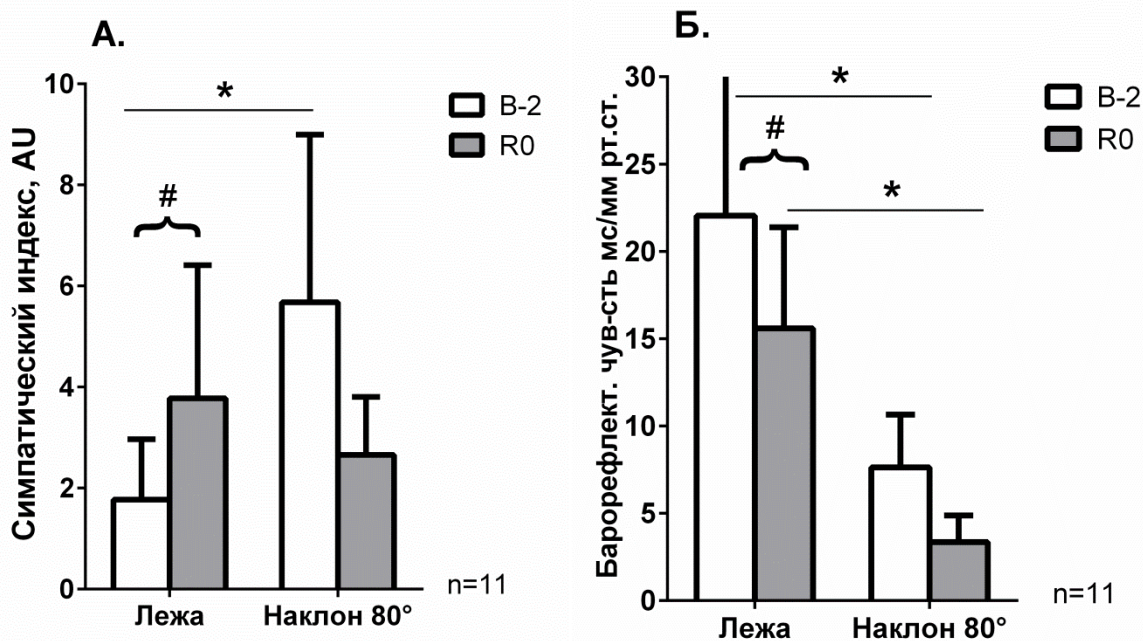


Рисунок 38. Изменение показателей вегетативной регуляции при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы до и после воздействия 3-суточной СИ. А. Симпатический индекс. Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола на 80°. Белые столбцы – обследование за двое суток (B-2) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первый час после прекращения воздействия (R0). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

3.3.2 Прогрессивная ортостатическая проба

Систолическое артериальное давление до начала СИ при проведении прогрессивной ортостатической пробы составляло $117,2 \pm 15,5$ мм рт. ст. в положении лежа, увеличиваясь при наклоне стола (на 20° - до $125,2 \pm 15,2$ мм рт. ст., на 45° - до $132,4 \pm 14,1$ мм рт. ст. и на 80° - до $137,4 \pm 19,4$ мм рт. ст.), как показано на Рисунке 39А. Спустя сутки после завершения воздействия САД было незначительно выше исходных значений, отвечая повышением на увеличение угла наклона стола ($121,3 \pm 15,4$ мм рт. ст. в горизонтальном положении, $130,9 \pm 16,2$ мм рт. ст. – при наклоне в 20°, $133,2 \pm 19,5$ мм рт. ст. – при наклоне в 45° и $137,1 \pm 20,1$ мм рт. ст. – при 80°).

Диастолическое артериальное давление в фоновом исследовании составляло $58,6 \pm 11,3$ мм рт. ст. в положении лежа, увеличиваясь при повороте ортостола (на 20° – до $62,3 \pm 8,2$ мм рт. ст., на 45° – до $71,7 \pm 7,9$ мм рт. ст. и на 80° – до $80 \pm 11,4$ мм рт. ст.).

Спустя сутки после завершения иммерсионного воздействия его значения возвращались к исходному уровню и практически не отличались от фоновых значений (в горизонтальном положении – $56,7 \pm 6,6$ мм рт. ст., при наклоне ортостола на 20° – $65,2 \pm 8,3$ мм рт. ст., на 45° – $72,9 \pm 9,9$ мм рт. ст. и на 80° – $78,5 \pm 10,6$ мм рт. ст.) (Рисунок 39Б).

При проведении прогрессивной ортопробы ЧСС в фоновых исследованиях была сопоставима со значениями, полученными при проведении 15-минутной 80° ортостатической пробы, и составляла $56,4 \pm 8,3$ уд/мин, прогрессивно увеличиваясь при наклоне стола на 20° ($61,3 \pm 8,9$ уд/мин), 45° ($75,4 \pm 11,6$ уд/мин) и 80° ($86,3 \pm 15,2$ уд/мин). В первые сутки периода восстановления имелась тенденция к нормализации ЧСС, тем не менее, ее значения были достоверно выше фоновых и составляли $63,3 \pm 9,6$ уд/мин в положении лежа, $71,6 \pm 11,1$ уд/мин – при угле наклона стола 20° , $88,6 \pm 15,5$ уд/мин – при 45° и $98,5 \pm 22,9$ уд/мин – при 80° (Рисунок 39В).

Ударный объем сердца до начала иммерсии составлял $103,6 \pm 11,9$ мл в положении лежа, $94,8 \pm 9,5$ мл, $75,2 \pm 7,8$ мл и $62,1 \pm 6,3$ мл при 20° , 45° и 80° углах наклона, соответственно. Спустя сутки после завершения 3-суточной СИ значения ударного объема были сопоставимы с фоновым уровнем (Рисунок 39Г).

Сердечный выброс до начала иммерсии составлял $5,8 \pm 1,2$ л/мин в положении лежа, незначительно снижаясь с увеличением угла наклона и достигая своего минимума в $5,3 \pm 1,1$ л/мин при наклоне 80° (Рисунок 40А). Спустя сутки после завершения воздействия СИ значения сердечного выброса были ниже, чем непосредственно после завершения воздействия, но оставались достоверно выше фоновых значений, составляя $6,9 \pm 1$ л/мин в положении лежа, $6,3 \pm 0,9$ л/мин – при наклоне стола на 20° , $6,1 \pm 1,0$ л/мин – при наклоне 45° и $5,9 \pm 0,8$ л/мин – при наклоне 80° .

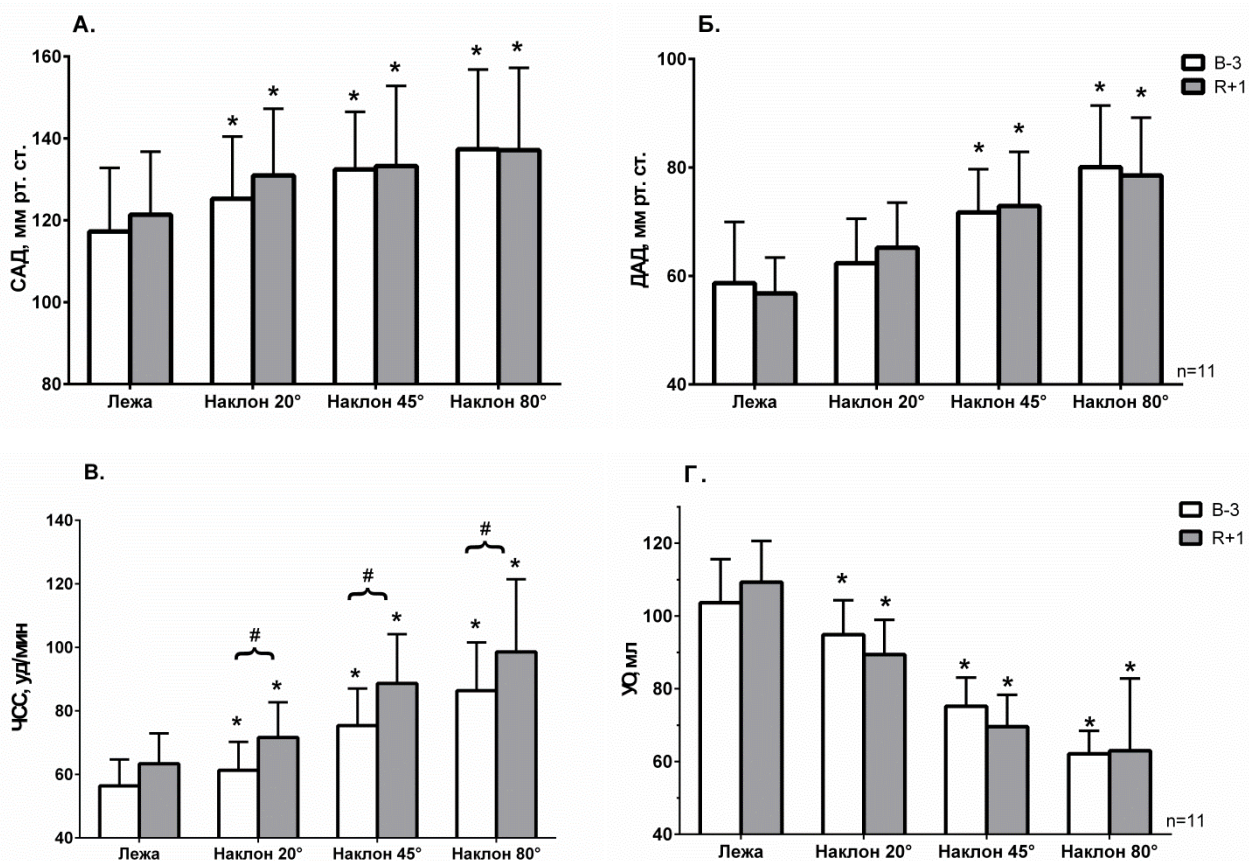


Рисунок 39. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при прогрессивной ортостатической пробе до и после воздействия 3-суточной СИ. А. Систолическое артериальное давление. Б. Диастолическое артериальное давление. В. Частота сердечных сокращений. Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20°, 45° и 80°. Белые столбцы – обследование за трое суток (B-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование на первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

Общее периферическое сопротивление сосудов при проведении фонового исследования составило $0,8 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа, увеличиваясь при каждом повороте стола и достигая $1,1 \pm 0,3$ дин \times с \times см $^{-5}$ при 80°. Спустя сутки после завершения воздействия происходило значительное снижение ОПСС ($0,6 \pm 0,1$ дин \times с \times см $^{-5}$ в положении лежа, $0,8 \pm 0,1$ дин \times с \times см $^{-5}$ при 20°, $0,9 \pm 0,1$ дин \times с \times см $^{-5}$ при 45°, и $1,0 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ – при 80°) (Рисунок 40Б).

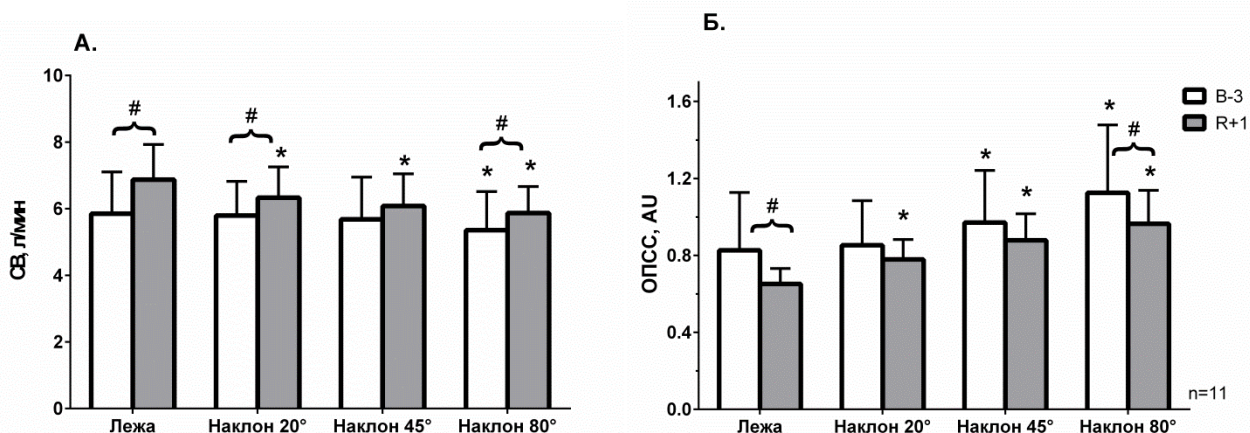


Рисунок 40. Изменение показателей деятельности сердечно-сосудистой системы при прогрессивной ортостатической пробы до и после воздействия 3-суточной СИ.

А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20°, 45° и 80°. Белые столбцы – обследование за трое суток (В-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование на первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

Симпатический индекс при проведении прогрессивной ортостатической пробы до воздействия СИ составил $1,2 \pm 0,5$ в положении лежа, достоверно увеличиваясь до $4,1 \pm 2,7$ и $5,5 \pm 2,8$ при наклонах в 45° и 80°, соответственно, что показано на Рисунке 41А. Спустя сутки после окончания воздействия симпатический индекс в положении лежа уже достоверно не отличался от значений, полученных в фоновых исследованиях, и составлял $1,6 \pm 0,5$. Интересно отметить, что достижение пиковых значений симпатического индекса происходило при повороте стола на 45° – $7,0 \pm 5,5$, а при повороте на 80° он заметно снижался до $4,9 \pm 3,6$.

До воздействия 3-суточной СИ чувствительность барорефлекса в положении лежа составила $18,8 \pm 4,9$ мс/мм рт. ст., снижаясь при увеличении наклона стола (20° – $16,2 \pm 7,2$ мс/мм рт. ст., 45° – $7,5 \pm 4,9$ мс/мм рт. ст. и 80° – $6,2 \pm 3,1$ мс/мм рт. ст.). В первые сутки периода восстановления барорефлекторная чувствительность оставалась сниженной как в горизонтальном положении ($15,5 \pm 5,4$ мс/мм рт. ст.), так и при наклоне стола (20° – $11,4 \pm 3,5$ мс/мм рт. ст., 45° – $5,3 \pm 1,9$ мс/мм рт. ст. и 80° – $6,1 \pm 7,0$ мс/мм рт. ст.) (Рисунок 41Б).

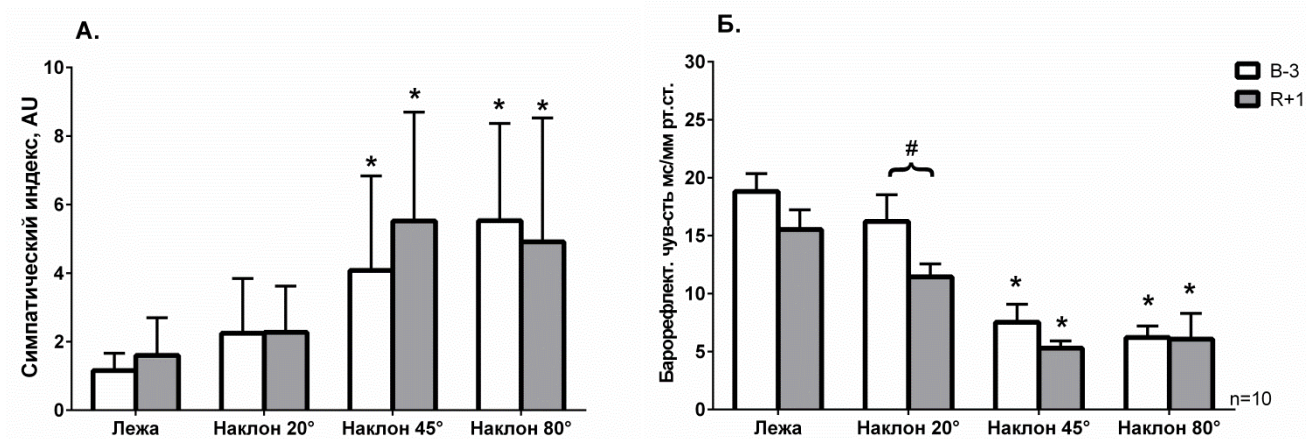
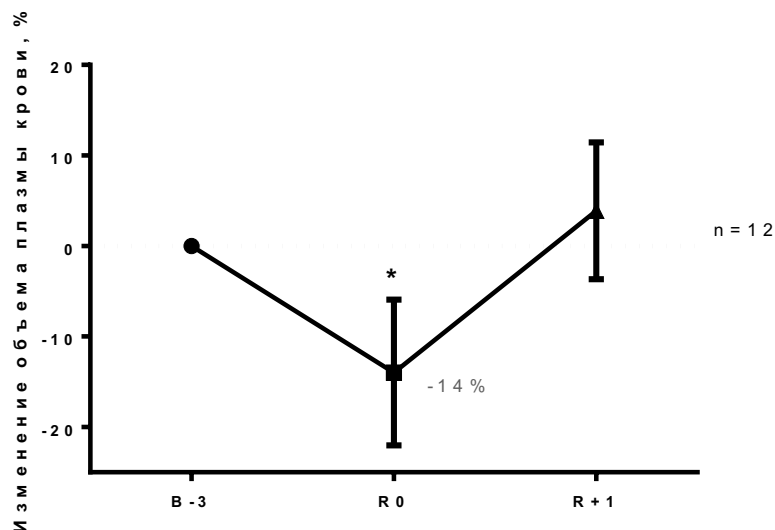


Рисунок 41. Изменение показателей вегетативной регуляции при проведении прогрессивной ортостатической пробы до и после воздействия 3-суточной СИ. А. Симпатический индекс. Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: положение испытуемого лежа и при наклоне поворотного стола 20°, 45° и 80°. Белые столбцы – обследование за трое суток (B-3) до воздействия. Серые столбцы – обследование в первые сутки периода восстановления (R+1). # – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием, * – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа.

3.3.3 Изменение объема плазмы крови

Уровень изменений объема плазмы рассчитывался относительно фоновых показателей гемоглобина и гематокрита, которые были приняты за сто процентов. После 3-суточного пребывания в иммерсионной среде объем плазмы снижался на $13,97 \pm 2,3\%$, а на первые сутки периода восстановления, напротив, превышал фоновые значения в среднем на $3,8 \pm 2,1\%$ (Рисунок 42).



*Рисунок 42. Изменения объема плазмы во время и после воздействия 3-суточной СИ. По оси ординат: изменение объема плазмы крови, %; по оси абсцисс: обследования за трое суток до СИ (В-3), непосредственно перед завершением иммерсионного воздействия (R0) и на первые сутки периода восстановления (R+1); данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение; * $p < 0,05$ по сравнению с фоном.*

Таким образом, можно заключить, что 3-суточная «сухая» иммерсия оказывает выраженное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Сразу же после окончания ее воздействия отмечается изменение гемодинамических характеристик (снижение САД, УО, увеличение ДАД, ЧСС, СВ, ОПСС), снижение уровня плазмы крови, ухудшение вегетативной регуляции сердца и как следствие – снижение времени ортостатической устойчивости. В ходе первых суток после завершения СИ отмечается тенденция к восстановлению исследуемых параметров, однако некоторые из них остаются существенно измененными.

3.4 Резюме и сравнительный анализ моделей

3.4.1 Изменение времени ортостатической устойчивости после 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии

До начала 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ время ортостатической устойчивости составило $27,9 \pm 8,2$ мин и $27,1 \pm 4,2$, соответственно. После завершения обоих воздействий происходило снижение времени ортостатической устойчивости, однако после 3-суточной СИ снижение было выражено сильнее (-68% против -49% после АНОГ). Число завершивших ортостатическую пробу на -60 мм рт. ст. до обоих воздействий составило 3 человека (из 11 до АНОГ и из 12 - до СИ). После завершения АНОГ и СИ ни один испытуемый не смог пройти ОДНТ-пробу до конца. После воздействия 3-суточной СИ испытуемые завершали пробу на более раннем этапе (на -10 мм рт. ст.), чем после 21-суточной АНОГ (на -30 мм рт. ст.) (Таблица 3).

Таблица 3. Значения параметров, отражающих ортостатическую устойчивость, до и после 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ.

	До воздействия		После воздействия	
	21-суточной АНОГ	3-суточной СИ	21-суточной АНОГ	3-суточной СИ
Время ортостатической устойчивости, мин	27,9 ±8	27,1 ±4,2	14,1 ±10,2 (-49%)	8,7 ±7,2 (-68%)
Число испытуемых, завершивших ортопробу	3	3	0	0
Значение ОДНТ, при котором более 2/3 испытуемых прекратили выполнение ортопробы	-60 мм рт. ст.	-60 мм рт. ст.	-30 мм рт. ст.	-10 мм рт. ст.

3.4.2 Изменение гемодинамических показателей после длительного космического полета, 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии

Систолическое артериальное давление при проведении ортопробы увеличивалось на 2,8 мм рт. ст. до КП, на 8,7 рт. ст. до АНОГ и на 13,4 мм рт. ст. до СИ относительно данных в положении лежа. После окончания воздействий при ортостатической пробе происходило снижение САД, составившее 20,2 мм рт. ст. после КП, 23,0 мм рт. ст. после

21-суточной АНОГ и 14,7 мм рт. ст. после 3-суточной «сухой» иммерсии, по сравнению с фоновыми данными (Таблица 4.).

До космического полета и его моделей при вертикализации происходило увеличение значений ДАД на 2,3 мм рт. ст. до КП, на 13,4 мм рт. ст. до АНОГ и на 12,7 мм рт. ст. до СИ. После завершения воздействий регистрировалось снижение диастолического давления, наиболее выраженное после 21-суточной АНОГ (11,7 мм рт. ст.) и КП (7,0 мм рт. ст.). После завершения 3-суточной СИ наблюдалось увеличение ДАД в среднем на 6,0 мм рт. ст. по отношению с аналогичным данным до воздействия (Таблица 4).

При проведении ортостатической пробы происходило закономерное увеличение ЧСС. Так, до длительных КП наблюдалось увеличение частоты сердечных сокращений на 11,4 уд/мин, до проведения 21-суточной АНОГ – 22,1 уд/мин и до воздействия 3-суточной СИ – на 20,9 уд/мин. После завершения воздействия наиболее сильное увеличение частоты сердечных сокращений регистрировалось после 3-суточной СИ – на 42,6 уд/мин, по сравнению с аналогичными данными до начала иммерсии. После АНОГ ЧСС была выше на 36,7 уд/мин и на 20,2 – после длительных КП по сравнению с исходными данными (Таблица 4).

Значения УО при проведении ортопробы снижались на 5,0 мл до воздействия КП, на 30,8 мл до АНОГ и на 24,8 мл до СИ. После окончания воздействий регистрировалось снижение ударного объема, сильнее всего выраженное после 3-суточной СИ (30,9 мл) и менее после длительных КП (16,6 мл) и 21-суточной АНОГ (10,4 мл) (Таблица 4).

При проведении ортостатической пробы до КП и АНОГ значения сердечного выброса практически не изменялись, составляя 0,7 л/мин и -0,2 л/мин, соответственно. Однако у испытуемых в фоновом исследовании до 3-суточной СИ происходило увеличение СВ до 2,4 л/мин. После длительных КП происходило не происходило изменений сердечного выброса по отношению к дополетным значениям. После завершения 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ регистрировалось увеличение сердечного выброса на 1,5 л/мин на 4,9 л/мин, соответственно (Таблица 4).

Общее периферическое сопротивление сосудов при проведении ортостатической пробы снижалось на $0,2 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ до КП и увеличивалось на $0,1 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ до СИ и на $0,17 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ до АНОГ. Сразу же после воздействий после КП и АНОГ происходило снижение ОПСС: на $0,09 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ на $0,38 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$, соответственно. После 3-суточной СИ регистрировалось увеличение ОПСС и на $0,1 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ (Таблица 4).

Таблица 4. Гемодинамические параметры непосредственно после длительных КП, 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ. В таблице показаны изменения по отношению к данным при ортостатической пробе до воздействий.

	Длительные КП	21-суточная АНОГ	3-суточная СИ
САД, мм рт. ст.	-20,2 мм рт. ст.	-23,0 мм рт. ст.	-14,7 мм рт. ст.
ДАД, мм рт. ст.	-7,0 мм рт. ст.	-11,7 мм рт. ст.	+6,0 мм рт. ст.
ЧСС, уд/мин	+20,2 уд/мин	+36,7 уд/мин	+42,6 уд/мин
УО, мл	-16,6 мл	-10,4 мл	-30,9 мл
СВ л/мин	0 л/мин	+1,5 л/мин	+4,9 л/мин
ОПСС, дин×с×см ⁻⁵	-0,09 дин×с×см ⁻⁵	-0,38 дин×с×см ⁻⁵	+0,1 дин×с×см ⁻⁵

3.4.3 Изменение вегетативной регуляции в 21-суточной антиортостатической гипокинезии и 3-суточной «сухой» иммерсии

Симпатический индекс при ортостатической пробе повышался в среднем на 2,9 до АНОГ и 3,9 до СИ. После окончания 3-суточной «сухой» иммерсии происходило снижение симпатического индекса на 1,8 а после 21-суточной АНОГ – на 3,1 при наклоне ортостола на 80° (Таблица 5).

До начала воздействия 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ при проведении ортостатической пробы происходило снижение чувствительности барорефлекса по сравнению с положением лежа на 13,3 мс/мм рт. ст. и 12,2 мс/мм рт. ст., соответственно. После окончания 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ регистрировалось снижение чувствительности барорефлекса на 3,9 мс/мм рт. ст. и 4,3 мс/мм рт. ст., соответственно (Таблица 5).

Таблица 5. Параметры вегетативной регуляции после 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ. В таблице показаны изменения по отношению к данным при ортостатической пробе до воздействий.

	21-суточная АНОГ	3-суточная СИ
Симпатический индекс	-1,8	-3,1
Чувствительность барорефлекса, мс/мм рт. ст.	-3,9 мс/мм рт. ст.	-4,3 мс/мм рт. ст.

Таким образом, можно заключить, что во всех использованных протоколах изменения параметров сердечно-сосудистой системы шли в одном направлении. Наиболее выраженные изменения в работе деятельности сердца происходили после воздействия 21-суточной антиортостатической гипокинезии. Однако изменения, происходящие после 3-суточной СИ, имели также выраженный характер, несмотря на небольшую продолжительность воздействия. Изменения, происходящие после длительных космических полетов, имеют меньшую выраженность, чем после воздействия АНОГ и СИ. Восстановление ряда параметров было быстрым (АД и вегетативная регуляция) - в течение первых 24 часов после завершения воздействия микрогравитации. Остальные параметры (ЧСС, УО, СВ, ОПСС) спустя сутки периода восстановления были все еще отличны от исходных.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ ОПОРНЫХ ЗОН СТОП НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

4.1 Эффекты механической опорной стимуляции в условиях 3-суточной «сухой» иммерсии

4.1.1 Изменение времени ортостатической устойчивости

До начала 3-суточной «сухой» иммерсии время активной ортостатической пробы составляло 10 минут; все испытуемые успешно ее завершили. После 3-суточного воздействия СИ происходило снижение ортостатической устойчивости, как показано на рисунке 43, однако у группы с применением опорной стимуляции устойчивость была выше: ее время составило $9,0 \pm 1,9$ мин против $7,0 \pm 3,8$ мин в контрольной группе.

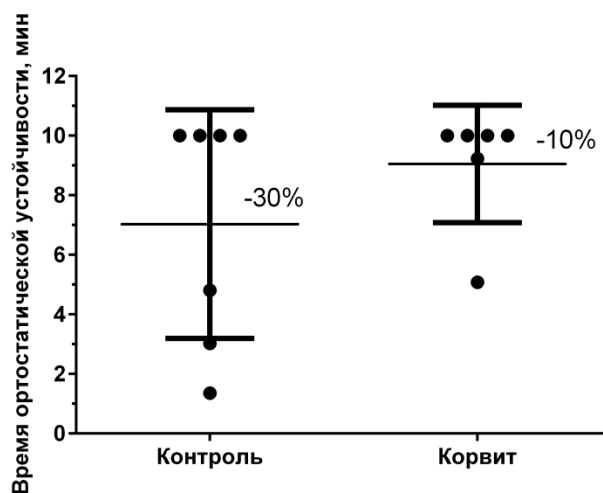


Рисунок 43. Время ортостатической устойчивости при проведении 10-минутной активной ортостатической пробы сразу же после завершения 3-суточной СИ. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение.

4.1.2 Изменение гемодинамических показателей

Систолическое артериальное давление до воздействия СИ в положении лежа составило $137,4 \pm 16,0$ мм рт. ст. в контрольной группе и $133,0 \pm 7,2$ мм рт. ст. – в группе «Корвит». При проведении активной ортопробы в обеих группах САД практически не изменялось ($-1,5 \pm 8,7$ мм рт. ст. в контрольной группе и $2,5 \pm 7,8$ мм рт. ст. – в группе со стимуляцией). Сразу же после завершения воздействия систолическое давление снижалось на $13,1 \pm 17,5$ мм рт. ст. в группе контроля и на $12,8 \pm 11,8$ мм рт. ст. – в группе «Корвит» (Рисунок 44А).

Диастолическое артериальное давление перед воздействием иммерсии в положении лежа составило $72,4 \pm 10,2$ мм рт. ст. в контрольной группе и $72,8 \pm 8,6$ мм рт. ст. – в группе «Корвит». Во время проведения активной ортопробы ДАД в положении стоя увеличивалось на $13,3 \pm 8,7$ мм рт. ст. и на $15,2 \pm 8,3$ мм рт. ст. в контрольной и экспериментальной группах, соответственно (Рисунок 44 Б). Сразу же после завершения воздействия диастолическое давление в контрольной группе было несколько выше ($78,4 \pm 14,1$ мм рт. ст.), чем в фоновом исследовании, однако при вертикализации его увеличение не отличалось от контрольных исследований, составив $13,0 \pm 8,9$ мм рт. ст. В группе «Корвит» ДАД составило $81,3 \pm 15,8$ мм рт. ст. в положении лежа, увеличиваясь при активной ортопробе на $7,4 \pm 12,6$ мм рт. ст.

Частота сердечных сокращений до воздействия «сухой» иммерсии в положении лежа составила $61,6 \pm 7,6$ уд/мин в контрольной группе и $66,8 \pm 6,7$ уд/мин – в группе «Корвит». При вертикализации в обеих группах происходило значительное увеличение частоты сердечных сокращений: на $28,1 \pm 7$ уд/мин в контрольной группе и на $29,0 \pm 9,7$ уд/мин – в группе опорной стимуляцией (Рисунок 44 В). Сразу же после завершения 3-суточной «сухой» иммерсии ЧСС даже в положении лежа была увеличена, составив $78,1 \pm 18,3$ уд/мин в контрольной группе и $70,8 \pm 6$ уд/мин – в группе со стимуляцией. При проведении активной ортопробы регистрировалась значительная тахикардия: ЧСС возрастала на $55,3 \pm 11,3$ уд/мин в группе «Контроль» и на $57,3 \pm 8$ уд/мин – в группе «Корвит».

Ударный объем сердца до воздействия СИ в положении лежа составил $95,4 \pm 14,2$ мл в контрольной группе и $88,0 \pm 13,6$ мл – в группе «Корвит», снижаясь во время проведения активной ортостатической пробы в среднем на $31,5$ мл в обеих группах (Рисунок 44 Г). Сразу же после воздействия СИ в положении лежа значения УО составили $82,9 \pm 21,0$ мл в контрольной группе и $77,7 \pm 15,1$ мл – в группе со стимуляцией. В вертикальном положении ударный объем сердца закономерно снижался – на $42,3 \pm 13$ мл в группе «Контроль» и на $38,0 \pm 13,4$ мл – в группе «Корвит».

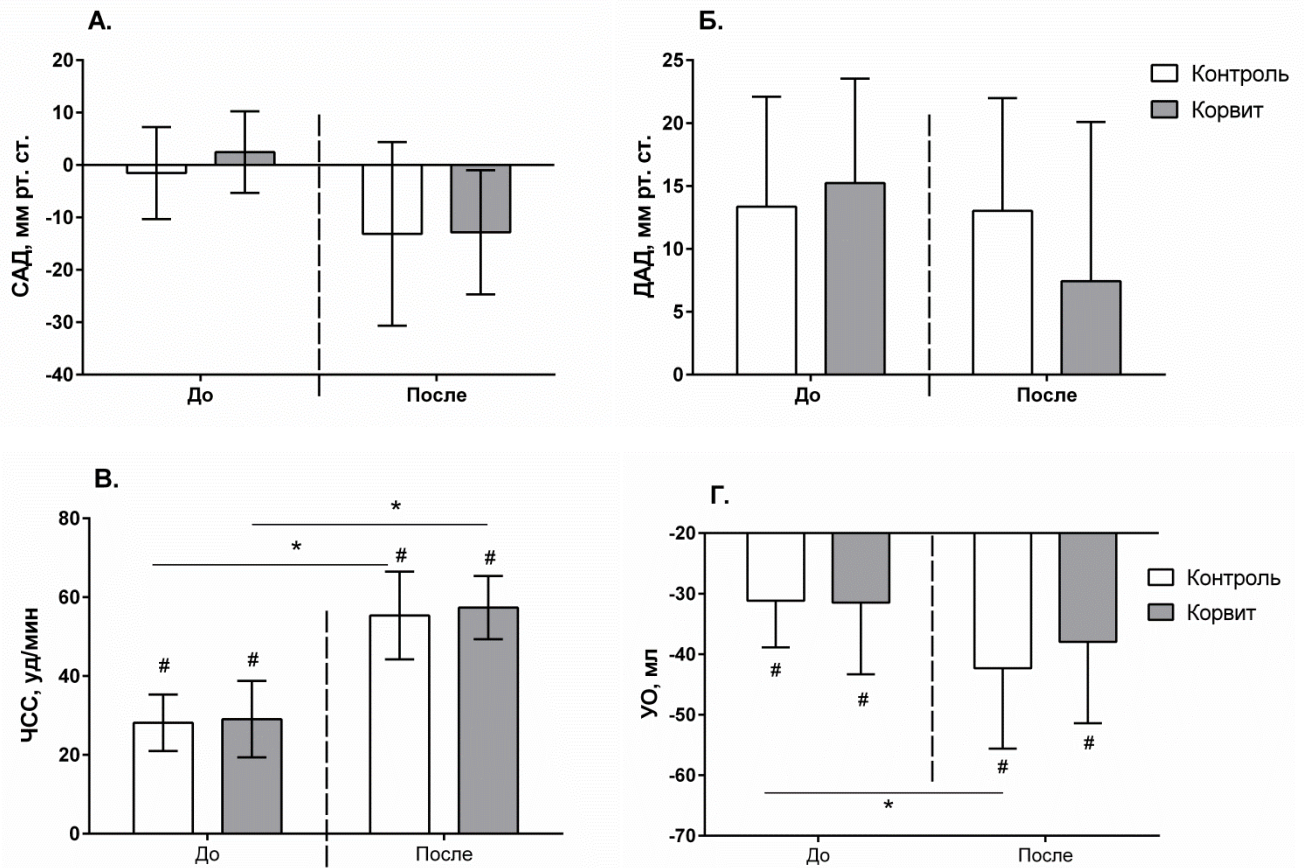


Рисунок 44. Гемодинамические параметры сердечно-сосудистой системы до и после 3-суточной СИ у испытуемых без применения профилактической опорной стимуляции (Контроль) и при ее использовании (Корвит). А. Систолическое артериальное давление; Б. Диастолическое артериальное давление; В. Частота сердечных сокращений; Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: разность измеряемого параметра между положениями стоя и лежа, а также его единицы измерения; по оси абсцисс: две обследуемые группы до и после воздействия СИ. Белые столбцы – контрольная группа, серые – группа «Корвит». Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. # – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа, * – $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.

До воздействия 3-суточной СИ сердечный выброс составлял 5,8 л/мин в контрольной и экспериментальной группах. При наклоне стола регистрировалось незначительное снижение СВ – на $0,2 \pm 0,9$ л/мин в группе контроля и на $0,5 \pm 1,0$ л/мин – в группе «Корвит» (Рисунок 45А). Сразу же после завершения воздействия сердечный выброс в контрольной группе был несколько повышен, составляя $6,2 \pm 0,9$ л/мин, и снижен

в опытной – до $5,4 \pm 0,9$ л/мин. При вертикализации происходило снижение СВ, более выраженное в контрольной группе (до $5,2 \pm 1,1$ л/мин).

Общее периферическое сопротивление сосудов в фоновом исследовании составляло в положении лежа $0,96 \pm 0,3$ дин \times с \times см $^{-5}$ и $0,94 \pm 0,2$ дин \times с \times см $^{-5}$ в контрольной и экспериментальной группах, соответственно. При вертикализации происходило увеличение ОПСС в обеих группах (Рисунок 45 Б). Сразу же после завершения иммерсии сосудистое сопротивление в контрольной группе оставалось на фоновом уровне, в то время как в группе с механической стимуляцией опорных зон стоп регистрировалось его повышение – до $1,3 \pm 0,4$ дин \times с \times см $^{-5}$. При принятии вертикальной стойки ОПСС в обеих группах возрастало на $0,25$ дин \times с \times см $^{-5}$.

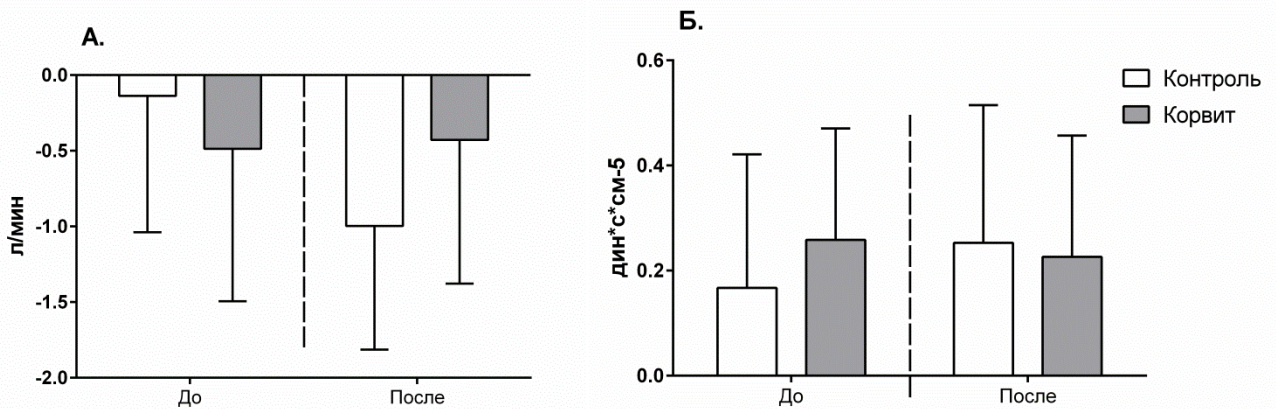


Рисунок 45. Гемодинамические параметры сердечно-сосудистой системы до и после 3-суточной СИ у испытуемых без применения профилактической опорной стимуляции (Контроль) и при ее использовании (Корвит). А. Сердечный выброс. Б. Общее периферическое сопротивление сосудов. По оси ординат: разность измеряемого параметра между положениями стоя и лежа, а также его единицы измерения; по оси абсцисс: две обследуемые группы до и после воздействия СИ. Белые столбцы – контрольная группа, серые – группа «Корвит». Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение.

4.1.3 Изменение вегетативной регуляции сердца

До воздействия трехсуточной СИ значения симпатического индекса составили $1,2 \pm 0,6$ в контрольной группе и $2,0 \pm 1,1$ – в группе с применением опорной стимуляции. При принятии вертикального положения испытуемым происходило адаптивное увеличение симпатического индекса на $4,6 \pm 2,3$ в контрольной группе и на $2,8 \pm 2,3$ – в группе «Корвит». Сразу же после завершения воздействия 3-суточной СИ симпатический

индекс в положении лежа был несколько ниже фоновых значений – $1,1 \pm 0,8$ в контрольной группе и $1,5 \pm 0,9$ – в группе с применением механической опорной стимуляцией, увеличиваясь при ортопробе на $3,8 \pm 1,4$ в группе «Контроль» и практически не изменяясь в группе «Корвит» (Рисунок 46 А).

Чувствительность барорефлекса до иммерсионного воздействия составила $26,1 \pm 6,9$ мс/мм рт. ст. в контрольной и $20,6 \pm 9,0$ мс/мм рт. ст. – в экспериментальной группе. При вертикальном положении тела барорефлекторная чувствительность значительно снижалась: на $19,5 \pm 7,1$ мс/мм рт. ст. и $10 \pm 4,8$ мс/мм рт. ст. в контрольной и опытной группах, соответственно. После воздействия 3-суточной СИ чувствительность барорефлекса была достоверно ниже фонового уровня – $14,1 \pm 4,6$ мс/мм рт. ст. в группе «Контроль» и $17,3 \pm 6,4$ мс/мм рт. ст. – в группе с применением механической стимуляции опорных зон стоп (Рисунок 46Б).

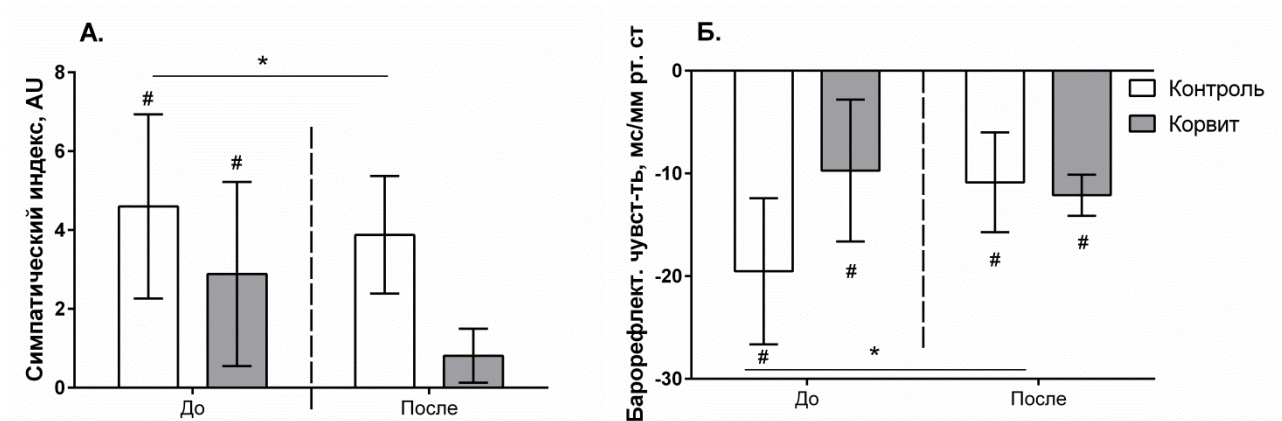


Рисунок 46. Показатели вегетативной регуляции сердца до и после 3-суточной СИ у испытуемых без применения профилактической опорной стимуляции (Контроль) и при ее использовании (Корвит). А. Симпатический индекс; Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: разность измеряемого параметра между положениями стоя и лежа, а также его единицы измерения; по оси абсцисс: две обследуемые группы до и после воздействия СИ. Белые столбцы – контрольная группа, серые – группа «Корвит». Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. # – $p < 0,05$ по сравнению с положением лежа, * – $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

4.2 Эффекты механической стимуляции опорных зон стоп при краткосрочном использовании без предварительной детренированности

4.2.1 Изменение времени ортостатической устойчивости

Пассивная ортостатическая проба во всех трех группах длилась 45 минут. Время ортостатической устойчивости, за которое принималось время переносимости пробы, составляло при опорной стимуляции – $42,6 \pm 4,7$ мин, при хаотической стимуляции – $44,1 \pm 2,2$ мин, и при локомоторной – $39,6 \pm 6,4$ мин без стимуляции и достоверно не отличалось между группами. Ортостатическую пробу без воздействия опорной стимуляции успешно завершили 6 испытуемых, при хаотической стимуляции – 8 и при локомоторной – 9 (Рисунок 47).

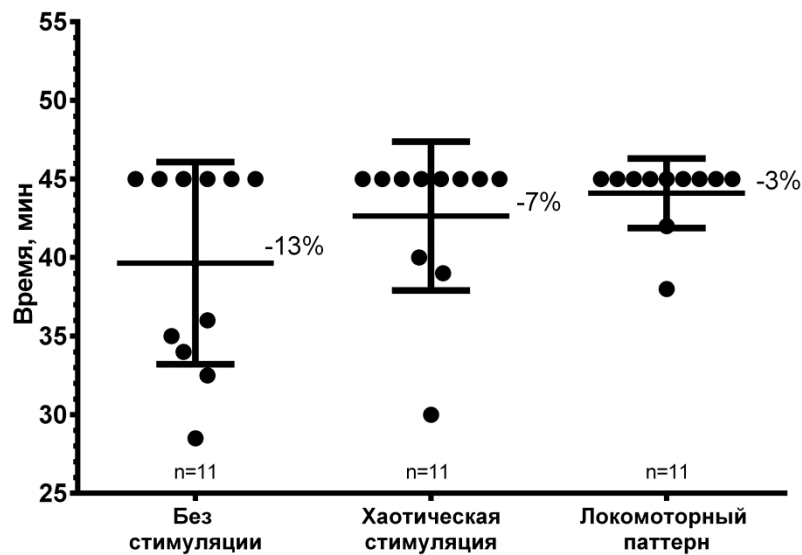


Рисунок 47. Время ортостатической устойчивости при проведении 45-минутной 70° ортостатической пробы. Данные представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение.

4.2.2 Изменение гемодинамических показателей

Систолическое артериальное давление исходно составляло $114,3 \pm 16,9$ мм рт. ст. в группе без стимуляции, $114,0 \pm 15,4$ мм рт. ст. – в группе с хаотической стимуляцией и $119,0 \pm 11,8$ мм рт. ст. – при локомоторном режиме стимуляции. Во время ортостатической пробы в группе без стимуляции систолическое давление практически не изменялось, в то время как в двух других группах происходило его увеличение на $6,9 \pm 11,9$ мм рт. ст. при хаотической стимуляции и на $10,2 \pm 16,0$ мм рт. ст. – при локомоторной (Рисунок 48 А).

Исходные значения диастолического артериального давления в положении лежа были сопоставимы во всех трех группах и составляли 61-63 мм. рт. ст. Во время ортостатической пробы происходило увеличение диастолического артериального давления: в группе без стимуляции – на $12,0 \pm 11,8$ мм рт. ст.; при хаотических опорных стимулах – на $16,1 \pm 17,7$ мм рт. ст., и на $20,7 \pm 13,3$ мм рт. ст. при локомоторном режиме стимуляции (Рисунок 48 Б).

Частота сердечных сокращений покоя составляла $60,1 \pm 9,4$ уд/мин в контрольной группе $65,6 \pm 9,4$ уд/мин – в группе с хаотической стимуляцией и $61,5 \pm 6,8$ уд/мин – в локомоторной. Во время проведения орторобы происходило закономерное увеличение частоты сердечных сокращений, выраженное сильнее в группе без стимуляции (увеличение на $32,7 \pm 22,9$ уд/мин). При хаотическом и локомоторном паттернах стимуляции ЧСС увеличивалась не так выражено – на $23,0 \pm 15,8$ уд/мин и на $28,0 \pm 16,2$ уд/мин, соответственно (Рисунок 48 В).

В состоянии покоя до начала ортопробы значения ударного объема сердца составили $92,1 \pm 18,1$ мл в контроле и $96,7 \pm 22,8$ мл в двух других группах. Во время проведения 70° ортостатической пробы происходило снижение ударного объема на $30,7 \pm 19,0$ мл у испытуемых без механической опорной стимуляции, на $19,8 \pm 16$ мл – при применении хаотического раздражения и на $25,7 \pm 9,3$ мл – при раздражении стоп в локомоторном режиме (Рисунок 48 Г). Достоверных различий между группами зарегистрировано не было.

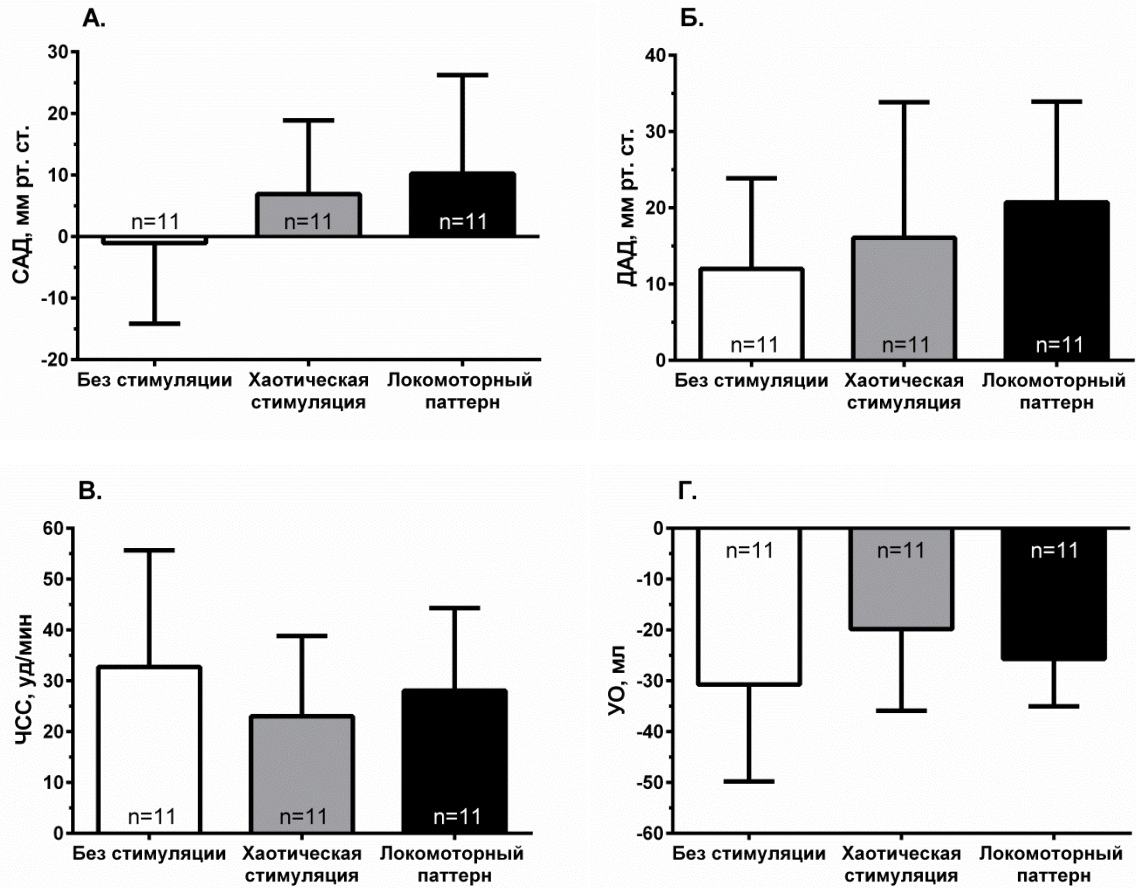


Рисунок 48. Изменение гемодинамических показателей во время 70° ортостатической пробы по отношению к положению лежа на спине на фоне опорной стимуляции. А. Систолическое артериальное давление; Б. Диастолическое артериальное давление; В. Частота сердечных сокращений; Г. Ударный объем сердца. По оси ординат: разность измеряемого параметра между положениями 70° и лежа, а также его единицы измерения; по оси абсцисс – три обследуемые группы: белые столбцы – контрольная группа, серые – хаотическая опорная стимуляция, черные – локомоторная опорная стимуляция. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

4.3.3 Изменение вегетативной регуляции сердца

Симпатический индекс до начала пробы составил $2,0 \pm 1,7$ в контроле, $2,4 \pm 1,5$ – при хаотической стимуляции и $2,6 \pm 1,9$ – в группе с локомоторной стимуляцией. При проведении ортопробы происходило увеличение симпатической активности: в группе без применения опорной стимуляции отмечалось увеличение симпатического индекса на $2,7 \pm 3,3$, у группы с применением хаотического раздражения кожи стоп – на $2,2 \pm 2,3$ и – на $2,0 \pm 3,3$ у группы со стимуляцией в локомоторном режиме (Рисунок 49А).

Чувствительность барорефлекса в покое составляла $32,4 \pm 17,6$ мс/мм рт. ст., $24,9 \pm 8,9$ мс/мм рт. ст. и $31,4 \pm 16$ мс/мм рт. ст. в контрольной группе, группе с хаотической и локомоторной стимуляцией, соответственно. При проведении ортостатической пробы чувствительность барорефлекса снижалась на $55,8 \pm 12,7$ мс/мм рт. ст. в группе без применения стимуляции, на $42,7 \pm 20,0$ мс/мм рт. ст. – в группе с хаотическим профилем стимуляции и на $53,8 \pm 15,7$ мс/мм рт. ст. – в группе с раздражением кожи стоп в локомоторном режиме (Рисунок 49Б).

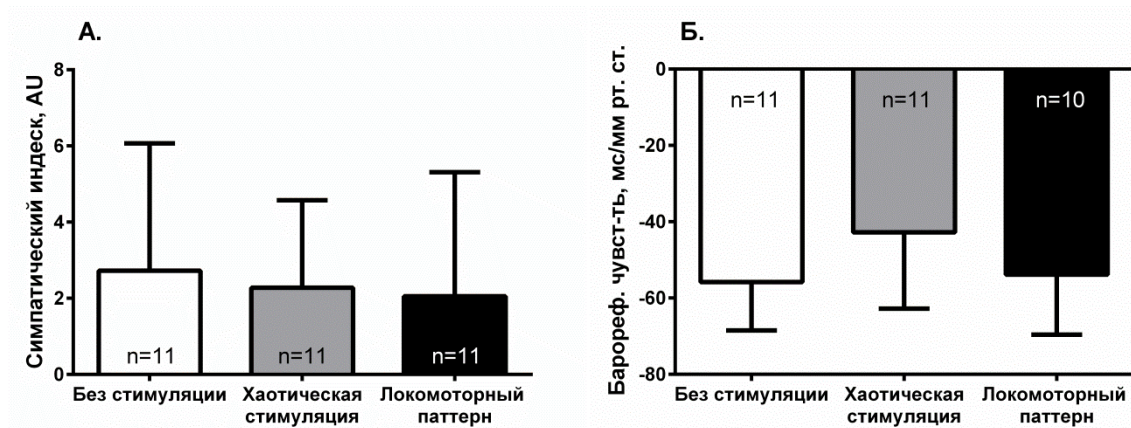


Рисунок 49. Изменение вегетативной регуляции сердца во время 70° ортостатической пробы по отношению к положению лежа на спине на фоне опорной стимуляции.

А. Симпатический индекс; Б. Барорефлекторная чувствительность. По оси ординат: разность измеряемого параметра между положениями 70° и лежа, а также его единицы измерения; по оси абсцисс – три обследуемые группы: белые столбцы – контрольная группа, серые – хаотическая опорная стимуляция, черные – локомоторная опорная стимуляция. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение.

ГЛАВА 5. ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ МИКРОГРАВИТАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПОСТУРАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ

Совершенство постуральной устойчивости определяется слаженной работой костно-мышечной системы и сенсорного аппарата, и выпадение какой-либо афферентной составляющей приводит к нарушению позной устойчивости. В данной главе мы рассматриваем состояние постуральной устойчивости космонавтов после полугодовых КП и испытуемых после воздействия 5-суточной «сухой» иммерсии. Сравнение степени нарушений после этих двух воздействий не являлось целью этой работы, так как влияние длительного полета вызывает глубочайшие расстройства позной регуляции, которые невозможно воспроизвести в модельных экспериментах. Однако в условиях 5-суточной «сухой» иммерсии была проведена серия тестов с выключением зрительного и опорного сенсорных входов, вместе и попеременно, которая позволяет оценить их роль в вертикальной стойке.

5.1 Изменение показателей позной устойчивости после космического полета

Визуальный анализ показал, что после воздействия микрогравитации у космонавтов отмечались выраженный тремор ног, неустойчивость вертикальной стойки, шаткость походки и неуверенность совершаемых движений. Во время вертикальной стойки поза обследуемых имела выраженные «флексорные» черты: с головой и туловищем, наклоненным вперед, и широко расставленными и слегка согнутыми в коленях ногами. В перерывах между выполнением исследований, обследуемые предпочитали сидеть. К седьмым суткам после завершения КП визуальные проявления нарушения позы исчезали.

До полета средние значения амплитуды колебаний ЦД в фронтальной и сагиттальной плоскостях при выполнении задачи поддержания вертикальной стойки в течение 3,5 минут с открытыми глазами составляли $7,3 \pm 2$ мм и $50,5 \pm 10,2$ мм, соответственно (Рисунок 50 А, Б). После завершения длительного КП у космонавтов наблюдалось многократное увеличение амплитуды колебаний ЦД, как во фронтальной, так и сагиттальной плоскостях. Увеличение амплитуды колебаний ЦД в первые часы после завершения полета составляло от 200 до 800% для фронтальной плоскости и от 37 до 1080% – для сагиттальной. На четвертые сутки после завершения КП амплитуда колебаний составляла от 166 до 975% во фронтальной плоскости и от 66 до 875% – в

сагиттальной. На седьмые и двенадцатые сутки периода восстановления у части космонавтов исследуемые показатели возвращались к предполетным значениям, однако у части оставались по-прежнему высокими.

Средняя скорость перемещения ЦД до начала воздействия КП составила $0,46 \pm 0,22$ мм/с (Рисунок 50 В). Сразу же после завершения космического полета средняя скорость перемещения ЦД у космонавтов резко увеличивалась и составляла от 175 до 1350% от фоновых значений. На 4-е и 7-е послеполетные сутки скорость перемещения ЦД снижалась, составляя от 150 до 787% и от 101 до 697%, соответственно. На 12-е сутки периода восстановления средняя скорость перемещения ЦД все еще была увеличенной (от 124 до 158% от фоновых значений).

Площадь эллипса, как показано на Рисунке 50 Г, в фоновом исследовании составляла $58,8 \pm 24,2$ мм², увеличиваясь в первые часы после завершения космического полета – от 175 до 1350% от фоновых значений. В последующих сессиях наблюдалось постепенное снижение значений площади эллипса, которые практически достигали фонового уровня к 12-м суткам после завершения полета – от 65 до 158% от фоновых значений.

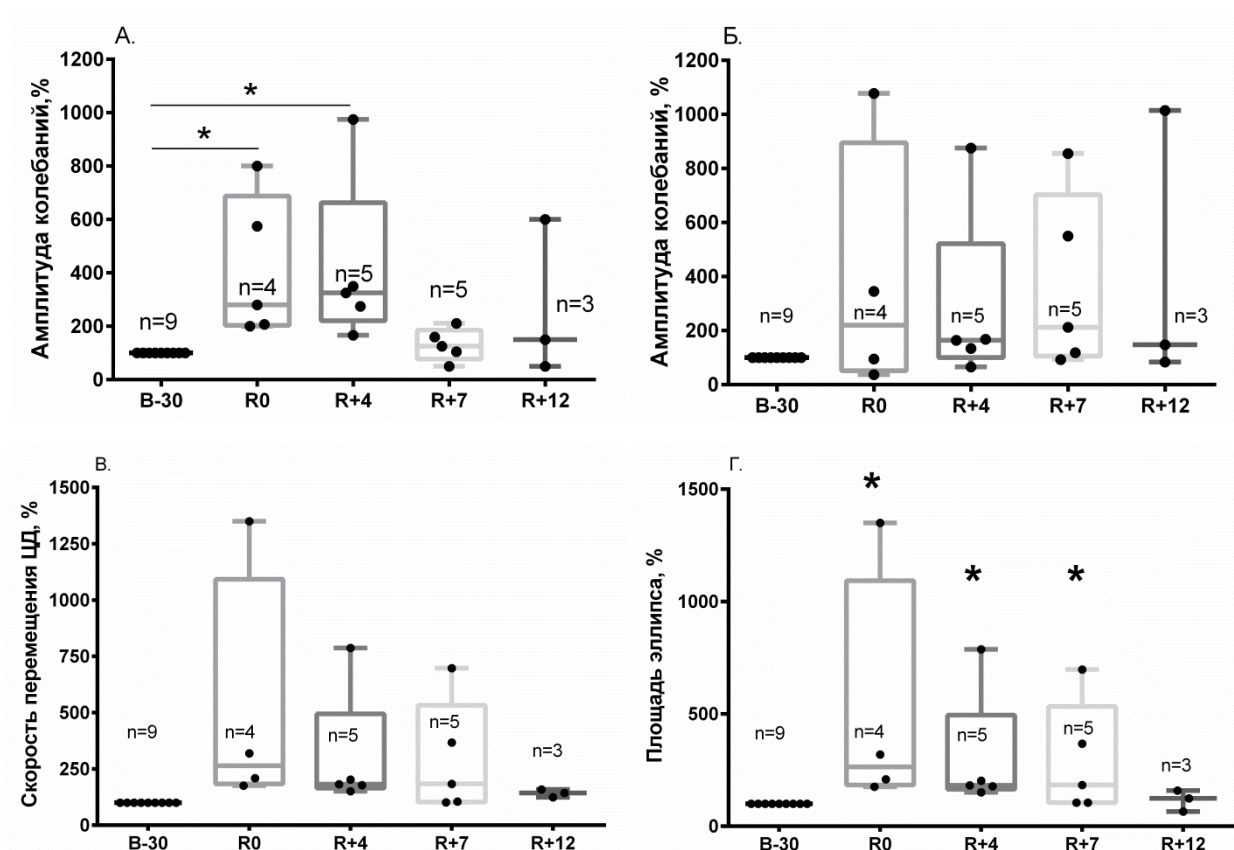


Рисунок 50. Изменение показателей позной устойчивости после длительного космического полета при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами.

А. Амплитуда колебаний ЦД во фронтальной плоскости. Б. Амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости. В. Средняя скорость перемещения ЦД. Г. Площадь эллипса.

*По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: В-30 – 30-е сутки перед космическим полетом; R0 – день приземления; R+4, R+7, R+12 – 4-е, 7-е и 12-е сутки периода восстановления, соответственно. Данные представлены в процентном значении в виде медианы, минимума и максимума с 25% и 75 % процентилями; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями.*

Таким образом, после длительного космического полета происходило значительное ухудшение показателей позной устойчивости. Обнаруживаемые глубокие нарушения были выявлены сразу же после полета. На 4-12-е сутки после завершения КП происходило некоторое восстановление позной устойчивости, но полного возвращения к предполетному уровню не наблюдалось.

5.2 Изменение показателей позной устойчивости и показателей мышечного тонуса после пятисуточной «сухой» иммерсии

5.2.1 Показатели позной устойчивости

Качество вертикальной устойчивости определяется согласованной работой сенсорного аппарата, включающего в себя минимум четыре афферентных входа: зрение, проприоцепцию, вестибулярную и опорную чувствительность, активность которых страдает в условиях микрогравитации и ее моделей. С целью анализа участия каждого из этих входов в развитие вышеуказанных нарушений, в работе были проведены исследования параметров постуральной устойчивости при выключении того или иного входа. Были проведены постуральные тесты при всех четырех доступных сенсорных компонентах или выключении одного/двух входов. Для этого сопоставлялись параметры стойки при открытых и закрытых глазах, а также при стойке на твердой и мягкой опорах, последняя воспроизводилась при помощи поролоновой подушки высотой двадцать сантиметров.

Стойка на твердой поверхности с открытыми глазами в группе испытуемых характеризовалась наибольшей стабильностью. Так, до воздействия СИ значения амплитуды колебаний ЦД в этих условиях составили $1,7 \pm 0,7$ мм во фронтальной плоскости, $3,4 \pm 0,9$ мм в сагиттальной плоскости, средней скорости перемещения ЦД – $7,3 \pm 1,6$ мм/сек и площади эллипса – $90,0 \pm 41,4$ мм².

Как показано на Рисунке 51 А-Г сразу же после завершения воздействия 5-суточной СИ регистрировалось увеличение амплитуды колебаний ЦД, которое составляло от 102 до 230% во фронтальной и от 102 до 212% в сагиттальной плоскостях, а также и увеличение скорости перемещения ЦД, составившее от 103 до 185% от исходного уровня. Значения площади эллипса демонстрировали большую вариабельность и составляли от 83 до 387% от фоновых значений. На вторые сутки после завершения иммерсии регистрировалась большая вариативность параметров в группе испытуемых. Амплитуда колебаний ЦД, скорость его перемещения, а также площадь эллипса у некоторых испытуемых возвращались к исходным значениям, а в некоторых случаях были даже ниже; у другой части испытуемых анализируемые параметры все еще превышали фоновые значения.

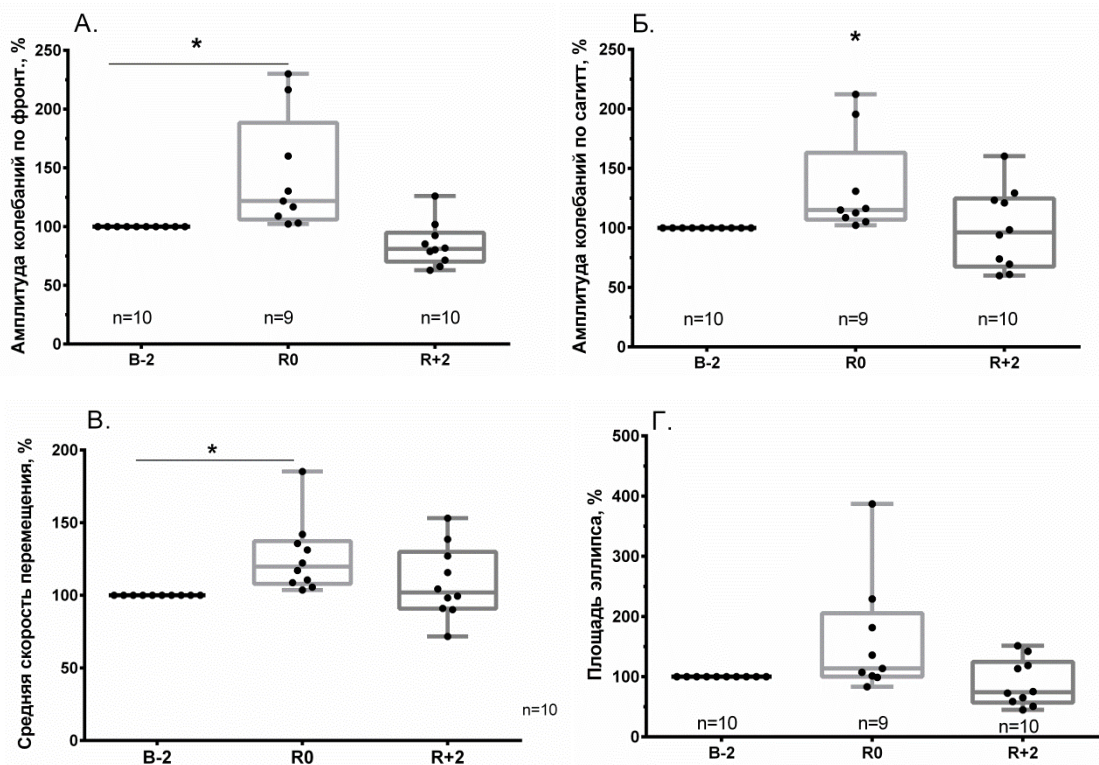


Рисунок 51. Изменение показателей позной устойчивости после завершения 5-суточной СИ при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами. А. Амплитуда колебаний ЦД во фронтальной плоскости. Б. Амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости. В. Средняя скорость перемещения ЦД. Г. Площадь эллипса. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: B-2 – 2-е сутки перед воздействием; R0 – завершения СИ; R+2 – 2-е сутки периода восстановления. Данные представлены в процентном значении в виде медианы, минимума и максимума с 25% и 75 % центилями; * – $p < 0,05$ по сравнению с фоновыми значениями; # – $p < 0,05$ по сравнению со значениями стойки на твердой поверхности с открытыми глазами до иммерсионного воздействия.

При выключении зрительной обратной связи у большинства испытуемых происходило снижение вертикальной устойчивости. Однако у некоторых из них при закрывании глаз происходила стабилизация вертикальной стойки. До начала СИ значения амплитуды колебаний ЦД составляли от 84 до 382%, а таковых при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами во фронтальной и от 25 до 208% – в сагиттальной плоскостях (Рисунок 52А,Б). Средняя скорость перемещения составляла от 94 до 170% от скорости при стойке с открытыми глазами (Рисунок 52В). Значения площади эллипса находились в диапазоне от 59 до 237% (Рисунок 52Г).

Сразу же после завершения СИ регистрировалось увеличение амплитуды колебаний ЦД (во фронтальной плоскости она составила от 117 до 504% от таковой при стойке с открытыми глазами до СИ и в сагиттальной – от 106 до 300%), средней скорости перемещения ЦД, составляющей от 102 до 180% и площади эллипса, составляющей от 107 до 225%. На вторые сутки периода восстановления анализируемые параметры не отличались от исходных.

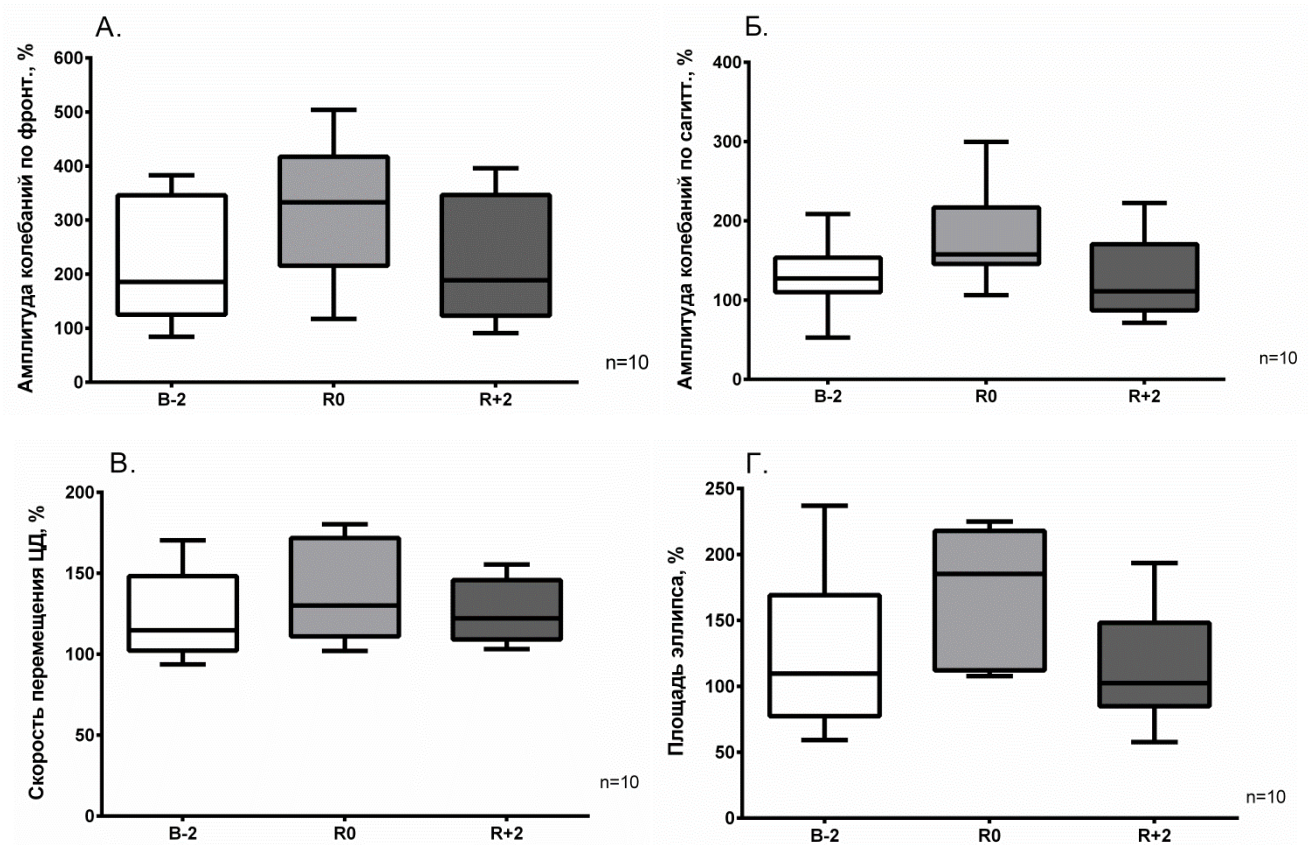


Рисунок 52. Изменение показателей поздней устойчивости после 5-суточной СИ при стойке на твердой поверхности с закрытыми глазами. А. Амплитуда колебаний ЦД во фронтальной плоскости. Б. Амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости. В. Средняя скорость перемещения ЦД. Г. Площадь эллипса. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: B-2 – 2-е сутки перед воздействием; R0 – завершения СИ; R+2 – 2-е сутки периода восстановления. Данные представлены в процентном значении к фоновому исследованию при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами в виде медианы, минимума и максимума с 25% и 75% процентиллями.

При уменьшении интенсивности опорной афферентации происходило значительное увеличение исследуемых параметров, особенно выраженное после

завершения воздействия СИ (Рисунок 53 А-Г). Так, амплитуда колебаний ЦД во фронтальной и сагиттальной плоскости составляла в этом случае от 130 до 636% и от 126 до 328% от таковых, зарегистрированных при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами, соответственно. Особенно глубокие изменения, сопоставимые с послеполетными, были выявлены в скорости перемещения ЦД и площади эллипса, значения которых составили от 346 до 1266% и от 539 до 4787%, соответственно.

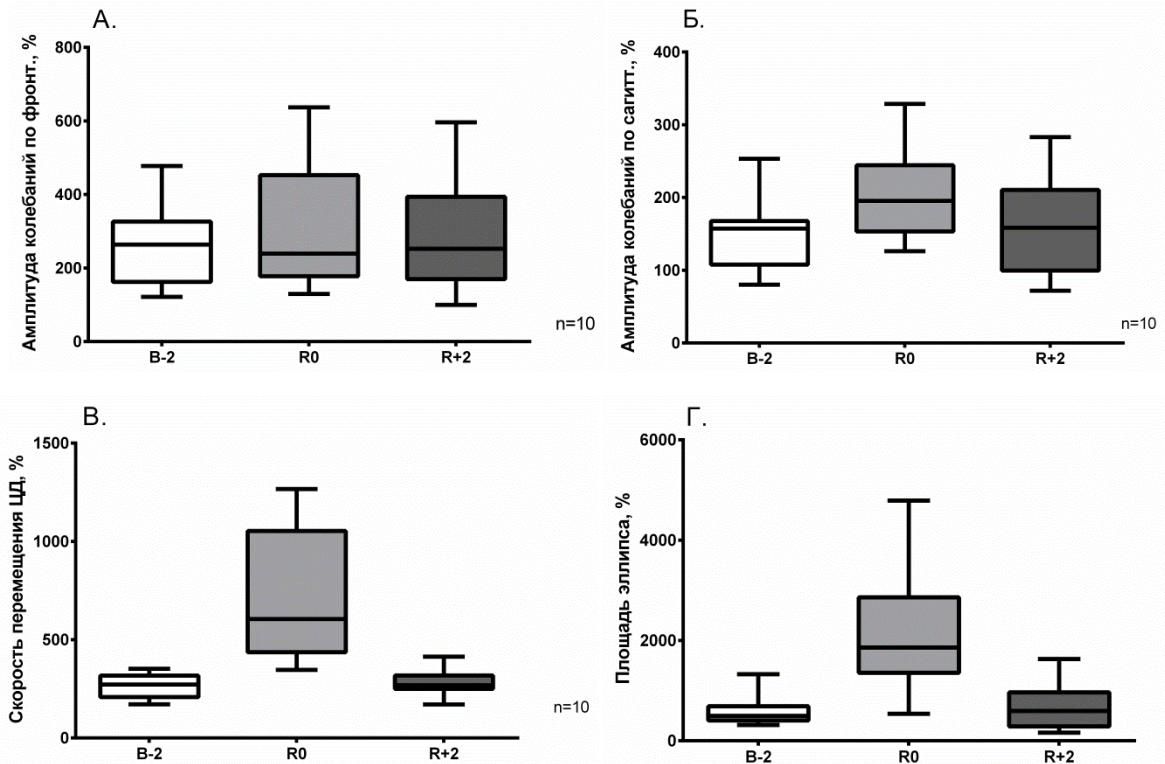


Рисунок 53. Изменение показателей поздней устойчивости после 5-суточной СИ при стойке на мягкой поверхности с открытыми глазами. А. Амплитуда колебаний ЦД во фронтальной плоскости. Б. Амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости. В. Средняя скорость перемещения ЦД. Г. Площадь эллипса. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: B-2 – 2-е сутки перед воздействием; R0 – завершения СИ; R+2 – 2-е сутки периода восстановления. Данные представлены в процентном значении к фоновому исследованию при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами в виде медианы, минимума и максимума с 25% и 75% перцентилями.

Стойка на мягкой опоре с закрытыми глазами приводила к наиболее серьезным нарушениям постуральной устойчивости (Рисунок 54 А-Г). Во время исследования было

зарегистрировано несколько случаев потери равновесия. Во всех сессиях эксперимента наблюдалась экстремально высокая вариабельность параметров, на фоне которой влияния «сухой» иммерсии практически не выделялись (Рисунок 54 А-Г). Так, после завершения иммерсионного воздействия амплитуда колебаний ЦД, нормированная к таковой, регистрируемой в фоновых исследованиях, при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами, составляла от 210 до 1018% во фронтальной плоскости и от 244 до 500% – в сагиттальной. Значения нормированной аналогичным образом средней скорости перемещения ЦД варьировали от 406 до 1230%. Нормированные значения площади эллипса находились в диапазоне от 1240 до 4020%.

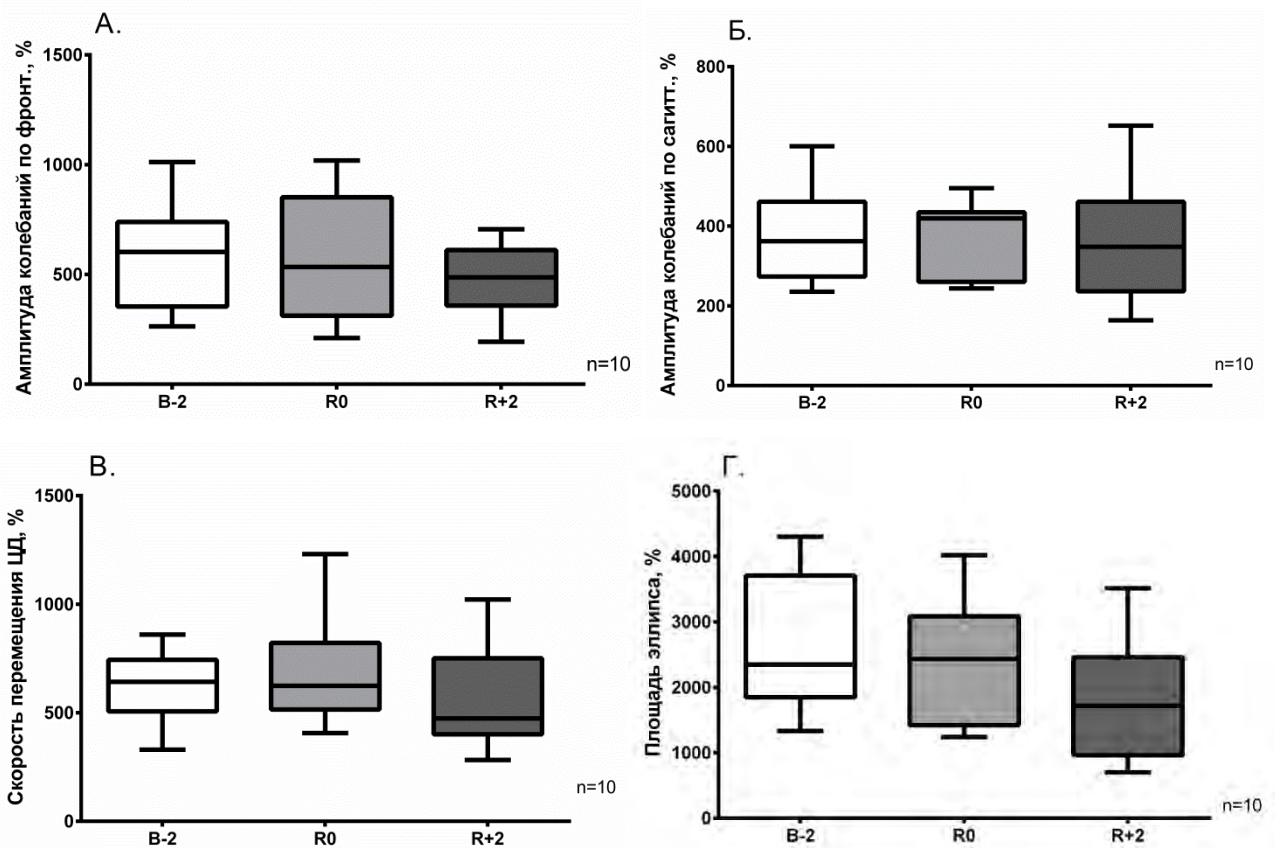


Рисунок 54. Изменение показателей поздней устойчивости после 5-суточной СИ при стойке на мягкой поверхности с закрытыми глазами. А. Амплитуда колебаний ЦД во фронтальной плоскости. Б. Амплитуда колебаний ЦД в сагиттальной плоскости. В. Средняя скорость перемещения ЦД. Г. Площадь эллипса. По оси ординат: измеряемый параметр и его единицы измерения; по оси абсцисс: B-2 – 2-е сутки перед воздействием; R0 – завершения СИ; R+2 – 2-е сутки периода восстановления. Данные представлены в процентном значении к фоновому исследованию при стойке на твердой поверхности с открытыми глазами в виде медианы, минимума и максимума с 25% и 75% перцентилями.

5.2.2 Изменение показателей мышечного тонуса

Важную роль в нарушениях вертикальной устойчивости после пребывания в невесомости может играть также изменение мышечного тонуса, а именно – снижение тонуса мышц-экстензоров, закономерно обусловливаемое микрогравитацией. Снижение жесткости костно-мышечной системы, увеличение числа степеней свободы, а также изменения в работе мышечного насоса, обеспечивающего в норме перемещение венозной крови в направлении к сердцу, могут оказывать важное влияние на сложные процессы позного регулирования.

До воздействия 3-суточной СИ мышечный тонус четырехглавой мышцы бедра составлял $17,4 \pm 2,2$ Гц, достоверно снижаясь на 9,7% в первые сутки воздействия и на 7,1% в третьи сутки СИ. Спустя 5-6 часов после прекращения воздействия мышечный тонус оставался достоверно сниженным по сравнению с исходным уровнем. Спустя сутки периода восстановления тонус *m. rectus femoris* возвращался к исходным значениям (Рисунок 55).

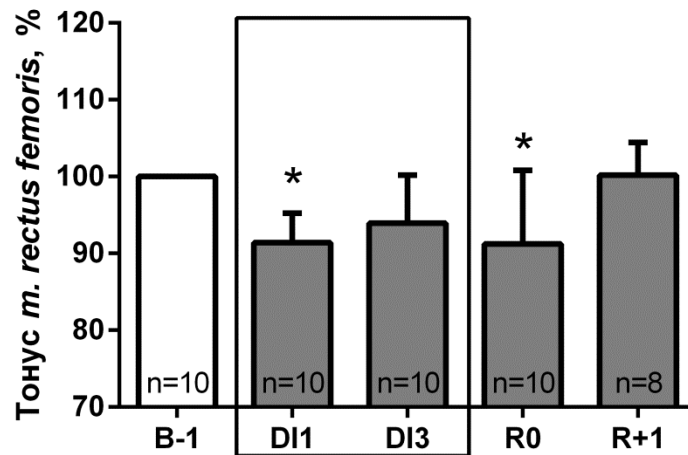


Рисунок 55. Изменение мышечного тонуса четырехглавой мышцы бедра (*m. rectus femoris*); B-1 – фоновое обследование за сутки до погружения; D11, D13 – обследование на 1-е и 3-и сутки воздействия СИ; R0 – обследование спустя 5-6 часов после окончания воздействия; R+1- обследование спустя сутки после завершения СИ; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

До воздействия СИ мышечный тонус камбаловидной мышцы голени составлял $17,9 \pm 2,5$ Гц. В первые сутки воздействия мышечный тонус снижался на 4,5%. Максимальное снижение на 11,3% происходило на 3-и сутки СИ, сохранялось в течение нескольких

часов и после прекращения воздействия. К концу первых суток периода восстановления мышечный тонус камбаловидной мышцы возвращался к исходному уровню (Рисунок 56).

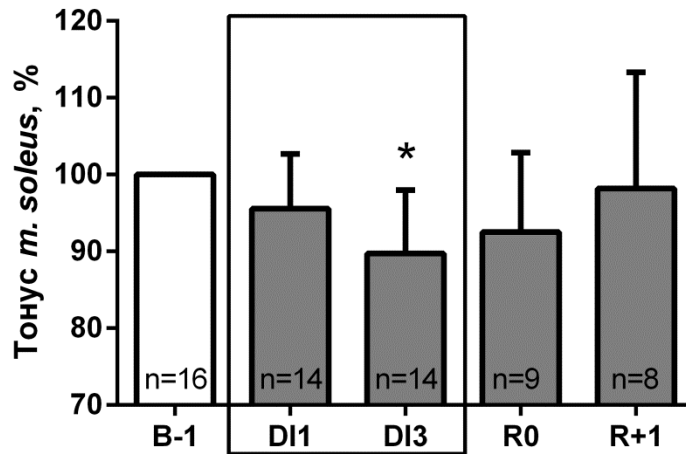
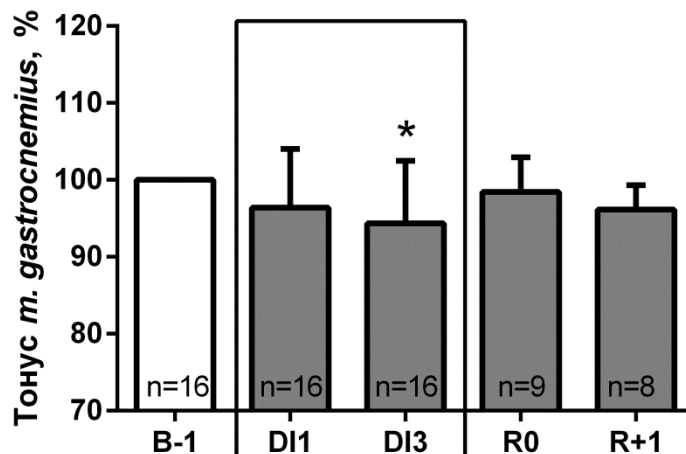


Рисунок 56. Изменение мышечного тонуса камбаловидной мышцы голени (*m. soleus*); B-1 – фоновое обследование за сутки до погружения; D11, D13 – обследование на 1-е и 3-и сутки воздействия СИ; R0 – обследование спустя 5-6 часов после окончания воздействия; R+1- обследование спустя сутки после завершения СИ; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.

Тонус икроножной мышцы голени до воздействия составлял $16,8 \pm 2,5$ Гц. В первые сутки воздействия СИ отмечалась тенденция к снижению мышечного тонуса икроножной мышцы. На третьи сутки СИ наблюдалось его достоверное снижение на 5,7%. Спустя несколько часов после завершения эксперимента мышечный тонус *m. gastrocnemius* возвращался к исходным значениям (Рисунок 57).



*Рисунок 57. Изменение мышечного тонуса икроножной мышцы голени (т. gastrocnemius); B-1 – фоновое обследование за сутки до погружения; D11, D13 – обследование на 1-е и 3-е сутки воздействия СИ; R0 – обследование спустя 5-6 часов после окончания воздействия; R+1- обследование спустя сутки после завершения СИ; * $p < 0,05$ по сравнению с фоновым обследованием.*

Таким образом, после воздействия 5-суточной СИ происходило выраженное снижение позной устойчивости. В то же время характер наблюдаемых изменений параметров позной устойчивости был индивидуальным, что обуславливало высокую вариативность данных. Наиболее близкие по глубине к данным послеполетным изменения постуральной устойчивости наблюдались после завершения воздействия СИ при стойке на мягкой опоре с открытыми и закрытыми глазами. Также, во время иммерсии происходило снижение тонуса исследуемых мышц бедра и голени, которое зачастую сохранялось.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования позволили описать и сопоставить особенности двух феноменов, наблюдаемых после длительных КП и составляющих закономерные следствия устранения гравитационной нагрузки – ортостатической и постуральной недостаточности, как после завершения действия реальной невесомости, так и наземных моделей АНОГ и СИ, воспроизводящих снижение физической и аксиальной нагрузок и глубокую гипокинезию. Такие действующие факторы обеих моделей, как сниженная механическая нагрузка и объем движений, полностью аналогичны. В то же время указанные модели различаются по степени воспроизведения такого фактора, как опорная разгрузка: в АНОГ опорные нагрузки перераспределены со стоп на поверхности спины, ягодиц и задние поверхности ног и полностью устраняются в условиях «сухой» иммерсии. Исследования, проведенные нами в условиях обеих моделей, позволили продемонстрировать роль опорной афферентации в развитии гипогравитационных нарушений ортостатической и постуральной устойчивости.

Хорошо известно, что переход и длительное нахождение в невесомости сопровождается процессами острой и хронической адаптации живых организмов к новым условиям. Оба вышеуказанных феномена являются выражением этой адаптации, которая обуславливает торможение механизмов, обеспечивающих вертикальную устойчивость на Земле. В невесомости распределение жидких сред, характерное для земных условий, в которых благодаря наличию гравитации жидкость пассивно перемещается к нижним конечностям и активными механизмами возвращается к верхней части тела, изменяется. В невесомости активные механизмы являются избыточными, поэтому в первые дни КП у космонавтов отчетливо проявляется прилив жидких сред в верхнюю часть тела, что вызывает отечность лица, головные боли и ухудшение самочувствия. Развивающаяся в этих условиях адаптация подавляет активность данных механизмов, и это подавление тем глубже, чем дольше длится воздействие.

Проводимая в первый час после завершения КП 3,5-минутная активная ортостатическая проба переносилась космонавтами с трудом и только в условиях ношения противоперегрузочного костюма «Кентавр», способствующего улучшению ортостатической устойчивости, препятствуя депонированию крови в сосудах ног. По этой причине увеличение времени ортостатической пробы не представлялось возможным, так как длительная вертикальная стойка после КП могла спровоцировать

потерю сознания, что поставило бы под угрозу дальнейшее выполнение батареи тестов. Однако даже такая короткая активная ортостатическая проба приводила к ухудшению состояния космонавтов – несмотря на то, что 7 космонавтов ее выполнили (один космонавт из восьми не стал ее выполнять по причине плохого самочувствия), трое из них отказались от проведения каких-либо дальнейших исследований по объективным показаниям. Можно предположить, что в случае увеличения длительности ортостатической пробы по крайней мере половина космонавтов не смогла бы ее завершить.

Полученные нами результаты подтверждаются литературными данными. Так, в исследованиях Buskey et al. после кратковременных космических полетов на шаттлах (4-14 суток) без применения физических упражнений у 10-30% астронавтов были отмечены нарушения ортостатической устойчивости [Buskey et al., 1996]. В исследованиях Blaber показано, что после завершения короткого КП (от 8 до 16 суток) 8 из 19 астронавтов (42%) не смогли завершить 10-минутную активную ортостатическую пробу [Blaber, 2011]. Martin & Meck [2004] показали, что после коротких космических полетов с применением бортовых профилактических средств ортостатическая неустойчивость наблюдалась примерно у 20% астронавтов. Авторы также отмечали, что степень ортостатических нарушений была сугубо индивидуальной и не зависела от предыдущего опыта космических полетов.

Гемодинамические показатели, обеспечивающие ортостатическую устойчивость при вертикальной стойке, в нашем исследовании, также выражено изменялись. Сразу же после завершения длительных космических полетов регистрировалось снижение САД (на 17%), ДАД (на 10%), УО (на 22%), ОПСС (на 20%) и увеличение ЧСС (на 26%), что соотносится с данными литературы [Фомина Г.А., 2008 а, б; Norsk P., 2014].

Ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы и снижение ее резервных возможностей (детренированность), механизмы развития которых представлены на Рисунке 58, являются характерной особенностью длительного пребывания в условиях ограничения двигательной активности и изменения гравитационного вектора.

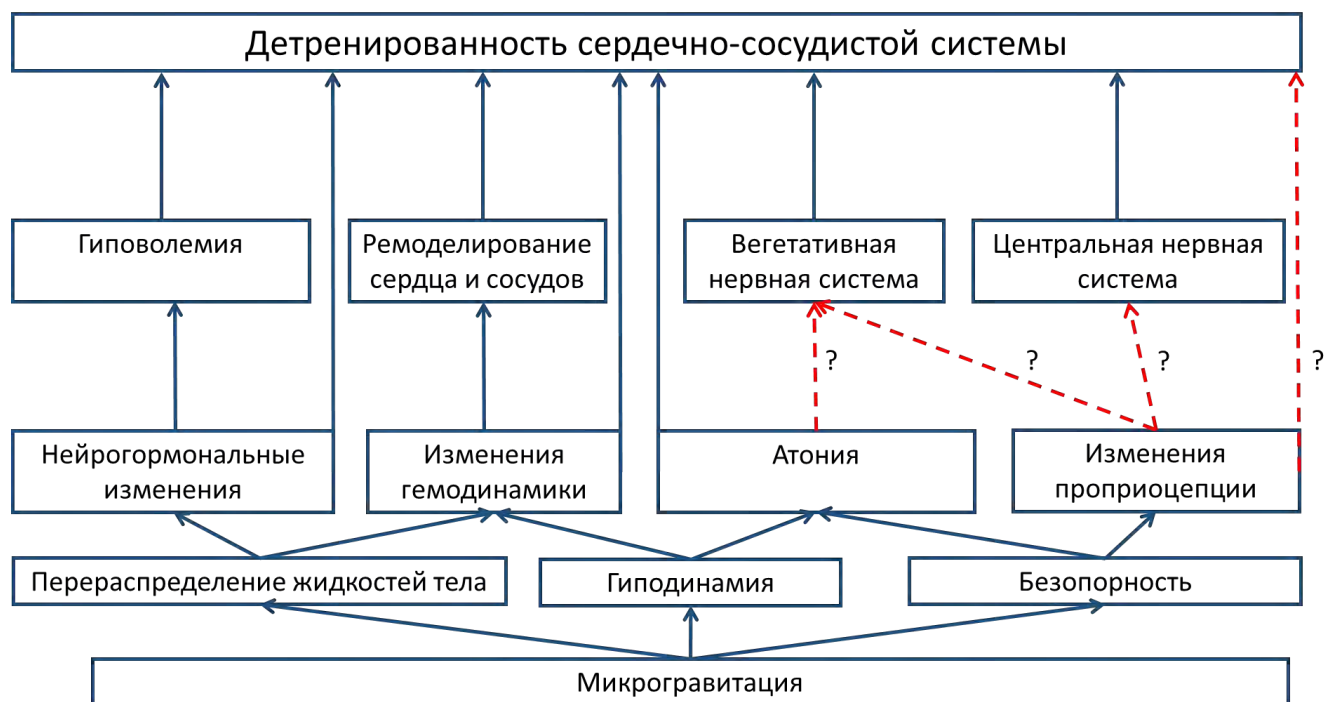


Рисунок 58. Механизмы развития детренированности сердечно-сосудистой системы при воздействии микрогравитации.

Результаты постурографических исследований космонавтов после длительных космических полетов выявили также глубокие нарушения позного контроля: средние значения параметров, характеризующих постуральную устойчивость, в группе широко варьировались, а индивидуальные изменения, как например, скорость перемещения ЦД и площадь эллипса достигали 1350% в сравнении с фоновыми значениями. Эти результаты согласуются с данными большинства исследовавших данный феномен авторов [Kozlovskaya, 1981; Grigoriev, 1992; Paloski et al., 1992; Reschke, 1998; Speers, 1998; Cohen, 2012]. В исследовании Paloski et al. [1992], проведенном в первые же часы после завершения КП длительностью от 4 до 10 суток, снижение вертикальной устойчивости у астронавтов, выходило за границы клинической нормы, возвращаясь в ее пределы лишь на 2-4 послеполетные сутки. По данным других авторов показал, что длительное пребывание в невесомости обуславливает развитие существенных изменений стабильнографических и электромиографических характеристик позных коррекционных ответов: возрастание амплитуды ошибки, увеличение общей длительности коррекций, а также ослабление зависимости амплитуды первичного отклонения ЦД от силы возмущений, до конца не восстанавливающиеся даже на 7-е сутки [Саенко, 2011]. Проведенные нами исследования показали, что аналогичные послеполетным изменения характеристик вертикальной стойки воспроизводятся после короткого воздействия

гравитационной разгрузки путем усложнения задачи, а именно - предъявлением неустойчивой опоры и отсутствием зрительной обратной связи.

Проявления нарушений как ортостатической, так и позной устойчивости сохранялись у некоторых космонавтов вплоть до 12-х суток после завершения полета, при том, что период восстановления включает в себя интенсивную программу реабилитации с локомоторными, двигательными, резистивными и игровыми упражнениями.

В условиях моделирования микрогравитации выраженность и продолжительность ортостатической и позной неустойчивости были существенно ниже. Как правило, в этих случаях период восстановления занимал, как правило, 24-36 часов.

Как указывалось выше, длительность периода разгрузки в модельных экспериментах была значительно короче, нежели в реальном КП. Но длительность воздействия также различалась и в двух использовавшихся в исследовании моделях: 21 сутки - в АНОГ и 3-е суток - в СИ.

Сравнение времени ортостатической устойчивости и гемодинамических показателей сердечно-сосудистой системы после длительных КП с данными модельных экспериментов представляется затруднительным, так как влияния полугодового космического полета даже с учетом профилактических мероприятий более выражены, чем влияния даже в самых строгих моделях. Несмотря на то, что мы зарегистрировали большее снижение времени ортостатической устойчивости после воздействия модельных экспериментов, следует учитывать, что протокол послеполетной ортостатической пробы предусматривал только 3,5 минуты вертикализации. Результаты исследований, проведенных в первый час после завершения КП, дают основания предполагать, что такая небольшая длительность ортостатической пробы могла явиться максимальным временем ее переносимости. После воздействий модельных условий длительность пробы составляла от 10 до 30 минут. После завершения 3-суточной СИ лишь 25% (3 из 12) добровольцев смогли выполнить нагрузочную пробу с ОДНТ, а после воздействия 21-суточной АНОГ это число составило 36% (4 из 11). Наши данные согласуются с данными других исследований, в которых от 45% до 67 % добровольцев не завершили ортостатическую пробу после АНОГ различной длительности [Pavy-Le Traon et al., 1999]. Аналогичные изменения были найдены в более ранних исследованиях, проведенных в условиях СИ: 1 из 6 добровольцев не завершил ортопробу после 1,5 дней СИ, 1 из 6 после 3-х суточной СИ, 4 из 7 - после 5-суточной СИ, и 2 из 6 - после 7-суточной иммерсии [Яруллин и др., 1987; Iwase et al., 2000; Navasiolava et al., 2011; Coupé et al., 2013].

Более глубокое снижение ортостатической устойчивости после 3-суточной СИ в нашей работе могло быть связано со спецификой экспериментальных условий – как мы указывали выше, в проводимых нами экспериментах строго соблюдалось условие исключения вертикализации испытуемого на протяжении всего воздействия. Ранее было показано, что даже короткие ежедневные периоды пребывания в вертикальном положении (сидя или стоя) вне иммерсионной ванны являются мощными стимулами, противодействующими ортостатической неустойчивости, т.е. периодические короткие гравитационные воздействия в условиях гравитационной разгрузки являются эффективным профилактическим средством. Vernikos et al. [1996] продемонстрировали профилактический эффект вертикализации длительностью 2 часа в сутки в предотвращении ортостатической неустойчивости после 4-суточной АНОГ. Имитация вертикального положения, которой можно добиться путем создания отрицательного давления на нижнюю половину тела также производит благоприятный профилактический эффект – применение ОДНТ в течение 20 минут в сутки как в космическом полете, так и при АНОГ также увеличивалось время ортостатической устойчивости [Clement & Pavy-Le Traon, 2004]. В исследовании тех же авторов показано, что ежедневные 30-45-минутные сессии на центрифуге короткого радиуса являются действенным профилактическим мероприятием для поддержания ортостатической устойчивости и функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

После воздействия 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ при ортостатической пробе в наших исследованиях регистрировались изменения гемодинамических характеристик. Так, при переходе из горизонтального в вертикальное положение в отличие от фоновых исследований, в которых при этом наблюдалось повышение САД, после гравитационной разгрузки в этом случае систолическое артериальное давление снижалось в среднем на 12-16%, свидетельствуя о недостаточности компенсаторных механизмов. Спустя сутки после завершения иммерсии происходило восстановление. Изменения диастолического артериального давления после моделируемой микрогравитации были разнонаправленными: при проведении ортостатической пробы после воздействия АНОГ происходило снижение ДАД на 15%, а после СИ, напротив, - его увеличение на 7%. Литературные данные также свидетельствуют о разнонаправленности изменений ДАД после окончания воздействия АНОГ [Fortney, 1996; Pavy-Le Traon et al., 2007]. Отмеченное нами увеличение диастолического давления после 3-суточной СИ соотносится с данными Н.Е. Панферовой [1976] и И.Ф. Виль-

Вильямс & Е.Б. Шульженко [1980], которые сообщают о 15 и 20% увеличении ДАД после 10-ти и 7-суточной СИ, соответственно. Однако большинство авторов не сообщают о достоверных изменениях диастолического давления после 3-7-суточной СИ [Vil-Viliams & Shulzhenko, 1978; Михайлов и др. 1995; Iwase et al. 2000; Bravyi et al. 2008; Ешманова, 2009; Navasiolava et al. 2010]. Настолько различные реакции могут объясняться тем, что тонус сосудов различных отделов по-разному реагирует на иммерсионное воздействие: тонус периферических сосудов снижается, а висцеральных – возрастает. Разнонаправленное изменение тонуса сосудов может привести как к снижению, так и к повышению диастолического давления [Shulzhenko et al., 1980]. В данной работе увеличение ДАД при ортостатической пробе после окончания воздействия 3-суточной СИ может отражать значительное компенсаторное увеличение тонуса висцеральных сосудов в ответ на гиповолемию. Снижение ДАД после АНОГ может быть связано с тем, что гиповolemия в гипокинезии меньше, чем в СИ. Это подтверждается данными наших исследований изменений объема плазмы, снижение которого на 13-е сутки АНОГ составляло 11%, а на 3-и сутки СИ – 15%. Также разнонаправленные изменения диастолического давления согласуются с изменениями общего периферического сопротивления сосудов, которое сразу же после АНОГ достоверно снижалось, в то время как после воздействия 3-суточной СИ возрастало.

В ходе проведения ортостатической пробы сразу же после завершения обоих модельных воздействий регистрировалась выраженная тахикардия – при принятии вертикального положения частота сердечных сокращений возрастала на 69,1% после завершения АНОГ и на 66,7% - после завершения СИ по сравнению со значениями в положении лежа. В исследованиях других авторов сообщалось о 25% увеличении ЧСС при вертикализации после 3-суточной СИ [Iwase et al., 2000], 30% - после 5-суточной СИ [Couré et al., 2013], 40-50 - после 7-10-суточной СИ [Панферова, 1976; Яруллин и др., 1987; Navasiolava et al., 2011]. Более глубокие изменения ЧСС в наших экспериментах с СИ по сравнению с литературными данными могут быть связаны с более строгим соблюдением условий минимизации времени, проводимого испытуемыми в вертикальном положении в ходе воздействия.

Несмотря на то, что длительность и сложность проб в КП и моделях различна, характеристики обнаруженных нарушений аналогичны. Наиболее выраженные изменения наблюдались после длительных КП, несмотря на то, что в них не ограничивается положение тела и объем движений (большой объем двигательных

операций, выполнение специальных упражнений в течение 2-х часов в день). В условиях модельных экспериментов двигательная активность была резко ограничена. Стоит отметить, что длительность модельных экспериментов в нашей работе также отличалась, составляла 21 сутки для АНОГ и в семь раз меньше для СИ – 3-е суток. В то же время глубина изменений и скорость восстановления после завершения воздействий были сопоставимы в обеих моделях, а в некоторых случаях более выражены после завершения СИ, что дает возможность сделать вывод о более быстрых и выраженных изменениях в состоянии сердечно-сосудистой системы в условиях «сухой» иммерсии. Сопоставимость обнаруженных изменений еще раз подтверждает адекватность моделей и справедливость выбранных подходов.

Так как условия содержания и медицинского контроля испытуемых в обоих случаях были идентичны, а исследования проводились одним и тем же коллективом, при одинаковой строгости соблюдения двигательной активности, единственным фактором, который существенно различался в этих двух исследованиях, является глубина опорной депривации. Опорная разгрузка существенно меньше в условиях АНОГ, где опора не устраняется, а перераспределяется по поверхности тела с опорных поверхностей стоп на широкие площади спины и боковых поверхностей, с существенно меньшей концентрацией механорецепторов, которые, по мнению Отелина и др. [1976], обеспечивают этот вид чувствительности. Условия «сухой» иммерсии обеспечивают полную опорную депривацию.

По-видимому, как показывают исследования других авторов, опорная информация важна, как для одного, так и для другого исследуемого нами феноменов. И ортостатические, и позные изменения одинаково чувствительны к снижению вертикальных нагрузок. При их отсутствии запускаются альтернативные механизмы управления позой и сердечно-сосудистой системой. В наших экспериментах воспроизводятся и те, и другие эффекты, однако чем глубже опорная депривация, тем сильнее эффекты.

На подошвах стоп человека находится большое количество медленно и быстро адаптирующихся механорецепторов [Kennedy & Inglis, 2002; Hennig & Sterzing 2009], которые вносят большой вклад в поддержание позной устойчивости и играют триггерную роль в поддержании постурального мышечного тонуса [Отелин и др. 1976, Roll et al., 2002]. Тактильная стимуляция кожи подошв стоп активизирует двигательные α -мотонейроны, иннервирующие мышцы ног через спинномозговые рефлекторные пути

[Fallon 2005]. Интересно, что механическая стимуляция подошвы стопы также модулирует активность мышц верхней конечности, что указывает на то, что кожные сенсорные входы от стопы могут быть интегрированы в координацию активности конечностей [Bent & Lowrey 2013].

Для поддержания вертикальной стойки необходима согласованная работа сердечно-сосудистой и нейромышечных систем. Опорная афферентация может запускать подготовку этих систем к поддержанию вертикального положения: либо непосредственно и независимо друг от друга, либо опосредованно и сопряженно, через гипотетический общий регуляторный центр. В своей работе эти системы влияют друг на друга. Возможными путями влияния нейромышечной системы на сердечно-сосудистую являются венозная податливость и вено-артериальный рефлекс. Показано, что опорная стимуляция на фоне воздействия «сухой» иммерсии снижает податливость и растяжимость вен нижних конечностей [Vinogradova, 2002]. Таким образом, представлялось целесообразным проанализировать влияние механической стимуляции опорных зон стоп на регуляторные и гемодинамические характеристики сердечно-сосудистой системы.

Опорная стимуляция, осуществляемая с использованием компенсатора опорной разгрузки, представленная в этой работе, активизирует механорецепторы в зоне их наибольшей концентрации – зоне под пяточной и плюсневой костями, не влияя при этом на венозный отток, который зависит от венозной сети внутри арки стопы [Corley, 2010]. Показано, что механическая стимуляция опорных зон стоп в локомоторном режиме, разработанная в интересах космической медицины, предотвращает или значительно уменьшает нервно-мышечную детренированность, вызванную невесомостью, уменьшает мышечную атонию, атрофию и гиперрефлексию, сохраняя при этом скоростно-силовые свойства мышц экстензорной группы [Kozlovskaya et al., 2007b, Grigoriev et al., 2004]. Одним из возможных механизмов этих эффектов является то, что подошвенная стимуляция индуцирует рефлекторную активацию тонической мускулатуры [Kozlovskaya et al., 2007a]. Однако стимуляция опорных зон стоп в физиологическом режиме ходьбы или бега действует не только на мышечном уровне, но и на более глубоком уровне центральной нервной системы. С помощью функциональной магнитно-резонансной томографии у здоровых испытуемых была показана активация не только моторной коры, но подкорковых структур и мозжечка [Kremneva et al., 2012; Labriffe et al., 2017].

Полученные данные позволяют предположить общность механизмов развития позной и ортостатической недостаточности, а также общность контроля в обеих системах, который перестает работать в условиях невесомости. Таким общим механизмом может быть изменение тонуса мышц-экстензоров, которые наблюдаются во всех трех исследованиях [Kozlovskaya, 1988; Рукавишников, 2016] и подтверждаются в данной работе. Очевидно, что снижение как ортостойчивости, так и качество вертикальной стойки вызывается снижением мышечного тонуса [Гевлич, 1984; Миллер, 2010].

Анализ полученных в наших исследованиях данных выявил снижение тонуса мышц бедра и голени на 10% на протяжении 3-суточной СИ. После прекращения воздействия мышечный тонус возвращался к исходным значениям. В модельных экспериментах других авторов было показано, что уже в первые 6 часов воздействия иммерсии происходит выраженное снижение мышечного тонуса и электромиографической активности постуральных мышц-экстензоров с одновременным увеличением активности флексоров. В ходе АНОГ снижение мышечной жесткости и тонуса регистрируется в более поздние сроки – на 3-4 сутки воздействия, достигая максимума через 14-30 суток [Козловская, Гевлич, 1984; Миллер, 2010; Navasiolava et al., 2010; Шенкман, 2017]. При гравитационной разгрузке, по-видимому, сначала имеют место рефлекторные нейромышечные изменения, связанные со снижением тонуса; затем к ним присоединяются морфологические изменения на микроуровне – быстрая перестройка миозинового фенотипа части медленных волокон в «быструю» сторону, уменьшение относительного содержания белков саркомерного цитоскелета, и на макроуровне – атрофические изменения.

Направленность регистрируемых нами изменений тонуса постуральных мышц была аналогична представленным в работах, выполняемых в Институте медико-биологических проблем РАН в течение ряда лет [Гевлич, 1984; Григорьев, 2004; Миллер, 2010], однако выраженность этих изменений была существенно более слабой, что может быть связано с применением разных подходов.

За многолетнюю историю исследований в Институте медико-биологических проблем с помощью различных модификаций вискоэластографа был накоплен большой массив данных об изменении поперечной жесткости мышц в условиях реальной и моделируемой микрогравитации. Уникальная методика вискоэластографии была разработана Институтом прикладной физики РАН [Timanin, 2012]. Метод основан на определении динамической мышечной жесткости и импеданса, которые позволяют

достаточно точно оценивать связанную с тонусом поперечную жесткость мышц. Вискоэластограф измеряет амплитуду колебаний, создаваемую плоским вибрационным зондом (частота 40 Гц), прижатым к тестируемой мышце. При этом регистрируется давление, приложенное к мышце и сила ее сопротивления вибрации, создаваемой устройством.

В используемом в наших исследованиях приборе «MyotonPRO» заложен другой принцип действия. Прибор совершает 5 коротких ударов стабильной силы (0,4 Н) и длительности (15мс), а встроенный акселерометр фиксирует затухающие колебания, возникающие из-за упругой деформации мышц, вызванной ударом, и производит мгновенный расчет параметров ткани. Несмотря на разные принципы действия приборов, характер изменений полученных данных носит однонаправленный характер. Нашим коллективом совместно с А. Рехина был проведен сравнительный анализ двух приборов, который показал схожесть регистрируемых тенденций. Оба устройства регистрируют естественные затухающие колебания, возникающие из-за упругой деформации мышцы. Текущие результаты показали, что оба метода обеспечивают точную и неинвазивную оценку изменений мышечного тонуса и вязкоупругих свойств, вызванных иммерсией. Кроме того, оба устройства показали снижение тонуса мышц спины и голени уже через 6 часов СИ (Рисунок 59) [Дмитриева, 2015].

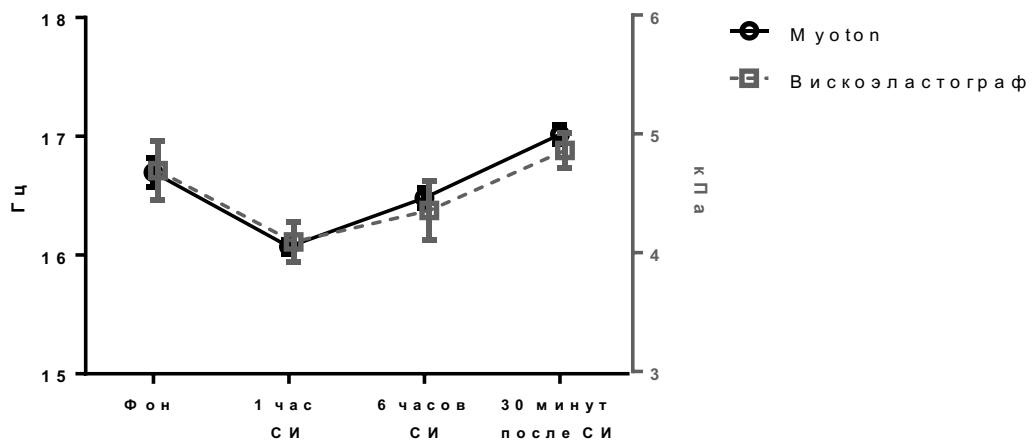


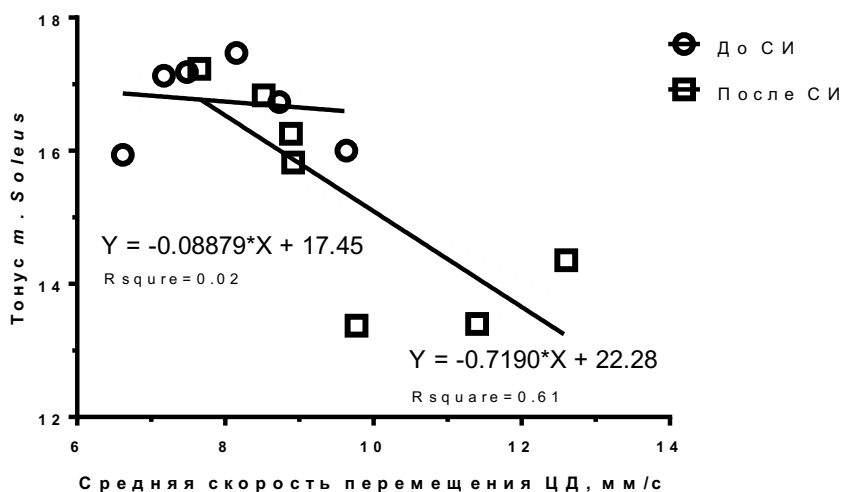
Рисунок 59. Поперечная жесткость камбаловидной мышцы голени до, в ходе и после 6-часового «сухого» иммерсионного воздействия, зарегистрированная методами миотонометрии и вискоэластографии, средние значения по группе из 6-ти испытуемых. По осям ординат: слева – частота ответа на механическое раздражение мышцы, Гц (устройство Myoton), справа – поперечная жесткость мышцы, кПа

(устройство «Вискоэластограф»). По оси абсцисс – сессии экспериментальных исследований: фон – до начала СИ, 1 час и 6 часов СИ – исследования в соответствующие часы иммерсионного воздействия; 30 минут после СИ – исследование после завершения воздействия.

Оба устройства показали сходные тенденции изменения жесткости в различных областях мышц спины, в тоже время количественное выражение глубины изменений существенно различалась. Наблюдаемые различия автор связывает с различными определениями «мышечной жесткости». Как упоминалось ранее, на сегодняшний день строгого научного определения мышечной жесткости нет, и многие ученые используют его по-разному [Simons & Mense, 1998]. Известно, что «Вискоэластограф» измеряет поперечную жесткость мышцы [Timanin, 2014], в то время как «MyotonPRO» использует интегрированное значение осевой и поперечной мышечной жесткости. Другим объяснением может быть то, что оба устройства чувствительны к различным изменениям физиологических параметров, таких как баланс жидкости или подкожная жировая ткань [Timanin, 2014; Schneider et al., 2015]. Следует отметить, что все методы измерения мышечного тонуса характеризуются нестабильностью и недостаточной надежностью, о чем сообщается в работах Kozlovskaya et al. [1988], Миллер [2010] и Schneider et al. [2015].

Однако, даже несмотря на умеренное количественное снижение тонуса в нашем исследовании, выявлена отрицательная корреляция между средней скоростью перемещения центра давления при вертикальной стойке на твердой опоре с открытыми глазами и тонусом камбаловидной мышцы голени ($r^2=0,61$), не выявляемая в фоновом обследовании ($r^2=0,02$) (Рисунок 60). Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение тонуса постуральной мускулатуры приводит к увеличению степеней свободы вертикальной стойки.

В то же время корреляционный анализ между частотой сердечных сокращений и тонусом камбаловидной мышцы показал слабую взаимосвязь, как показано на Рисунке 61. Так, в фоновом исследовании коэффициент корреляции составлял 0,64. Сразу же после воздействия пятисуточной СИ наклон кривой сохранялся, но происходил ее сдвиг вправо, что было обусловлено увеличением ЧСС ($r^2 = 0,45$).



Рисунок

60.

Корреляционный анализ между тонусом *m. soleus* и скоростью перемещения ЦД. По оси ординат – частота ответа мышцы на механическое раздражение в Гц; по оси абсцисс – скорость перемещения ЦД в мм/с. Кружки – фоновое обследование за двое суток до погружения; квадраты – обследование в день завершения воздействия.

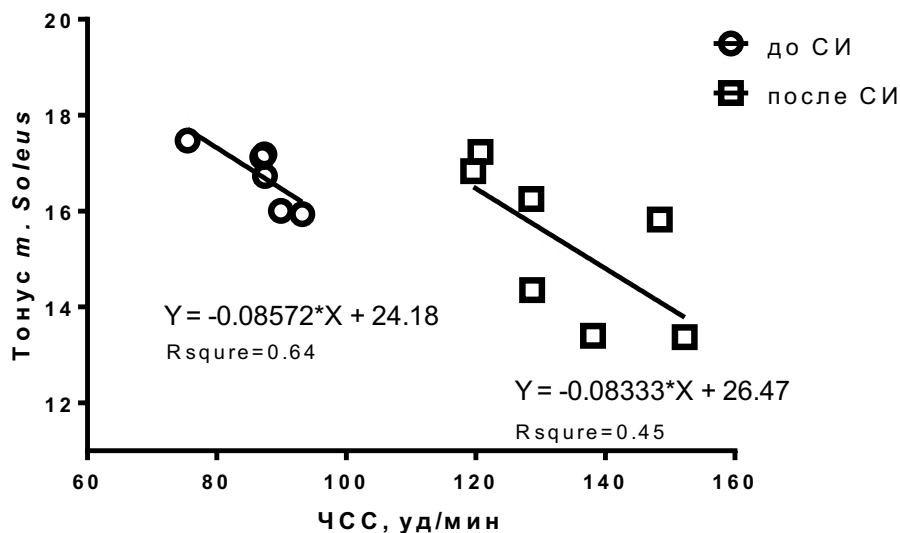


Рисунок 61. Корреляционный анализ взаимосвязи ЧСС и тонуса камбаловидной мышцы голени; кружками обозначены значения, полученные в фоновых исследованиях - за двое суток до погружения; квадратами – в исследованиях после окончания воздействия. По оси ординат – частота ответа камбаловидной мышцы, Гц; по оси абсцисс – частота сердечных сокращений, уд/мин.

Также был проведен корреляционный анализ между средней скоростью перемещения ЦД и частотой сердечных сокращений, который не выявил достоверной взаимосвязи ни до, ни после воздействия (фон - $r^2=0,02$; завершение воздействия - $r^2=0,25$). Сразу же после завершения 3-суточной СИ происходил сдвиг кривой вверх, обусловленный выраженной тахикардией (Рисунок 62).

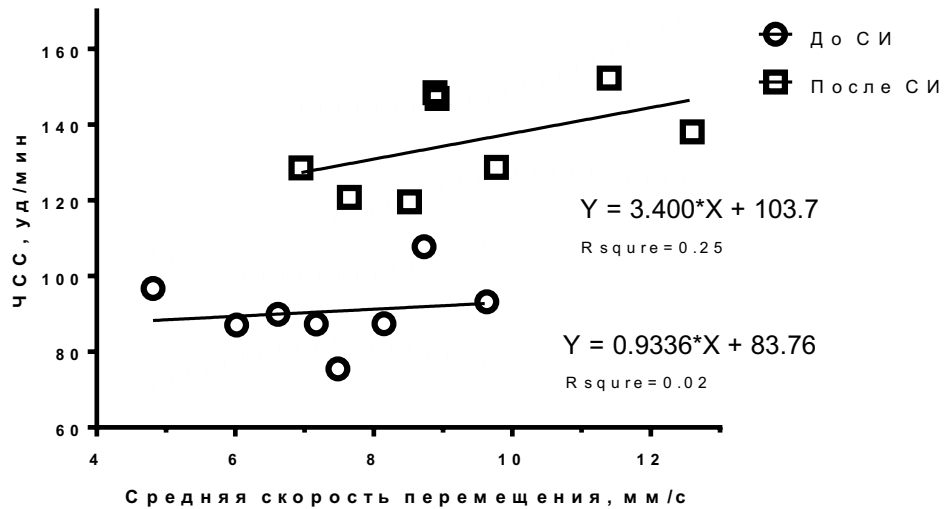


Рисунок 62. Корреляционный анализ между скоростью перемещения ЦД и ЧСС; По оси ординат – средняя скорость перемещения ЦД, в мм/с; по оси абсцисс – частота сердечных сокращений в уд. в мин. Кружки – фоновое обследование за двое суток до погружения; квадраты – обследование в день завершения воздействия.

Поддержание тела в вертикальном положении требует обеспечения динамического локомоторного баланса. При этом положении вся масса тела приходится на небольшую область опоры – стопы. В то же время сердечно-сосудистая система должна поддерживать адекватное артериальное давление и перфузию высоко расположенного головного мозга, при том, что около 500 мл крови депонируется в нижних конечностях. Позная адаптация к вертикальному положению напрямую связана с комплексом нейромышечных ответов от множества систем органов, в том числе от кожи, мышц, суставов, вестибулярного аппарата и зрения [Forsberg & Nashner, 1982]. В вертикальном положении артериальное давление регулируется в том числе и с помощью баро- и веноартериальных рефлексов [Navasiolava et al., 2011; Iwase et al., 2014], и путем активации ренин-ангиотензиновой системы [Gajek et al., 2009]. Нарушение регуляции артериального давления в вертикальном положении приводит к ортостатической неустойчивости и потенциальному обмороку. Вероятно, в ходе эволюции мог появиться общий механизм, который служил бы триггером и для позной, и для сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, Gladwell et al. [2002] продемонстрировали, что активация мышечных механорецепторов пассивным растяжением ингибирует вагальный компонент регуляции

деятельности сердца. Madhavan et al. [2005] показали, что плантарная стимуляция в режиме вибрации (44Гц) снижает ЧСС и АД в положении сидя. Поэтому можно предположить наличие потенциального механизма влияния опорной стимуляции на регуляцию АД путем модуляции симпато-вагального баланса эфферентации к сердцу и сосудам. Помимо этого, стимуляция моторных зон стоп увеличивает мышечный тонус антигравитационных мышц, снижает венозную податливость в нижних конечностях и уменьшает в них депонирование крови, что облегчает регуляцию АД и перфузию мозга [Vinogradova et al., 2002; Миллер, 2010].

Изложенное выше позволило нам предложить гипотетический механизм влияния опорной афферентации в системе ортостатической и позной устойчивости (Рисунок 63).

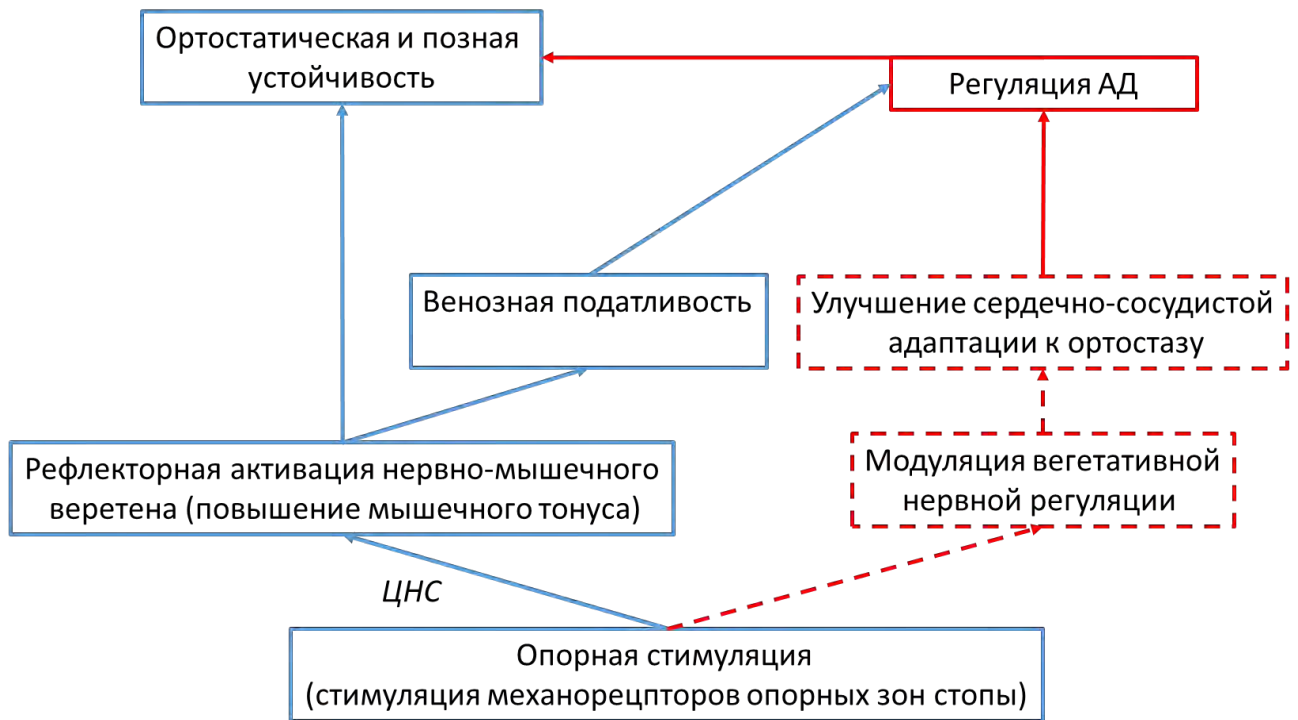


Рисунок 63. Возможный механизм влияния опорной афферентации в системе ортостатической и позной неустойчивости.

ВЫВОДЫ

1. Гравитационная разгрузка обуславливает развитие ортостатической недостаточности и постуральной неустойчивости, которые проявляются при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное снижением систолического артериального давления и ударного объема сердца, повышением частоты сердечных сокращений и ухудшением вегетативной регуляции сердечной деятельности и многократном увеличении амплитуды и скорости колебаний центра давления в вертикальной стойке.

2. В обеих системах изменения, регистрируемые после пребывания в реальной невесомости и в условиях, моделирующих ее физиологические эффекты, имеют одинаковую направленность и выявляют тесную связь с глубиной и длительностью пребывания в условиях гравитационной разгрузки, будучи наиболее выраженными после длительных космических полетов и наименее выраженными после воздействия АНОГ.

3. Сопоставимость выраженности изменений и длительности их проявления после окончания воздействия при 21-суточной АНОГ и 3-суточной СИ свидетельствует о большей интенсивности влияний в системах обеих реакций иммерсионного воздействия.

4. Результаты сравнительного анализа глубины нейромышечных нарушений, регистрируемых в условиях используемых модельных воздействий (АНОГ и СИ), и интенсивности ортостатических и постуральных эффектов свидетельствуют о важной роли глубины опорной разгрузки и обуславливаемой ею атонии постуральной мускулатуры в их генезе за счет изменения в первой (ортостатической системе) снижения силы мышечного насоса, облегчающего в норме венозный возврат крови к сердцу, а во второй (постуральной) – за счет повышения порогов вовлечения в активность постуральных мотонейронов.

5. Справедливость последнего вывода подтверждается результатами эксперимента с предъявлением искусственной опорной стимуляции, применение которой в условиях иммерсионного воздействия способствовало снижению интенсивности и длительности ортостатических нарушений.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ANOVA – (ANalysis Of VAriance) двухфакторный дисперсионный анализ	ОЦМ – общий центр масс
АНОГ – антиортостатическая гипокинезия восстановления	САД – систолическое артериальное давление
ГИД – гидростатически индифферентная точка	СВ – сердечный выброс
ГНЦ РФ – ИМБП РАН – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институте медико-биологических проблем Российской академии наук	СКГ – статокинезиограмма
ДАД – диастолическое артериальное давление	УО – ударный объем сердца
ДЕ – двигательные единицы	ФТП – Фатер-Пачини тельце
КОР – компенсатор опорной нагрузки	ЦД – центр давления
КП – космический полет	ЦНС – центральная нервная система
МКС – международная космическая станция	ЧСС – частота сердечных сокращений
ОДНТ – отрицательное давление на нижнюю половину тела	ЭКГ – электрокардиограмма
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Алексеев, М.А.** Система управления движениями / М.А. Алексеев, В.С. Гурфинкель, М.Л. Шик // Рефераты докладов на симпозиуме 11-й съезда Всесоюзного физиологического общества. – 1970. – Т. 1. – С. 192–199.
2. **Атьков, О.Ю.** Гипокинезия. Невесомость: клинические и физиологические аспекты / О.Ю. Атьков, В.С. Бедненко; отв. ред. О. Г. Газенко. – М.: Наука, 1989. – 303 с.
3. **Бабский, Е. Б.** Методика исследования устойчивости стояния / Е.Б. Бабский, В.С. Гурфинкель, Э.Л. Ромель, И.С. Якобсон // М.: Центральный научно-исследовательский институт протезостроения и протезостояния. – 1952. – С. 3-36.
4. **Беленький, В.Е.** Об элементах управления произвольными движениями / В.Е. Беленький, В.С. Гурфинкель, Е.И. Пальцев // Биофизика. – 1967. – Т.12, №1. – С.135–141.
5. **Бернштейн, Н.А.** О построении движений. - М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1947. - 254 с.
6. **Бравый, Я.Р.** Влияние «сухой» иммерсии на механизмы метаборефлекторной регуляции параметров гемподинамики при мышечной работе / Я.Р. Бравый, Е.Ю. Берсенев, С.С. Мисина, А.С. Боровик, А.П. Шарова, О.Л. Виноградова // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 2008. – Т.42, №5. – С. 41–45.
7. **Бряннов, И.И.** Результаты медицинских исследований, выполненных на орбитальном научно-исследовательском комплексе Салют-6 – Союз / И.И. Бряннов, Е.И. Воробьев, О.Г. Газенко. – М.: Наука, 1986. – 400 с.
8. **Виль-Вильямс, И.Ф.** Аритмии сердца при воздействии перегрузок $+G_z$ после иммерсии / И.Ф. Виль-Вильямс, Е.Б. Шульженко // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1978. – Т.12, №5. – С. 50–56.
9. **Виль-Вильямс, И.Ф.** Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в условиях сочетанного воздействия 28-суточной иммерсии, вращений на центрифуге короткого радиуса и физической нагрузки на велоэргометре / И.Ф. Виль-Вильямс, Е.Б. Шульженко // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1980. – Т.14, №2. – С. 42–45.
10. **Газенко, О.Г.** Физиологические эффекты действия невесомости на человека в условиях космического полета / О.Г. Газенко, А.И. Григорьев, А.Д. Егоров // Физиология человека. – 1997. – Т.23, №2. – С. 138

11. **Гевлич, Г.И.** Механизмы нарушений мышечного тонуса при снижении гравитационных нагрузок: автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук (03.00.13) / Галина Ивановна Гевлич; Инст. Мед-биолог. пробл. МЗ СССР. – М. – 1984. – 132 с.
12. **Генин, А.М.** Новый вид моделирования физических эффектов невесомости / А.М. Генин, Н.Г. Лакота, Л.И. Чиков, В.С. Шаликов // *Космическая биология и Авиакосмическая медицина*. – 1988.-Т. 22, №5. – С.80-85.
13. **Григорьев, А.И.** Роль опорной афферентации в организации тонической мышечной системы / А.И. Григорьев, И.Б. Козловская, Б.С. Шенкман // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. – 2004. – Т. 90, № 5. – С. 508- 521.
14. **Гурфинкель, В.С.** Регуляция позы человека / В.С. Гурфинкель, Я.М. Коц, М.Л. Шик // М.:Наука. – 1965. – 256 с.
15. **Дмитриева, Л.Е.** Сравнительный анализ двух методов определения тонуса мышц в условиях «сухой» иммерсии / Л.Е. Дмитриева, И.В. Рукавишников, А.М. Плехуна, Е.С. Томиловская, Д. Грин // XI Международная научно-практическая конференция «Пилотируемые полеты в космос». – 10-12 ноября 2015. – Звездный городок.
16. **Евдокшиова, А.Г.** Исследование ортостатической устойчивости и состояния центральной и периферической гемодинамики в режиме 7-суточной «сухой» иммерсии у лиц с нейроциркуляторной дистонией по гипертоническому типу / А.Г. Евдокшиова, А.Э. Радзевич, Ф.В. Соловьева [и др.] // *Космическая биология и Авиакосмическая медицина*. – 1989. – Т.23, № 5. – С. 62- 65.
17. **Егоров, А.Д.** Квалификация реакций организма человека, развивающихся в условиях микрогравитации / А.Д. Егоров // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. – 1996. – Т. 30, №4. – С. 14–20.
18. **Ешманова, А.К.** Вариабельность сердечного ритма и состояние миокарда при воздействии «сухой» иммерсии: дисс. на соиск.ученой степени к.м.н. – Москва. – 2009. – 111 с.
19. **Животченко, В.Л.** Модельные исследования устойчивости вертикальной позы человека в условиях измененной гравитации / В.Л. Животченко // В сб.: *Проблема адаптации в космической биологии и медицине*. – 1982. – С. 34–40.
20. **Зациорский, В.М.** Биомеханика движений тела человека после 120-суточной АНОГ / В.М. Зациорский, М.Г. Сирота, Б.И. Прилуцкий, Л.М. Райцын // *Космическая биология и Авиакосмическая медицина*. – 1985. – Т. 19, № 5. – С. 23–27.

21. **Иванова, Г.Е.** К вопросу о формировании вертикальной позы человека / Г.Е. Иванова, Е.А. Ковражкина, А.Ю. Суворов, Н.А. Румянцева, А.Н. Старицин, М.А. Булатова // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2009. – № 12 (72). – С. 51-59.
22. **Какурин, Л.И.** Медико-биологические исследования по программе полетов космических кораблей «Союз» /Л.И. Какурин // Вестник РАН: научные обзоры и сообщения. – 1972. – №2, С.30.
23. **Каляев, А.В.** Ортостатическая гипотензия (этиология, патогенез, клиника, диагностика и лечение). Методические рекомендации Медицинского управления МВД РФ / А.В. Жилиев, Е.В. Каляев. – Москва. – 2000. – С.63.
24. **Коваленко, Е.А.** Гипокинезия [Текст] / Е.А. Коваленко, Н.Н. Гуровский // М: «Медицина», 1980. – 320 с.
25. **Коваленко, Е.А.** Патофизиологический анализ действия на организм невесомости / Е.А. Коваленко // Невесомость: Медико-биол. исслед. М.: Медицина. – 1980. – С. 237–278.
26. **Комендантов, Г.Л.** Избранные лекции по авиационной медицине / Г.Л. Комендантов. – М.: Медицина. – 1983. – 304 с.
27. **Кононова Е.П.** Вестибулярная система / Е.П. Кононова // БЭМ. – 1928. – Т. IV. – С. 765.
28. **Копанев, В.Н.** Некоторые результаты медико- биологических исследований выполненных по программе «Джемини» и «Аполлон» / В.Н. Копанев, Е.М. Юганов // Невесомость: Медико-биол. исслед. М.: Медицина. – 1974. – С. 381–428.
29. **Корво, Э.Р.** Влияние 7-ми суточного космического полета на структуру и функцию опорно-двигательного аппарата человека / Э.Р. Корво, И.Б. Козловская, Ю.В. Крейдич, С. Мартиненс Фернандес, А.С. Рахманов, Е. Фернандес Поне, В.А.Миненко // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1983. – Т.17, №2. – С. 37–44.
30. **Корнилова, Л.Н.** Влияние длительного пребывания в условиях микрогравитации на вестибулярную функцию и следящие движения глаз / Л.Н. Корнилова, М.И. Алехина, В.В. Темникова, М. Решке, С.В. Сагалович, С.В. Малахов, И.А. Наумов, И.Б. Козловская, А.В. Васин // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 5. – С. 56–65.
31. **Корнилова, Л.Н.** Зрительно-мануальное слежение и вестибулярная функция в условиях 7-суточной «сухой» иммерсии / Л.Н. Корнилова, И.А. Наумов, А.Ю.

- Мазуренко, И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008. – Т. 42, № 5. – С. 8–13.
32. **Котовская, А.Р.** Прогнозирование ортостатической устойчивости человека по изменениям артериальной и венозной гемодинамики в условиях невесомости / А.Р. Котовская, Г.А. Фомина // Физиология человека. – 2013. – Т. 39, № 5. – С. 25.
33. **Крейдич, Ю.В.** Операторская деятельность человека в условиях модельной микрогравитации, вызванной водной иммерсией / Ю.В. Крейдич, О.Г. Газенко, И.Б. Козловская, В.А. Кульчицкий, Р.А. Григорьян // Новости медико-биологических наук. – 2009. – № 1-2. – С. 109-125.
34. **Кудрин, К.А.** Изменение гемодинамики в ранний период адаптации к моделированной невесомости и их профилактика: дисс. на соиск.ученой степени к.м.н. – Москва. – 1983. – С.62-87.
35. **Ларина, И.М.** Роль индивидуальной тепловой и водно-электролитной чувствительности в условиях костюмной иммерсии / И.М. Ларина, Н.Г. Лакота // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2000. – № 6. – С. 16-22.
36. **Ларина, И.М.** Взаимосвязь между изменениями водно-электролитного баланса и реакциями сердечно-сосудистой системы в эксперименте с 7-суточной «сухой» иммерсией / И.М. Ларина, Р.М. Баевский, Л.Х. Пастушкова, Н.М. Новоселова, М.-А. Кусто, А.К. Ешманова, Е.С. Лучицкая // Физиология Человека. – 2011. – Т. 37, № 5. – С. 100–107.
37. **Левик, Ю.С.** Стабилография в исследованиях управления позой / Ю.С. Левик // Известия ЮФУ. Технические науки: тематический выпуск. – 2008. – С. 108–112.
38. Лобачик В.И., Жидков В.В., Абросимов СВ. Состояние жидкостных фаз тела в динамике 120-суточной антиортостатической гипокинезии //Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1989. Т.23. №5. С.57-61.
39. **Магнус Р.** Установка тела: Экспериментально-физиологические исследования отдельных определяющих установку тела рефлексов, их взаимных влияний и их расстройств / Р. Магнус; пер. с нем. И.Г. Бауэр, Н.Н. Бенуа и К.Г. Лебентрау; под ред. Э.Ш. Айрапетьянца и В.А. Кислякова. – М.-Ленинград: Академия наук СССР. – 1962. – 628 с.
40. **Мельник, К.А.** Влияние механической стимуляции опорных зон стоп во время 7-суточной сухой иммерсии на кинематические параметры локомоций человека / К.А. Мельник, А.Л. Артамонов, Т.Ф. Миллер, А.В. Воронов // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2006. – Т. 40, № 5. – С. 61 – 65.

41. **Миллер, Т.Ф.** Влияние безопорности и стимуляции опорных зон стоп на характеристики поперечной жесткости и электромиограммы покоя мышц голени / Т.Ф. Миллер, И.В. Д.В. Саенко, Попов, О.Л. Виноградова, И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т. 44. - № 6. – С. 16-19.
42. **Михайлов, В.М.** Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново. – 2000. – 200 с.
43. **Михайлов, В.М.** Использование дисперсного анализа для оценки влияния иммерсии и индивидуальности на вариабельность ортостатических реакций / В.М. Михайлов, В.Н. Реушкин, Г.Д. Реушкина, Т.М. Смирнова // // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1995. – Т. 29, №6. – С. 26–32.
44. **Михайлов, В.М.** Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях гипокинезии и микрогравитации / В.М. Михайлов // XIII конференция «Космическая биология и авиакосмическая медицина». – Москва. – 2006. – С. 206-208.
45. **Никитюк, И.Е.** Влияние локомоторной тренировки и функциональной электромиостимуляции на постуральные функции у детей с тяжелыми формами ДЦП / И.Е. Никитюк, Т.Р. Мошонкина, Н.А. Щербакова [и др.] // Физиология человека. – 2016. – Т. 42, № 3. – С. 37–46.
46. **Орлов, В.Н.** Влияние модели «сухой» иммерсии на показатели водно-солевого обмена, уровень альдостерона и кортизона в плазме крови у лиц с разной степенью гидратации организма / В.Н. Орлов // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1985. – Т.19, №4. – С. 42-45.
47. **Осадчий, Л.И.** Гемодинамическая структура антиортостатических реакций: соотношение механической активности сердца и артериальное давление / Л.И. Осадчий, Т.В. Балужева, И.В. Сергеев // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 1997. – Т.31, №3. – С. 19–23.
48. **Отелин, А.А.** Тельце Фаттер-Пачини. Структурно-функциональные особенности / А.А. Отелин, В.Ф. Машанский, А.С. Миркин. – Л.: Наука. – 1976. –176 с.
49. **Панферова, Н.Е.** Сердечно-сосудистая система при гипокинезии различной длительности и выраженности / Н.Е. Панферова // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1976. – Т.10, №6. – С. 15-20.
50. **Парин, В.В.** Космическая кардиология / В.В. Парин, Р.М. Баевский, Ю.Н. Волков [и др.]. – Л.: Медицина. – 1967. – 206 с.
51. **Персон, Р.С.** Спинальные механизмы управления мышечным сокращением / Р.С. Персон; под ред.А.И. Шаповалова. – М.: Наука. – 1985. – 184 с.

52. **Реушкин, В.Н.** К вопросу об актуальности проблемы ортостатической устойчивости в современной медицине / В.Н. Реушкин, Г.Д. Реушкина. – Москва. – 2000.
53. **Рукавишников, И. В.** Влияние гравитационной разгрузки на тонус мышц спины / И.В. Рукавишников, Л.Е. Амирова, Т.Б. Кукоба, Е.С. Томиловская, И.Б. Козловская // Физиология человека. – 2017. – Т.43, №3. – С. 64-73.
54. **Савельев, М.Ю.** Биологическая обратная связь по стабилограмме как физиологический метод формирования двигательной функции у детей с перинатальной патологией центральной нервной системы / М.Ю. Савельев, С.Е. Зиновьева, С.Л. Совершаева // Экологическая физиология: экология человека. – 2006. – №4. – С. 32-36.
55. **Саенко, Д.Г.** Влияние 120-суточной антиортостатической гипокинезии на состояние систем позного регулирования человека / Д.Г. Саенко, И.В. Саенко, М.П. Шестаков, А.М. Иванов, И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2000. – Т. 34, № 5. – С. 6-10.
56. **Саенко, Д.Г.** Характеристика позных коррекционных ответов до и после длительных космических полетов / Д.Г. Саенко, А.А. Артамонов, И.Б. Козловская // Физиология человека. – 2011. – Т.37, №5. – С. 91–99.
57. **Скворцов, Д.В.** Клинический анализ движений. Стабилометрия / Д.В. Скворцов. — М.: АОЗТ Антидор, 2000. — 192 с.
58. **Скедина, М.А.** Исследование динамики кровотока в микроциркулярном русле при моделировании условий микрогравитации и проведении инфузионной терапии / М.А. Скедина, А.А. Ковалева, Л.Г. Репенкова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2014. – Т. 13, № 1 (49) . – С. 55-63.
59. **Сметанин, Б.Н.** Поддержание вертикальной позы человека в условиях виртуального зрительного окружения / Б.Н. Сметанин, В.Г. Кожина, А.К. Попов // Физиология человека. – 2009. – Т.35, №2. – С. 54-59.
60. **Сун, И.** Новые методы функциональной диагностики для оценки состояния сердечно-сосудистой системы в условиях «сухой» иммерсии: дисс. на соиск.ученой степени к.м.н. – Москва. – 2015. – 125 с.
61. **Тиманин, Е.М.** Нелинейные упругие свойства поверхностных тканей тела человека, наблюдаемые методом вдавливания индентора / Е.М. Тиманин // Российский журнал биомеханики. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 147–157.
62. **Уськов, К.В.** Один из подходов к сохранению функционального состояния человека в условиях снижения уровня двигательной активности / К.В. Уськов, Е.В. Фомина,

- М.П. Рыкова // Матер. 4-й всерос. науч.-практ. конференции по вопросам спортивной науки в детско-юношеском спорте и спорте высших достижений; Россия; Москва; ГКУ ЦСТиСК Москомспорта. М., 2016. – С. 840–857.
63. **Фомина, Г.А.** Возможность прогнозирования ортостатической устойчивости космонавтов после кратковременных и длительных космических полетов / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская, А.Ф. Жерनावков, В.И. Почуев // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 20-24.
 64. **Фомина, Г.А.** Изменения венозной гемодинамики человека в длительных космических полетах / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2005. – Т. 39, № 4. – С. 25-30.
 65. **Фомина, Г.А.** Изменения гемодинамики человека в условиях длительной невесомости и значение гиповолемии / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2008 б. – Т.42. №2. – С.21-25.
 66. **Фомина, Г.А.** Механизмы изменений гемодинамики человека в условиях микрогравитации и прогноз послеполетной ортостатической устойчивости / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская, В.И. Почуев, А.Ф. Жерनावков // Физиология человека. – 2008а. – Т.34, №3. – С. 92-97.
 67. **Фомина, Г.А.** Функционирование сердечно-сосудистой системы человека при использовании окклюзионных бедренных манжет в условиях 7-суточной имитированной невесомости / Г.А. Фомина, А.Р. Котовская, Ф. Арбей // Физиология человека. – 2003. – Т.29, №5. – С. 58-64.
 68. **Фомина, Е.В.** Профилактика неблагоприятного влияния невесомости / Е.В. Фомина, Н.Ю. Лысова, И.Б. Козловская // Космическая медицина и биология. – Воронеж: Научная книга, 2013. – С. 61–78.
 69. **Циолковский, К.Э.** Исследование мировых пространств реактивными приборами (1911) [Текст приводится по изданию «Промышленное освоение космоса»: Сб. трудов, К.Э.Циолковский; М.: Машиностроение. – 1989].
 70. **Цытович, М.Ф.** Болезни уха, носа и горла / М.Ф. Цытович // Саратов. – 1922.
 71. **Черепяхин, М.А.** Влияние космического полета на нервно-мышечный аппарат космонавтов / М.А. Черепяхин, В.И. Первушин // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1970. – Т.6. – 46-49.
 72. **Шенкман, Б.С.** Гравитационные механизмы в тонической двигательной системе. Нейрофизиологические и мышечные аспекты / Б.С. Шенкман, А.И. Григорьев, И.Б. Козловская // Физиология человека. – 2017. – Т.43, №5. – С. 104-117.

73. **Шенкман, Б.С.** Мышцы. Структура и гистология / Б.С. Шенкман, И.Б. Козловская; под ред. О.Г. Газенко, А.И. Григоьева, А.С. Никогосяна, С.Р. Молера // В кн.: Человек в космическом полете. Совместное российско-американское издание в пяти томах. М.: Наука. – 1997. – Т.3, кн.1. – С. 401-420.
74. **Шеррингтон, Ч.С.** Интегративная деятельность нервной системы / Ч.С. Шеррингтон. Л.: Наука, Ленинградское отделение. – 1969. – 389 с.
75. **Шигуева, Т.А.** Влияние опорной разгрузки на порядок рекрутирования двигательных единиц / Т.А. Шигуева, А.З. Закирова, Е.С. Томиловская, И.Б. Козловская // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 50-53.
76. **Шульговский В.В.** Физиология целенаправленного поведения млекопитающих / В.В. Шульговский. – М.: Издательство Московского университета. – 1993. – 224с.
77. **Шульженко, Е.Б.** Реакции сердечно-сосудистой системы в условиях 56-суточной иммерсии в сочетании с профилактическими средствами / Шульженко Е.Б., И.Ф. Виль-Вильямс // Труды XI чтений К.Э. Циолковского. – 1976. –С. 153-159.
78. **Юганов, Е.М.** О некоторых реакциях человека в условиях пониженной весомости / Е.М. Юганов, И.И. Касьян, М.А. Черепяхин, А.И. Горшков // Проблемы космической биологии – 1962. – Т.2. – С. 206-214.
79. **Яковлева, И.Я.** Результаты исследования вестибулярной функции и функции восприятия пространства у членов экипажей первой и второй экспедиции станции «Салют-6» / И.Я. Яковлева, Л.Н. Корнилова, Г.Д. Сырых, И.К. Тарасов, В.Н. Алексеев // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1981. – Т.15, №1. – С. 19–24.
80. **Яруллин, Х.Х.** Изменения региональной и центральной гемодинамики при 7-суточной водной иммерсии / Х.Х. Яруллин, Л.Г. Симонов, С.А. Второй // Космическая биология и Авиакосмическая медицина. – 1987. – Т.21, №4. – С. 45–50.
81. **Agostini, V.** The role of central vision in posture: Postural sway adaptations in Stargardt patients / V. Agostini, A. Sbröllini, C. Cavallini, A. Busso, G. Pignata, M. Knaflitz // Gait and Posture. – 2016. – V. 43. – P. 233-228.
82. **Alford, E.K.** Electrocyography of rat soleus, medial gastrocnemius and tibialis anterior during hind limb suspension / E.K. Alford, R.R. Roy, J.A. Hodgson, V.R. Edgerton // Experimental Neurology. – 1987. – V.96. – P. 635-649.
83. **Arbeille, P.** Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short-and long-term headdown tilt and spaceflights / P. Arbeille, G.

- Fomina, J. Roumy, I. Alferova, N. Tobal, S. Herault // *European Journal of Applied Physiology*. – 2001. – V. 86. – P. 157–168.
84. **Arborelius, M. Jr.** Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water / M. Jr. Arborelius, U.I. Ballidin, B. Lilja, C.E. Lundgren // *Aerosp.* – 1972. – V.43. – P. 592–598.
85. **Asai, H.** Limiting factor for movable range of the centre of foot pressure in backward direction / H. Asai, K. Fujiwara, K. Tachino; eds. K. Taguchi, M. Igarashi & S. Mori / in *Vestibular and Neural Front*, – Tokyo: Elsevier. – 1994. – P. 525-528.
86. **Bart, V.** Dynamic cardiovascular control during one hour of thermoneutral head-out of water immersion / V. Bart, F. Beckers, K. Couckuyt, J. Liu [et al.] // *16 IAA Humans in Space Symposium*; Beijing, China. – 2007. – P.223
87. **Bent, L.R.** Single low-threshold afferents innervating the skin of the human foot modulate ongoing muscle activity in the upper limbs / L.R. Bent, C.R. Lowrey // *Journal of Neurophysiology*. – 2013. – V.109. – P.1614–1625.
88. **Bergouignan, A.** Physical inactivity as the culprit of metabolic inflexibility: evidence from bed-rest studies / A. Bergouignan, F. Rudwill, C. Simon, S. Blanc // *Journal of Applied Physiology*. (1985). – 2011. – V. 111, № 4. – P. 1201–1210.
89. **Bertenthal, B.I.** Perception-action coupling in the development of visual control of posture / B.I. Bertenthal, J.L. Rose, D.L. Bai // *Journal of Experimental Psychology Human Perception & Performance*. – 1997. – V. 23, №6. – P.1631–1643.
90. **Bickelmann, A.G.** Hemodynamics of idiopathic orthostatic hypotension / A.G. Bickelmann, E.J. Lippschutz, C.F. Brunjes // *American Journal of Medicine*. – 1961. – V. 30. – P. 26–38.
91. **Blaber, A.P.** Impairment of cerebral blood flow regulation in astronauts with orthostatic intolerance after flight / A.P. Blaber, N. Goswami, R.L. Bondar, M.S. Kassam // *Stroke*. – 2011. – V.42, №7. – P.1844-1850.
92. **Black, F.O.** Effects of visual and support surface orientation references upon postural control in vestibular deficient subjects / F.O. Black, C. 3rd. Wall, L.M. Nashner // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1983. –V.95, №3-4. – P.199-201.
93. **Black, F.O.** Vestibular plasticity following orbital spaceflight: recovery from postflight postural instability / F.O. Black, W.H. Paloski, D.D. Doxey-Gasway, M.F. Reschke // *Acta Oto-Laryngologica. Suppl.* – 1995. – V. 520, №2. – P. 450-454.

94. **Blomqvist, C.G.** Cardiovascular adjustments to gravitational stress / C.G. Blomqvist, H.L. Stone; eds J. T. Shepard and F. M. Abboud // in Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. – Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc. – 1983. – P. 1025–1063.
95. **Brookhart, J.M.** Convergence on an understanding motor control / J.M. Brookhart; eds R.E. Talbott and D.R. Humphrey // In Posture and Movement. – New York: Raven Press. – 1979. – P. 29s303.
96. **Brooks, V.B.** The Neural Basis of Motor Control / V.B. Brooks. – New York: Oxford University Press. – 1986. – 344 p.
97. **Brown, J.J.** Plasma renin concentration in relation to changes in posture / J.J. Brown, D.L. Davies, A.F. Lever, D. McPherson, J.I. Robertson // Clin. Sci. – 1966. – V.30, №2. – P.279–284.
98. **Buckey, J.C. Jr.** Central venous pressure in space / J.C. Jr. Buckey, F.A. Gaffney, L.D. Lane, B.D. Levine, D.E. Watenpaugh, S.J. Wright, C.W. Jr. Yancy, D.M. Meyer, C.G. Blomqvist // Journal of Applied Physiology. (1985) . – 1996. – V.81, №1. – P.19-25.
99. **Buehring, B.** Changes in lower extremity muscle function after 56 days of bed rest / B. Buehring, D.L. Belavy, I. Michaelis et al. // Journal of Applied Physiology. (1985). – 2011. – V. 111, № 1. – P.87–94.
100. **Burke, D.** Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man / D. Burke, G. Sundlof, B. G. Wallin // The Journal of Physiology. (Lond.). – 1977. – V. 272. – P. 399–414.
101. **Butler, G.C.** Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges / G.C. Butler, Y. Yamamoto, H.C. Xing, D.R. Northey, R.L. Hughson // Journal of Applied Physiology. (1985). – 1993. – V. 75, №6. – P. 2602-2612.
102. **Charles, J.B.** Cardiovascular adaptation to spaceflight / J.B. Charles, C.M. Lathers // J. Clin. Pharmacol. – 1991. – V. 31, № 10. – P.1010-1023.
103. **Christensen, N.J.** Sympathetic nervous activity decreases during head-down bed rest but not during microgravity / N.J. Christensen, M. Heer, I. Krassimira, P. Norsk, // Journal of Applied Physiology. – 2005. – V 99. – P.1552–1557.
104. **Clément, G.** Centrifugation as a countermeasure during actual and simulated microgravity: a review / G. Clément, A. Pavy-Le Traon // Eur. Journal of Applied Physiology. – 2004. – V.92, №3. – P.235-248.
105. **Cohen, B.** Vestibular experiments in space / B. Cohen, S.B. Yakushin, G.R. Holstein, M. Dai, D.L. Tomko, A.M. Badakva, I.B. Kozlovskaya // Advances in Space Biology and Medicine. – 2005. – V.10. – P.105-164.

106. **Cohen, H.S.** Posturography and locomotor tests of dynamic balance after long-duration spaceflight / H.S. Cohen, K.T. Kimball, A.P. Mulavara, J.J. Bloomberg, W.H. Paloski // *Journal of Vestibular Research*. – 2012. – V.22, №4. – P.191-196.
107. **Convertino, V.A.** Carotid-cardiac baroreflex: relation with orthostatic hypotension following simulated microgravity and implications for development of countermeasures / V.A. Convertino // *Am. The Journal of Physiology. Heart Circ. Physiol.* – 2002a. – V.282. – P.2210–2215.
108. **Convertino, V.A.** Effects of 12 days exposure to simulated microgravity on central circulatory hemodynamics in the rhesus monkey / V.A. Convertino, S.C. Koenig, V.P. Krotov, J.W. Fanton, V.I. Korolkov, E.V. Trambovetsky, D.L. Ewert, A. Truzhennikov, R.D. Latham // *Acta Astronautica*. – 1998б. – V.42, №1-8. – P.255-263.
109. **Convertino, V.A.** Insight into mechanisms of reduced orthostatic performance after exposure to microgravity: comparison of ground-based and space flight data / V.A. Convertino // *Journal of Gravitational Physiology*. – 1998a. – V.5, №1. – P.85-88.
110. **Convertino, V.A.** Mechanisms of microgravity induced orthostatic intolerance: implications for effective countermeasures / V.A. Convertino // *J. Grav. Physiol.* – 2002б. – V.9. – P.1–14.
111. **Coupé, M.** Body fluid changes, cardiovascular deconditioning and metabolic impairment are reversed 24 hours after a 5-day dry immersion. / M. Coupé, E. Tomilovskaya, F. Larcher, B. Diquet, L. Pastushkova, I. Kozlovskaya [et al.] // *J. Neph.* – 2013. – V. 3. – P. 13–24.
112. **Coupé, M.** Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions / M. Coupé, J.O. Fortrat, I. Larina, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, M.-A.Custaud // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2009. – V.169, №1. – P.10-12.
113. **Cullen, K.E.** Procedural learning: VOR / Cullen, K.E.; ed J.H.vByrne // *In Learning and Memory: A Comprehensive Reference*. – Academic Press/Elsevier. – 2008. – P. 383– 402.
114. **Custaud, M.-A.** Orthostatic tolerance and spontaneous baroreflex sensitivity in men versus women after 7 days of head-down bed rest / M.-A. Custaud, E.P. de Souza Neto, P. Abry, P. Flandrin, C. Millet, M. Duvareille, J.O. Fortrat, C. Gharib // *Auton. Neurosci.* – 2002. – V.30, №100(1-2). – P.66-76.
115. **Demangel, R.** Early structural and functional signature of 3-day human skeletal muscle disuse using the dry immersion model / R. Demangel, L. Treffel, G. Py, T. Brioche, A.F. Pagano, M.P. Bareille, A. Beck, L. Pessemesse, R. Candau, C. Gharib, A. Chopard, C. Millet // *The Journal of Physiology*. – 2017. – V.1, №595(13). – P.4301-4315.

116. **Dill, D.B.** Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma, and red cells in dehydration / D.B. Dill, D.L. Costill // *Journal of Applied Physiology*. – 1974. – V.37, №2. – P.247-248.
117. **Edin, B.B.** Cutaneous afferents provide information about knee joint movements in humans / B.B. Edin // *The Journal of Physiology*. – 2001. – V.531. – P.289-297.
118. **Ertl, A.C.** Human muscle sympathetic nerve activity and plasma noradrenaline kinetics in space / A.C. Ertl, A. Diedrich, I. Biaggioni, B.D. Levine, R.M. Robertson, J.F. Cox, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk, C.A. Ray, J.C. Jr. Buckey, L.D. Lane, R. Shiavi, F.A. Gaffney, F. Costa, C. Holt, C.G. Blomqvist, D.L. Eckberg, F.J. Baisch, D. Robertson // *The Journal of Physiology*. – 2002. – V.538. – P.321–329.
119. **Fallon, J.B.** Evidence for strong synaptic coupling between single tactile afferents from the sole of the foot and motoneurons supplying leg muscles / J.B. Fallon, L.R. Bent, P.A. McNulty, V.G. Macefield // *Journal of Neurophysiology*. – 2005. – V.94. – P.3795–3804.
120. **Figoni, S.F.** Cardiovascular and haemodynamic responses to tilting and to standing in tetraplegic patients: a review / S.F. Figoni // *Paraplegia*. – 1984. – V.22, №2. – P.99-109.
121. **Foldager, N.** Central venous pressure in humans during microgravity / N. Foldager, T.A. Andersen, F.B. Jessen, P. Ellegaard, C. Stadeager, R. Videbaek, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology*. (1985). – 1996. – V.81, №1. – P.408–412.
122. **Fong, E.** Systematic review of patient-reported outcome measures in clinical vestibular research / E. Fong, C. Li, R. Aslakson, Y. Agrawal // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 2015. – V. 96, №2. – P. 357-365.
123. **Forssberg, H.** Ontogenetic development of postural control in man: adaptation to altered support and visual conditions during stance / H. Forssberg, L.M. Nashner // *J. Neurosci.* – 1982. – V.2. – P.545–552.
124. **Fortney, S.M.** The physiology of bed rest / S.M. Fortney, V.S. Schneider, J.E. Greenleaf; eds. M.J. Fregly, C.M. Blatteis // In: *Handbook of physiology*, chap 39. – New York: Oxford University Press. – 1996. – P.889–939.
125. **Fujita, T.** Effect of age on body sway assessed by computerized posturography / T. Fujita, S. Nakamura, M. Ohue, Y. Fujii, A. Miyauchi, Y. Takagi, H. Tsugeno // *J. Bone Miner. Metab.* – 2005. – V.23, №2. – P.152-156.
126. **Gajek, J.** The influence of a tilt training programme on the renin–angiotensin–aldosterone system activity in patients with vasovagal syncope / J. Gajek, D. Zys'ko, S. Krzemin'ska, W. Mazurek // *Acta. Cardiol.* – 2009. – V.64. – P.505–509.

127. **Gerathewohl, S.J.** The labyrinthine posture reflex (righting reflex) in the cat during weightlessness / S.J. Gerathewohl, H.D. Stallings // *J. Aviat. – Med.* – 1957. – V. 28, №4. – P. 345-55.
128. **Gesell, A.** The tonic neck reflex in the human infant / A. Gesell // *J. Pediatr.* – 1938. – V.13. – P.455-464.
129. **Gladwell, V.F.** Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors / V.F. Gladwell, J.H. Coote // *The Journal of Physiology.* – 2002. – V.540. – P.1095–1102.
130. **Goldberg, J.M.** Vestibular control of the head: possible functions of the vestibulocollic reflex / J.M. Goldberg, and K.E. Cullen // *Exp. Brain Res.* – 2011. – V.210. – P.331–345.
131. **Grigoriev, A.I.** General mechanisms of the effect of weightlessness on the human body / A.I. Grigoriev, A.D. Egorov // *Adv. Space Biol. Med.* – 1992. – V. 2. –P. 1–42.
132. **Grigoriev, A.I.** Role of support afferentation in organization of tonic muscle system / A.I. Grigoriev, I.B. Kozlovskaya, B.S. Shenkman // *Russian The Journal of Physiology.* – 2004. – V.90. – P.508–521.
133. **Grusser, O.J.** Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses / O.J. Grüsser, M. Pause, U. Schreier // *The Journal of Physiology.* – 1990. – V.430. – P.559–583.
134. **Guyton, A.C.** *Textbook of Medical Physiology (8th ed.)* / A.C. Guyton // Philadelphia: W.B. Saunders. – 1991. – 1014p.
135. **Hamilton, M.T.** Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease / M.T. Hamilton, D.G. Hamilton, T.W. Zderic // *Diabetes.* – 2007. – V.56, № 11. – P. 2655–2667.
136. **Hellebrandt, F.A.** Relative importance of the muscle pump in the prevention of gravity shock / F.A. Hellebrandt, M.K. Cary [et al.] // *Phys. Ther. Rev.* – 1949. – V.29, №1. – P. 12-22.
137. **Hennig, E.M.** Sensitivity mapping of the human foot: thresholds at 30 skin locations / E.M. Hennig, T.Sterzing // *Foot Ankle Int.* – 2009. – V. 30, №10. – P. 986-991.
138. **Hirayanagi, K.** Alternations of static cerebral and systemic circulation in normal humans during 14-day head-down bed rest / K. Hirayanagi, S. Iwase, A. Kamiya, Y. Watanabe, T. Shiozawa, N. Yamaguchi, K. Yajima, T. Mano. – *Med. Sci. Monit.* – 2005. – V.11, № 12. – P. CR570-575.
139. **Hlavacka, F.** Compensation effect of visual biofeedback in upright posture control / F. Hlavacka, M. Saling // *Act. Nerv. Super. (Praha).* – 1986. – V.28, №3. – P.191-196.

140. **Horak, F.B.** Velocity dependence of vestibular information for postural control on tilting surfaces / F.B. Horak, J. Kluzik, F. Hlavacka // *Journal of Neurophysiology*. – V.116, №3. – P.1468-1479.
141. **Huxley, A.F.** Muscular contraction / A.F Huxley // *The Journal of Physiology*. – 1974. – V. 243, № 1. – P.1-43.
142. **Iqbal, K.** Mechanisms and models of postural stability and control / K. Iqbal // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Bio.l Soc.* – 2011. – P.7837-7840.
143. **Ivanenko, Y.P.** Human equilibrium on unstable support: the importance of feet-support interaction / Y.P. Ivanenko, Y.S. Levik, V.L. Talis, V.S. Gurfinkel // *Neurosci. Lett.* – 1997. – V.235, № 3. – P. 109-112.
144. **Iwase, S.** Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial blood pressure in humans / S. Iwase, Y. Sugiyama, C. Miwa, A. Kamiya, T. Mano, Y. Ohira, B. Shenkman, A.I. Egorov, I.B. Kozlovskaya // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 2000. – V. 79, № 2-3. – P. 156-164.
145. **Iwase, S.** Role of sympathetic nerve activity in the process of fainting / S. Iwase, N. Nishimura, T. Mano // *Front. Physiol.* – 2014. – V.15. – P.343.
146. **Iwase, S.** Structure and function / S. Iwase; eds. Y. Goto and M. Hongo // *In Basic and Clinical Autonomic Nervous System*. – Osaka: Iyaku Journal. – 2006. – P.1–340.
147. **Iwase, S.** Vasovagal syncope / S. Iwase; ed. R. Nohara // *In Mastering Syncope*. – Tokyo: Medical View. – 2009. – P. 29–41.
148. **Jain, V.** Diagnostic accuracy of dynamic posturography testing after short-duration spaceflight / V. Jain, S.J. Wood, A.H. Feiveson, F.O .Black, W.H. Paloski // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 2010. – V.81, №7. – P. 625-631.
149. **Kavounoudias, A.** Foot sole and ankle muscle inputs contribute jointly to human erect posture regulation / A. Kavounoudias, R. Roll, J.P. Roll // *The Journal of Physiology*. – 2001. – V.532, Pt 3. – P. 869-878.
150. **Kavounoudias, A.** Specific whole-body shifts induced by frequency-modulated vibrations of human plantar soles / A. Kavounoudias, R. Roll, J.P. Roll // *Neurosci. Lett.* – 1999. – V.266, №3. – P. 181-184.
151. **Keele, S.W.** Behavioral analysis of movement / S.W. Keele; ed. by M. Brookhart and V.B. Mountcastle // *In: Handbook of Physiology, Section I: The Nervous System*. –Baltimore: Williams and Wilkins. – 1981. – V. 2, Pt 2. – P. 1391-1414.

152. **Kennedy, P.M.** Distribution and behaviour of glabrous cutaneous receptors in the human foot sole / P.M. Kennedy, J.T. Inglis // *The Journal of Physiology*. – 2002. – V. 538.Pt 3. – P.995–1002.
153. **Kesselman, R.H.** Gravitational effects on blood distribution / R.H. Kesselman // *Aerospace Medicine*. – 1968. – V. 39, №2. – P. 162-165.
154. **Khusnutdinova, D.** Mechanic Stimulation Of The Soles Support Zones As A Countermeasure Of The Contractile Properties Decline Under Microgravity Conditions / D. Khusnutdinova, A. Natreba, I. Kozlovskaya // *Journal of gravitational physiology : a journal of the International Society for Gravitational Physiology*. – V. 2004. – V. 11. №2.
155. **Kiens, B.** Exercise physiology: from performance studies to muscle physiology and cardiovascular adaptations / B. Kiens, E.A. Richter, J.F. Wojtaszewski // *Journal of Applied Physiology*. (1985). – 2014. – V. 117, № 9. – P. 943–944.
156. **Kim, K.M.** Stroboscopic Vision to Induce Sensory Reweighting During Postural Control / K.M. Kim, J.S. Kim, D.R. Grooms // *J. Sport. Rehabil*. – 2017. – P. 1-11.
157. **Koenig, S.C.** Evidence for increased cardiac compliance during exposure to simulated microgravity / S.C. Koenig, V.A. Convertino, J.W. Fantom, C.A. Reister, F.A. Gaffney, Ludwig DA, Krotov VP, Trambovetsky EV, Latham RD. // *American Journal of Physiology* – 1998. – V. 275, №4. Pt 2. – P. R1343-1352.
158. **Kotaka, S.** The influence of eye movements and tactile information on postural sway in patients with peripheral vestibular lesions / S. Kotaka, J. Okubo, I. Watanabe // *Auris. Nasus. Larynx*. – 1986. – V. 13, Suppl 2. – P. S153-159.
159. **Kozlovskaya, I.** Gravitational mechanisms in the motor system. Studies in real and simulated weightlessness / I. Kozlovskaya, L. Dmitrieva, L. Grigorieva, A. Kirenskaya, Y. Kreidich ; eds. V. Gurfinkel, M.E. Ioffe, J. Massion, J.P. Roll // *Stance and Motion. Facts and Concepts*. – New York: Plenum. – 1988. – P. 37-48.
160. **Kozlovskaya, I.B.** Erratum to: new approaches to countermeasures of the negative effects of micro-gravity in long-term space flights / I.B. Kozlovskaya, I.V. Sayenko, T.F. Miller, D.R. Khusnutdinova, K.A. Melnik, D.V. Popov, O.L. Vinogradova, E.N. Yarmanova, E.S. Tomilovskaya // *Acta Astronautica*. – 2007a. – V. 60. – P. 783–789.
161. **Kozlovskaya, I.B.** Mechanisms of Disorders of the Characteristics of Fine Movements in Long-Term Hypokinesia / I.B.Kozlovskaya, A.V. Kirenskaya // *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2004. – V. 34, №. 7. – P. 747-754.

162. **Kozlovskaya, I.B.** Pathophysiology of motor functions in prolonged manned space flights / I.B. Kozlovskaya, Yu.V. Kreidich, V.S. Oganov, O.P. Koserenko // *Acta Astronautica*. – 1981. – V. 8, № 9–10. – P. 1059–1072.
163. **Kozlovskaya, I.B.** Role of support afferentation in control of the tonic muscle activity / I.B. Kozlovskaya, I.V. Sayenko, D.G. Sayenko, T.F. Miller, D.R. Khusnutdinova, K.A. Melnik // *Acta Astronaut.* – 2007. – V. 60. – P. 285–295.
164. **Kozlovskaya, I.B.** The Effect Of Support Unloading In Characteristics Of Motor Control Systems Activity / I.B. Kozlovskaya, I.F. Aslanova, A.V. Kirenskaya // *Motor control*. – 1986. – P. 149.
165. **Kremneva, E.I.** Activation of the sensorimotor cortex with the use of a device for the mechanical stimulation of the plantar support zones / E.I. Kremneva, L.A. Chernikova, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, I.V. Saenko, I.B. Kozlovskaya // *Fiziol. Cheloveka*. – 2012. – V. 38, №1. – P. 61-68.
166. **Kvetnansky, R.** Activity of the sympathoadrenal system in cosmonauts during 25-day space flight on station Mir / R. Kvetnansky, V.B. Noskov, P. Blazicek, C. Gharib, I.A. Popova, G. Gauquelin, L. Macho, A. Guell, A.I. Grigoriev // *Acta Astronautica*. – 1991. – V. 23. – P. 109–116.
167. **Labriffe, M.** Brain Activity during Mental Imagery of Gait Versus Gait-Like Plantar Stimulation: A Novel Combined Functional MRI Paradigm to Better Understand Cerebral Gait Control / M. Labriffe, C. Annweiler, L.E. Amirova, G. Gauquelin-Koch, A. Ter Minassian, L.M. Leiber, O. Beauchet, M.A. Custaud, M. Dinomais // *Front Hum Neurosci*. – 2017. – V. 11, №106.
168. **Lang, W.** Vestibular projections to the monkey thalamus: an autoradiographic study / W. Lang, J.A. Büttner-Ennever, U. Büttner // *Brain Res*. – 1979. – V. 177. – P. 3–17.
169. **Larina, I.M.** Vertical and horizontal posture during suited immersion: similarity and differences according to some body functions / I.M. Larina // *Journal of Gravitational Physiology*. – 2000. – V. 7, № 2. – P. 185-186.
170. **Leach, H. C.** Fluid and Electrolyte Regulation in Spaceflight / H.C. Leach, A.I. Grigoriev, Y.U. Natochin // in *Am. Astronaut. Society*. – San Diego. – 1998. – Science and Technology. – Series 94.
171. **Leach, H.C.** Man in space flight / H.C. Leach, V.V. Antupov, A.V. Grigoriev. – M.: Hayka. – 1997. – P. 109-148.
172. **Lee, W.A.** Neuromotor synergies as a basis for coordinated intentional action / W.A. Lee // *J. Mot. Behav*. – 1984. – V.16. – P. 135-170.

173. **Legner, Ê.** Humans in space and space biology [электронный ресурс]. – 2003. – Режим доступа: <http://www.oosa.unvienna.org>
174. **Levine, B.D.** Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning: a nonneural mechanism for orthostatic intolerance / B.D. Levine, J.H. Zuckerman, J.A. Pawelczyk // *Circulation*. – 1997. – V. 96. – P. 517–525.
175. **Loenneke, J.P.** Potential exercise countermeasures to attenuate skeletal muscle deterioration in space / J.P. Loenneke, J.M. Wilson, M.G. Bemben // *Journal of Trainology*. – 2012. – V. 1. – P. 1–5.
176. **Lowrey, C.R.** Selective skin sensitivity changes and sensory reweighting following short-duration space flight / C.R. Lowrey, S.D. Perry, N.D.J. Strzalkowski, D.R. Williams, S.J. Wood, L.R. Bent // *Journal of Applied Physiology*. – 2014. – V. 116. – P. 683–692.
177. **Madhavan, G.** Effect of plantar micromechanical stimulation on cardiovascular responses to immobility / G. Madhavan, J.M. Stewart, K.J. McLeod // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2005. – V. 84. – P. 338–345.
178. **Magnusson, M.** Significance of pressor input from the human feet in lateral postural control. The effect of hypothermia on galvanically induced body-sway / M. Magnusson, H. Enbom, R. Johansson, J. Wiklund // *Acta Oto-Laryngologica*. – 1990. – V. 110, № 5-6. – P. 321-327.
179. **Maillet, A.** Orthostatic tolerance and hormonal changes in women during 120 days of head-down bed rest / A. Maillet, M. Zaouali-Ajina, D. Vorobiev [et al.] // *Avat. Space Environ. Med.* – 2000. – V. 71, №7. – P. 706-714.
180. **Mano, T.** Microneurography as a tool in clinical neurophysiology to investigate peripheral neural traffic in humans / T. Mano, S. Iwase, S. Toma // *Clinical Neurophysiology*. – 2006. – V. 117. – P. 2357–2384.
181. **Martin, D.S.** Presyncopal/non-presyncopal outcomes of post spaceflight stand tests are consistent from flight to flight / D.S. Martin, J.V. Meck // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 2004. – V. 75, №1. – P. 65-67.
182. **Mathias, C. J.** Autonomic Failure «A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous system, 4th Edn.» / C. J. Mathias, S. R. Bannister; New York: Oxford University Press. – 2002. – 592 p.
183. **Matsnev, E.I.** Space motion sickness: phenomenology, countermeasures, and mechanisms / E.I. Matsnev, I.Y. Yakovleva, I.K. Tarasov, V.N. Alekseev, L.N. Kornilova, A.D. Mateev, G.I. Gorgiladze // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 1983. – V. 54. – P. 312—317.

184. **McComas A.J.** Skeletal Muscle: Form and Function / A.J. McComas. – Lincoln: Anybook Ltd. – 1996. – 401 p.
185. **Mechtcheriakov, S.** Slowing of human arm movements during weightlessness: the role of vision / S. Mechtcheriakov, M. Berger, E. Molokanova, G. Holzmueller, W. Wirtenberger, S. Lechner-Steinleitner, C. De Col, I. Kozlovskaya, F. Gerstenbrand // Eur. Journal of Applied Physiology. – 2002. – V. 87. – P. 576–583.
186. **Miller, T.F.** Effect of mechanical stimulation of the support zones of soles on the muscle stiffness in 7-day dry immersion / T.F. Miller, I.V. Saenko, D.V. Popov, O.L. Vinogradova, I.B. Kozlovskaya // Journal of Gravitational Physiology. – 2004. – V. 11, № 2. – P. 135-136.
187. **Minkowski M.** Sur les mouvements. les reflexes et les reactions musculaires du foetus humain de 2 a 5 mois et leurs relations avec le systeme nerveux foetal / M. Minkowski // Rev. Neural. Puti. – 1921. – V. 37. – P. 1105-1250.
188. **Miokovic, T.** Differential atrophy of the postero-lateral hip musculature during prolonged bedrest and the influence of exercise countermeasures / T. Miokovic, G. Armbrecht, D. Felsenberg, D.L. Belavy // Journal of Applied Physiology. (1985). – 2011. – V.110, №4. – P. 926-934.
189. **Miwa, C.** Effects of three days of dry immersion on heart rate and blood pressure variabilities during head-up tilting in humans / C. Miwa, Y. Sugiyama, S. Iwase, T. Mano, Y. Ohira, A. Grigoriev, I. Kozlovskaya, A. Egorov, B. Shenkman // Environ Med. – 1997. – V.41, №2. – P. 135-137.
190. **Modak, S.** Studies of left ventricular functions by systolic time intervals on exposure to dry immersion / S. Modak, P.K. Banerjee // Indian J. Aerospace Med. – 2004. – V.48. – P. 48.
191. **Mooney, K.** Symmetry and within-session reliability of mechanical properties of biceps brachii muscles in healthy young adult males using the MyotonPRO device / K. Mooney, M. Warner, M. Stokes // Working Papers in Health Sciences. – 2013. – 11 p.
192. **Moriggi, M.** Long term bed rest with and without vibration exercise countermeasures: effects on human muscle protein dysregulation / M. Moriggi, M. Vasso, C. Fania et al. // Proteomics. – 2010. – V. 10, № 21. – P. 3756–3774.
193. **Morningstar, M.W.** Reflex control of the spine and posture: a review of the literature from a chiropractic perspective / M.W. Morningstar, B.R. Pettibon, H. Schlappi, M. Schlappi, T.V. Ireland // Chiropr Osteopat. – 2005. – V. 13. – P. 16.

194. **Mulder, E.R.** Influence of vibration resistance training on knee extensor and plantar flexor size, strength, and contractile speed characteristics after 60 days of bed rest / E.R. Mulder, A.M. Horstman, D.F. Stegeman [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. (1985). – 2009. – V. 107, № 6. – P. 1789–1798.
195. **Navasiolava, N.M.** Longterm dry immersion: review and prospects / N.M. Navasiolava, M.A. Custaud, E.S. Tomilovskaya, I.M. Larina, T. Mano, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, I.B. Kozlovskaya // *Eur. Journal of Applied Physiology*. – 2011. – V. 111. – P. 1235–1260.
196. **Navasiolava, N.M.** Skin vascular resistance in the standing position increases significantly after 7 days of dry immersion / N.M. Navasiolava, V. de Germain, T. Levrard, I.M. Larina, I.B. Kozlovskaya, B. Diquet, A. Le Bouil, M.A. Custaud, J.O. Fortrat // *Auton Neurosci*. – 2011. – V. 160, №1-2. – P. 64-68.
197. **Nicogossian, A.E.** Space physiology and medicine 3rd edn / A.E. Nicogossian, C.L. Huntoon, S.L. Pool // Philadelphia: Lea & Febiger. – 1993. – 400 p.
198. **Norsk, P.** Blood pressure regulation IV: adaptive responses to weightlessness / P. Norsk // *Eur. Journal of Applied Physiology*. – 2014. – V. 114. – P. 481–497.
199. **Norsk, P.** Renal and endocrine responses in humans to isotonic saline infusion during microgravity / P. Norsk, C. Drummer, L. Röcker, F. Stollo, N.J. Christensen, J. Warberg, P. Bie, C. Stadeager, L.B. Johansen, M. Heer, H.C. Gunga, R. Gerzer // *Journal of Applied Physiology*. – 1995. – V. 78. – P. 2253–2259.
200. **Norsk, P.** Arterial pulse pressure and vasopressin release in humans during lower body negative pressure / P. Norsk, P. Ellegaard, R. Videbaek, C. Stadeager, F. Jessen, L.B. Johansen, M.S. Kristensen, M. Kamegai, J. Warberg, N.J. Christensen // *American Journal of Physiology* – 1993a. – V. 264. – P. R1024–R1030.
201. **Norsk, P.** Volume-homeostatic mechanisms in humans during a 12-h posture change / P. Norsk, C. Stadeager, L.B. Johansen, J. Warberg, P. Bie, N. Foldager, N.J. Christensen // *Journal of Applied Physiology*. – 1993b. – V. 75. – P. 349–356.
202. **Paloski, W.H.** Recovery of postural equilibrium control following spaceflight / W.H. Paloski, M.F. Reschke, F.O. Black, D.D. Doxey, D.L. Harm // *Annals of the New York Academy of Sciences* – 1992. – V. 656. – P. 747-754.
203. **Patten, J.** *Neurological Differential Diagnosis*, 2nd edn / J. Patten // London: SpringerVerlag. – 1996. – 449 p.
204. **Pavy-Le Traon, A.** Contributory factors to orthostatic intolerance after simulated weightlessness / A. Pavy-Le Traon, F. Louisy, P. Vasseur-Clausen, A. Güell, C. Gharib // *Clinical Physiology*. – 1999. – V. 19, №5. – P. 360-368.

205. **Pavy-Le Traon, A.** From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) / A. Pavy-Le Traon, M. Heer, M.V. Narici, J. Rittweger, J. Vernikos // *Eur. Journal of Applied Physiology*. – 2007. – V. 101. – P. 143–194.
206. **Perhonen, M.A.** Deterioration of left ventricular chamber performance after bed rest: «cardiovascular deconditioning» or hypovolemia? / M.A. Perhonen, J.H. Zuckerman, B.D. Levine // *Circulation*. – 2001. – V. 103. – P. 1851–1857.
207. **Perrier, J.F.** Effects on peroneal motoneurons of cutaneous afferents activated by mechanical or electrical stimulations / J.F. Perrier, B. Lamotte D'Incamps, N. Kouchtir-Devanne, L. Jami, D. Zytnicki // *Journal of Neurophysiology*. – 2000. – V. 83, № 6. – P. 3209-3216.
208. **Piemme, T.E.** The clinical spectrum of postural hypotension / T. E. Piemme; In ed. M. McCally // *Hypodynamics and hypogravics*. – New York: Academic Press. – 1968. – P. 181-186.
209. **Polese, A.** Hemodynamic responses to seated lower body negative pressure: comparison with +Gz acceleration / A. Polese, H. Sandler, L.D. Montgomery // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 1992. – V. 63, № 6. – P. 467-475.
210. **Prieto, T.E.** Measures of postural steadiness: differences between healthy young and elderly adults / T.E. Prieto, B. Joes, R.G. Hoffmann, E.G. Lovett, B.M. Myklebust // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1996. – V. 43, № 9. – P. 956–966.
211. **Protheroe, C.L.** Tilt testing with combined lower body negative pressure: a "gold standard" for measuring orthostatic tolerance / C.L. Protheroe, H.R. Ravensbergen, J.A. Inskip, V.E. Claydon // *Journal of Visualized Experiments*. – 2013. – V. 73. – P. e4315.
212. **Pump, B.** Cardiovascular effects of static carotid baroreceptor stimulation during water immersion in humans / B. Pump, M. Shiraishi, A. Gabrielsen, P. Bie, N.J. Christensen, P. Norsk // *American Journal of Physiology* – 2001b. – V. 280. – P. H2607–H2615.
213. **Pump, B.** Central volume expansion is pivotal for sustained decrease in heart rate during seated to supine posture change / B. Pump, T. Kamo, A. Gabrielsen, P. Bie, N.J. Christensen, P. Norsk // *American Journal of Physiology* – 2001a. – V. 281. – P. H1274–H1279.
214. **Rätsep, T.** Changes in viscoelastic properties of skeletal muscles induced by subthalamic stimulation in patients with Parkinson's disease / T. Rätsep, T. Asser // *Clin. Biomech. Bristol. Avon*. – 2011. – V. 26, № 2. – P. 213-217.
215. **Reisine, H.** Unit activity in the vestibular nuclei of monkeys during off-vertical axis rotation / H. Reisine, T. Raphan // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1992. – V. 656. – P. 954–956.

216. **Reschke, M.F.** Effect of spaceflight on the spatial orientation of the vestibulo-ocular reflex during eccentric roll rotation: A case report / M.F. Reschke, S.J. Wood, G. Clément // *Journal of Vestibular Research.* – 2018. – V.27. – №5-6. – P.243-249.
217. **Reschke, M.F.** Postural reflexes, balance control, and functional mobility with long-duration head-down bed rest / M.F. Reschke, J.J. Bloomberg, W.H. Paloski, A.P. Mulavara, A.H. Feiveson, D.L. Harm // *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* – 2009. – V.80, Suppl 5. – P. A45-54.
218. **Reschke, M.F.** Posture, locomotion, spatial orientation, and motion sickness as a function of space flight / M.F. Reschke, J.J. Bloomberg, D.L. Harm [et al.] // *Brain Res. Rev.* – 1998. – V. 28, № 1–2. – P. 102–117.
219. **Roja Z.** Assessment of skeletal muscle fatigue of road maintenance workers based on heart rate monitoring and myotonometry / Z. Roja, V. Kalkis, A. Vain, H. Kalkis, M. Eglite // *J. Occupat. Med. and Toxicol.* – 2006. – V.1. – P.20.
220. **Roll, R.** Cutaneous afferents from human plantar sole contribute to body posture awareness / R. Roll, A. Kavounoudias, J.P. Roll // *Neuroreport.* – 2002. – V. 13, №15. – P. 1957-1961.
221. **Schneider, S.** Feasibility of monitoring muscle health in microgravity environments using Myoton technology / S. Schneider, A. Peipsi, M. Stokes, A. Knicker & V. Abeln // *Med. Biol. Eng. Comput.* – 2015. – V.53. – №1. – P.57–66.
222. **Shiraishi, M.** Comparison of acute cardiovascular responses to water immersion and head-down tilt in humans / M. Shiraishi, M. Schou, M. Gybel, N.J. Christensen, P. Norsk // *Journal of Applied Physiology.* – 2002. – V. 92. – P. 264–268.
223. **Shulzhenko, E. B.** Physiological reactions during acute adaptation to reduced gravity / E.B. Shulzhenko, R.A. Tigranyan, V.E. Panfilov, I.I. Bzhalava // *Life Sciences in Space Research.* – 1980. – V. 18. – P. 175–179.
224. **Simons, D.G.** Understanding and measurement of muscle tone as related to clinical muscle pain / D.G. Simons, S. Mense // *Pain.* – 1998. – V. 75, №. 1. – P. 1–17.
225. **Smetanin, B.N.** Dependence of Joint Stiffness on the Conditions of Visual Control in Upright Undisturbed Stance in Humans / B.N. Smetanin, K. E. Popov, G. V. Kozhina // *Neirofiziologiya.* – 2006. – V. 38, №. 2. – P. 157-166.
226. **Speers, R.A.** Multivariate changes in coordination of postural control following spaceflight / R.A. Speers, W.H. Paloski, A.D. Kuo // *Journal of Biomechanics.* – 1998. – V. 31, № 10. – P. 883–889.

227. **Stadeager, C.** Circulation, kidney function and volume-regulating hormones during prolonged water immersion in humans / C. Stadeager, L.B. Johansen, J. Warberg, N.J. Christensen, N.Foldager, P. Bie, P. Norsk // *J.Appl. Physiol.* – 1992. – V.73. – P.530–538.
228. **Stoffregen, T.A.** Use of central and peripheral optical flow in stance and locomotion in young walkers / T.A. Stoffregen, M.A. Schmuckler, E.J. Gibson // *Perception.* – 1987. – V. 16. – P. 113–119.
229. **Thompson, C.** Effects of plantar cutaneo-muscular and tendon vibration on posture and balance during quiet and perturbed stance / C. Thompson, M. Bélanger, J. Fung // *Human Movement Science.* – 2011. – V. 30, №2. – P. 153-171.
230. **Thompson, W.O.** The Effect Of Posture Upon The Composition And Volume Of The Blood In Man / W.O. Thompson, P.K. Thompson, M.E. Dailey // *The Journal of Clinical Investigation.* – 1928. – V. 5, №4. – P. 573-604.
231. **Thoumie, P.** Changes in motor activity and biomechanics during balance recovery following cutaneous and muscular deafferentation / P. Thoumie, M.C. Do, // *Experimental Brain Research.* – 1996. – V. 110. – P. 289-297.
232. **Thyfault, J.P.** Lack of regular physical exercise or too much inactivity / J.P. Thyfault, F.W. Booth // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2011. – V. 14, № 4. – P. 374–378.
233. **Timanin, E.M.** On contribution of shear waves into a transverse stiffness of soft biological tissues in vibrating indenter investigations / E.M. Timanin // *13 International Congress on Acoustics: Belgrade.* – 1989. – V. 4. – P. 215-218.
234. **Tomaselli, C.M.** Effect of a central redistribution of fluid volume on response to lower-body negative pressure / C.M. Tomaselli, M.A.V. Frey, R.A. Kenney [et al.] // *Aviation, Space, and Environmental Medicine.* – 1990. – V.61, № 1. – P. 38- 42.
235. **Tomilovskaya, E.S.** Experiment with 5-day dry immersion: objectives, content and structure of the investigations, methods / E.S. Tomilovskaia // *Human Physiology.* – 2013. – V.39, №7. – P. 756-761.
236. **Treffel, L.** Craniomandibular System and Postural Balance after 3-Day Dry Immersion / L. Treffel, L. Dmitrieva, G. Gauquelin-Koch, M.A. Custaud, S. Blanc, C. Gharib, C. Millet // *PLoS One.* – 2016. – V. 11, №2. – P. e0150052.
237. **Uhl, J.F.** Anatomy of the veno-muscular pumps of the lower limb / J.F. Uhl, C. Gillot // *Phlebology.* – 2015. – V. 30, №3. – P. 180-193.
238. **Vain, A.** A new diagnostic technique for peripheral spinal muscle stiffness measurements / A. Vain, R. Viir // *International Proceedings Division.* – 2000. – P. 807-811.

239. **Vernikos, J.** Effect of standing or walking on physiological changes induced by head down bed rest: implications for spaceflight / J. Vernikos, D.A. Ludwig, A.C. Ertl, C.E. Wade, L. Keil, D. O'Hara // *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. – 1996. – V. 67, №11. – P. 1069-1079.
240. **Vinogradova, O.L.** Muscle transverse stiffness and venous compliance under conditions of simulated supportlessness / O.L. Vinogradova, D.V. Popov, I.V. Saenko, I.B. Kozlovskaya // *Journal of Gravitational Physiology*. – 2002. – V. 9, № 1. – P. 327-329.
241. **Warren, W.H.** The role of central and peripheral vision in perceiving the direction of self-motion / W.H. Warren, K.J. Kurtz // *Percept. Psychophys*. – 1992. – V. 51. – P. 443-454.
242. **Watanabe, I.** The role of the plantar mechanoreceptor in equilibrium control / I. Watanabe, J. Okubo // *Ann N.Y.: Acad. Sci.* – 1981. – V.374 – P.855-864.
243. **Watenpaugh, D.E.** The cardiovascular system in microgravity / D.E. Watenpaugh, A.R. Hargens; eds. M.J. Fregly, C.M. Blatteis / In: *Handbook of Physiology: Environmental Physiology*. – New York: Oxford University Press. – 1996. – P. 631–674.
244. **White, R.J.** Central venous pressure and cardiac function during spaceflight / White RJ, Blomqvist CG. // *Journal of Applied Physiology*. (1985). – 1998. – V. 85, № 2. – P. 738-746.
245. **Wood, S.J.** Assessing Sensorimotor Function Following ISS with Computerized Dynamic Posturography / S.J. Wood, W.H. Paloski, J.B. Clark // *Aerospace Medicine. Hum. Perform.* – 2015. – V. 86, № 12. – P. A45-A53.
246. **Young, L.R.** M.I.T. Canadian vestibular experiments on the Spacelab-1 mission: 1. Sensory adaptation to weightlessness and readaptation to one-g: an overview / L. R. Young, C.M. Oman, D.G.D. Watt, K.E. Money, B.K. Lichtenberg, R.V. Kenyon, A.P. Arrott // *Exp. Brain Res.* – 1986. – V. 64. – P. 291–298.
247. **Yuan, M.** Effect of Chinese herbal medicine on vascular functions during 60-day head-down bed rest / M. Yuan, A. Alameddine, M. Coupé, N.M. Navasiolava, Y. Li, G. Gauquelin-Koch, Y. Bai, S. Jiang, Y. Wan, J. Wang, Y. Li, M.-A. Custaud // *Eur. Journal of Applied Physiology*. – 2015. – V. 115, №9. – P. 1975-1983.

Titre : Dysfonctions neuromusculaires et cardiovasculaires dans les troubles posturaux orthostatiques induits par la microgravité

Mots clés : tonus musculaire, maintien de la posture verticale, centre de pression, décharge des zones d'appui, tolérance orthostatique, déconditionnement cardiovasculaire

Résumé : Les atteintes posturales sont des conséquences connues du vol spatial. Un des facteurs de stabilité orthostatique et postural est le tonus musculaire, qui chute en microgravité. Les études sur les effets cardiovasculaires, neuromusculaires et posturaux de la microgravité sont nombreuses; pourtant, le rôle des troubles neuromusculaires et cardiovasculaires dans l'atteinte orthostatique et posturale reste peu connu. Notre but était d'étudier des altérations vasculaires et neuromusculaires induites par la microgravité, ainsi que les liens entre eux.

Nos études chez l'homme comprenaient un vol spatial de 6 mois, un alitement antiorthostatique de 21 jours et une immersion sèche de 3 à 5 jours. Ces conditions diffèrent par le niveau de stimulation d'appui. L'état cardiovasculaire a été évalué par des tests orthostatiques, neuromusculaire - par myotonométrie et la stabilité posturale - par stabilométrie.

Notre travail montre qu'un vol de longue durée induit des troubles bien plus profonds que la microgravité simulée plus courte. De plus, l'immersion sèche induit des troubles plus graves que l'alitement, malgré sa durée plus courte.

Nos données suggèrent que c'est la décharge d'appui qui définit la profondeur des perturbations. Le rôle principal de la diminution du tonus des muscles posturaux est mis en avant. Cette diminution se produit par voie réflexe par diminution d'afférentation des zones d'appui. Elle pourrait être responsable de l'intolérance orthostatique via la diminution de l'efficacité de la pompe musculaire favorisant le retour veineux, et de l'instabilité posturale - via l'augmentation des seuils de recrutement des motoneurons posturaux.

Titre : Neuromuscular and cardiovascular disorders in orthostatic and postural impairment induced by microgravity

Keywords : muscle tone, vertical posture maintenance, center of pressure, supportlessness, orthostatic tolerance, cardiovascular deconditioning

Abstract : Postural and orthostatic impairment are both acknowledged consequences of spaceflight. One of the factors for orthostatic and postural stability is muscle tone, which decreases within the onset of microgravity. Studies of cardiovascular, neuromuscular and postural effects of microgravity are numerous; yet the role of neuromuscular and vascular disorders in orthostatic and postural impairment remains unclear. We aimed to investigate vascular and neuromuscular alterations induced by microgravity, as well as their relationships.

We studied healthy men exposed to 6-mo spaceflight, 21-day head-down bedrest and 3-to 5-day dry immersion. These conditions differ by the level of support unloading. Cardiovascular state was assessed by orthostatic tests, neuromuscular - by myotonometry, postural stability - by stabilometry.

We found that long-term spaceflight induced much deeper disorders than relatively short-term modeled microgravity. Furthermore, immersion induced more severe disorders than bedrest, despite its shorter duration.

Our data, along with literature, suggest that it is the support unloading that defines the depth of disturbances. The leading role in development of postural disorders under gravitational unloading belongs to decrease in postural muscle tone. This decrease occurs mainly by a reflex mechanism (decrease in support afferentation). It might be responsible for orthostatic impairment - via decrease in the efficiency of muscle pump promoting venous return, and for postural impairment - via increase in recruitment thresholds of postural motoneurons.