

ВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В МИОКАРДЕ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ УМЕНЬШЕНИЯ ГРАВИТАЦИОННОЙ НАГРУЗКИ

Попова О.В., Русанов В.Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ГНЦ РФ – ИМБП РАН), Москва, e-mail: olya.popovaolga2710@yandex.ru

Сердечно-сосудистая система является абсолютно специфической и отличной от других гравичувствительных систем в плане реакций на гравитационные условия. Для понимания физиологических механизмов функционирования гравичувствительных систем необходимо исключить гравитацию как основной системообразующий компонент. В качестве такой модели в представленном исследовании была выбрана антиортостатическая гипокинезия. В данном исследовании приняли участие 6 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 24 до 40 лет, которые в течение 21 суток находились в условиях антиортостатической гипокинезии с углом наклона кровати в краниальном направлении относительно горизонта -6° . Материалом для анализа явились 24-часовые записи электрокардиограммы. Запись проводилась в фоновый период (-5 -е сутки), во время антиортостатической гипокинезии (1-е, 10-е и 20-е сутки) и после воздействия ($+5$ -е сутки). В ходе исследования были получены следующие результаты: во-первых, общее и достаточно выраженное снижение парасимпатических модулирующих влияний на ритм сердца; во-вторых, появление сердечно-сосудистых событий в виде изменений биоэлектрической активности, проявляющихся предсердными и желудочковыми экстрасистолами. Тем не менее, несмотря на выявленные процессы, клинически значимых изменений в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии обнаружено не было.

Ключевые слова: антиортостатическая гипокинезия, сердечно-сосудистая система, вариабельность сердечного ритма, дисперсионное картирование.

Работа была выполнена в рамках базовой тематики РАН FMFR-2024–0042.

AUTONOMIC REGULATION OF BLOOD CIRCULATION AND BIOELECTRIC PROCESSES IN THE HUMAN MYOCARDIUM UNDER CONDITIONS OF REDUCING THE GRAVITATIONAL LOAD

Popova O.V., Rusanov V.B.

Federal State Budgetary Institution of Science State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences (SSC RF - IMBP RAS), Moscow, e-mail: olya.popovaolga2710@yandex.ru

The cardiovascular system is absolutely specific and different from other gravity-sensitive systems in terms of reactions to gravitational conditions. To understand the physiological mechanisms of functioning of gravity-sensitive systems, it is necessary to exclude gravity as the main system-forming component. Bed rest was chosen as such a model in the presented study. This study involved 6 practically healthy male volunteers aged 24 to 40 years, who for 21 days were in conditions of bed rest with a bed tilt angle in the cranial direction relative to the horizon of -6° . The material for the analysis was 24-hour electrocardiogram recordings. The recording was performed in the background (-5 days), during bed rest (1, 10 and 20 days) and after exposure ($+5$ days). The following results were obtained during the study: firstly, a general and quite pronounced decrease in parasympathetic modulating effects on the heart rhythm; secondly, the appearance of cardiovascular events in the form of changes in bioelectric activity manifested by atrial and ventricular extrasystoles. Nevertheless, despite the identified processes, no clinically significant changes were found in the conditions of 21-day bed rest.

Keywords: bed rest, cardiovascular system, heart rate variability, dispersion mapping.

The work was carried out within the framework of the basic subject of the Russian Academy of Sciences FMFR-2024–0042.

Фило- и онтогенетические физиологические процессы в сердечно-сосудистой системе

(ССС) в условиях земной гравитации обуславливают не только поддержание системного гомеостаза, но и адаптационные реакции на уровне организма как единой биологической системы. Однако существуют условия, в которых сложившиеся при действии гравитации паттерны, обуславливающие протекание процессов в границах физиологической нормы, вынужденно модифицируются [1]. Наиболее экстремальным из них является невесомость [2].

Отсутствие или уменьшение гравитационных стимулов вызывает смещение жидкостей вверх, потерю вертикального веса тела, отсутствие работы против силы тяжести, снижение потребности в энергии, отсутствие линейного ускорения, снижение проприоцептивной стимуляции, а также снижение общей сенсорной стимуляции. Все это инициирует соответствующие компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на сохранение устойчивого функционирования в нетипичных условиях [3].

Для понимания физиологических механизмов функционирования гравичувствительных систем необходимо исключить гравитацию как основной системообразующий компонент. И это имеет значение не только для специфических разделов физиологии, например космической, но и для общей физиологии, поскольку это помогает раскрытию механизмов, лежащих в основе нормальных физиологических процессов. Все это возможно сделать в земных условиях с использованием специально разработанных моделей, значительно снижающих гравитационную нагрузку. В качестве такой модели в представленном исследовании была выбрана антиортостатическая гипокинезия (АНОГ).

Как известно, АНОГ моделирует, в первую очередь, транслокацию жидких сред, в значительной степени совпадающую с той, что наблюдается в невесомости [4]. Кроме того, АНОГ воспроизводит модель гиподинамии, являющейся триггером патологических процессов в организме [5].

ССС является абсолютно специфической и отличной от других гравичувствительных систем в плане реакций на гравитационные условия. И это во многом объясняет происходящие в ней изменения в условиях их отсутствия. В первую очередь они затрагивают процессы регуляции внутри этой физиологической системы и структурно-функциональные изменения в сердце [2, 6].

Известно, что уменьшение объема циркулирующей плазмы, перемещение внеклеточной жидкости и объема крови в краниальном направлении происходят в острый период АНОГ. При этом отмечены уменьшение диастолического объема и снижение массы левого желудочка в 21-дневном АНОГ, а также изменение гемодинамики и увеличение жесткости аорты. Причем последняя полностью не восстанавливается даже через месяц после окончания эксперимента [7].

В связи с этим целью исследования являлся анализ изменений механизмов регуляции

системы кровообращения и биоэлектрических процессов в сердечной мышце в условиях 21-суточной АНОГ. Такая длительность эксперимента была выбрана потому, что имеются данные о том, что уже через 2 недели воздействия гипокинезии происходит хроническая адаптация к условиям АНОГ [8].

Материалы и методы исследования

Экспериментальные исследования были проведены на стендовой базе «Гипогравитация» ГНЦ РФ – ИМБП РАН, входящей в состав уникальной научной установки «Медико-технический комплекс для отработки инновационных технологий космической биомедицины в интересах обеспечения орбитальных и межпланетных полетов, а также развития практического здравоохранения». Программа исследования была одобрена Комиссией по биоэтике ГНЦ РФ – ИМБП РАН (Протокол № 621 от 08.08.2022 г.).

В исследованиях приняли участие 6 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 24 до 40 лет, массой тела $75,2 \pm 8,8$ кг, длиной тела $177,8 \pm 5,3$ см, ИМТ $23,8 \pm 2,7$ кг/м².

Испытуемые в течение 21 суток находились в условиях АНОГ с углом наклона кровати в краниальном направлении относительно горизонта -6° [9].

Материалом для анализа явились 24-часовые записи электрокардиограммы (ЭКГ), зарегистрированные во II стандартном отведении с размещением четырех электродов на груди. Использовали кардиорегистратор с частотой дискретизации 1000 Гц. Регистрация ЭКГ была выполнена до экспериментального воздействия (-5 -е сутки), на 1 -е, 10 -е и 20 -е сутки АНОГ и после окончания эксперимента ($+5$ сутки) (рис. 1).



Рис. 1. Циклограмма исследования

Полученный ЭКГ-сигнал редактировался с использованием визуальных проверок и ручной коррекции отдельных интервалов RR.

Для анализа регуляторных процессов в ССС определялись и рассчитывались показатели variability сердечного ритма (VSR), связанные с парасимпатическими или симпатическими модулирующими влияниями вегетативной нервной системы (ВНС) на синоатриальный (СА) узел.

Расчет показателей осуществляли с использованием программного обеспечения «Иским-6» ООО «Институт Внедрения Новых Медицинских Технологий “Рамена”» (Россия, г. Рязань). Программа автоматически рассчитывает 41 показатель VSR. Для предварительного

анализа использовали весь набор показателей. В дальнейшем для отбора наиболее значимых показателей применяли дискриминантный анализ.

Оценку состояния механизмов регуляции кровообращения осуществляли на основе рекомендаций, разработанных Европейским кардиологическим и Северо-Американским электрофизиологическим обществами [10].

Для оценки биоэлектрических процессов в миокарде использовали дисперсионное картирование ЭКГ (ДК ЭКГ), основанное на анализе микроколебаний, характеризующих электрофизиологические процессы в миокарде [11, с. 31–40].

Дисперсионные характеристики рассчитывали с использованием программного обеспечения ООО «МКС» (Россия, г. Зеленоград) по 9 группам (G1-G9), отражающим степень выраженности и локализацию электрофизиологических нарушений в миокарде предсердий и желудочков в фазы де- и реполяризации (G1 – деполяризация правого предсердия, G2 – деполяризация левого предсердия, G3 – деполяризации правого желудочка, G4 – деполяризации левого желудочка, G5 – реполяризация правого желудочка, G6 – реполяризация левого желудочка, G7 – симметрия деполяризации желудочков, G8 – внутрижелудочковые блокады, G9 – электрическая симметрия отведений).

Особенностью исследования являлось то, что при достаточном числе показателей количество испытуемых было ограничено особенностями его организации (n=6). Применение традиционных методов статистики с учетом принципа Бонферрони могло привести к ненадежным выводам. Поэтому были использованы статистические методы, наиболее приемлемые для малых выборок.

Для оценки однородности выборки был применен метода Варда. В качестве меры близости было выбрано евклидово расстояние с построением дерева слияния. Отбор наиболее информативных показателей был проведен с помощью дискриминантного анализа.

В соответствии с принципом Бонферрони и рекомендациями Т. Ланга, в качестве порогового значения значимости в одномерных критериях выбрано значение 0,01, при многомерном анализе использовалось стандартное значение 0,05 [12].

Статистическую обработку массива полученных данных проводили пакетом программ STATISTICA 13.0.

Результаты исследования и их обсуждение

Для классификации в соответствии с преобладающими модулирующими вегетативными влияниями на СА узел методом Варда был проведен интегральный анализ всех зарегистрированных в эксперименте параметров ВСР. В результате были выделены две группы (рис. 2):

- добровольцы, принимавшие участие в эксперименте, с преобладанием

парасимпатических модулирующих влияний (n=2);

– добровольцы, принимавшие участие в эксперименте, с преобладанием симпатических модулирующих влияний (n=4).

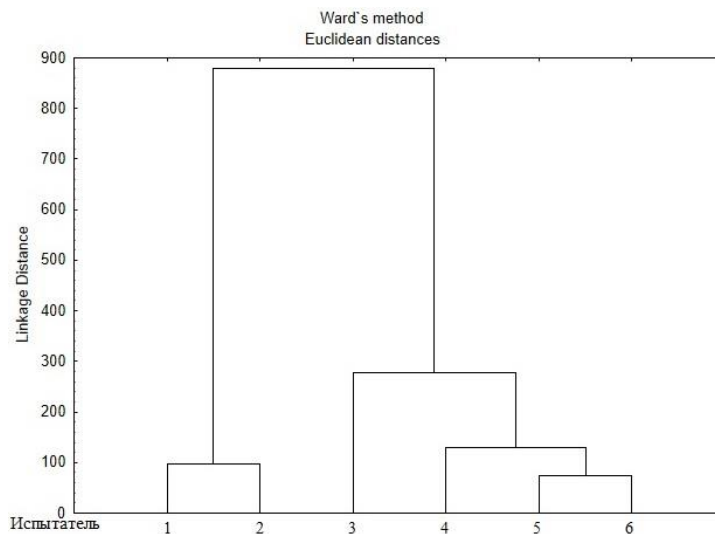


Рис. 2. Деление добровольцев – участников исследования на группы:

1, 2 – добровольцы с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний

3, 4, 5, 6 – добровольцы с преобладанием симпатических модулирующих влияний

С помощью дискриминантного анализа были определены классификационные функции, в которые вошли наиболее информативные в условиях эксперимента показатели, отражающие баланс вегетативных влияний, в первую очередь, парасимпатическую активность и степень ее преобладания над симпатическими модулирующими влияниями:

ЧСС – частота сердечных сокращений, физиологически отражает системную стабильность кровообращения;

RMSSD, мс – квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, показатель парасимпатических влияний на ритм сердца;

pNN50, % – число пар кардиоинтервалов с разницей более 50 мс. в % к общему числу кардиоинтервалов, отражает относительную степень преобладания парасимпатических модулирующих вегетативных влияний в ССС над симпатическими;

SDNN, мс – стандартное отклонение полного массива кардиоинтервалов, показатель суммарного эффекта вегетативной регуляции кровообращения;

HF (мс²) – мощность спектра высокочастотного компонента ВСП от суммарной мощности колебаний, так же, как RMSSD и pNN50, характеризует парасимпатическую активность и степень ее преобладания над симпатической.

Динамика изменения этих показателей на разных этапах эксперимента представлена на рисунке 3.

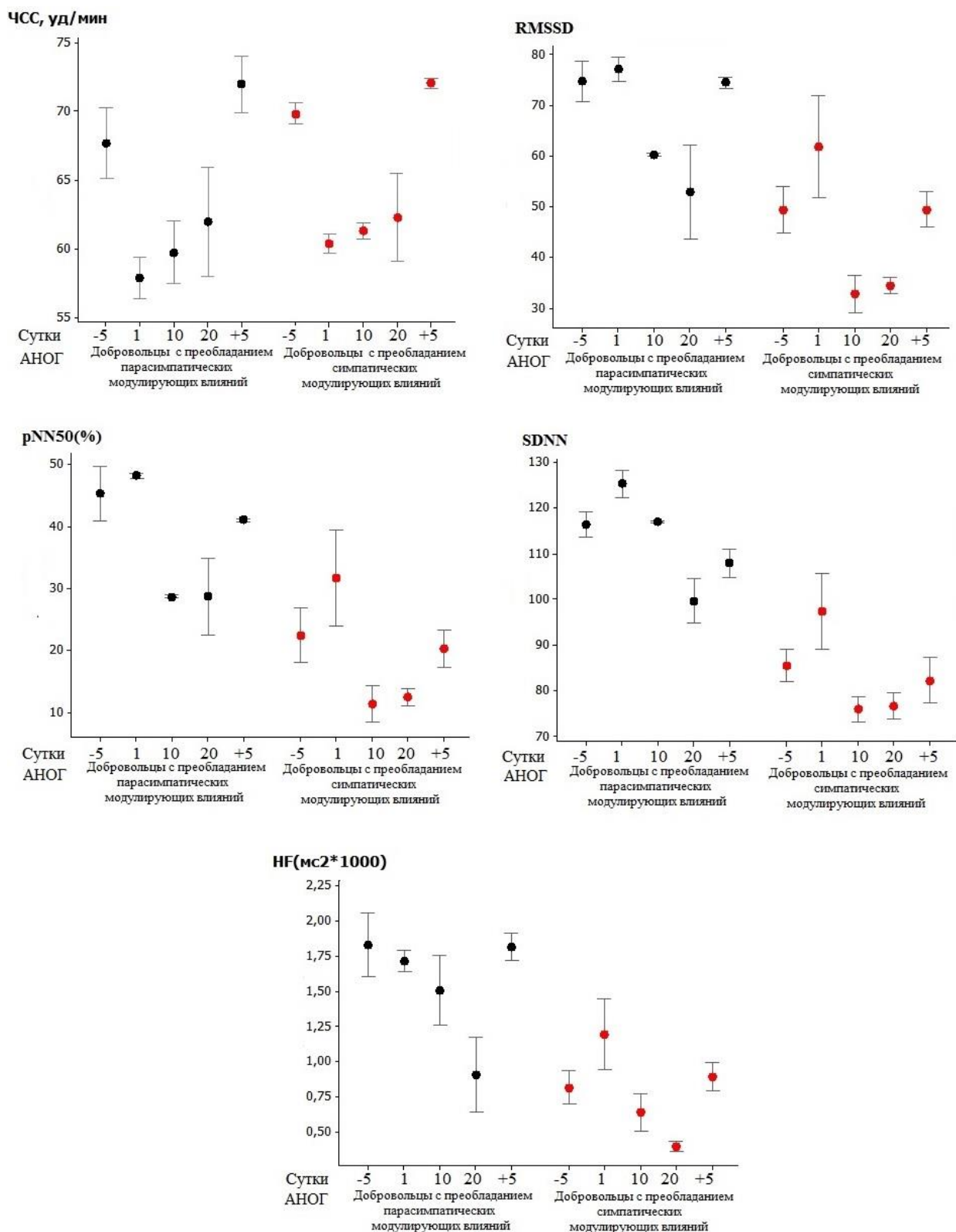


Рис. 3. Наиболее информативные показатели, характеризующие преобладающий тип вегетативной регуляции, и их динамика в ходе эксперимента

Как видно из рисунка 3, у добровольцев с преобладанием как парасимпатических, так и симпатических модулирующих влияний показатель ЧСС снизился с 1-го дня эксперимента по сравнению с фоновыми значениями. Показатели SDNN, RMSSD, pNN50 и HF

увеличивались по сравнению с фоном на 1-е сутки и снижались на 10-е и 20-е сутки эксперимента у представителей обеих групп.

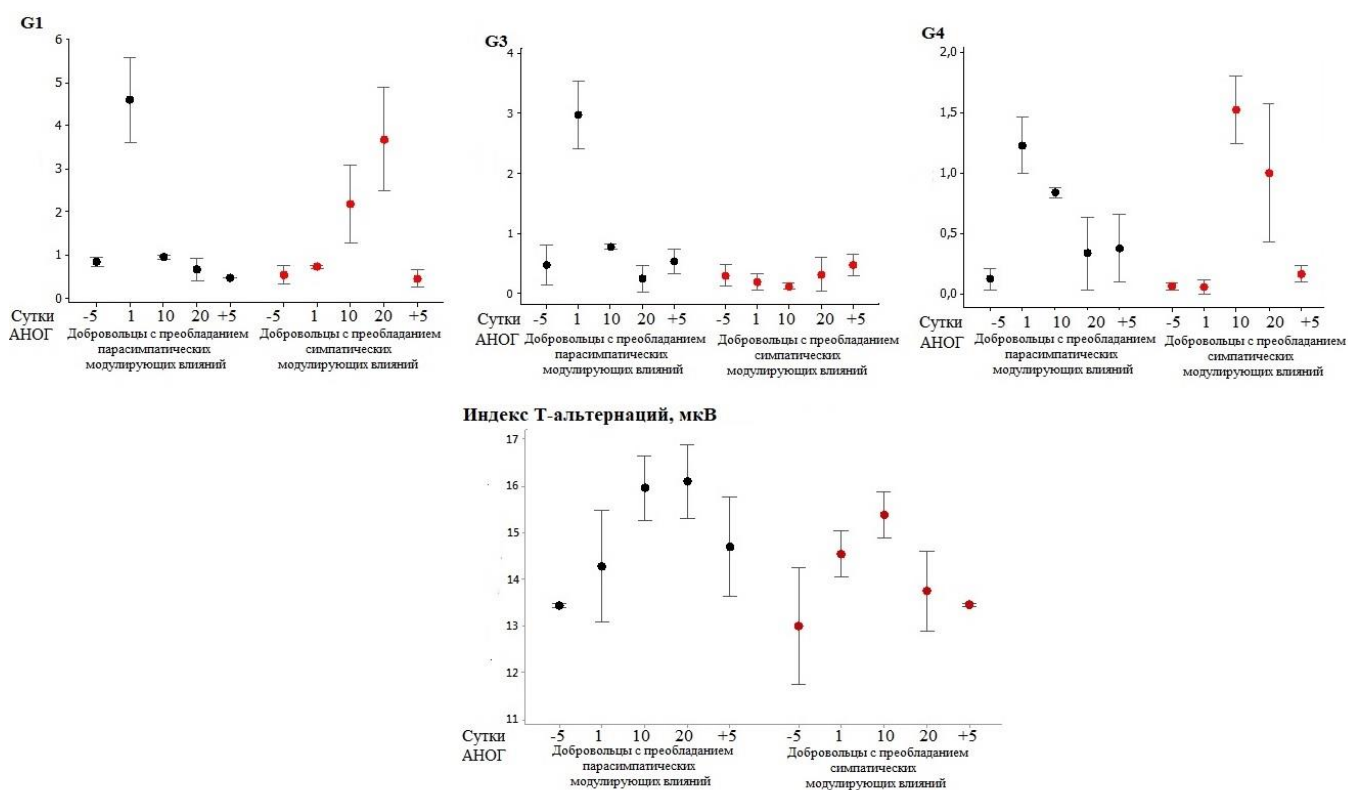


Рис. 4. Динамика показателей ДК ЭКГ

При анализе показателей ДК ЭКГ (рис. 4) было обнаружено, что в группе с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний показатели G1, G3, G4 достоверно увеличивались по сравнению с фоновыми значениями на 1-е сутки эксперимента, на 10-е сутки АНОГ оставался повышен только показатель G4. В группе с преобладанием симпатических модулирующих влияний показатели G1 и G4 были выше относительно фона на 10-е и 20-е сутки эксперимента. Параметр «индекс Т-альтернаций» увеличивался у представителей обеих групп в ходе эксперимента.

Для понимания возможности возникновения сердечно-сосудистых событий был проведен анализ наличия или отсутствия экстрасистол предсердного и желудочкового происхождения. У участников группы с преобладанием парасимпатических модулирующих влияний обнаружены групповые желудочковые аритмии на 1-е сутки, причем бигемии были обнаружены на 1-й и 2-й час после начала экспериментального воздействия. На всем протяжении АНОГ у всех добровольцев наблюдались одиночные экстрасистолы предсердного и желудочкового происхождения. Предсердные экстрасистолы были зарегистрированы уже в фоновом периоде и после окончания эксперимента.

В процессе непрерывного изменения функциональной активности в различных экзогенных условиях и при действии непрерывно изменяющейся внешней среды изменения

механизмов регуляции ССС и энергометаболические процессы в миокарде обеспечивают функционирование не только анатомически структурированных физиологических систем, но и динамически формирующихся функциональных систем.

Основным ответом на гипокинезию является ослабление парасимпатических влияний на ССС. Снижение общей ВСР и мощности высоких частот (HF) было отмечено во многих исследованиях АНОГ. Некоторые авторы уже сообщали об этих изменениях через 20 часов и 4 дня экспериментального воздействия. Снижение ВСР и парасимпатических индексов было обнаружено при хронической адаптации к условиям АНОГ через 2 недели. Предполагается также, что снижение ЧСС является механизмом адаптации к АНОГ [8, 9].

Уменьшение вагусного контроля сердца, способствующее большему симпатико-парасимпатическому балансу, возможно, указывает на снижение чувствительности к барорефлексу. Уже в 1990-е годы в исследованиях АНОГ и КП сообщалось об ухудшении барорефлекторных реакций сонной артерии и сердца при использовании шейной камеры, предназначенной для изменения путем всасывания и сжатия артериального давления в сонной артерии и стимуляции барорецепторов каротидного синуса [13].

Достоверно изменяющиеся параметры ДК ЭКГ G3 и G4 входят в суммарный показатель G3+G4+G7, что может отражать наличие ишемических нарушений: вероятность нарушения кровотока и перфузии миокарда [11, с. 31–40].

В 2005 году Grenon и соавт. рассмотрели микровольтное чередование зубцов Т, рассматриваемое у пациентов как предиктор внезапной сердечной смерти, желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Они обнаружили увеличение данного показателя при АНОГ, представив первое доказательство того, что имитация микрогравитации оказывает измеримое влияние на процессы электрической реполяризации. Кроме того, они также определили потерю калия и изменения в симпатической функции в качестве возможных способствующих факторов [14].

Появление экстрасистол предсердного и желудочкового происхождения было обнаружено и ранее, в ходе 370-суточного АНОГ. Было показано, что у 1 из 9 испытуемых появились отчетливые признаки экстрасистолической аритмии на 2-м месяце эксперимента, у 4 других появились признаки изменения биоэлектрической активности сердца: увеличение биопотенциалов, снижение и уплощение Т-зубцов, причем уменьшение Т-зубца прогрессировало в течение первых трех месяцев. Также было отмечено, что при регистрации 24-часового ЭКГ на различных этапах гипокинезии имели место одиночные, редкие экстрасистолы предсердно- и/или желудочкового происхождения. Однако закономерностей не было выявлено [15, с. 106–108].

Некоторые изменения ЭКГ при АНОГ могут быть вызваны изменениями сердечного

объема и положения сердца. Увеличенная адренергическая стимуляция также может способствовать нарушениям ритма. Однако по сей день клинически значимых изменений на ЭКГ выявлено не было [8].

Заключение

Таким образом, полученные результаты позволяют представить следующую картину изменений регуляторных механизмов и биоэлектрических процессов в сердце после уменьшения гравитационной нагрузки: во-первых, общее и достаточно выраженное снижение парасимпатических модулирующих влияний на ритм сердца; во-вторых, появление сердечно-сосудистых событий в виде изменения биоэлектрической активности, проявляющихся предсердными и желудочковыми экстрасистолами. Тем не менее, несмотря на выявленные процессы, клинически значимых изменений обнаружено не было.

Список литературы

1. Виноградова О.Л., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. Гравитационный фактор как основа эволюционного приспособления животных организмов к деятельности в наземных условиях // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2020. Т. 54. № 6. С. 5-26.
2. Patel Z.S., Brunstetter T.J., Tarver W.J., Whitmire A. M., Zwart S.R., Smith S. M., Huff J. L. Red risks for a journey to the red planet: The highest priority human health risks for a mission to Mars // *npj Microgravity*. 2020. Vol. 6. Is. 33. DOI: 10.1038/s41526-020-00124-6.
3. Баранов М.В., Катунцев В.П., Шпаков А.В., Баранов В.М. Метод наземного моделирования физиологических эффектов пребывания человека в условиях гипогравитации // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 160. № 9. С. 392-396.
4. Davies J.M.S., Cillard J., Friguet B., Cadenas E., Cadet J., Cayce R., Fishmann A., Liao D., Bulteau A.L., Derbré F., Rébillard A., Burstein S., Hirsch E., Kloner R.A., Jakowec M., Petzinger G., Sauce D., Sennlaub F., Limon I., Ursini F., Maiorino M., Economides C., Pike C.J., Cohen P., Salvayre A.N., Halliday M.R., Lundquist A.J., Jakowec N.A., Mechta-Grigoriou F., Mericskay M., Mariani J., Li Z., Huang D., Grant E., Forman H.J., Finch C.E., Sun P.Y., Pomatto L.C.D., Agbulut O., Warburton D., Neri C., Rouis M., Cillard P., Capeau J., Rosenbaum J., Davies K.J.A. The Oxygen Paradox, the French Paradox, and age-related diseases // *Geroscience*. 2017. Vol. 39, Is. 5-6. P. 499-550. DOI: 10.1007/s11357017-0002-y.
5. Baevsky R.M., Funtova I.I., Luchitskaya E.S. Role of the Right and Left Parts of the Heart in Mechanisms of Body Adaptation to the Conditions of Long Term Space Flight According to Longitudinal Ballistocardiography // *Acta Astronautica*. 2021. Vol. 178. Is. 2. P. 894-899. DOI: 10.1016/j.actaastro.2020.10.001.

6. Greaves D., Arbeille P., Guillon L., Zuj K., Caiani E.G. Effects of exercise countermeasure on myocardial contractility measured by 4D speckle tracking during a 21-day head-down bed rest // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2019. Vol. 119, Is. 11-12. P. 2477-2486. DOI: 10.1007/s00421-019-04228-0.
7. Boutouyrie P., Fayol A., Fortier C., Khettab H., Cristian C., Gencer U., Fouassier D., Mousseaux E., Derobertmeasure A., Leguy C., Bruno R.M. Impact of 60 days of head-down bed rest on large arteries // *J. Hypertens.* 2022. Vol. 40, Is. 10. P. 2058-2067. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003235.
8. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M. V., Rittweger J., Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006) // *Eur. J. Appl Physiol.* 2007. Vol. 101. Is. 2. P. 143-194. DOI: 10.1007/s00421-007-0474-z.
9. Пучкова А.А., Шпаков А.В., Баранов В.М., Катунцев В.П., Ставровская Д.М., Примаченко Г.К., Горбачев В.П., Томиловская Е.С., Орлов О.И. Общие результаты эксперимента с 21-суточной антиортостатической гипокинезией без применения средств профилактики // *Авиакосм. и экол. мед.* 2023. Т. 57, № 4. С. 31-41. DOI: 10.21687/0233-528X-2023-57-4-31-41.
10. Not author's list. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // *Eur. Heart J.* 1996. Vol. 17. P. 334-381.
11. Иванов Г.Г., Сула А.С. Дисперсионного картирования: теоретические основы и клиническая практика. М: Издательство «Техносфера», 2009. 192 с.
12. Носовский А.М., Попова О.В., Смирнов Ю.И. Современные технологии статистического анализа медицинских данных и способы их графического представления. // *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2023. Т. 57. № 5. С. 149-154.
13. Convertino V.A. Carotid-cardiac baroreflex: relation with orthostatic hypotension following simulated microgravity and implications for development of countermeasures // *Acta Astronaut.* 1991. Vol. 23. P. 9-17. DOI: 10.1016/0094-5765(91)90093-k.
14. Grenon S.M., Xiao X., Hurwitz S., Grenon S.M., Xiao X., Hurwitz S., Ramsdell C.D., Sheynberg N., Kim C., Williams G.H., Cohen R.J. Simulated microgravity induce microvolt T wave alternans // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005. Vol. 10. Is. 3. P. 363-370. DOI: 10.1111/j.1542-474X.2005.00654.x.
15. Годичная антиортостатическая гипокинезия (АНОГ) – физиологическая модель межпланетного космического полета: монография / под редакцией А.И. Григорьева, И.Б. Козловской. М.: Российская академия наук, 2018. 288 с.

