

На правах рукописи

Орлова Евгения Алексеевна

ПЕРЕСТРОЙКА БАРОРЕФЛЕКТОРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА
ПРИ ОРТОПРОБЕ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА

Специальность 1.5.5 - Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

МОСКВА, 2021

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

Научные руководители: доктор биологических наук, профессор **Виноградова Ольга Леонидовна**

доктор биологических наук, профессор **Сонькин Валентин Дмитриевич**, главный научный сотрудник института возрастной физиологии РАО

Официальные оппоненты: **Панкова Наталия Борисовна**, доктор биологических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Главный научный сотрудник.

Рощевская Ирина Михайловна, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение, «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», Главный научный сотрудник.

Наименование ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 24.1.023.01 при ГНЦ РФ - ИМБП РАН по адресу Хорошевское ш., 76А, Москва, 123007, 8 (499) 195-15-73.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНЦ РФ - ИМБП РАН по адресу Хорошевское ш., 76А, Москва, 123007, 8 (499) 195-15-73 и на сайте <http://www.imbp.ru/WebPages/win1251/ScienceN/DisserSov/Orlova2021/Orlova.html>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук

Поддубко Светлана Викторовна

ВВЕДЕНИЕ

Артериальный барорефлекс - это важнейший механизм быстрой регуляции гемодинамики. Он работает по принципу отрицательной обратной связи: при повышении артериального давления (АД) происходит снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уменьшение тонуса сосудов, при снижении АД, напротив, увеличиваются и ЧСС, и тонус сосудов. В результате сохраняется приемлемый уровень АД. Однако при некоторых воздействиях необходимость увеличения интенсивности кровообращения диктует необходимость одновременного повышения АД и ЧСС. В этих условиях работа артериального барорефлекса модулируется другими механизмами, оказывающими активирующие или тормозные влияния на сердечно-сосудистый центр продолговатого мозга, в котором замыкается дуга барорефлекса. Такими механизмами являются: центральная команда, запускающая изменения гемодинамики при физической нагрузке (Fadel and Raven, 2011), сигналы от рецепторов работающих скелетных мышц (Fadel and Raven, 2011), кардиопульмонарных рецепторов (Stewart, 2012), аортальных и каротидных хеморецепторов (Mateika et al., 2002), рецепторов вестибулярного аппарата (Yates et al., 2014) и др. Влияния этих механизмов ведут к перестройке барорефлекторной регуляции (baroreflex resetting): изменению «установочного» уровня барорефлекса и диапазона его регуляторного влияния (Ogoh et al., 2005; Fadel and Raven, 2011). При стрессорных воздействиях, например, при физической работе, возможна одновременная активация возбуждающих и тормозных механизмов, в результате достигается точная подстройка показателей гемодинамики под конкретную ситуацию.

Барорефлекторная регуляция изменяется в связи с изменениями функционального состояния индивидуума: с возрастом (Tank et al., 2000), при адаптации к повышенному - физическая тренировка - (Convertino et al., 1984; Pichot et al., 2005), или сниженному - гипокинезия (Carroll et al., 1995; Eckberg et al., 2010) уровню физической активности. Описаны нарушения в работе барорефлекса при различных заболеваниях (Moreira et al., 1992, Ferguson et al., 1992, Chisholm and Anpalahan, 2017, Medow et al., 2008).

Для анализа функционирования барорефлекса необходимы два компонента: удобный и простой способ возмущающего воздействия, активирующего работу барорефлекса, и методы оценки его активности. В качестве возмущающего воздействия для активации барорефлекса удобно использовать изменение положения тела с горизонтального на вертикальное, или положение ортостаза, (Gulli et al., 2001; Wieling et al., 2007; Goswami et al., 2008). Несмотря на важнейшую роль барорефлекса в функционировании сердечно-сосудистой системы, удобных для широкого применения неинвазивных способов оценки барорефлекторной активности имеется не так много. Подавляющее большинство используемых методов (шейная камера для оценки изменений трансмурального давления в области каротидного синуса, метод последовательностей и кросс-спектральный метод для оценки спонтанных колебаний АД и ЧСС) оценивают амплитудные характеристики колебаний ЧСС в ответ на колебания АД. Однако очень перспективным представляется способ оценки функционирования барорефлекса по фазовым соотношениям между спонтанными колебаниями АД и ЧСС. Влияние

барорефлекса на ЧСС (кардиальный барорефлекс) обычно оценивают с помощью кросс-спектрального анализа, информативным показателем является функция когерентности. Это надежный и проверенный метод, однако требующий достаточно длительных записей АД и ЧСС. В лаборатории физиологии двигательной активности ГНЦ РФ – ИМБП РАН активно внедряется метод оценки степени сопряжения спонтанных колебаний АД и ЧСС по фазовой синхронизации этих колебаний. В качестве количественной меры уровня фазовой синхронизации используется индекс фазовой синхронизации (ИФС). Этот метод прошел проверку на информативность, он оказался достаточно чувствительным для оценки изменений барорефлекторной регуляции при стрессорных воздействиях, с его помощью можно оценивать динамические характеристики изменения работы барорефлекса (Vorovik et al., 2014; Negulyaev et al., 2019). Однако остаются неисследованными изменения фазовой синхронизации АД и ЧСС, отражающие активность барорефлекса при различных функциональных состояниях человека: возрастные изменения, изменения, связанные с уровнем двигательной активности (жесткая гипокинезия и, напротив, повышенный уровень двигательной активности). Эти проблемы являются предметом настоящего исследования.

Целью работы является изучение взаимосвязи спонтанных колебаний АД и ЧСС в частотном диапазоне барорефлекторных волн при различных функциональных состояниях человека.

Решались следующие **задачи**:

1. исследование изменений активности барорефлекса, оцениваемого по фазовой синхронизации низкочастотных колебаний АД и ЧСС, при возрастных изменениях нервной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС);
2. исследование фазовой синхронизации АД и ЧСС при нарушениях функционального состояния сердечно-сосудистой системы, вызванных моделируемой гравитационной разгрузкой с использованием «сухой» иммерсии (СИ), которая сопряжена с «жесткой» гипокинезией;
3. исследование фазовой синхронизации АД и ЧСС при изменении регуляции ССС во время аэробной физической работы различной интенсивности;
4. оценка характерного времени перестройки барорефлекса при изменении мощности аэробной нагрузки.

Новизна исследования

С помощью нового подхода – оценки фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС – обнаружены неизвестные ранее характеристики барорефлекторной регуляции гемодинамики у человека. Фазовая синхронизация АД и ЧСС в покое увеличивается при переходе к среднему возрасту (более 40 лет), однако реакция на изменение положения тела с горизонтального на вертикальное (увеличение синхронизации АД и ЧСС, выражающееся в приросте пика ИФС на частоте барорефлекторных волн) в этом возрасте, напротив, падает.

Гравитационная разгрузка, сопровождаемая жесткой гипокинезией (длительная 3-

недельная «сухая» иммерсия) существенно изменяет гемодинамический ответ (ЧСС и ударный объем (УО)) на переход из горизонтального положения в вертикальное (ортостаз), в то же время влияние на систолическое и среднее АД снижается к 3-й неделе, что может свидетельствовать о стабилизации состояния сосудистой системы к третьей неделе длительной иммерсии.

В условиях 3-недельной «сухой» иммерсии, начиная с 7-х суток гипокинезии и до 1-го дня восстановления, переход из горизонтального в вертикальное положение сопровождается нарушением фазовой синхронизации АД и ЧСС, зарегистрированной в исходном состоянии, что свидетельствует о существенном нарушении барорефлекторной регуляции.

При аэробной работе умеренной мощности (60% от индивидуального анаэробного порога (АП)) ИФС не отличается от его значения в состоянии покоя, но при более интенсивной работе (80% от АП) ИФС значительно снижается.

Обусловленное физической нагрузкой изменение фазовой синхронизации АД и ЧСС на частоте барорефлекторных волн происходит в течение 1-2 минут, что отражает динамику перестройки работы барорефлекса при физической работе.

Положения, выносимые на защиту

Одним из проявлений ухудшения ортостатической устойчивости с возрастом может быть угнетение увеличения синхронизации АД и ЧСС в барорефлекторном диапазоне частот при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное.

Пребывание в условиях СИ приводит к глубокому нарушению синхронизации АД и ЧСС, что является выражением существенных изменений в работе барорефлекса. Динамика изменений гемодинамических показателей свидетельствует о выходе этих показателей на «плато» ко второй неделе пребывания в иммерсии.

Активность барорефлекса при аэробной работе зависит от интенсивности нагрузки: при умеренной мощности она поддерживается на исходном, предрабочем уровне, а при увеличении мощности работы значительно падает (синхронизация АД и ЧСС снижается).

Перестройка барорефлекторной регуляции АД, оцениваемая по изменению фазовой синхронизации АД и ЧСС, при изменении интенсивности физической нагрузки достаточно медленная. Перестройка активности барорефлекса при работе занимает 1-2 мин.

Научно - практическая значимость:

Метод выявления активности барорефлекса по фазовой синхронизации низкочастотных колебаний АД и ЧСС может использоваться для оценки изменений барорефлекторной регуляции в различных условиях, в частности, при изменении положения тела во время ортопробы. Получены новые факты, вскрывающие механизмы возрастного снижения качества барорефлекторной регуляции у лиц старше 40 лет. Полученные данные могут лечь в основу объяснения ухудшения ортоустойчивости с возрастом.

Выявлены уровень и динамические характеристики изменений барорефлекторной

активности при пребывании в условиях жесткой гипокинезии, что может способствовать совершенствованию средств профилактики негативных последствий факторов космического полета.

Предлагаемый метод позволяет оценивать изменения барорефлекторной регуляции ССС при физической работе, в том числе во время интенсивных спортивных тренировок, кроме того он может найти применение для оптимизации выбора физических нагрузок при тренировке по показателям функционирования или регуляции ССС.

Использувавшийся в данном исследовании для индивидуального подбора рабочих нагрузок метод оценки аэробно-анаэробного перехода по ЭМГ-активности и изменению оксигенации работающей мышцы может найти применение в спорте и восстановительной медицине.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были доложены на следующих конференциях: 22nd Annual Congress of European College of Sport Science (Эссен, Германия, 2017), XVI Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённая 60-летию со дня запуска первого искусственного спутника Земли ГНЦ РФ-ИМБП РАН (Москва, 2017), III Научно-практическая конференция по спортивным наукам (Москва, 2018), 12 международный симпозиум компьютерных наук в спорте (Москва, 2019), Annual conference of the Physiological Society “Physiology 2019” (Aberdeen, UK, 2019), IX Всероссийская с международным участием школа-конференции по физиологии мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем» (Москва, 2019); III научно – практическая конференция «День спортивной информатики» (Москва, 2019), VII Всероссийская школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения (Москва, 2020); Human in space XXIII International conference (Human in space XXIII International conference (Moscow, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах из перечня ВАК РФ и из баз данных Scopus и WOS. Материалы диссертационной работы были доложены на одиннадцати международных и всероссийских конференциях.

Личный вклад автора. Автор принимала непосредственное участие в планировании экспериментов, подготовке добровольцев к экспериментам, в проведении физиологических экспериментов; анализе, статистической обработке и обобщении результатов; подготовке статей и тезисов; представлении результатов работы на российских и международных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертационная работа содержит: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение результатов, заключение, список цитируемой литературы. Работа изложена на 120 страницах, иллюстрирована 15 рисунками и 3 таблицами; список литературы включает 281 источник.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Протокол исследования был разработан в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрен Комитетом по биомедицинской этике Института медико-биологических проблем Российской академии наук (протоколы № 483 2018 г., 560 и 561 2020 г.). Все испытуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследованиях.

В исследовании оценивались изменения в сопряженности спонтанных колебаний АД и ЧСС, происходящие с возрастом и при различных воздействиях (изменение положения тела с горизонтального на вертикальное, физическая работа разной интенсивности, пребывание в условиях гравитационной разгрузки).

Оценка барорефлекторной регуляции по сопряженности колебаний артериального давления и сердечного ритма у добровольцев разного возраста

Характеристика испытуемых. В экспериментах принимали участие практически здоровые испытуемые в возрасте от 20 до 52 лет (всего 66 человек) преимущественно мужского пола. Испытуемые были разделены на пять возрастных групп: (1 группа 20-24 лет, возраст: 22(22-23) лет; рост: 179 (175,5-183,5) см; вес: 72,5 (66-75) кг; 2 группа 25-29 лет, возраст: 26 (25-27) лет; рост: 180 (175-183) см; вес: 76 (60-79) кг; 3 группа 30-34 лет, возраст: 31 (30-33) лет; рост: 174 (173-178) см; вес: 67 (63-83) кг; 4 группа 35-39 лет, возраст: 37 (35-38) лет; рост: 175 (169,5-183) см; вес: 82 (67,5-99) кг; 5 группа старше 40 лет, возраст: 48 (45-52) лет; рост: 175 (170-184) см; вес: 74 (70-78) кг).

Проведение пассивной ортостатической пробы. Во время эксперимента испытуемый находился на поворотном столе в горизонтальном положении в течение 12-15 минут. После этого ортостол поворачивали на угол 60° и через минуту после поворота проводили регистрацию показателей в положении ортостаза. При появлении признаков предобморочного состояния или по просьбе испытуемого его немедленно возвращали в положение лежа на спине. Во время измерений ритм дыхания испытуемых задавался голосовыми командами с компьютера таким образом, чтобы частота дыхания как можно дальше отстояла от частоты барорефлекторных волн (~0.1 Гц), оставаясь комфортной для испытуемого.

Во время проведения теста непрерывно неинвазивно измеряли: АД фотокомпенсационным методом с использованием пальцевой манжеты и рассчитывали УО методом ModelFlow (Finometer, Finapres Medical Systems, Нидерланды); ЭКГ с помощью прибора Пневмокард-А (МКС, Россия), расположение ЭКГ-электродов соответствовало II стандартному отведению; частоту дыхания с помощью назального термисторного датчика. Все сигналы оцифровывали с помощью АЦП Е14-440 (Л-Кард, Россия) и программы PowerGraph (ДиСофт, Россия), частота оцифровки 1000 Гц.

Оценка изменений барорефлекторной регуляции по сопряженности колебаний АД и сердечного ритма при пребывании в условиях 21-суточной сухой иммерсии

Характеристика испытуемых. В эксперименте участвовало 10 здоровых мужчин (возраст: 30,5 (26-32) лет; рост: 175 (174-179) см; вес: 71 (63-79) кг).

Проведение пассивной ортостатической пробы. Процедура проведения тестирований соответствовала протоколу проведения ортопробы, который описан выше.

Измерения проводились 6 раз: за день до начала СИ (фоновое измерение, -1Д), на 7-й, 14-й и 19-й дни СИ (измерения 7Д, 14Д и 19Д соответственно), а также на 1-й и 5-й день после окончания СИ (измерения +1Д и +5Д). Измеряли те же показатели, что и в тесте, описанном выше.

Оценка барорефлекторной регуляции по сопряженности колебаний артериального давления и сердечного ритма во время физической нагрузки различной интенсивности

Характеристика испытуемых. В исследовании приняли участие 11 здоровых мужчин (возраст 26,5 (25-29) лет; рост 185,5 (181,5-188) см; вес 79,5 (76-83) кг; мощность на уровне анаэробного порога (АП): 190,5 (164-221,5) Вт).

Оценка аэробной работоспособности испытуемых. Интенсивность нагрузки выбиралась для каждого испытуемого индивидуально в соответствии с его уровнем анаэробного порога (АП) (см. ниже), определенным в предварительном исследовании.

Основное исследование. Сначала данные записывали в покое в положении сидя в течение 15 мин. После этого доброволец пересаживался на настроенный под его размеры велоэргометр и начинал работу с мощностью 60% от АП в течение 15 мин, а через 2 минуты отдыха – 80% от АП той же продолжительности.

Оценка времени перестройки барорефлекторной регуляции во время синусоидально изменяющейся нагрузки

Характеристика испытуемых. В исследовании участвовало 8 мужчин (возраст: 25,5 (23-27,5) года; масса тела: 72,5 (70-77) кг; рост: 177,5 (170,5-179,5) см; мощность на АП: $177 \pm 12,2$ Вт), которые выполняли физическую работу с изменяющейся по синусоидальному закону мощностью, среднее значение 50% от АП, амплитуда колебаний 30% от АП.

Предварительное исследование. В первый визит определяли АП, способом, описанным ниже, затем рассчитывали нагрузки для основного тестирования.

Основное исследование. Во второй визит испытуемые выполняли тестирование, в котором после минуты покоя испытуемый выполнял 6-минутное «вработывание» с нагрузкой 50% от АП. Затем мощность нагрузки начинала изменяться по синусоидальному закону (среднее значение мощности 50% от АП, амплитуда колебаний 30% от АП, частота нагрузки увеличивалась в каждом последующем цикле от 1 до 10 мГц, что соответствовало уменьшению периода колебаний от 1000 с до 100 с. Суммарная продолжительность теста составляла 60 мин.

Оценка времени перестройки барорефлекторной регуляции во время интервальной физической нагрузки

Характеристика испытуемых. В исследовании участвовало 10 мужчин (возраст 27,5 (25-30) лет; рост 185,5 (181-188) см; вес 80 (76-81) кг; мощность на АП: 201,5 (174-255)). Добровольцы выполняли интервальную работу с постоянной мощностью 50 и 80% от АП.

Предварительное исследование. В первый визит определяли АП, способом, описанным ниже, затем рассчитывали нагрузку 50% и 80% от индивидуального значения АП.

Основное исследование. Во второй визит испытуемые выполняли интервальную работу, первые пять минут выполнялось «вработывание» на уровне нагрузки 50% от АП, после которого испытуемые выполняли 5 циклов с чередованием 3-минутных периодов работы на уровне 80% и 50% от АП. Продолжительность всего теста составляла 36 минут, включая одну минуту покоя перед началом работы. Во время тестирования регистрировались те же показатели, что и в экспериментах, описанных выше.

Оценка анаэробного порога по изменению оксигенации работающей мышцы и ее ЭМГ-активности

Для индивидуального подбора мощности работы индивидуальное значение АП оценивали по изменению оксигенации и электромиографической активности работающей мышцы в тесте с непрерывно повышающейся мощностью. Тест выполнялся на электромагнитном велоэргометре (Ergoselect 200, Ergoline, Германия). Начальная мощность 0 Вт, скорость нарастания мощности 15 Вт/мин, частота педалирования 60–70 об./мин. Мощность на АП определяли, используя алгоритм, предложенный А.С. Боровиком и верифицированный в нашей лаборатории (Попов и др., 2019).

Обработка экспериментальных данных

Расчет индекса фазовой синхронизации. Функционирование барорефлекса оценивали по фазовой синхронизации спонтанных колебаний срАД и ЧСС в низкочастотном диапазоне ($\sim 0,1$ Гц). По полученным экспериментальным данным в режиме off-line вычисляли ЧСС и среднее за каждый кардиоцикл артериальное давление (срАД). Поцикловые значения срАД и ЧСС с помощью линейной интерполяции приводили к равноотстоящим по шкале времени временным рядам (частота ресэмплирования 4 Гц). Из полученных временных рядов с помощью цифровой фильтрации выделяли узкополосные сигналы в частотном диапазоне от 0.02 до 0.8 Гц. Узкополосные сигналы срАД и ЧСС представляли в виде аналитического сигнала, что позволило определить их фазы φ . Затем для каждой частоты рассчитывали нормированную разность фаз $\Delta\varphi$ между ЧСС и срАД. Для нестационарных условий фазы сигналов вычисляли с помощью вейвлет преобразования, используя комплексный вейвлет Морзе.

ИФС получали путем вычисления энтропии Шеннона распределения $\Delta\varphi$. Используя этот алгоритм, получили значения ИФС в диапазоне от 0,02 до 0,8 Гц. По вычисленным

значениям строили зависимость ИФС от частоты. Барорефлекторную активность оценивали по среднему значению ИФС в барорефлекторной полосе частот (от 0,07 до 0,13 Гц). Подробное описание методики обработки показателей гемодинамики и вычисления ИФС приведено в статье (Negulyaev et al., 2019).

Обработка данных проводилась в режиме *off-line* с использованием специальных программ, разработанных в среде MATLAB (MathWorks Inc., США).

Статистический анализ данных. Статистический анализ данных проводили в GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Ла-Холья, Калифорния, США). Поскольку экспериментальные группы были относительно небольшими, все данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки влияния возраста на исследуемые показатели (сравнение каждой из возрастных групп с группой 20-24 лет) использовали критерий Краскелла-Уоллиса с поправкой Данна, а при оценке изменения гемодинамических параметров во время интервальной физической работы (сравнение параметров за каждые 30 секунд, усредненные за 5 циклов) использовали тест Фридмана с поправкой Данна. Для оценки изменения показателей гемодинамики при ортостазе и во время выполнения стационарной нагрузки на велоэргометре использовали тест Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование изменения фазовой синхронизации барорефлекторных колебаний АД и ЧСС с возрастом

Нашей первой задачей была оценка зависимости изменений ИФС при ортопробе от возраста.

Исследовано 66 добровольцев (20 - 52 года), которых разделили на 5 групп с разницей в возрасте не более 5 лет, группы не различались по росту и массе тела. По записям АД и ЧСС, сделанным во время ортопробы, рассчитывали значения ИФС в положении лежа и в вертикальном положении, спектры ИФС для группы 20-24 года и для группы старше 40 лет представлены на рисунке 1. На спектрах ИФС видны два выраженных пика: высокочастотный пик отражает степень синхронизации АД и ЧСС на частоте дыхания (около 0,25 Гц), амплитуда которого не изменяется при изменении положения тела добровольца, и низкочастотный пик, расположенный на частоте барорефлекторных волн (около 0,1 Гц), положение низкочастотного пика тоже не меняется при изменении положения тела, однако у «старшей» группы, в отличие от «младшей», увеличения ИФС на частоте барорефлекторных волн при переходе в вертикальное положение нет, что отражает менее активный вегетативный контроль сердечно-сосудистой системы (Borovik et al., 2014; Боровик и др., 2019).

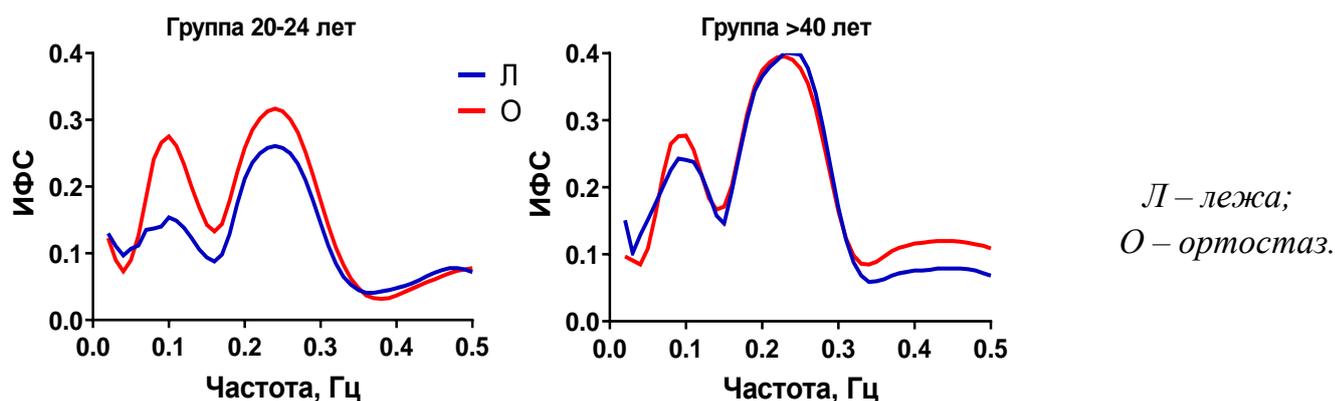


Рисунок 1. Спектры ИФС для самой младшей группы (20-24 лет) и для самой старшей группы (40-52 лет).

Значения гемодинамических показателей и ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн, полученные во время ортопроб добровольцев из разных возрастных групп, приведены на рисунке 2 и в таблице 1.

Показатели срАД и ЧСС (Таблица 1) в положении лежа с возрастом не изменялись. Уровень срАД при ортостазе был несколько выше в группе от 35 до 40 лет по сравнению с младшей группой испытуемых, тогда как значения ЧСС при ортостазе у разных возрастных групп не различались.

Таблица 1. Гемодинамические параметры добровольцев разных возрастных групп

Параметр	Возраст, г.				
	20-24 n=28	25-29 n=10	30-34 n=13	35-39 n=8	>40 n=7
ЧСС _л , уд/мин.	60(53,9- 66,5)	60,5(53- 63,5)	65,7(60,9 -75,7)	62,1(58,1- 69,8)	66,7(59,8- 72,8)
ЧСС _о , уд/мин.	78,8(71,8 -86,6)	74,9(72,5 -81,2)	85,3(81,8 -95,9)	83(47,5- 88,9)	80,7(71,8- 86,1)
срАД _л , мм рт.ст.	89,4(85,3 -93)	89,3(82,3 -90,1)	91,6(86,8 -98,4)	95,1(89- 98,3)	98,7(91- 100,5)
срАД _о , мм рт.ст.	88,4(85- 93)	87,8(83,1 -96,5)	92,7(85,7 -95,5)	106,7(96,9 -108,6)	99,8(83,2- 100,5)
ИФС _л	0,13(0,11 -0,19)	0,14(0,13 -0,17)	0,18(0,15 -0,2)	0,19(0,16- 0,21)	0,21(0,16- 0,23)*
ИФС _о	0,24(0,18 -1,29)	0,22(0,2- 0,25)	0,23(0,17 -0,31)	0,24(0,2- 0,33)	0,21(0,15- 0,3)
ИФС _{л-с}	0,09(0,06 -0,13)	0,07(0,05 -0,1)	0,07(0,02 -0,14)	0,08(0,02- 0,13)	0,008(- 0,039-0,06)*

Л – положение лежа, О – положение стоя (ортостаз), n – количество добровольцев.

Представлены усредненные по группам данные в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки влияния возраста на исследуемые показатели использовали критерий

Краскелла-Уоллиса с поправкой Данна, * - $p < 0.05$ по сравнению со значениями, полученными для «младшей» группы (20-24).

Переход в состояние ортостаза у здоровых людей всех возрастных групп сопровождался повышением ИФС АД и ЧСС в области барорефлекторных волн (рис. 2). При этом прирост ИФС при изменении положения тела был значительно меньше в самой старшей группе (старше 40 лет) по сравнению с самой младшей. Такое уменьшение прироста ИФС при ортостазе связано, в первую очередь, с повышением значения ИФС в положении лежа: в старшей группе оно значительно выше, чем в группах более молодых испытуемых, тогда как значения ИФС при ортостазе между группами не различаются.

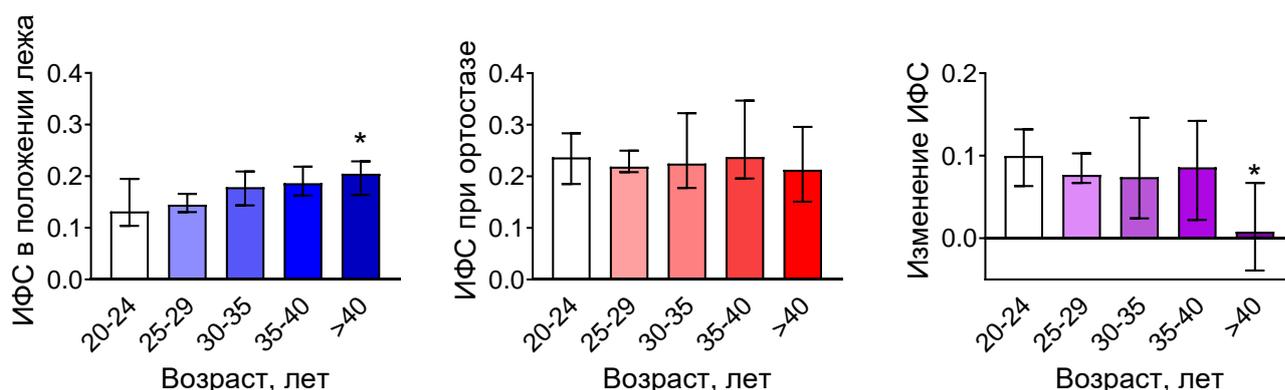


Рисунок 2. Значения ИФС в частотном диапазоне $0.07 \div 0.13$ Гц. Представлены усредненные по группам данные в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки влияния возраста использовали критерий Краскелла-Уоллиса с поправкой Данна (* - $p < 0.05$ по сравнению с группой 20-24 лет).

Менее выраженное усиление фазовой синхронизации АД и ЧСС при ортостазе в группе старше 40 лет («средний возраст») по сравнению с молодыми добровольцами может быть связано с морфологическими и функциональными изменениями нервного аппарата сердца. Известно, что после 25-30 лет у человека происходит уменьшение плотности симпатической иннервации сердца (Швалев и др., 1992). Парасимпатический компонент сердечной регуляции сохраняется дольше, но также снижается с возрастом (Wieling, 1987; Schwartz et al., 1991; Швалев и Тарский, 2001). Следует отметить, что фазовая синхронизация АД и ЧСС в области барорефлекторных волн зависит, в первую очередь, от модуляции сердечного ритма парасимпатическими влияниями (Negulyaev et al., 2019). Показано, что более выраженное падение АД у пожилых людей при переходе из положения лежа в ортостатическое положение связано с замедленной реакцией сердца на изменение парасимпатического влияния (James and Potter, 1999). Таким образом, нарушение способности к быстрому увеличению ЧСС может служить причиной менее эффективной регуляции АД при ортостазе в старшем возрасте (Shi et al., 2000; Wray et al., 2001).

Исследование динамики изменения гемодинамических показателей и фазовой синхронизации барорефлекторных колебаний АД и ЧСС в условиях сухой иммерсии

Исследовали изменения гемодинамических показателей и их барорефлекторной регуляции во время длительной «сухой» иммерсии, имитирующей в земных условиях гравитационную разгрузку и включающей как неотъемлемый компонент жесткую гипокинезию. Мы оценивали изменения фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС на протяжении длительного 3-недельного воздействия «сухой» иммерсии.

Пребывание в «сухой» иммерсии в течение 21-го дня привело к значительным изменениям в регуляции сердечно-сосудистой системы, что отразилось на значениях гемодинамических параметров (рис 3), а также на их реакции на ортостатическую нагрузку (рис. 4).

Во время пребывания в СИ наблюдалось небольшое снижение САД в положении лежа на спине (рис. 3 А). ДАД в положении лежа увеличивалось на 7-й день СИ, а в остальные дни не отличалось от исходного уровня (рис. 3 Б). СрАД в положении лежа не изменялось во время эксперимента (рис. 3 В). При вертикализации тела на 14-й день СИ наблюдалось снижение САД и срАД (рис. 3 А, В). Соответственно, более выраженные ответы этих показателей на ортостатический стресс были зарегистрированы на 14-й день, в то время как на 19-й день их ответы не отличались от значений до СИ. Наибольшее воздействие СИ оказала на пульсовое артериальное давление: в положении лежа и во время ортостаза абсолютные значения этого показателя снизились (рис. 3 Г), а разница между показателями в положении стоя и лежа увеличилась, начиная с 7-го дня воздействия. Во время восстановления уровни систолического и пульсового давления в положении лежа оставались ниже, чем до иммерсии.

ЧСС значительно увеличилась во время СИ в положении лежа и особенно в ортостазе (рис. 3 Д); реакция ЧСС на изменение положения тела также значительно увеличилась. Напротив, УО уменьшился во время СИ по сравнению со значениями до воздействия (рис. 3 Е), хотя процентное снижение УО в ответ на ортостаз не изменилось. Изменения ЧСС и УО появились уже на 7-й день СИ и сохранились даже на 5-й день восстановления.

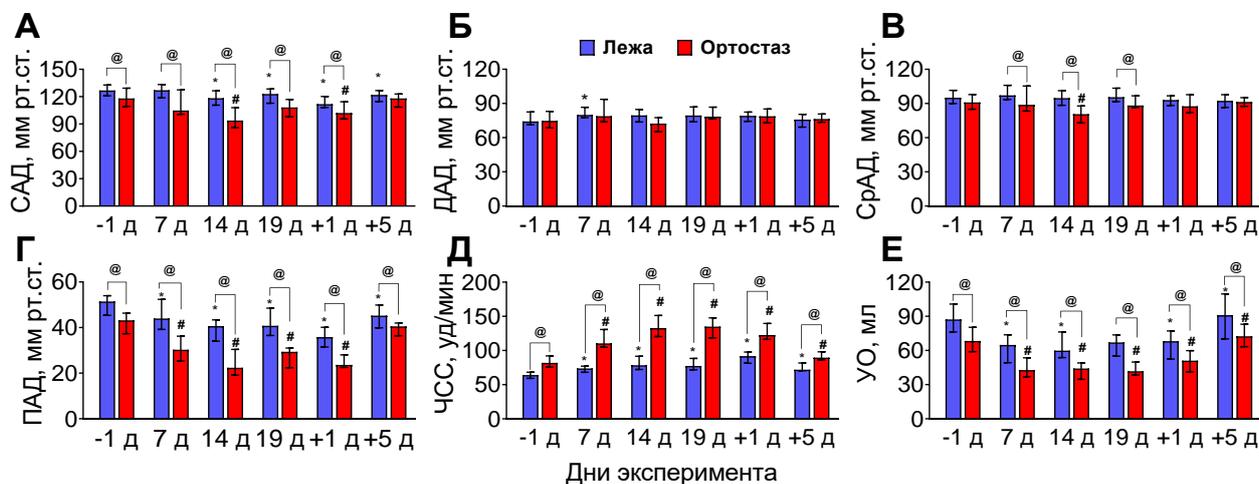
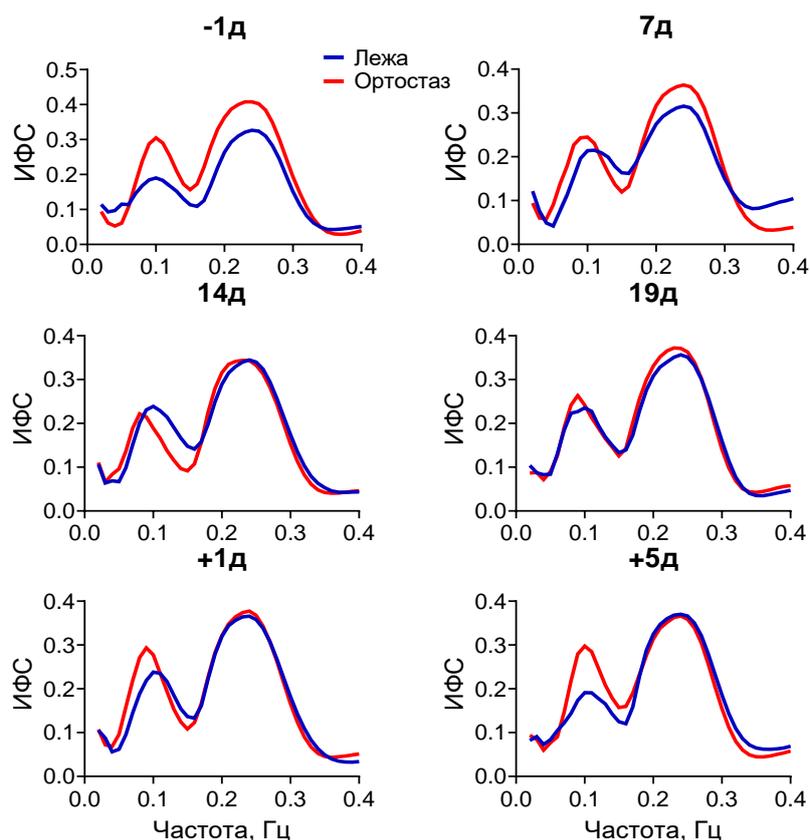


Рисунок 3. Значения гемодинамических параметров, полученных за сутки до воздействия (-1Д), во время «сухой» иммерсии (7Д, 14Д и 19Д) и в период восстановления (+1Д и +5Д). (А) систолическое артериальное давление, САД; (Б) диастолическое артериальное давление, ДАД; (В) среднее артериальное давление, срАД; (Г) пульсовое артериальное давление, ПАД; (Д) частота сердечных сокращений, ЧСС; (Е) ударный объем, УО. Представлены усредненные по группе из 10 человек данные в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки статистически значимых изменений использовали тест Вилкоксона; * - $p < 0.05$ по сравнению со значениями в положении лежа до СИ; # - $p < 0.05$ по сравнению со значениями в положении ортостаза до СИ; @ - $p < 0.05$ по сравнению с соответствующими значениями в положении лежа.

По субъективным ощущениям наиболее тяжело переносилась ортопроба на 7-й и на 14-й день СИ, тогда как тестирование, проводимое на 19 день, и по объективным показателям, и по субъективным ощущениям добровольцев переносилось заметно легче. Эти изменения коррелировали с уменьшением влияния СИ на некоторые сердечно-сосудистые показатели между 14-м и 19-м днем, что может отражать адаптацию сердечно-сосудистой системы и организма в целом к условиям СИ.

На спектрах ИФС в исследуемом диапазоне частот видны два отчетливых пика (рис. 4). Высокочастотный пик – дыхательный, положение которого не изменилось за время эксперимента, так как частота дыхания была фиксированной (см. Методы) и низкочастотный – барорефлекторный (около 0,1 Гц). До начала СИ изменение положения тела с горизонтального на вертикальное сопровождалось значительным увеличением амплитуды низкочастотного пика в спектре ИФС, что отражает увеличение фазовой синхронизации колебаний срАД и ЧСС. Однако во время СИ (на 7, 14 и 19 день) амплитуда низкочастотного пика на спектре ИФС не изменялась во время ортопробы, что указывает на нарушение барорефлекторного контроля ЧСС. На 5-й день восстановления спектры ИФС были очень похожи на соответствующие спектры, полученные до СИ.

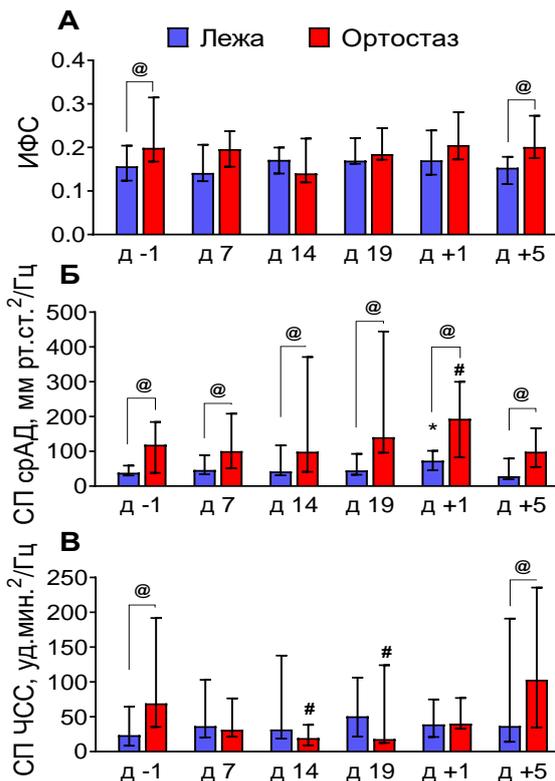


Данные усреднены по группе из 10 человек.

Рисунок 4. Спектры индекса фазовой синхронизации, рассчитанные для положения лежа и во время ортостаза за сутки до СИ (-1Д), во время «сухой» иммерсии (7Д, 14Д и 19Д) и в период восстановления (+1Д и +5Д).

На рисунке 5А представлены те же данные что и на спектрах ИФС, только в количественном выражении. Увеличение ИФС во время вертикализации наблюдалось только в тестах, выполненных перед СИ и на 5-й день восстановления. Важно отметить, что амплитуды колебаний срАД в полосе частот от 0,07 до 0,13 Гц увеличивались во время ортостаза на всех этапах эксперимента (рис. 5Б), тогда как колебания ЧСС в этой полосе частот увеличились только в тесте, выполненном до начала СИ и на 5-й день восстановления (рис. 5В). Более того, на 14-й и 19-й дни СИ спектральная мощность колебаний ЧСС во время ортостаза была снижена по сравнению со значением до СИ.

Известно, что чувствительность барорефлекса в космическом полете и при моделировании гравитационной разгрузки уменьшается или остается неизменной (Fritsch et al., 1992; Eckberg, 2003; Ferretti et al., 2009; Hughson et al., 2012; De Abreu et al., 2017). Наши данные об отсутствии влияния вертикализации на ИФС АД и ЧСС в течение всего 21-дневного воздействия СИ соответствуют этим более ранним работам. На 5-й день восстановления барорефлекторный контроль ЧСС восстановился: наблюдались изменения в спектре ИФС во время ортопробы, аналогичные таковым до начала СИ.



Данные усреднены по группе из 10 человек и представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки статистически значимых изменений использовали тест Вилкоксона, где # $p < 0.05$ по сравнению со значениями в положении ортостаза перед СИ; @ $p < 0.05$ по сравнению с соответствующими значениями при горизонтальном положении тела.

Рисунок 5. Значения индекса фазовой синхронизации (А), среднего значения спектральной плотности (СП) колебаний срАД (Б) и ЧСС (В) в частотном диапазоне от 0.07 до 0.13 Гц во время ортопробы за сутки до СИ (-1 Д), во время «сухой» иммерсии (7Д, 14Д и 19Д) и в период восстановления (+1 Д и +5 Д).

Наши данные свидетельствуют о том, что нарушение фазового сопряжения колебаний АД и ЧСС во время моделируемой микрогравитации не было связано с изменением сосудистого сопротивления (данные по динамике ДАД) в положении ортостаза, что подтверждается данными о том, что реакция симпатической активности (МСНА) в ответ на ортопробу не изменяется по сравнению с условиями до воздействия СИ (Iwase et al., 2000). Однако влияние колебаний артериального давления на колебания ЧСС драматически нарушалось во время СИ. Таким образом, наши исследования показали, что воздействие СИ привело к заметным изменениям барорефлекторной регуляции ЧСС.

Исследование изменения фазовой синхронизации барорефлекторных колебаний АД и ЧСС время физической работы

Данный раздел посвящен исследованию изменений активности барорефлекса, оцениваемой по фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС, при выполнении физической работы разной интенсивности. Сравнивали гемодинамические показатели и ИФС во время спокойного 15-минутного отдыха в положении сидя, во время 15-минутных периодов велоэргометрической работы с интенсивностью 60% и 80% от индивидуального анаэробного порога.

Для индивидуализации нагрузок при физической работе использовали специально

разработанный и верифицированный нами метод оценки анаэробного порога (АП), по ЭМГ-активности и степени оксигенации работающей мышцы во время теста с непрерывно повышающейся мощностью.

При велоэргометрической работе на уровне 60% АП среднее значение ИФС в низкочастотной полосе ($\sim 0,1$ Гц) не изменилось по сравнению с условиями покоя, хотя АД и ЧСС заметно увеличились (таблица 2). Повышение рабочей нагрузки до 80% АП привело к значительному снижению ИФС на фоне повышения ЧСС выше 140 уд/мин (таблица 2). Важно отметить, что амплитуда колебаний ЧСС в полосе частот от 0,07 до 0,13 Гц снижалась по мере увеличения нагрузки, тогда как амплитуда колебаний срАД в этой полосе частот увеличивалась во время умеренной нагрузки, но при переходе к высокоинтенсивной снижались до уровня покоя (таблица 2). Фактически при умеренной нагрузке ИФС не изменяется, т.е. синхронность колебаний срАД и ЧСС сохраняется даже при изменении амплитуды колебаний ЧСС и срАД, но при увеличении нагрузки снижаются амплитуды колебаний и срАД и ЧСС и связь между колебаниями ЧСС и срАД снижается. Следует отметить, что положение низкочастотного пика ИФС как в состоянии покоя, так и во время нагрузок оставалось неизменным. Амплитуда и положение высокочастотного пика сильно изменились из-за увеличения интенсивности дыхания и его частоты при интенсивной работе (рис. 6).

Таблица 2. Гемодинамические параметры и показатели фазовой синхронизации между срАД и ЧСС в низкочастотном диапазоне (от 0,07 до 0,13 Гц) во время упражнений на велоэргометре с нагрузкой 60% и 80% от анаэробного порога.

Воздействие	Покой	Работа 60% АП	Работа 80% АП
Параметры			
ЧСС, уд./мин.	69,7(56,1-77,6)	120,9(112,8-136,5)	137,1(131,6-153,5)*
срАД, мм рт.ст.	84,9(82,2-90,4)	105,1(98,7-110,7)*	111(99,9-122,7)*
ИФС	0,22(0,18-0,25)	0,20(0,18-0,24)	0,14(0,13-0,15)*
СП ЧСС, уд./мин ² /Гц	48,6(29,1-74,6)	14,6(8,1-27,2)*	7,3(0,9-13,8)*
СП срАД, мм рт.ст. ² /Гц	48,2(32,3-71,6)	75,6(52,2-104,8)*	53,3(36,8-61,8)

Приведены значения среднего артериального давления (срАД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), индекса фазовой синхронизации (ИФС) и спектральная плотность (СП) ЧСС и срАД, усредненные за 15 мин. Данные приведены как медиана и межквартильный размах. Для оценки статистически значимых изменений использовали тест Вилкоксона, * - $p < 0,05$ относительно соответствующего значения в покое.

Таким образом, ИФС на частоте 0,1 Гц во время высокоинтенсивных упражнений снижается. Чтобы убедиться, что это связано с более высокой интенсивностью нагрузки, а не с развитием мышечного утомления во время теста, 4 человека выполняли тест дважды с различным порядком чередования работы двух интенсивностей: сначала 60% АП, затем 80% АП и сначала 80% АП, затем 60% АП. Как видно на рис. 6 низкочастотные пики на

спектре ИФС при прямом и обратном порядке выполнения работы двух интенсивностей очень схожи. Этот факт позволяет сделать заключение, что характерные изменения степени синхронизации колебаний АД и ЧСС в тесте не зависят от утомления в процессе его выполнения. Фазовая синхронизация АД и ЧСС при повышении мощности нагрузки снижается, причем с повышением интенсивности работы эффект увеличивается.

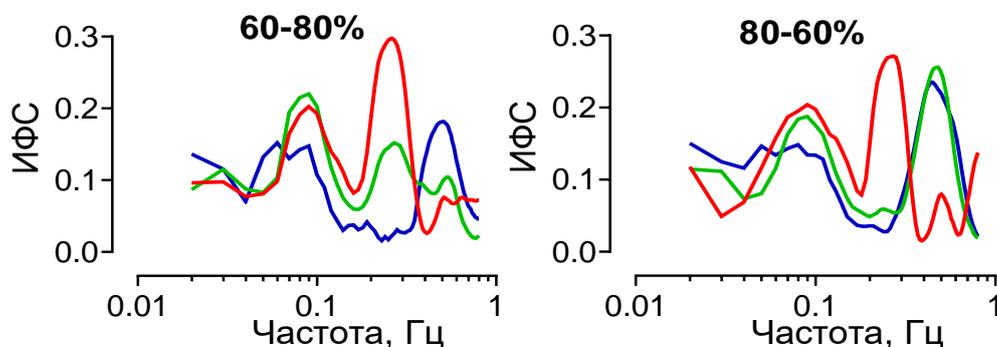


Рисунок 6. Спектры ИФС в покое (красная линия) и во время упражнений на велоэргометре с прямым (60% АП, зеленая линия; затем 80% АП, синяя линия), слева и обратным (80% АП, затем 60% АП), справа чередованием нагрузок. Представлены усредненные данные для 4 испытуемых, участвовавших в исследовании

Полученные результаты свидетельствуют об изменении взаимосвязи АД и ЧСС при мышечной работе аэробного характера (мощность нагрузки ниже АП), причем выраженность этого эффекта растет при увеличении интенсивности нагрузки. Оценка функционирования барорефлекса по спонтанным колебаниям АД и ЧСС во время работы на велоэргометре с различной интенсивностью уже проводилась в нескольких исследованиях. Было показано, что у здоровых людей велоэргометрическая работа со ступенчато повышающейся интенсивностью сопровождается постепенным снижением чувствительности «спонтанного» барорефлекса (Vallais et al., 2009). Аналогичные результаты о влиянии физической нагрузки на функционирование барорефлекса были получены в исследованиях с участием высококвалифицированных велосипедистов (Cottin et al., 2008). Эти данные свидетельствуют об ослаблении барорефлекторного влияния на сердечный ритм при повышении интенсивности работы. Следует отметить, что в этих работах исследовали соотношение амплитудных характеристик спонтанных колебаний АД и ЧСС. В нашем исследовании впервые изучено влияние интенсивности физических упражнений на фазовую синхронизацию колебаний АД и ЧСС, уровень которой отражает функционирование барорефлекса и состояние сердечно-сосудистой системы в целом (Borovik et al., 2014, 2019; Negulyaev et al., 2019).

Оценка частотной зависимости изменений гемодинамических показателей и ИФС при синусоидально изменяющейся нагрузке

Для того чтобы исследовать реактивность системы (изменение АД, ЧСС, ИФС) в ответ на изменение нагрузки, добровольцы выполняли тест на велоэргометре, во время

которого мощность нагрузки изменялась по синусоидальному закону с постепенно увеличивающейся частотой (рис. 7 В). Была поставлена задача определить, при какой частоте изменения мощности нагрузки пропадает модуляция гемодинамических показателей и ИФС. При увеличении частоты (уменьшении длительности периода колебаний нагрузки) амплитуда модуляции срАД (рис. 7 А) и ЧСС (рис. 7 Б) постепенно снижается. Во время теста также происходит изменение спектра ИФС (рис. 7 Г). Широкий высокочастотный пик, отражающий фазовую синхронизацию срАД и ЧСС на частоте дыхательных волн, выражен на протяжении всего теста. Амплитуда низкочастотного пика (~ 0.1 Гц), который отражает фазовую синхронизацию барорефлекторных колебаний срАД и ЧСС, также варьирует в зависимости от интенсивности нагрузки. Однако модуляция амплитуды этого пика видна на спектре ИФС только в начале теста, то есть степень синхронизации низкочастотных колебаний АД и ЧСС не успевает измениться при высокой частоте изменения нагрузки.

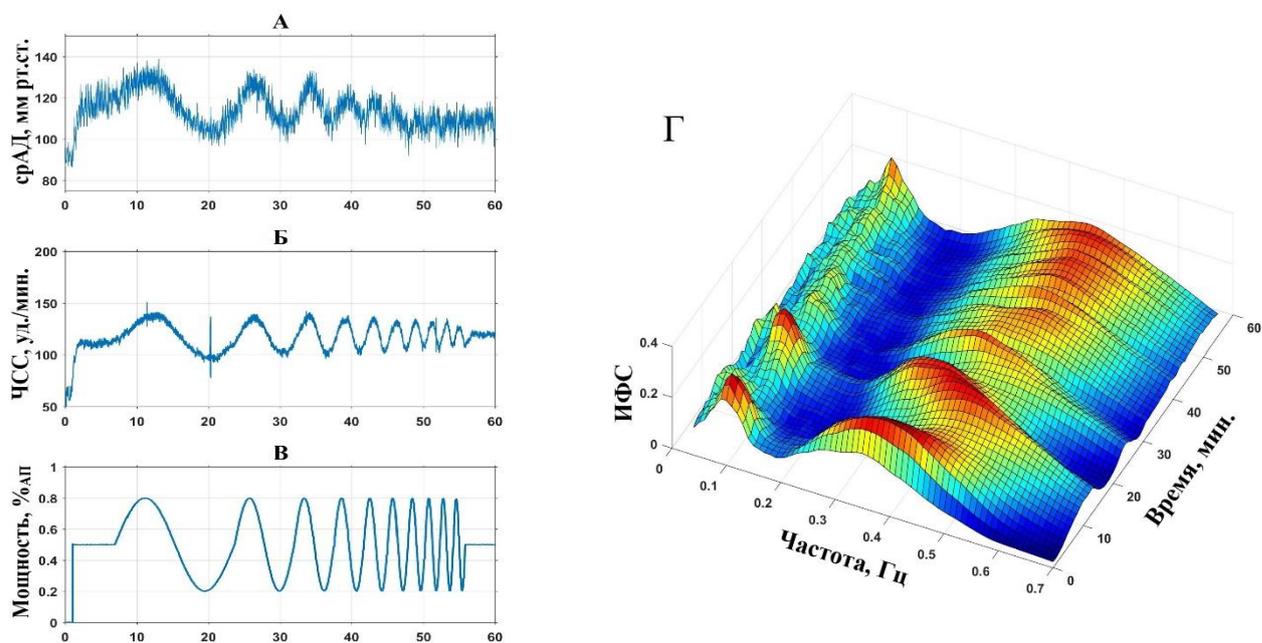


Рисунок 7. Записи срАД (А) и ЧСС (Б) добровольца Бр., а также динамика усредненного спектра ИФС в трехмерном изображении (Г) во время упражнения на велоэргометре с синусоидально изменяющейся нагрузкой. Спектры ИФС рассчитаны для последовательных 4-мин интервалов, перекрывающихся на 3 мин, и усреднены по группе из 8 человек. Профиль изменения мощности нагрузки представлен на графике (В).

При количественном анализе динамики срАД, ЧСС и среднего значения ИФС в частотном диапазоне от 0.07 до 0.13 Гц во время теста (данные не представлены) обнаружено, что перестройка работы барорефлекса при изменении мощности нагрузки должна происходить достаточно медленно, в течение 1-2 мин. Для подтверждения/уточнения этого положения был проведен эксперимент со ступенчатым изменением нагрузки.

Оценка динамики изменения фазовой синхронизации барорефлекторных колебаний АД и ЧСС при ступенчатом изменении нагрузки

Степень синхронизации АД и ЧСС как один из важных признаков барорефлекторной регуляции изменяется при ортостазе и при работе. Ранее в лаборатории физиологии мышечной деятельности ГНЦ ПФ – ИМБП РАН было показано, что время, которое необходимо для перестройки барорефлекса при изменении положения тела, достигает нескольких десятков секунд, т.е. процесс перестройки довольно медленный (Negulyaev et al., 2019). В настоящем исследовании поставлена задача оценить время перестройки барорефлекса при резком изменении нагрузки. Как было показано выше, при высокоинтенсивной работе ИФС достоверно ниже, чем при низкоинтенсивной. Мы исследовали динамику переходного процесса, в данном случае реакцию на ступенчатое изменение интенсивности работы с низкоинтенсивной (50% АП) на высокоинтенсивную (80% АП) – аналог вработывания после разминки - и при переходе от высокоинтенсивной (80% АП) к низкоинтенсивной (50% АП) работе – аналог заминки после работы.

Для исследования процесса перестройки мы использовали протокол интервальной работы: 5-кратное чередование 3-минутных периодов низко- и высокоинтенсивной нагрузки. 3-минутные периоды работы разной интенсивности были выбраны в соответствии с ранее полученными данными о длительности переходного процесса при изменении положения тела и при синусоидально-изменяющейся интенсивности работы для показателя ИФС (~100 секунд). Исследовали усредненную динамику гемодинамических показателей отдельно по всем низко- и высокоинтенсивным рабочим периодам.

Для увеличения отношения сигнал/шум и более точного выявления характерных особенностей динамики изменений физиологических показателей в течение интервала высоко- или низкоинтенсивной работы мы проводили усреднение путем наложения исследуемых показателей отдельно по всем интервалам высокой или низкой нагрузки.

Для вычисления спектров ИФС были взяты последовательные интервалы длительностью 30 секунд, усредненные по всем рабочим периодам данной интенсивности. Такой подход позволил нам оценить характерное время изменения фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС при переходе от высоко- к низкоинтенсивной нагрузке и наоборот, от низко- к высокоинтенсивной.

В соответствии с ранее полученными данными, мы рассчитывали получить постепенное снижение амплитуды пика ИФС при переходе от низко- к высокоинтенсивной и, наоборот, повышение при переходе от высоко- к низкоинтенсивной работе. Однако действительная картина оказалась сложнее. Как видно на рис. 8 справа, при переходе от высоко- к низкоинтенсивной работе наблюдается очевидное повышение ИФС, а при обратном переходе (рис. 8 слева) видимая динамика процесса не прослеживается. Повидимому, это связано с маскирующим влиянием мощных сигналов с работающих мышц, которое при высокоинтенсивной работе выше, чем при низкоинтенсивной.

Итак, во время высокоинтенсивной нагрузки динамику изменения ИФС проследить не удалось, а при работе с низкоинтенсивной нагрузкой было показано, что первые две

точки на графике справа – усредненные данные за периоды 0 - 30 с и 30 - 60 с работы достоверно отличаются от показателя в конце работы, за период 150 - 180 с, и это значит, что показатель ИФС выходит на стационарный уровень за время около одной минуты, т.е. перестройка работы барорефлекса при переходе от высоко- к низкоинтенсивной работе происходит достаточно медленно, что вполне согласуется с данными, полученными при оценке перестройки работы барорефлекса при синусоидальном изменении частоты нагрузки.

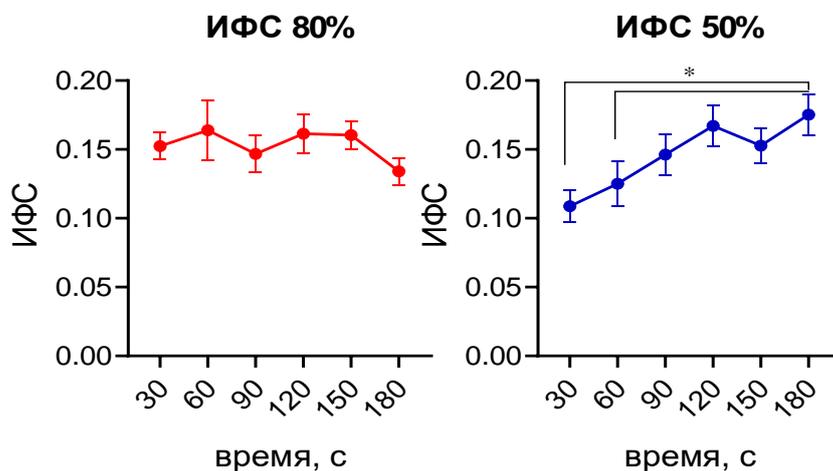


Рисунок 8. Изменения барорефлекторного пика ИФС при переходе от низко к высокоинтенсивной нагрузке (регистрация во время высокоинтенсивной работы, левый график) и от высоко- к низкоинтенсивной (регистрация во время низкоинтенсивной работы, правый график). Данные ИФС рассчитывались для последовательных 30-с интервалов, а затем значения усреднялись по 5 рабочим циклам, и по группе 10 человек. Точка 30-это усредненные данные за первые 30 с работы. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Для оценки влияния уровня нагрузки на исследуемые показатели использовали тест Фридмана с поправкой Данна; * - $p < 0.05$ при сравнении значений, усредненных за 30 секунд, с последним показателем рабочего цикла за период 150-180 с.

В нашем исследовании впервые изучено влияние аэробных физических упражнений на фазовую синхронизацию колебаний АД и ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют о том, что взаимосвязь АД и ЧСС может изменяться при изменении мощности нагрузки аэробного характера. По нашей оценке, время перестройки барорефлекторной регуляции с изменением мощности работы составляет не менее 60 с, т.е. процесс является довольно медленным. Наши результаты подтверждаются данными о медленной динамике перестройки барорефлекторной регуляции симпатической нервной активности адресованной мышцам при работе: такая перестройка длится несколько минут при переходе от условий покоя к выполнению статического (Ichinose et al., 2006) или динамического (Ogoh et al., 2007b) упражнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Барорефлекс – это регуляция гемодинамических показателей по отрицательной обратной связи. Срабатывание барорефлекса требует определенного времени, поэтому в системе регуляции возникают колебания. Исследованы фазовые характеристики колебаний АД и ЧСС, возникающих под действием регуляторных (барорефлекторных) влияний. В данной работе использован предложенный в лаборатории физиологии мышечной деятельности ГНЦ РФ-ИМБП РАН индекс фазовой синхронизации (ИФС), хорошо коррелирующий с традиционно применяемым показателем – функцией когерентности (Negulyaev et al., 2017). Основным преимуществом использования фазовых соотношений спонтанных колебаний показателей гемодинамики для исследования барорефлекса является то, что они более чувствительны к изменениям в работе барорефлекса.

Обнаружено, что при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное фазовая сопряженность колебаний АД и ЧСС в низкочастотном (барорефлекторном) диапазоне увеличивается. Следует иметь в виду, что при оценке чувствительности барорефлекса по амплитудным характеристикам показано, что амплитуда передаточной функции в полосе частот барорефлексных волн (Cooke et al., 1999; Akimoto et al., 2011) во время ортостаза уменьшается, в то время как фазовая связь колебаний АД и ЧСС на частоте барорефлекса в нашем исследовании увеличена. Используя кросс-корреляционный анализ, Сильвани и соавторы также показали увеличение взаимосвязи между колебаниями АД и сердечного ритма при изменении положения тела с горизонтального на вертикальное (Silvani et al., 2017). Основываясь на анализе изменений показателей variability сердечного ритма, сопутствующих ортостазу, авторы сделали вывод, что изменение чувствительности барорефлекса связано с уменьшением воздействия блуждающего нерва на сердце, а усиление взаимосвязи колебаний между АД и ЧСС, по крайней мере частично, связано с усилением колебаний сосудистого сопротивления в положении «ортостаз» (Silvani et al., 2017). Мы полагаем, что изменения амплитудных характеристик барорефлекторной активности и фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС не следует формально сопоставлять и тем более противопоставлять одно другому, поскольку они отражают разные стороны функционирования сложно устроенной многокомпонентной системы, подвергающейся многочисленным, подчас противоположно направленным, влияниям.

С возрастом, начиная с 40 лет, происходит снижение эффективности барорефлекторной регуляции сердечного ритма, которое выражается в ослаблении регуляторных сдвигов не только амплитудных характеристик колебаний АД и ЧСС (Jones et al., 2003; Parati et al., 1995), но и фазовой синхронизации этих показателей гемодинамики. Следует отметить, что динамика развития описанных изменений может быть сложной. С одной стороны, как показали наши исследования, барорефлекторная синхронизация колебаний АД и ЧСС в состоянии покоя с возрастом растет. С другой стороны, адаптивное усиление фазовой синхронизации АД и ЧСС при функциональной нагрузке (ортостатическом стрессе) с возрастом уменьшается. Механизмы таких изменений требуют дальнейшего исследования. Причиной менее эффективной регуляции

АД при ортостазе в старшем возрасте может быть нарушение способности к быстрым изменениям ЧСС.

Оцениваемая по фазовой синхронизации колебаний АД и ЧСС, барорефлекторная регуляция сердечно-сосудистой системы существенно изменяется при пребывании в условиях длительной (трехнедельной) «сухой» иммерсии, которая моделирует гравитационную разгрузку и сопровождается выраженной гипокинезией. Показано, что СИ приводит к практически полному исчезновению увеличения сопряженности фазовых колебаний АД и ЧСС при ортостазе. Полученные данные показывают, что характер изменений гемодинамики, связанных с длительным пребыванием в условиях СИ, аналогичен тому, который наблюдается при более коротком воздействии (Navasiolava et al., 2011). Так, мы впервые показали, что серьезные изменения гемодинамических параметров развиваются к 7-14 суткам погружения, а затем стабилизируются. Таким образом, и при старении, и при пребывании в условиях гравитационной разгрузки и гипокинезии происходят сходные изменения: практически полное исчезновение увеличения фазовой синхронизации при ортостазе. Интересно, что уменьшение реакции ИФС на ортостаз наблюдается и у пациентов с вазовагальными обмороками (Боровик и др. 2019), причем уменьшение амплитуды барорефлекторного пика на спектре ИФС происходит до развития синкопального состояния.

При использовании другого возмущающего воздействия – повышенного уровня двигательной активности - показано, что фазовая синхронизация колебаний срАД и ЧСС, обусловленных работой барорефлекса, сохраняется во время упражнений умеренной интенсивности, но снижается при интенсивной нагрузке.

При исследовании переходных процессов во время изменения физической нагрузки обнаружено, что изменения ИФС, связанные с интенсивностью упражнений, развиваются в течение нескольких десятков секунд, что может отражать динамику перестройки барорефлекса во время упражнений, которая оказалась отнюдь не быстрым процессом. По-видимому, такое неспешное развитие событий имеет глубокий биологический смысл: барорефлекторная регуляция направлена на поддержание относительно постоянного уровня артериального давления. Если регуляторная система будет перестраиваться в ответ на случайные кратковременные изменения условий, она не сможет выполнять свою основную функцию.

В заключение следует еще раз отметить, что барорефлекторная регуляция гемодинамики – это сложный многокомпонентный процесс и различные его стороны могут изменяться разнонаправлено. Вряд ли в ближайшем будущем мы сможем разобраться во всем многообразии связей внутри системы и воздействующих на нее внешних факторов. Использование различных подходов к исследованию системы барорефлекторной регуляции гемодинамики безусловно расширяет наши представления об ее функционировании.

ВЫВОДЫ

1. У людей старшего среднего возраста (>40 лет) эффект усиления фазовой синхронизации АД и ЧСС в барорефлекторном диапазоне частот в ответ на ортостатический стресс уменьшается, при этом наблюдается увеличение фазовой синхронизации этих колебаний в состоянии покоя в горизонтальном положении.

2. Во время СИ нарушение барорефлекторной регуляции наблюдается уже на 7-й день воздействия и сохраняется в течение всего периода воздействия и в начале периода восстановления (1-й день). Изменения гемодинамических параметров в ответ на вертикализацию достигают максимального значения на 7-14 день, на 19-й день эти изменения менее выражены.

3. Во время аэробных упражнений фазовая синхронизация барорефлекторных колебаний АД и ЧСС уменьшается, эффект усиливается при увеличении мощности нагрузки.

4. Изменения ИФС в частотном диапазоне барорефлекторных волн, связанные с изменением мощности нагрузки, развиваются в течение 1–2 мин, что отражает сравнительно медленную динамику перестройки барорефлекса при изменении интенсивности физической нагрузки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

1. Popov D. V., Kuznetsov S. Yu., Orlova E. A., Sharova A. P., Borovik A. S., and Vinogradova O. L. Validity of a Muscle Specific Method to Evaluate the Anaerobic Threshold in Exercised Muscles// Human Physiology, 2019, Vol. 45, No. 2, pp. 174–179.
2. Borovik A. S., Orlova E. A., Tomilovskaya E. S., Tarasova O. S., Vinogradova O. L. Phase coupling between baroreflex oscillations of blood pressure and heart rate changes in 21-day dry immersion // Frontiers in Physiology. 2020. V. 11. № 455. P. 1-11.
3. Орлова Е.А., Тарасова О.С., Сонькин В.Д., Боровик А.С. Влияние возраста на барорефлекторную синхронизацию артериального давления и частоты сердечных сокращений при пассивной ортопробе // Авиакосмическая и экологическая медицина. 2021, Т. 55. № 1. Стр. 46-50.
4. Orlova E. A., Tarasova O. S., Vinogradova O. L. and Borovik A. S. Assessment of Heart Rate Baroreflex Control during Veloergometric Exercises with Different Intensities // Human Physiology, 2021, Vol. 47, No. 2, pp. 201–208.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ НА МЕЖДУНАРОДНЫХ И ВСЕРОССИЙСКИХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:

1. Orlova E., Popov D.V., Borovik A.S., Lysenko E.A., Butkov A.D., Vinogradova O.L. Validation of the method for evaluation of anaerobic threshold in a working muscle // Book of Abstracts of the 22nd Annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE – Essen, 2017, P. 197.
2. Орлова Е.А., Попов Д.В., Лысенко Е.А., Боровик А.С. Метод оценки анаэробного порога работающей мышцы // Сборник материалов XVI Конференции

молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённая 60-летию со дня запуска первого искусственного спутника Земли – Москва, 2017, стр. 19.

3. Орлова Е. А. Особенности взаимовлияния показателей центральной гемодинамики при мышечных сокращениях с различной интенсивностью и частотой // Сборник материалов XVII Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 100-летию со дня рождения академика О.Г. Газенко – Москва, 2018, стр. 84.

4. Орлова Е. А., Прилуцкий Д. А., Виноградова О. Л., Боровик А. С. Миниатюрное устройство для оценки анаэробного порога по изменениям ЭМГ и содержания дезоксигемоглобина в работающей мышце // Сборник материалов конференции III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием по спортивной науке – Москва, 2018, стр. 405.

5. Орлова Е.А., Боровик А.С., Виноградова О. Л. Влияние уровня физической подготовленности на точность поддержания мощности при выполнении сложнокоординированных движений различной интенсивности // Материалы IX Всероссийской с международным участием конференции с элементами научной школы по физиологии мышц и мышечной деятельности, посвященной памяти Е.Е. Никольского «Новые подходы к изучению классических проблем» - Москва, 2019, стр. 132.

6. Орлова Е.А. Как изменяется точность выполнения интенсивных движений при разных уровнях тренированности человека // Сборник материалов XVIII Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвященная 50-летию высадке человека на Луне – Москва, 2019, стр. 39.

7. Orlova E. A., Prilutskii D.A., Borovik A.S. Estimation of anaerobic threshold by dynamics of EMG activity and deoxyhemoglobin content in working muscle // Book of Abstracts, 12th International Symposium on Computer Science in Sport IACSS 2019 – Moscow, 2019, p. 136.

8. Orlova E.A., Tarasova O.S., Vinogradova O.L., Borovik A.S. Synchronization of blood pressure and heart rate during cycling with various intensities // Annual conference of the Great Britain Physiological Society “Physiology 2019” Book of Abstracts, 2019, p. 390.

9. Орлова Е.А., Тарасова О.С., Виноградова О.Л., Боровик А.С. Измерение барорефлекторной активности, оцениваемой по фазовой синхронизации АД и ЧСС, во время упражнений с различной интенсивностью // Сборник материалов III-й Научно-практической конференции «День спортивной информатики» - Москва, 2019, стр. 15.

10. Орлова Е., Боровик А.С., Виноградова О.Л. Барорефлекторная регуляция сердечно – сосудистой системы при моделировании гравитационной разгрузки (сухая иммерсия) // Сборник материалов VII Всероссийской школы-конференции по физиологии и патологии кровообращения – Москва, 2020, стр. 102.

11. Orlova E., Vinogradova O.L., Borovik A.S. Accuracy of power maintenance by muscles of the shoulder girdle after 21-day dry immersion// Aerospace and Environmental Medicine, XXIII International Symposium Human in Space – Moscow, 2021, p. 106.