

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. И.П. ПАВЛОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЛЕСОВА Елена Михайловна

**ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ГРАВИТАЦИОННЫХ НАГРУЗКАХ
В УСЛОВИЯХ ГИПОКСИИ**

Специальность: 03.03.01 - физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Лобов Геннадий Иванович

**Санкт-Петербург
2019**

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Физиологические изменения в сердечнососудистой системе организма человека при ортостатической пробе	11
1.2 Реакции сердечнососудистой системы на гипоксическую гипоксию	19
1.3 Роль интервальной гипоксической тренировки в формировании адаптивного ответа системы кровообращения на стрессовые факторы среды	26
1.4 Регуляторные влияния на сердечный компонент при ортостатической пробе, опосредованные связями между сосудодвигательным и дыхательным центрами	29
Глава 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1 Характеристика обследованного контингента	34
2.2 Проведение ортостатической пробы	35
2.3 Исследование реографических параметров	36
2.3.1 Методика оценки центральной гемодинамики	36
2.3.2 Методика оценки периферического кровотока	39
2.3.2.1 Реовазография верхних и нижних конечностей	39
2.3.2.2. Регистрация реоэнцефалограммы	43
2.3.2.3. Регистрация реограммы легочной артерии	44
2.4 Методика создания гипоксического воздействия	44
2.5 Исследование интервальной гипоксической тренировки как способа, повышающего ортостатическую устойчивость	44
2.6 Спектральный анализ variability сердечного ритма	45
2.7 Статистическая обработка результатов	50
Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	51
3.1 Вклад отделов вегетативной нервной системы в ортостатическую устойчивость организма человека	51
3.2 Реакции периферических сосудов артериального русла на ортостатическое воздействие	59

3.2.1	Изменения гемодинамики в ответ на ортостатическую нагрузку в мозговом кровообращении	59
3.2.2.	Изменения параметров гемодинамики артериальных сосудов верхних и нижних конечностей	61
3.2.3	Изменения гемодинамики сосудов бассейна легочной артерии	64
3.3	. Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели гемодинамики при ортостатической нагрузке	65
3.4	Изменение показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок	71
3.4.1	Исследование изменений параметров центральной гемодинамики во время ортостатической пробы в условиях гипоксической гипоксии	71
3.4.2	Исследование изменений параметров периферических сосудов артериального русла во время ортостатической пробы в условиях гипоксической гипоксии	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		85
ВЫВОДЫ		87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		88
ПРИЛОЖЕНИЕ		117

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
БОС – биологическая обратная связь
ВСП – вариабельность сердечного ритма
ВНС – вегетативная нервная система
ВТ – «ваготоники»
ГД – проба с глубоким дыханием
ГрТК – гиперсимпатикотонический тип реакций
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДСИ – диастоно-систолический индекс
ИГТ – интервальная гипоксическая тренировка
МОК – минутный объем крови
МСБКН – максимальная скорость быстрого кровенаполнения
ОП – ортостатическая проба
ОПСС – общее периферическое сопротивление
САД – систолическое артериальное давление
СДС – метод сердечно-дыхательного синхронизма
СНС – симпатическая вегетативная нервная система
СР – сердечный ритм
СрГД – среднее гемодинамическое давление
ППСС – показатель периферического сопротивления сосудов
ПНС – парасимпатическая вегетативная нервная система
РВГ – реовазограмма
РИ – реографический индекс
РЭГ – реоэлектроэнцефалограмма
СТ – «симпатикотоники»
УОК – ударный объем крови
ЧСС – частота сердечных сокращений
HF – высокочастотная компонента сердечного ритма
LF – низкочастотная компонента сердечного ритма
CS – индекс напряжения
 $K_{nst}(\mu)$ - коэффициент нестационарности
SpO₂ – уровень насыщения крови кислородом
VLF – очень низкочастотная компонента сердечного ритма

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Поиск способов повышения резистентности здорового организма к неблагоприятному воздействию факторов окружающей среды и способов профилактики заболеваний является одной из основных задач медицины (Агаджанян Н.А. с соавт., 1986, 1987, 2000, Меерсон Ф.З. с соавт., 1973, 1988, Карпман В.Л. с соавт., 1980; Лустин С.И. с соавт., 1997; Баевский Р.М. с соавт., 1997; Волков В.П., 2013).

Известно, что деятельность организма, направленная на поддержание определенного положения тела в пространстве, сопровождается изменениями вегетативные функции организма. В частности, даже небольшое изменение угла наклона тела оказывает выраженное воздействие на систему кровообращения посредством гравитационного перемещения крови (Иоффе Л.А., 1989; Конради Т.П. с соавт., 1981; Белкания Г.С., 1982; Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Осадчий Л.И., 1982, Доница Ж.А. с соавт., 2013; Gauer О.Н., 1965).

Для оценки функционального состояния организма в ответ на изменение ориентации тела человека относительно вектора силы тяжести широко применяется ортостатическая проба. При этом сдвиги показателей гемодинамики, вызванные переходом из горизонтального положения в вертикальное, служат одним из индикаторов адаптационно-приспособительных процессов организма. (Пашутин В.В., 1881; Иоффе Л.А., 1968; Фолков Б., 1976; Осадчий Л.И. с соавт., 1977; 1982; Конради Г.П. с соавт., 1981; Шлык Н.И., 1991; Шабунин Р.А., 1992; Реушкин В.Н. с соавт., 2000; Blomqvist С.С. et al., 1984; Cooke W.Н. et al., 1999; Gauer R.L., 2011; Kenni R.A. et al., 1986; Teodorovich N. et al., 2016; Truijen J. et al., 2010; Wieling W. et al., 2007, 2009).

В настоящее время для повышения неспецифической резистентности организма человека, восстановления его физиологических резервов используются интервальные гипоксические тренировки. (Агаджанян Н.А. с соавт., 1986, 1987; Нестеров С.В., 2004; Колчинская А.З. с соавт., 1997, 2003;

Меерсон Ф.З. с соавт., 1973, 1988; Сапова Н.И. с соавт., 1998; Стрелков Р.Б. с соавт., 2001; Смагина И.В., 2002; Эренбург И.В., 1995; Павловская Л.И., 2002; Кочетов А.Г. с соавт., 2003; Иванов А.О., 2001; Edoute Y. et al., 1989; Gozal E. et al, 2001; Uyanaeva A. et al., 2017).

В результате гипоксических тренировок происходят адаптивные изменения в различных системах организма, включая увеличение эффективности использования кислорода, увеличение кислородной емкости крови, уменьшение реактивности симпатoadреналовой системы, а также изменение артериального давления, частоты сердечных сокращений, тонуса резистивных сосудов (Малкин В.Б., 1979; Горанчук В.В. с соавт., 2003; Колчинская А.З. и др., 1991, 1992, 2003; Королев Ю.Н. с соавт., 2011; Кулешов В.И. с соавт., 2001; Самойлов В.О. с соавт., 2011; Стрелков Р.Б. с соавт., 2001; Евдокимова Л.Н. с соавт., 2008; Michiels C., 2004; Sarkar S. et al., 2003). Показаны физиологические механизмы приспособительных реакций организма в ответ на гипоксическое воздействие (Кочетов А.Г. с соавт., 2003; Лустин С.И. с соавт., 1997; Березовский В.А., 1992; Нестеров С.В., 2005; El-Sayed H., et al., 1996).

Интерес представляет влияние кратковременного воздействия гипоксической гипоксии на ортостатическую устойчивость. Сочетанное воздействие гипоксии и гравитации позволяет выяснить вклад сосудистого и сердечного компонентов в реализации ответа системы кровообращения и оценить индивидуальные адаптационные возможности организма человека. Это облегчает прогнозирование состояния человека и его функционирования в различных условиях внешней среды, что является важной задачей для специалистов в области летного труда, альпинистов, подводных исследований и других профессий.

Цель и задачи исследования

Цель - оценка влияния гравитационного сдвига в условиях гипоксии на формирование компенсаторно-адаптационных реакций системы кровообращения человека.

Для осуществления поставленной цели решались следующие задачи:

1. Исследовать механизмы функционирования артериального русла центральной и периферической гемодинамики во время пассивного перехода из горизонтального в ортостатическое положение в условиях гипоксической гипоксии.

2. Оценить ортостатическую устойчивость организма человека в зависимости от вклада различных регуляторных влияний на деятельность сердца.

3. Оценить влияние интервальной гипоксической тренировки на функциональное состояние и ортостатическую устойчивость человека.

4. Исследовать динамику взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы во время ортостатической пробы.

Научная новизна работы

Впервые показано, что изменения гемодинамических параметров (минутного объема крови, ударного объема крови, общего периферического сопротивления сосудов) в ответ на ортостатическое воздействие зависят от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и влияния их на сердечный ритм.

Установлено, что наибольший вклад в повышение общего периферического сопротивления (ОПСС) на фоне ортостатической нагрузки вносят артерии голени и стопы.

Впервые установлено, что применение интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) приводит к стабилизации сердечного выброса и артериального давления (АД), снижению напряжения регуляторных систем при ортостатической нагрузке.

Гипоксия у испытуемых с высоким тонусом симпатического нервной системы уменьшает реактивность системы кровообращения на ортостатическую нагрузку, а у испытуемых с высоким тонусом парасимпатической нервной системы - увеличивает.

Впервые введен коэффициент нестационарности $K_{nst}(\mu)$ для различных спектральных диапазонов сердечного ритма, который применен для исследования влияния перехода человека в ортостатическое положение, что позволило оценить силу этого влияния на сердечный ритм человека. Проанализированы различия адаптационных возможностей здоровых людей при помощи индекса напряжения, (позволяющего анализировать вариабельность сердечного ритма на малых интервалах времени). Это позволило классифицировать адаптационные возможности организма во время пассивной ортостатической пробы.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Реакции периферических сосудов в ответ на ортостатическую нагрузку проявляются в виде констрикции артерий, преимущественно, нижних конечностей. При этом тонус мозговых артерий и прекапилляров остается без изменений.

2. Степень изменений величин минутного объема крови, ударного объема крови и общего периферического сопротивления сосудов в ответ на ортостатическое воздействие зависит от преобладания тонуса симпатического или парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в горизонтальном положении.

3. Выявлены индивидуальные различия реакций со стороны системы кровообращения на гипоксическое и ортостатическое воздействия. Изменение ОПСС в ответ на гипоксию зависит от тонуса вегетативной нервной системы: у «симпатикотоников» - повышается, у «парасимпатикотоников» - понижается. Основной вклад в сосудистые реакции при ортостазе на фоне гипоксии вносит повышение тонуса: у «симпатикотоников» - артерий, у «парасимпати-котоников» - прекапилляров.

4. Гипоксические тренировки приводят к уменьшению колебаний параметров гемодинамики при ортостатической пробе независимо от исходного вегетативного статуса, что свидетельствует о повышении ортостатической устойчивости.

Научно-практическая значимость работы

Полученные данные расширяют современные представления об особенностях функционирования системы кровообращения при постральных воздействиях в условиях гипоксии, а также регуляции кровообращения в процессе адаптации организма человека к экстремальным факторам окружающей среды. Это вносит определенный вклад в развитие теоретических основ физиологии и может быть использовано в практике подготовки летчиков, космонавтов, подводников и др.

Снижение выраженности реакций на ортостатическую нагрузку после интервальной гипоксической тренировки позволяет рекомендовать интервальную гипоксическую тренировку как метод, повышающий ортостатическую устойчивость после космических полетов и длительной гипокинезии.

Выявленные индивидуальные различия показателей гемодинамики в ответ на гипоксию и ортостаз могут быть использованы в физиологии и медицине для профотбора и решения научных, прогностических и тренировочных задач.

Внедрение результатов исследований

Результаты и выводы диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедр нормальной физиологии, психофизиологии с курсом военного труда и авиационной и космической медицины Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова г. Санкт-Петербурга.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: Всероссийской VIII-ой научно-практической конференции «Проблемы изучения резистентности организма к действию экстремальных факторов внешней среды» (Санкт-Петербург, 2015), Всероссийской IX-ой научно-практической конференции «Проблемы изучения резистентности организма к действию экстремальных факторов внешней среды» (Санкт-Петербург, 2016), XIII Всероссийской школе-семинаре с международным участием

«Экспериментальная и клиническая физиология дыхания» (Санкт-Петербург, 2017), XXIII Съезде физиологического общества имени И.П.Павлова (Воронеж, 2017).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Текст диссертации изложен на 117 страницах, содержит 12 таблиц, 15 рисунков. В списке литературы представлены 276 источников.

Личный вклад автора заключается в постановке задач, отборе контингента испытуемых, организации и проведении исследования, проведении статистической обработки данных и интерпретации полученных результатов.

Автор благодарит сотрудников лаборатории сердечно-сосудистой и лимфатической систем Института физиологии им. И.П. Павлова и кафедры нормальной физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова за помощь в виде научного руководства, ценных советов, замечаний и поддержки.

Г Л А В А 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Физиологические изменения в сердечнососудистой системе организма человека при ортостатической пробе

Гравитационное воздействие Земли оказывает существенное влияние на процессы развития живых организмов, формируя антигравитационные механизмы, уравнивающие организмы с окружающей средой, и может проявляться в локальной деформации (изменении механического напряжения структур в ограниченных участках тела), либо изменении взаимного расположения одних частей тела относительно других, или в сообщении телу ускорения, обуславливающему изменение кинетики движения (Бергман П.Г., 1969). В связи с существенными различиями механических свойств разных тканей, а также особенностями анатомического строения тела, возникающие в теле человека деформации неоднородны и могут проявляться в виде сжатия, растяжения, сдвига или кручения (Белкания Г.С., 1982; Чекирда И.Ф. с соавт, 2010).

Прямое действие гравитационных сил связано с непосредственным их влиянием на массу крови и проявляется в возникновении гидростатического давления. Опосредованное действие гравитации на аппарат кровообращения состоит в том, что механические условия окружающей среды создают определенный запрос на развитие антигравитационной мускулатуры, определяющей уровень энерготрат организма, и интенсивность работы сердечнососудистой системы, от которой зависит доставка к тканям субстратов окисления и кислорода. Уровень доставки питательных веществ и кислорода, в свою очередь, определяет массу циркулирующей крови и развитие всей сердечнососудистой системы. Наличие такой взаимосвязи подтверждается взаимозависимостью между величиной сердца и веса тех отделов скелета, которые обеспечивают противостояние силе тяжести, существующей у различных представителей позвоночных (Бреслав И.С.,

1970; Дворецкий Д.П. с соавт., 1994; Сафонов В.А. с соавт., 2000; Adami A. et al., 2015, Лапутин А.Н. с соавт., 1999).

Перемена положения тела с горизонтального на вертикальное приводит к первоначальному уменьшению венозного возврата по сосудам нижних конечностей и туловища, лежащим ниже уровня сердца, что сопровождается уменьшением кровенаполнения правой половины сердца, значительным уменьшением УОК (до 45%) и МОК (на 20-40%, до 1-1,5 л/мин) (Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Меерсон Ф.З. с соавт., 1973, 1988; Wieling W. et al., 2002, Blomqvist C.G. et al., 1984). В течение первых 5-ти минут МОК сокращается на 10% или 500 мл и 15-20% или 750 мл через 10 мин нахождения в ортостатическом положении (Teodorovich N. et al., 2016), что отражает сдвиг в балансе между потерей транскапиллярной жидкости и усилением растяжения вен (Cevese A. et al., 1995; Hilgers R.H. et al., 2005; Horstman L.L. et al., 2004; Monos E. et al., 2001; Semenza, G.L. et al., 2005; Wong B.J. et al., 2008; Wieling, W. et al., 1998, 2002). Это играет ключевую роль в сердечнососудистом ответе на ортостаз (Von Degenfeld G. et al., 1997).

У клинически здоровых лиц при ортостазе возрастает ЧСС на 25%. Одновременно увеличивается общее периферическое сопротивление на 22%, систолическое артериальное давление (САД) снижается на 3%, а диастолическое артериальное давление (ДАД) повышается на 4%, что обеспечивает снижение среднединамического давления (СДД) лишь на 1%. Но величины этих отклонений достаточно вариабельны (Осадчий Л.И., 1982; Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Меерсон Ф.З. с соавт., 1988; Заболотских Н.В., 2008).

При переходе из положения лежа в положение стоя компенсаторно возрастает артерио-венозная разность по кислороду (почти на 70% по сравнению с исходным уровнем) и запускаются рефлекторные реакции в ответ на снижение активности барорецепторов магистральных сосудов вследствие снижения системного артериального давления и повышения активности хеморецепторов магистральных сосудов (в ответ на понижение

парциального давления кислорода (pO_2) и повышение CO_2 в крови) (Осадчий Л.И., 1982; Дони́на Ж.А., 2013; Ogoh S et al., 2007). Сердечно-сосудистые рефлексy, контролирующие симпатическую активацию, определяют перемещение крови от периферии к центру в качестве ответа на гравитационный стресс, повышая общее периферическое сопротивление. Тонус вазомоторного центра ограничивает накопление жидкости в нижних конечностях, увеличивая общее периферическое сопротивление и поддерживая таким образом артериальное давление (Sheriff D.D. et al., 2010; Walker B.R. et al., 1986; Rafanelli M. et al., 2008).

Изменение угла наклона оказывает выраженное воздействие на систему кровообращения, что связано с гравитационными перемещениями крови (Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Laszlo Z. et al., 2001).

С конца XIX столетия в физиологических исследованиях для оценки приспособительных возможностей сердечно-сосудистой системы широко применяется функциональная проба с изменением положения тела в пространстве (Пашутин В.В., 1881; Иоффе Л.А., 1968; Осадчий Л.И. с соавт., 1977; 1982; Конради Г.П. с соавт., 1981; Cosentino E. et al., 1990; Шлык Н.И., 1991; Шабунин Р.А. с соавт., 1992; Wieling W. et al., 1995; Rieckert H. et al., 1996; Vriza O. et al., 1997; Желтова О.П. с соавт., 1998).

Уменьшение сердечного выброса у человека при ортостатической пробе ведет к снижению систолического и повышению диастолического давлений (Aaslid R.A. et al., 1986; Jacob J. et al., 1999; Schondorf R et al., 2001), в итоге среднединамическое давление практически не изменяется (Осадчий Л.И., 1982; Levane V. et al., 1994; Zhang R. et al., 1998). Повышение диастолического давления является результатом увеличения ОПСС (Осадчий Л.И., 1982). Это происходит, несмотря на значительное растяжение стенок сосудов в связи с повышением гидростатического давления. Увеличение периферического сопротивления объясняется активной вазоконстрикцией нейрогенной или миогенной природы.

В клинко-физиологических исследованиях используют два варианта ортостатической пробы – активную (АОП), когда пациент встает самостоятельно, и пассивную, при фиксации тела на поворотном столе. При сравнении результатов активной и пассивной ортостатической проб с углом наклона стола 70° выявлены одинаковые по направленности и практически по величине сдвиги САД, ДАД и ЧСС. Выделяют два противоположных типа гемодинамических реакций на ортостаз – гиперсимпатикотонический и гипосимпатикотонический, а крайнюю степень выраженности последнего обозначают как асимпатикотонический тип (Белкания Г.С., 1990; Заболотских Н.В., 2008; Andersen P. et al., 1985; Arndt J.O. et al., 1985; Teodorovich N. et al., 2016). Гиперсимпатикотонический тип реакции характеризуется возникновением тахикардии, повышением не только ДАД, но и САД, сердечный индекс обычно также возрастает. Этот тип реакции отражает гиперадаптацию к гравитационным возмущениям и обусловлен недостаточной коррекцией со стороны центральной нервной системы интенсивности первичных симпатико-тонических реакций на ортостаз, связанных с функцией каротидных барорецепторов (Wieling W et al., 2009; Kosinski D. et al., 2000; Arad M. et al., 1993). Гипо- и асимпатикотонический типы реакций характеризуются значительным снижением в процессе ортостатической пробы САД и ДАД, малым учащением пульса или даже его урежением; сердечный индекс в этих случаях снижается значительно и очень быстро (Aviado D.M. et al., 2001; Blomqvist C.G. et al., 1984; Vodary P.F. et al., 1999; Реушкин В.Н. с соавт., 2000). У испытуемых с гиперсимпатикотоническим типом реакции снижение УОК максимально. Изменение ударного выброса у таких лиц приводит к уменьшению МОК. Основной причиной снижения УОК в ортостазе, как считают некоторые исследователи, является недостаточная мощность миокарда (Карпман В.Л. с соавт., 1980). На переносимость ортостатического стресса влияет соотношение объема плазмы крови к мышечной массе тела. Люди с большим объемом плазмы лучше переносят постуральный стресс (Wieling W. et al.,

2002). Описано снижение ортостатической толерантности у женщин (Meendering J.R., 2005), что, вероятно, связано с уменьшением сердечного наполнения, но не с уменьшением реактивности сосудистого сопротивления во время ортостатической нагрузки (Fu Q. et al., 2004). Кроме того, в вертикальном положении люди неустойчивые к ортостатической нагрузке, имеют тенденцию к большему увеличению объема наполнения сердца, чем устойчивые (De Chantemele V. et al., 2004).

Пассивная ортостатическая проба используется для оценки компенсаторных реакций системы кровообращения (Михайлов В.М, 2000; Москаленко Н.П. с соавт., 1979).

После длительной гипокинезии при ортостатическом воздействии, сдвиги показателей гемодинамики могут привести к развитию нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов (Agazi A. et al., 2016; Gauer R., 2011; Aaron A. et al., 2014; Hamrefors V. et al., 2016). Тест на ортостойчивость считается положительным, если наблюдается падение САД от исходного значения ≥ 20 мм рт.ст., ДАД ≥ 10 мм рт. ст., или систолического АД < 90 мм рт. ст. (Rafanelli M. et al., 2014). Существует представление о неоднородности понятия гемодинамической нормы (Шхвацабая И.К. с соавт., 1981; Дзизинский А.А. с соавт., 1984; Оганов Р.Г. с соавт., 1984; Сидоренко Г.И. с соавт., 1984; Заболотских Н.В., 2008).

Изучение компенсаторных сдвигов сердечного выброса в начальный и последующие периоды активного изменения положения тела, фазы компенсаторных реакций сердечного выброса при различных положениях тела стало возможным с внедрением в практику научных исследований реографического метода (Kubisek O. et al., 1966; 1970; 1974; Пушкарь Ю.Т. с соавт., 1977; 1980; 1986; Усков Г.В., 2005; Матвейков Г.П. с соавт., 1976).

В первые секунды изменения положения тела возникают первичные эффекты, а в дальнейшем вторичные, компенсаторные, направленные на устранения первичных изменений кровообращения и тем самым на сохранение циркуляторного гомеостаза (Осадчий Л.И., 1982).

В течение первой минуты после смены положения тела даже при малых углах наклона (12°) МОК снижается на достоверную величину (László Z. et al., 2001). В первые десять секунд это связано с изменениями УОК и ЧСС, а в конце первой минуты - со сдвигами только в частоте сердечбиений (Орел В.Р. с соавт., 2000). В связи с этим выделяют две фазы компенсаторных сдвигов сердечного выброса. Первая - продолжительностью от начала исследования до десяти секунд характеризуется резко выраженной тахикардией и снижением УОК, первоначальное учащение сердечного ритма (СР) при переходе в вертикальное положение, – отражает уровень хронотропного резерва сердца и позволяет судить о его функциональном состоянии, а амплитуда максимального учащения СР характеризует степень активации симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС). Это фаза пассивной компенсации, представляющая собой сложный стереотип, включающий в себя повышение тонуса емкостных сосудов, расположенных ниже диафрагмы; закрытие части функционирующих артериовенозных анастомозов; повышение тонуса периферических артерий; начальное падение тонуса мозговых артерий. Эти реакции вызываются падением гидростатического давления на уровне кардиопульмональных, каротидных и аортальных барорецепторов (Хаютин В.М. с соавт., 2002; Doe С.Р. et al., 1998; Wieling W. et al., 2007; La Rovere M.T. et al., 2008; Hellyer J. et al., 2014).

Изменения ЧСС в условиях вертикального стояния человека реципрокны с изменениями величины УОК, за счет чего МОК может оставаться на некотором сравнительно неизменном уровне. Коэффициенты корреляции ЧСС с моментами времени регистрации данных положительны описывая тенденцию роста ЧСС с увеличением времени стояния (Орел В.Р. с соавт., 2000). Активация в это время симпатического отдела ВНС обуславливает увеличение ЧСС (Рифтин А.Д. с соавт., 1986; La Rovere M.T. et al., 2008).

Вторая стадия начинается сразу после первой и может длиться все оставшееся время пробы - стадия последующего урежения ритма. Она

связана с угасанием хронотропной реакции и обусловлена рефлекторной вазоконстрикцией (Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Sheriff D.D. et al., 2010; La Rovere M.T., 2008; Hellyer J. et al., 2014). Оценка второй стадии позволяет охарактеризовать состояние сосудистого тонуса, изменяющегося в результате ответного (на активацию симпатического отдела ВНС) повышения тонуса парасимпатической ВНС (Вебер В.Р. с соавт., 1982; Hellyer J. et al., 2014). Вторая фаза возникает в ответ на снижение сердечного выброса и артериальную гипотензию при недостаточности первичных адаптационных реакций и характеризуется активной компенсацией первоначальных изменений в системе кровообращения (Хаютин В.М. с соавт., 2002; Teodorovich N. et al., 2016). Продолжительность первой и второй фаз ОП связывают с быстротой активации соответственно симпатического и парасимпатического отделов ВНС (La Rovere M.T. et al., 2001). Вторая фаза (50-60 с) проявляется в стабилизации ударного выброса и уменьшением частоты сердцебиений (Ванюшин Ю.С., 2001). Значительно расширяется оценка характера регуляции СР в течение нестационарных процессов, т. е. непосредственно в момент выполнения пробы благодаря методу кардиоритмограммы (Cevese A. et al., 1995; Malik M. et al., 1995; Cherkas A. et al., 2014; 2015). Параметры variability сердечного ритма (VCP) в ортостатическом тесте имеют особое значение, так как организм человека подвергается умеренному уровню нагрузки, который вызывает некоторый стресс, требующий адаптации. В состоянии покоя начальные изменения скрыты адаптационными реакциями, и данная физиологическая активация выявляет аномалии (Abramovich O. et al., 2014). Таким образом, изменение показателей VCP у здоровых лиц должно отражать ранние метаболические сдвиги и указывать на начальные стадии проблем со здоровьем (Cherkas A. et al., 2015).

Одним из важнейших показателей, от которого во многом зависит обеспечение организма кислородом, является МОК. Потребность тканей в кислороде является главным фактором, контролирующим и регулирующим

величину сердечного выброса (Гуревич М.И., 1970; Бреслав И.С., 1985; Truijen J., 2010; Adami A. et al., 2015).

В механизмах компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы на ортостатическое воздействие хронотропная реакция сердца не является ведущей. В поддержании МОК, преобладает сосудистый компонент, который выражается в рефлекторной вазоконстрикции, направленной на уменьшение емкости вен и увеличение венозного возврата и сердечного выброса (Осадчий Л.И., 1982; Sheriff D.D. et al., 2010; Wong B.J. et al., 2008). В ряде работ показано, что недостаточность вазоконстрикции в висцеральных органах является важным фактором, способным вызвать ортостатическую неустойчивость, например, при синдромах ортостатической тахикардии и гипотензии (Krediet C.T. et al., 2007, Stewart J.M. et al., 2004). Компенсаторные реакции резистивных сосудов, носящие констрикторный характер, являются более эффективным способом поддержания АД во время ортостаза по сравнению с венами. Емкостные сосуды играют пассивную роль венозного резервуара (Gauer O.H. et al., 1965). Рефлекторная вазоконстрикция, обуславливающая компенсаторные сдвиги системной гемодинамики (Осадчий Л.И. с соавт., 1975, Ткаченко Б.И. с соавт., 1979, 2010; Truijen J., 2010), связана со снижением активации механорецепторов сердечно-легочной области (Осадчий Л.И., 1982; Ткаченко Б.И. с соавт., 2010; Москаленко Н.П с соавт., 1979; Хаютин В.М. с соавт., 1977; Реушкин В.Н. с соавт., 2000; Морман Д. с соавт., 2000).

Дыхательная система также принимает участие в компенсации МОК при переходе испытуемого из положения лежа в положение сидя и стоя. На это указывает рост минутного объема дыхания (МОД) и дыхательный объем (ДО) в положении сидя и стоя, что создает условия для повышенного использования кислорода тканями организма (Орел В.Р. с соавт., 2000; Adami A. et al., 2015; Gamboa A. et al., 2015). При переходе из горизонтального в вертикальное положение потребление кислорода в целом организме

примерно равно таковому в исходном положении, но артериовенозная разница содержания кислорода увеличивается на 4-6% (Rushmer R., 1959).

Наиболее выражены изменения гемодинамических параметров при активном ее варианте ортостатической пробы, так как при его выполнении оказывают влияние не только гидростатическое давление, сила тяжести, но и активная деятельность мышц нижних конечностей и живота (Жемайтис Д.И., 1989; Осадчий Л.И., 1982; Черная Ю.А., 2010).

Отмечается выраженное увеличение фильтрации плазмы в нижних конечностях в положении стоя, увеличивающаяся со временем гиповолемический стимул независимо от венозного соответствия и емкости, а его гиповолемическая значимость проявляется в усиленной фильтрации жидкости в нижних конечностях (Lanne T. et al., 1997; Stewart J.M. et al., 2004; Lindenberger M. et al., 2007).

Таким образом, литературные данные показывают, что, несмотря на накопленные знания о влиянии постуральных воздействий на организм человека, механизмы реакций на ортостаз со стороны сердца и сосудов до сих пор не ясны.

1.2 Реакции сердечнососудистой системы на гипоксическую гипоксию

Сердечно-сосудистая система реагирует на снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе учащением ритма сердечных сокращений и увеличением давления. Этот факт был установлен в ряде исследований во время высокогорных экспедиций. Повышение минутного объема кровообращения в горах было установлено Гендерсеном в 1924 году, а затем подтверждено рядом авторов (Березовский В.А., 1992; Горанчук В.В. с соавт., 2003; Евдокимова Л.Н с соавт., 2008). Показано, что снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе вызывает увеличение ЧСС, МОК, УОК и АД (Колчинская А.З. с соавт., 1997; Горанчук В.В. с соавт., 2003; Hirschler V. et al., 2018). Ускорение сердечной деятельности при нарастающем снижении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе до

12% обусловлено снижением активности ядра блуждающего нерва, непосредственного влияния гипоксии на синоаурикулярный узел, перераспределением крови. Сила сокращения желудочков возрастает, период систолического изгнания укорачивается и эффективное венозное давление несколько снижается. Изменяется диастолическая функция левого желудочка (Колчинская А.З. с соавт., 2003; Von Degenfeld G. et al., 1997; Cargill R.L. et al., 1995; Kullmer T. et al., 1995; Maruyama J. et al., 1992). Об этом прежде всего свидетельствуют изменения кровообращения при анемии, при которой снижение содержания гемоглобина в крови и вместе с ним кислородной емкости крови и содержания кислорода в артериальной крови сопровождается учащением сердечных сокращений и увеличением МОК (Дворецкий Д.П. с соавт., 1988; Левашов М.И. с соавт., 1997). При этом происходит перераспределение кровотока: увеличивается кровоснабжение сердца, бронхов, мозга, снижается кровоток в мышцах и коже. Имеет место вазодилатация сосудов мозга и сердца. Гипокапния, параллельно развивающаяся при гипоксии, противодействует этому, оказывая на сосуды мозга суживающее действие (Сапова Н.И. с соавт., 1998; Jansen G.F. et al., 1999; Van Lieshout J.J., 2003). Однако гипоксическая гипоксия является мощным сосудорасширяющим фактором для коронарных сосудов, вызывая вазодилатацию, индуцированную оксидом азота, поскольку снижает способность цГМФ-зависимых протеинкиназ ослаблять вазоконстрикцию за счет подавления их способности связываться и тем самым активировать кальций-зависимые K^+ -каналы в гладкой мускулатуре артерий (Thorpe R.V. et al., 2017). Происходит уменьшение перфузии периферических тканей вплоть до спазма периферических сосудов (Кулешов В.И. с соавт., 2001; Горанчук В.В. с соавт., 2003; Евдокимова Л.Н., 2008).

В случаях, если МОК не увеличивается, недостаточное насыщение кислородом тканей, а также венозной крови в легких приведет к снижению содержания кислорода в артериальной крови, активации аортальных и каротидных хеморецепторов, что обусловит увеличение ЧСС и МОК

(Кулешов В.И. с соавт., 1986; Маршалл Р.Д. с соавт., 1972; Бреслав И.С., 1985; Paterson D.H. et al., 1993; Gozal E. et al., 1995; Prabhakar N.R. et al., 1993).

Степень влияния гипоксии на состояние организма зависит от уровня снижения кислорода в альвеолярной газовой смеси, длительности гипоксического воздействия на организм и компенсаторных возможностей организма, зависящих от пола, возраста, состояния здоровья и степени тренированности, а также скорости адаптации. Взаимодействие указанных факторов определяет степень влияния гипоксии в каждом отдельном случае (Бреслав И.С., 1970; Агаджанян Н.А. с соавт., 1987; Нестеров С.В., 2004, 2005).

Определение сердечного выброса у участников экспедиции на Эльбрус показало, что на высоте 2000 – 3500 м изменения исследуемых параметров недостоверны, но на большей высоте, когда появляется вторичная тканевая гипоксия, наблюдается снижение МОК (Колчинская А.З. с соавт., 1983; Гипоксия, под ред Шевченко Ю.Л., 2000).

Если содержание кислорода падает до 7–6%, возникают нарушения коронарного кровообращения, артериальное, пульсовое и систолическое давление резко снижаются, венозное давление повышается, возникают различные типы нарушения проводимости и ритма сердца. Циркуляторные нарушения являются проявлением общей сердечной слабости (Колчинская А.З. с соавт., 1991).

В эксперименте наблюдалось увеличение ЧСС и значительное увеличение МОК – до 142% от исходной величины у большинства испытуемых при дыхании газовой смесью с 10% содержанием кислорода. При этом увеличение МОК определялось преимущественно инотропным эффектом – увеличением УОК; значительное увеличение ЧСС авторы считают показателем низкой гипоксической устойчивости. Результаты исследования выявили значительные индивидуальные различия в адаптации к гипоксии. Так, у 5-7% испытуемых исходно высокая ЧСС (78 уд/мин и

выше) в ходе адаптации к гипоксической нагрузке уменьшилась. Именно эти испытуемые показали наибольшую устойчивость к гипоксии, в результате 10 мин нагрузки сатурация крови составляла более 93%. Если исходная ЧСС была меньше 60 уд/мин, при гипоксии она увеличивалась (Кулешов В.И. с соавт., 2001).

Результаты исследований на животных не позволяют прийти к единому мнению об изменениях сердечного выброса при гипоксии (Korner P.J. et al., 1960; Edoute Y. et al., 1989; Walker B.R., 1986). Во время имитации подъемов в барокамере на высоту 4000 – 5000 м отмечали рост величины МОК (Marbarger J.P. et al., 1953; Колчинская А.З., 1981, Гипоксия, под ред. Шевченко, 2000). Однако, есть данные о снижении МОК на «высоте» 4100 м (12,5% O₂). Нормобарическая гипоксия аналогичной степени не влияла на величину МОК в состоянии покоя, а предварительная блокада мускариновых рецепторов гликопирролатом уменьшала МОК (Hopkins S.R. et al, 2003).

У большинства людей развитие гипоксии сопровождается одновременным ростом УО и МОК. Наблюдается значительное увеличение ЧСС (на 26,7%), пульсового давления (на 10,5%), УОК (на 25,6%), и МОК (на 59,6%) при дыхании газовой смесью с 10% содержанием кислорода в течение 10 мин (Гипоксия, под ред. Шевченко Ю.Л., 2000; Кулешов В.И. с соавт., 2001, Малкин В.Б., 1979).

При уменьшении содержания кислорода в газовой смеси до 8,5% МОК несколько увеличился, УОК при этом не изменялся либо уменьшался (Oliver R.M. et al., 1991; Нестеров С.В., 2004).

В компенсации гипоксии особую роль играют эритроциты и молекулярные механизмы, обеспечивающие транспорт кислорода. Установлено, что на больших высотах в крови появляются эритроциты меньших размеров, снижается уровень гемоглобина. При снижении насыщения крови кислородом до 60% (высота 6100 м) количество эритроцитов уменьшается вследствие нарушения скорости синтеза гемоглобина (Горанчук В.В. с соавт., 2003; Евдокимова Л.Н. с соавт., 2008).

В барокамере наблюдали удлинение времени свертываемости крови, снижение уровня протромбина, увеличение количества кровяных пластинок (Колчинская А.З. с соавт., 2003).

При хронической гипоксии наблюдалось увеличение миоглобина в миокарде и скелетных мышцах, усиление капилляризации тканей (Sarkar S. et al., 2003). Описаны свойства гемопротейна – нейроглобина, обладающего высоким сродством к кислороду. Предполагается, что нейроглобин выполняет функцию защиты нейронов при воздействии гипоксии, а также восстановления поврежденных нейронов и элементов сетчатки после ишемического воздействия, участвует в рецепции pO_2 в организме (Brian J.E. et al., 1996; Verntson G.G., 2004).

Начальные изменения ЧСС при гипоксии, так же, как и изменения легочной вентиляции связаны с повышением активности аортального и каротидных хеморецепторов (Евдокимова Л.Н. с соавт., 2003). В исследованиях на животных было установлено, что подавление активности бета-адренорецепторов миокарда устраняет развитие тахикардии при гипоксии (Krasney J.A. et al., 1973). Аналогичное воздействие у людей снижает, но не устраняет полностью тахикардию, возникающую при дыхании гипоксической газовой смесью (Малкин В.Б., 1977). Рост ЧСС может быть обусловлен одновременным эффектом выделения адреналина из надпочечников. Гипоксия ведет к повышенной активности симпатического нерва и устойчивое повышение артериального давления (Горанчук В.В. с соавт., 2003, Faulk K. et al., 2017).

В условиях дыхания газовой смесью, содержащей 8% кислорода в азоте, уровень сатурации крови (SpO_2) у испытуемых через 1-2 мин экспозиции снижался в среднем до 88%, через 10-15 мин – до 68%. У лиц, выдержавших экспозицию в течение 15 мин, отмечалась стабилизация ЧСС, увеличение АД и его дисперсии; не отмечено значимых изменений диастолического АД и пульсового давления.

У испытуемых, не выдержавших нагрузку, наблюдалось снижение ЧСС, САД и ДАД (Нестеров С.В., 2004).

Возникающий энергодефицит при гипоксической гипоксии изменяет ритмическую активность сердца. Нарушается уравновешенность реципрокных отношений между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. Высказывается предположение, что первичной реакцией на артериальную гипоксемию является брадикардия и сужение периферических сосудов, что может быть обусловлено усилением парасимпатических эффектов и ослаблением симпатических вследствие снижения возбудимости эфферентных нейронов при первичной гипоксической стимуляции (Ларин В.Л., 1983; Casanave E.V. et al., 1995). С другой стороны, сердечно-сосудистые реакции зависят от сопутствующих изменений легочной вентиляции: если гипоксическая стимуляция периферических хеморецепторов вызывает умеренную степень гипервентиляции, то реакцией сердца будет брадикардия, но при выраженной стимуляции, и, следовательно, существенной гипервентиляции, ЧСС также возрастает (Daily M.V. et al., 1979). В гипоксических условиях стволовые клетки дифференцируются в тропонин-положительные клетки сердечной мышцы с более высокой скоростью сокращения, чем в нормоксических условиях, но гипоксия не влияет на дифференциацию их в другие типы клеток (Shirai K. et al., 2017).

В каждом случае устанавливается стабильная оптимальная ЧСС в зависимости от исходного ритма – чаще всего, снижение ЧСС при исходной тахикардии и учащение при исходно низком ритме. Такая регуляция направлена на восстановление исходного уровня центрального венозного давления путем изменения величины диастолического наполнения и МОК. Отсутствие реакции ЧСС во время гипоксической пробы может быть связано с незначительной степенью снижения содержания оксигемоглобина. Такой паттерн регуляции у здорового человека свидетельствует о высоких тканевых резервах увеличения доставки кислорода клеткам. Однако, это явление

может быть и признаком слабости приспособительных процессов, когда понижается активность хеморецепторов, реагирующих на уменьшение pO_2 в крови (Колчинская А.З. с соавт., 2003). Появление брадикардии с ЧСС менее 60 уд. в мин в ответ на развитие гипоксии может быть проявлением слабости синусного узла, а урежение сердечного ритма при снижении содержания оксигемоглобина ниже 90% у здоровых испытуемых принято считать неадекватным хронотропным ответом (Колчинская А.З. с соавт., 1991; Эренбург И.В., 1995; Горанчук В.В. с соавт., 2003; Агаджанян Н.А., 1986; Гипоксия, под ред. Шевченко Ю.Л., 2000).

Влияние гипоксии на тонус мозговых сосудов реализуется в трех основных направлениях: 1) под влиянием гипоксии в нейронах и глии выделяются факторы, воздействующие на тонус сосудов; 2) гипоксия, влияя на эндотелий сосудов, опосредованно изменяет тонус их гладких мышц; 3) наконец, гипоксия оказывает прямое влияние на гладкие миоциты сосудов. Считается, что нейрогенный компонент в гипоксическом расширении мозговых сосудов играет незначительную роль и гипоксическая вазодилатация является преимущественно метаболической вазодилатацией (Hoff J.T. et al., 1977; Miyabe M. et al., 1989; Wey H.M. et al., 1993).

Выделяют три уровня адаптации к гипоксии: 1. Увеличение диффузионной способности легких, которому способствует рост МОК, ЧСС, а также повышение кислородной емкости крови, рост содержания эритроцитов в крови, увеличение содержания в эритроцитах 2,3-дифосфоглицерата. 2. Увеличение транспорта кислорода в клетки, что связано с расширением артериол и прекапилляров, увеличением количества митохондрий и изменений структуры клеточных мембран, увеличения градиента напряжения кислорода между просветом сосудов и клетками. 3. Увеличение способности клеток утилизировать кислород для биологического окисления, что обеспечивается ростом сродства конечного фермента цепи дыхательных энзимов митохондрий к кислороду (Лосев Н.И., 1995, Шанин В.Ю., 1998).

Анализ литературы показывает противоречивый характер данных об изменениях МОК и УОК при гипоксии, который может быть связан с разнообразием методик определения МОК и УОК, а также экспериментальных условий исследований, в частности, применения гипобарической и нормобарической гипоксии. Возможно, отмеченные противоречия связаны с многообразием индивидуальных различий в адаптации к гипоксии. При сравнительно большом количестве исследований, посвященных влиянию гипоксии на функции сердца и параметры центральной гемодинамики, почти нет данных об изменениях периферической гемодинамики в условиях гипоксии.

1.3 Роль интервальной гипоксической тренировки в формировании адаптивного ответа системы кровообращения на стрессовые факторы среды

В последние годы в профилактике и лечении заболеваний системы кровообращения все шире используются альтернативные методы, способствующие развитию адаптивного потенциала организма. К числу таких методов относятся разнообразные воздействия гипоксии. Гипоксия сопровождает воздействие на организм разнообразных экстремальных факторов, таких как температурные колебания, изменения атмосферного давления, физические нагрузки и другие. Поэтому считается, что способность переносить гипоксию относится к числу наиболее действенных средств адаптации (Агаджанян Н.А. с соавт., 1987; Van der Zwaard S. et al., 2018). Это универсальное свойство гипоксии дает основание использовать ее в качестве эффективного тренировочного и лечебного воздействия (Меерсон Ф.З., 1973; Агаджанян Н.А. с соавт., 1987; Колчинская А.З., 1992; Стрелков Р.Б. с соавт., 2001).

Среди множества вариантов гипоксических воздействий особого внимания заслуживает интервальная гипоксическая тренировка (ИГТ), что связано с возможностью контроля и индивидуализации схем этого воздействия на основе особенностей резистентности организма к гипоксии

(Агаджанян Н.А. с соавт., 1997; Стрелков Р.Б. с соавт., 2001, Uyanaeva A. et al., 2017).

Реакции сердечно-сосудистой системы в ответ на ИГТ в значительной степени обусловлены изменением регуляторных воздействий на сосудистую стенку эндотелия. Изменяется продукция ряда эндотелиальных факторов - оксида азота, аденозина, эндотелина, простагландинов, участвующих в регуляции приспособления сердечно-сосудистой системы к гипоксии, таких как изменение частоты сердечных сокращений, артериального давления и другие (Меерсон Ф.З., 1973; Liu Y. et al., 1995; Giordano E. et al., 1999; Boron W.F., 2003; Michiels C., 2004; Semenza G.L., 2005; Faigle M. et al., 2008, Minchenko A. et al., 1994; Liu Y. et al., 1995; Ni Z., 1998; Fryer R.M., et al., 2002). Увеличивается активность сукцинатдегидрогеназы на ~35% и остается повышенной. Поперечное сечение мышечного волокна также увеличивается, оптимизирует соотношение между размером мышечного волокна и кислородной емкостью (т.е. миоглобином и капилляризацией) (Van der Zwaard S. et al., 2018).

После курса ИГТ в системе микроциркуляции происходит выравнивание калибра сосудов, увеличение артериоло-венулярного соотношения и уменьшение зон запустевания капилляров. Эти изменения гемодинамики и микроциркуляции указывают на участие системы кровообращения в комплексной реакции организма здоровых людей в ответ на ИГТ (Макаренко В.В., 2009).

При воздействии ИГТ на организм больных артериальной гипертензией ослабляется повреждение эндотелия, одновременно с уменьшением выраженности окислительного стресса при возрастании активности основных антиоксидантных ферментов (Смагина И.В., 2002; Павловская Л.И., 2004). В плазме крови здоровых людей увеличивается уровень эндотелиальных факторов, которые могут рассматриваться как маркеры повреждения эндотелиоцитов - большого ЭТ-1 1-38, эндотелиальных микрочастиц (ЭМ), а также маркера репарации эндотелия –

сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (Chong A.-Y. et al., 2003; Horstman L.L. et al., 2004). Это рассматривается как адаптивная реакция на возмущающие факторы (Sabatier F. et al., 2002). Способность VEGF тормозить апоптоз и активировать пролиферацию эндотелиоцитов позволяют рассматривать повышение его уровня в плазме крови как стимул для процессов регенерации эндотелия (Martí Н.Н., 2005; Breen E.C., 2007; Karamysheva A.F., 2008).

В экспериментах, проведенных на различных видах животных, установлено закономерное повышение артериального давления при нарастающей гипоксии, у кроликов эта реакция проявляется при 12% O₂ в воздухе (Агаджанян Н.А. с соавт., 1987). Дони́на Ж.А. с соавторами (Дони́на Ж.А. с соавт., 2013) обнаружили конструктивный эффект влияния ИГТ на сердечно-сосудистую систему, выраженный в менее значимом снижении АД при ортостатическом воздействии. Приспособление к кратковременной гипоксии происходило уже после двукратного воздействия гипоксии, влияние последующих экспозиций гипоксии усиливает предшествующие реакции (Дони́на Ж.А. с соавт., 2013).

Кроме того, было выяснено, что компенсаторный вклад сердечного фактора после ИГТ был выражен слабее: преобладало участие сосудистого компонента системной реакции за счет тренирующего влияния ИГТ, проявившегося в повышении тонуса венозных сосудов, в частности, снижалась реакция ЧСС при изменениях артериального давления (Фролькис В.В., 1990; Сапова Н.И. с соавт., 1992; Дони́на Ж.А., 2013).

Результаты экспериментов показали возможность применения ИГТ в целях предотвращения ортостатической гипотензии. Полученные факты дают основание считать, что более длительные, подобранные режимы ИГТ могут быть использованы в качестве тренирующего и профилактического средства для повышения ортостатической устойчивости (Дони́на Ж.А. с соавт., 2013, 2011; Лустин С.И. с соавт., 1997).

Однако в научной литературе встречается очень мало работ, рассматривающих влияние ИГТ на изменение гемодинамических параметров во время реакций системы кровообращения на ортостатическое воздействие.

1.4. Регуляторные влияния на сердечный компонент при ортостатической пробе, опосредованные связями между сосудодвигательным и дыхательным центрами

Важным последствием изменения положения тела относительно вектора гравитации являются взаимообусловленные реакции со стороны различных висцеральных систем организма, прежде всего сердечнососудистой и дыхательной систем. Изучение закономерностей особенностей протекания компенсаторных реакций в системах дыхания и кровообращения при постральных воздействиях имеет большое значение для врачей - клиницистов, водолазных врачей, специалистов космической медицины. В практике космической медицины антиортостатическая гипокинезия используется в качестве функциональной пробы для воспроизведения и изучения последствий перераспределения крови в краниальном направлении, характерного для условий невесомости (Донина Ж.А. с соавт., 2014; Changbin Y. et al., 2015; Jeffrey L. et al., 2012; Jiexin L. et al., 2015).

Изменение кровообращения в легких влияет на функцию внешнего дыхания: происходит перестройка структуры легочных объемов, изменение эластических характеристик легких, градиента внутриплеврального давления и биомеханики дыхания (Toska K. et al., 2002), а механические свойства легких непосредственно связаны с объемом крови в легочных капиллярах (Naouzi P. et al., 2010; Toska K. et al., 2002).

Возбуждение симпатического отдела вегетативной нервной системы в положении стоя проявляется в более регулярном появлении низкочастотных волн и в увеличении их мощности. В положении стоя резко повышается мощность медленных колебаний ЧСС, и они начинают воспроизводиться почти непрерывно (Хаяутин В.М. с соавт., 2001, 2002). Этому способствуют

перераспределение объемов крови между частями тела, находящимися выше и ниже уровня сердца, усиление потока афферентных сигналов от венозных сосудов, растягивающихся в положении стоя (Michaelis M. et al., 1994), импульсы интероцепторов, реагирующих на смещение органов брюшной полости (Хаютин В.М. с соавт., 1977, 2002), вестибулярный аппарат, с его связями с симпатической нервной системой (Yates B.T., 1996).

Мощность дыхательных волн ЧСС, которые имеют парасимпатическую стимуляцию, в положении стоя уменьшается в норме, а полное их исчезновение наблюдали у двух из 10 здоровых испытуемых и у пяти из 19 больных суправентрикулярной тахикардией (Хаютин В.М. с соавт., 2001). В этих случаях низкочастотные волны ЧСС могут отражать колебания интенсивности хронотропного действия на синусоатриальный узел потока только симпатических импульсов (Хаютин В.М. с соавт., 2001; Reis M. et al., 2010; Low P.A. et al., 1997).

У человека деятельность желудочков сердца находится под контролем симпатических, а предсердий и синусового узла - симпатических и парасимпатических нервов. Сосуды иннервируются симпатической вегетативной нервной системой. Парасимпатическая нервная система (ПСНС) прямого действия на них не оказывает, но связи обеих подсистем вегетативной нервной системы обеспечивают косвенное влияние ПСНС на артериальное давление через сосудистый тонус (Бернгардт Э.Р., 2011; Nirajan M. et al., 2008).

Эффективность газообмена в легких зависит от поддержания оптимальных вентиляционно-перфузионных отношений, которые обеспечиваются совместной регуляцией систем дыхания и кровообращения. Одним из проявлений такого сопряжения служит отмеченное в наблюдениях на животных и человеке строго кратное отношение между ритмами дыхания и сердца, причем этот феномен особенно выражен при гипоксии, предъявляющей повышенные требования ко всей кардиореспираторной системе. Известно, что частота сердечных сокращений возрастает в прямой

зависимости от парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и оксигенации артериальной крови (Покровский В.М. с соавт., 1990, 2007, 2010; Tonhajzerova I. et al., 2008).

В острых и хронических опытах доказано, что чувствительность сосудов к действию гуморальных факторов неодинакова: чем более развита кора больших полушарий, тем большая восприимчивость к изменениям данных факторов (Мирцхулава Н.Г., 2015; Tonhajzerova I. et al., 2008).

Респираторная синусовая аритмия – изменения сердечного ритма, связанные с типом дыхания и регулирующим влиянием блуждающего нерва на сердечную мышцу. На вдохе снижается активность блуждающего нерва, повышается частота сердечных сокращений и снижается вариабельность сердечного ритма. На выдохе тонус ядра блуждающего нерва повышается, снижается частота сердечных сокращений и увеличивается вариабельность сердечного ритма. Кроме изменения ЧСС в зависимости от вдоха - выдоха меняется амплитуда зубцов ЭКГ: на вдохе - увеличивается, на выдохе - уменьшается (Покровский В.М. с соавт., 2010; Tonhajzerova I. et al., 2008).

Дыхательная аритмия является отображением состояния автономной нервной системы. Определенный уровень вариабельности сердечного ритма свидетельствует об оптимальности работы вегетативной нервной системы. Например, во время вдоха продолжительность сердечного цикла оказалась равной 0,706 с, а во время выдоха – 0,923 с.

В работах (Low P.A. et al., 1997; O'Brien I. et al., 1986) показано, что снижение ВСП происходит с увеличением возраста. Причиной этого является снижение влияния центральных структур нервной системы на процессы дыхания и связанное с этим уменьшение действия вагуса на ритм сердца (Levy M.N. et al., 1966; Richter D.W. et al., 1992).

Изменение объема венозного возврата при дыхании влияет на частоту сердечных сокращений с помощью активации рефлекса Бейнбриджа, при котором изменение кровяного давления активирует барорецепторный

рефлекс и, таким образом, изменяет частоту сердечных сокращений (Saul J. et al., 1994, Iatsenko D. et al., 2013).

Рецепторы растяжения в легких и в грудной клетке активируют симпатическую или парасимпатическую части вегетативной нервной системы, влияющие на частоту сердечных сокращений (Saul J. et al., 1994). При наблюдении за холтеровскими записями ЭКГ и дыхания обнаружено изменение реципрокных взаимоотношений в ритме дыхания и сердца. Это проявляется в динамике R-R интервалов: самый короткий из них регистрировался на выдохе, а самый длинный интервал – на вдохе. Эти изменения объясняются также наличием хеморецепторного рефлекса. Синусовая аритмия у человека возникает в процессе CO_2 - зависимого центрального дыхательного ритма, поэтому нарушение реципрокных соотношений в ритме дыхания и работе сердца свидетельствует об изменениях в газовом составе артериальной крови (Лышова О.В. с соавт., 2006; Хаютин В.М. с соавт., 2001; Покровский В.М. с соавт., 2010).

Анализ экспериментальных работ показывает, что физиологические системы обладают своими характерными частотами, которые для каждого человека претерпевают индивидуальные изменения. Пик для электрокардиограммы (ЭКГ) - $f \approx 1.1$ Hz, для дыхания - $f \approx 0.18$ Hz. Пик частот $f \approx 0.1$ Hz связан с внутренней миогенной активностью мышц. Пик частот $f \approx 0.03$ Hz связан с работой вегетативной нервной системы. В некоторых работах считается, что пик на частотах $f \approx 0.01$ Hz обусловлен метаболическими процессами (Хаютин В.М. с соавт., 2001).

Существует несколько гипотез (Машин В.А., 2010) относительно процесса образования дыхательной модуляции сердечного ритма, эфферентным звеном которого является блуждающий нерв (Akselrod S. et al., 1995; Chess G.F. et al., 1975; Rimoldi O. et al., 1990). В основе одних гипотез лежат рефлекторные механизмы (возбуждение афферентных нервов рецепторов растяжения легких вызывает торможение вагусной активности на сердце) (Bernston G.G., 2004; Gandevia S.C. et al., 1978; Grossman P. et al.,

1987). Другие исследователи обосновывают центральную природу дыхательных колебаний возбуждением нейронов дыхательного центра, которое передается кардиомоторным вагусным нейронам, вызывая торможение при вдохе и возбуждение при выдохе (Grossman P., 1983; Hirsch J.A. et al., 1981; Levy M.N. et al., 1966). Ряд авторов объясняли возникновение дыхательной аритмии за счет барорецепторного рефлекса (Хаютин В.М. с соавт., 2002; Akselrod S. et al., 1995; Melcher, 1980; Saul J. et al., 1994), другие ученые подчеркивали важность контроля газового состава крови, изменения которого могут через хеморецепторы в стволе мозга независимо влиять на активность как дыхательного, так и сосудодвигательного центров (Al-Ani M. et al., 1996; Poyhonen M. et al., 2004).

Таким образом, изменения параметров гемодинамики при ортостатическом и гипоксическом воздействиях различны и опосредованы влияниями нейрогенного характера при участии дыхательного и вазомоторного центров. Данные о них в литературе разноречивы и требуют дальнейшего анализа. Исследования, посвященные реакциям сердечнососудистой системы на ортостатическую нагрузку не объясняют полностью механизмов данных реакций.

ГЛАВА 2

ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованного контингента

Для наиболее полного исследования факторов, влияющих на ортостатическую устойчивость, было проведено шесть обследований, в которых приняли участие молодые здоровые добровольцы.

Было обследовано шесть групп испытуемых, которые представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Количество проведенных обследований

Название исследования	Количество испытуемых
Зависимость ортостатической устойчивости от начального вклада влияний ВНС на сердечный ритм	67
Реакции сосудов на ортостатическое воздействие:	
сосудов головного мозга	17
сосудов верхних конечностей	25
сосудов нижних конечностей	39
сосудов легкого	12
Влияние гипоксической тренировки на ортостатическую устойчивость:	
экспериментальная группа	24
контрольная группа	17
Влияние сочетанного воздействия гипоксической и ортостатической нагрузок на изменение гемодинамики	48
Анализ variability сердечного ритма во время ортостатической пробы ритма во время ортостатической пробы	16

Все группы испытуемых были однородны по составу. Никто из испытуемых не имел хронических заболеваний. Средний возраст всех испытуемых на момент их обследования составлял $19,3 \pm 0,6$ года.

Все испытуемые были ознакомлены с целью и методами данного исследования и дали добровольное письменное согласие на проведение их обследования (см. Приложение).

Все испытуемые получали подробную инструкцию по всем используемым методикам.

Все исследования проводились в утренние часы в отдельном помещении, в условиях эмоционального и температурного комфорта.

2.2. Проведение ортостатической пробы

В исследовании использовался тилт-тест (пассивная ортостатическая проба). В основе этого метода лежит контролируемое пассивное постуральное воздействие на организм пациента, в результате чего возможна регистрация ответа сердечно-сосудистой системы (в виде изменений АД и ЧСС) (Конради Т.П. с соавт., 1981; Wieling W. et al., 1995).

Проба выполнялась с использованием специального движущегося стола с подставкой для стоп, на который ложится пациент. В ходе исследования стол постепенно переводится практически в вертикальное положение, что симулирует переход пациента из положения лежа в положение стоя. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, фаза в положении лежа длилась 5 мин, рекомендуемый угол наклона составлял 60° – 70° со скоростью 4 угловые минуты в 1 с; длительность пассивного ортостаза была в пределах 20 мин (Kenni R.A. et al., 1986; Teodorovich N. et al., 2016; Толкачев П.И. с соавт., 2017).

Состояние системы кровообращения оценивали по изменению гемодинамических параметров при проведении пассивной ортостатической пробы. Повторную ортостатическую пробу проводили в условиях гипоксии через 30 мин после первой.

Изменения гемодинамических параметров при переходе в вертикальное положение измерялось в % по отношению к величинам, зарегистрированным в положении лежа (Реушкин В.Н. с соавт., 2000; László Z. et al., 2001).

2.3. Исследование реографических параметров

2.3.1. Методика оценки центральной гемодинамики

Из всех реографических способов определения показателей сердечного выброса наиболее точным, физиологически и метрологически обоснованным, считается тетраполярная трансторакальная реокардиография (РКГ) по W.G. Kubicek et al. (1966) в модификации Ю.Т.Пушкаря и соавт. (1977) (Комплекс реографический (Метод. указания, 2010) (Рисунок 2.2). Этот метод дает высокое совпадение результатов с так называемыми “прямыми” методами исследования системного кровотока (метод разведения красителей, ацетиленовый, радиоизотопный и т. д.) (Kubicek W.G. et al., 1966; Пушкарь Ю.Т. с соавт., 1977; Матвейков Г.П. с соавт., 1976; Биск Б.И., 1988).

Для исследования показателей центральной гемодинамики с помощью компьютерного 6-канального многофункционального реографа Рео-Спектр-3 электроды рулеточного типа накладывали на шею и на грудную клетку на 2 см ниже мечевидного отростка грудины так, чтобы их токовые клеммы с маркировкой “I” были наружными, а потенциметрические “U” – внутренними. Таким образом, на шее токовый электрод был обращен к голове, а потенциметрический – к сердцу. На грудной клетке токовый электрод был обращен к нижним конечностям, а потенциметрический – также к сердцу. На конечности испытуемого накладывали электрокардиографические электроды прижимного типа (Рисунок 2.1). Схема количественного анализа РКГ-волны представлена на Рисунке 2.2.

Исследуемые в данной работе показатели центральной гемодинамики – УОК, минутный объем крови (МОК), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали по формулам:

Ударный объем крови (УОК, мл):

по Кубичеку (Kubicek W.G. et al., 1966)

$$\text{УОК} = \rho \times \frac{L^2}{Z_{\text{базовое}}^2} \times A_{\text{дифф_макс}} \times T_{\text{сист}}$$

где ρ – удельное сопротивление крови, равное 135 Ом/см;
 L – расстояние между электродами;
 $A_{дифф_макс}$ – амплитуда дифференцированной реограммы;
 $T_{сист}$ – период изгнания;
 $Z_{базовое}$ – базовый импеданс тела.

Минутный объем крови (МОК, л/мин)

$$МОК = U_{OK} \times ЧСС \times 10^{-3},$$

где ЧСС определялась по формуле:

$$ЧСС = \frac{60}{T_{кардио}},$$

в которой $T_{кардио}$ – длительность кардиоцикла в секундах.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, $\text{дин} \times \text{см} \times \text{с}^{-5}$)

$$ОПСС = \frac{80 \times СРГД}{МОК}$$

СДД – среднее гемодинамическое давление в мм рт. ст.

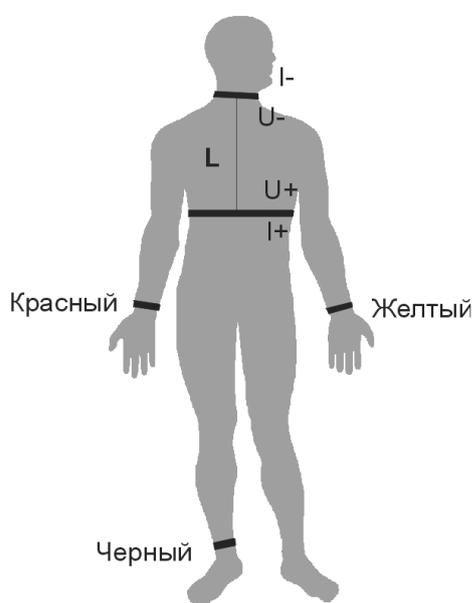


Рисунок 2.1. Схема наложения электродов для РКГ по Кубичеку.

Условные обозначения: U – потенциметрический электрод, I – токовый электрод, L – расстояние между электродами.

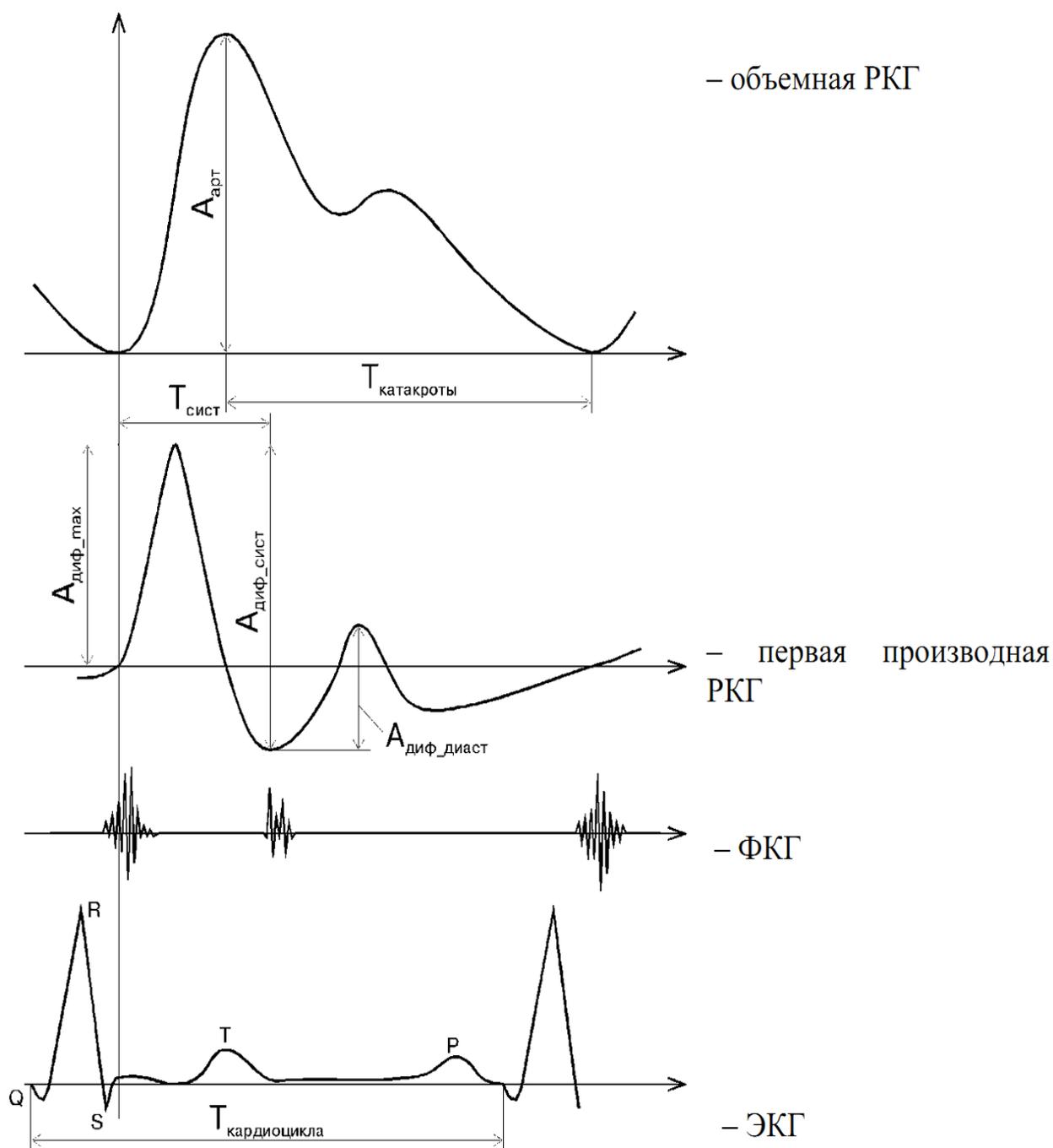


Рисунок 2.2. Схема количественного анализа РКГ-волны.

В программе “Рео-Спектр” используется модифицированная формула Н.Н. Савицкого, которая, по результатам клинических испытаний, дает наиболее точный результат:

$$\text{СДД} = 0.21 \times (\text{САД} - \text{ДАД}) + \text{ДАД},$$

где САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

В целом, СДД представляет собой результирующую всех переменных значений давления в течение одного сердечного цикла. Среднее давление – это величина, которая способна поддерживать гемодинамику при отсутствии пульсового градиента давления. Таким образом, СДД выражает энергию непрерывного движения крови (Осадчий Л.И., 1982).

Общее периферическое сосудистое сопротивление также является важнейшим показателем центральной гемодинамики, количественно отражающим постнагрузку на левый желудочек. Изменение этого параметра имеет направленность, прямо противоположную динамике сердечного выброса. У больных с сердечной недостаточностью повышение общего периферического сосудистого сопротивления служит важной компенсаторной реакцией (Гуревич М.И. с соавт., 1982; Москаленко Н.П. с соавт., 1979; Комплекс реографический (методические указания), 2010).

Регистрацию показателей производили в исходном состоянии и во время разных воздействий на организм.

Показатели центральной гемодинамики анализировались с помощью компьютерной программы «Рео-Спектр» версия 2.0.13.0.

2.3.2. Методика оценки периферического кровотока

2.3.2.1.Реовазография верхних и нижних конечностей

Для полного исследования сосудистых реакций параллельно с исследованием центральной гемодинамики использовалась методика реовазографии (РВГ) (Биск Б.И., 1988; Матвейков Г.П. с соавт., 1983; Гуревич М.И. с соавт., 1982) (Рисунок 2.3).

Регистрировались показатели реовазограммы голени и стопы правой ноги испытуемых: реографический индекс (РИ) – рассчитывается путем сравнения амплитуды волны (показателя наибольшей высоты кривой) с калибровочным импульсом (его высотой):

$$РИ = \frac{A_{арт}}{K}, \quad \text{где } K=0.1 \text{ Ом} - \text{значение калибровочного сигнала.}$$

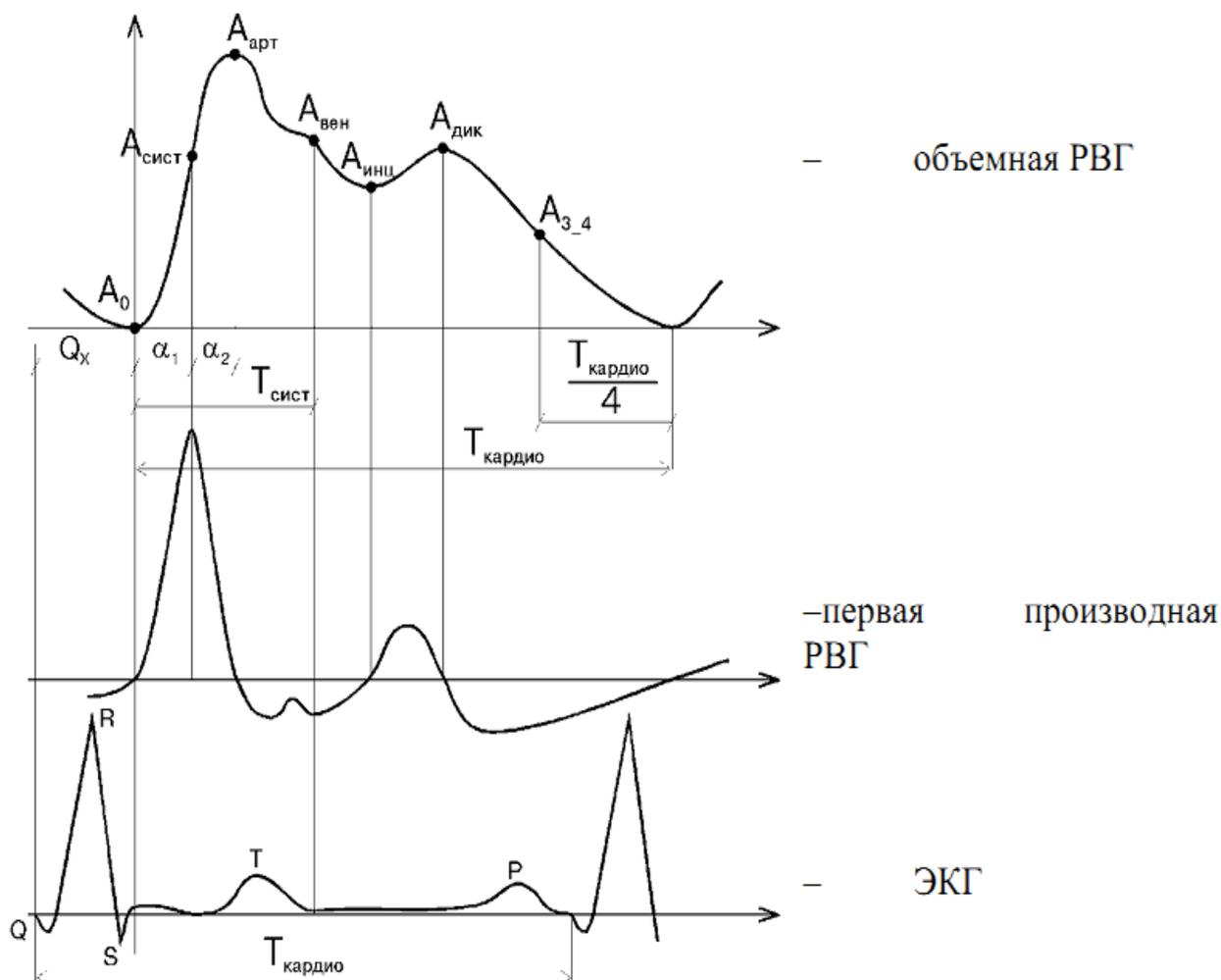


Рисунок 2.3. Схема количественного анализа РВГ-волны.

Эти параметры отражают состояние объемного кровенаполнения магистральных артерий исследуемого органа или его участка. Величина их зависит в основном от следующих причин: проходимости сосуда, его диаметра, тонуса, ударного объема, мышечной массы исследуемого сегмента, частоты сердечных сокращений (Матвейков Г.П. с соавт., 1976; Биск Б.И., 1988; Гуревич М.И. с соавт., 1982).

Исчисляется индекс в Ом и отображает суммарное поступление крови в орган, подлежащий обследованию. Чем больше поток крови, тем меньше сопротивление органа току. Таким образом, величина РИ зависит от наполняемости сосудов кровью. Индекс указывает на общую интенсивность наполнения органа артериальной кровью (Комплекс реографический (методические указания), 2010).

Тонус резистивных сосудов определялся по значению ППСС (показатель периферического сопротивления сосудов):

$$\text{ППСС} = \frac{A_{\text{вен}}}{\text{РИ}} \times 100\%$$

который позволяет судить об эластичности сосудистых стенок артериол среднего и мелкого калибра.

Для оценки изменения тонуса артерий распределения (с диаметром более 30 мкм) была измерена максимальная скорость быстрого кровенаполнения (МСБК, Ом/с).

Уменьшение растяжимости мелких артерий проявляется преимущественным снижением параметра МСБК. Для того, чтобы вычислить этот показатель, измеряют время быстрого кровенаполнения α_1 (по интервалу между началом систолического подъема кривой и точкой пересечения линии основания волны с перпендикуляром, восстановленным из вершины S, синхронно записанной дифференциальной РВГ):

$$V_{\text{макс}} = \frac{A_{\text{сист}}}{\alpha_1}$$

Данный показатель характеризует наполнение артерий под влиянием ударного выброса сердца. Зависит от сократительной способности миокарда. Амплитуда диастолической волны (D) измеряется на уровне наивысшей точки волны после инцизуры. Ее отношение к амплитуде систолической волны (D/A), диастолический индекс:

$$\text{ДСИ} = \frac{A_{\text{дик}}}{A_{\text{арт}}} \times 100\%$$

который характеризует, соотношение оттока и притока крови.

Места наложения электродов:

“**Плечо-предплечье**”. Самый крупный электрод 95×50 мм накладывается на границе верхней и средней трети плеча по внутренней (медиальной) поверхности. Второй электрод – “общий” для нижней части плеча и верхней части предплечья размером 70×50 мм. Он крепится в

области локтевой ямки, и к нему подключается заземляющий электрод. Третий электрод располагается в области запястья на ладонной поверхности.

“Предплечье-кисть”. Первый электрод размером 70×50 мм накладывается в области локтевой ямки. Вторым электродом 50×40 мм крепится на ладонной поверхности запястья и является в данном случае “общим”. Для изучения кровотока кисти в целом дистальный (третий) электрод размером 50×40 мм крепится у основания пальцев кисти на ладонной поверхности. Для оценки кровоснабжения в пальцах электрод размером 25×15 мм фиксируется на подушечке ногтевой фаланги соответствующего пальца (чаще – первого).

“Бедро-голень”. Первый электрод размером 95×50 мм накладывается в области верхней трети бедра по медиальной (внутренней) поверхности. Вторым электродом размером 70×50 мм устанавливается в подколенную ямку и является “общим”. Третий электрод размером 50×40 мм фиксируется на латеральной (наружной) поверхности голени. Такое размещение электродов соответствует ходу магистральных артерий (*aa.femoralis, poplitea et tibialis posterior*) нижних конечностей.

“Голень-стопа”. Первый электрод размером 70×50 мм крепится в подколенной ямке. Вторым электродом 50×40 мм располагается на латеральной поверхности голени и является “общим”. Для изучения кровотока в стопе дистальный электрод размером 50×40 мм устанавливается на ее подошвенной поверхности у основания пальцев. Для исследования кровоснабжения в пальцах электрод размером 25×15 мм фиксируется на подушечке ногтевой фаланги 1-го пальца стопы.

Затем на конечности испытуемого накладываются электрокардиографические электроды прижимного типа: с маркировкой “aVR” (красный) на ладонную поверхность правого предплечья, с маркировкой “aVL” (желтый) – на левое предплечье, с маркировкой “aVF” (черный) – на латеральную поверхность правой голени, обеспечивая запись ЭКГ во втором стандартном отведении.

2.3.2.2. Регистрация реоэнцефалограммы

Реоэнцефалография (РЭГ) позволяет получить информацию о состоянии артериального и венозного мозгового кровотока в каждом из трех сосудистых бассейнов головы в отдельности справа и слева (Яруллин Х.Х., 1967; Комплекс реографический (методические указания), 2010).

В данном исследовании были применены следующие отведения:

Фронтально-мастоидальные отведения (FM) позволяют судить о бассейне внутренних сонных артерий. Для этого по одному электроду укрепляют на лбу над надбровными дугами, отступя один-полтора сантиметра от средней линии, другие ставят на область сосцевидного отростка, сразу за ушной раковиной, по одному с каждой стороны.

Окципито-мастоидальные отведения (OM) дают информацию о вертебрально-базилярном бассейне. Достигается это отведение наложением одного электрода на край большого затылочного отверстия по *lin.nuchae*. В качестве второго используют электрод, установленный на сосцевидном отростке.

Количественный анализ РЭГ базировался на использовании элементов первой производной реоэнцефалограммы – дифференциальной кривой. Начало первого положительного зубца дифференциальной реограммы совпадает с началом реограммы и началом наполнения сосудов во время систолы. При этом его восходящее колено характеризует скорость уменьшения сопротивления тканей в период быстрого кровенаполнения, вершина – максимальное значение данного процесса, нисходящее колено – падение скорости сопротивления в период медленного кровенаполнения.

Второй относительный минимум дифференциальной кривой после ее абсолютного максимума отражает завершение систолы и начало диастолы. Все последующие зубцы раскрывают состояние венозной фазы. Так, инцизура соответствует левой точке пересечения второго положительного зубца с изолинией, дикротический зубец – правой (Яруллин Х.Х., 1967; 1983).

Исходными параметрами для математического расчета являются абсолютные амплитудные и временные характеристики РЭГ-волны.

Регистрировались показатели РИ, ППСС, МСБК, ДСИ, которые рассчитывали, как описано в предыдущей главе.

2.3.2.3. Регистрация реограммы легочной артерии

Электроды размером 46×28 мм накладывали последовательно справа в подключичной области по срединно-ключичным линиям: один спереди (+) и другой (–) над остью лопаток сзади.

Рассчитывали те же параметры, что в предыдущих двух главах.

2.4. Методика создания гипоксического воздействия

В работе была использована модель экзогенной гипоксической нормобарической гипоксии (Нестеров С.В., 2003; Евдокимова Л.Н. с соавт., 2008; Горанчук В.В с соавт., 2003). Гипоксия вызывалась гипоксической газовой смесью с 10-процентным содержанием кислорода. Гипоксическая газовая смесь создавалась гипоксикатором 09-ВП. Контроль за 10-процентным содержанием кислорода в газовой смеси осуществлялся с помощью газоанализатора кислорода ПКГ-4-К (ЗАО «Эксис»). Испытуемый, подключенный к системе автоматической подачи газовой смеси, дышал ртом через загубник. Во время исследования испытуемый находился в состоянии психосенсорного покоя.

Схема исследования включала в себя: исходное состояние – при нормальном атмосферном давлении и комнатной температуре испытуемый сидел в течение 2 минут и дышал атмосферным воздухом; гипоксическую нагрузку – в течение 15 минут дышал через загубник газовой смесью.

2.5. Исследование интервальной гипоксической тренировки как способа, повышающего ортостатическую устойчивость

Функциональное состояние системы кровообращения оценивалось при помощи ортостатической пробы до и после проведения гипоксических тренировок.

В первой части работы проводилась пассивная ортостатическая проба согласно Вестминстерскому протоколу (Kenny R.A. et al., 1986). У испытуемого после 5 мин покоя в положении лежа при использовании поворотного стола осуществляли подъем головной части на 70°. Регистрировались показатели центральной гемодинамики: ЧСС, МОК, УОК, ОПСС при помощи реографа «РГПА – 6/12» по методике Кубичека (Kubicek W.G. et al., 1966, 1970, 1974). Регистрировалась спектрограмма сердечного ритма с выделением низкочастотного (LF), очень низкочастотного (VLF) и высокочастотного (HF) компонентов при помощи электрокардиографа фирмы «Нейрософт» и программы «Полиспектр» (Михайлов В.М. с соавт., 2001, 2002). Регистрация показателей осуществлялась в положении лежа, затем в ортостатическом положении в течение 5 мин. В течение всего исследования ежеминутно регистрировали показания артериального давления с помощью прикроватного монитора модели «Тритон».

Во второй части работы каждый испытуемый проходил курс ИГТ. Тренировки заключались в дыхании газовой смесью с 10% содержанием O₂ в азоте по 5 мин с 5-минутным интервалом в течение часа. Тренировки проводились через день; по 10 тренировок у каждого испытуемого (Стрелков Р.Б. с соавт., 2001; Горанчук В.В. с соавт., 2003, Евдокимова Л.Н. с соавт., 2008). После тренировок проводилось повторное исследование. Параллельно проводилось исследование ортостатической устойчивости у испытуемых, которые не подвергались гипоксическим тренировкам.

Ортостатическая устойчивость оценивалась по изменениям перечисленных выше показателей.

2.6. Спектральный анализ variability сердечного ритма

Влияние гипоксии и гравитационной нагрузки на функциональное состояние и характер вегетативной регуляции ССС оценивали методом компьютерной электрокардиографии (компьютерный 12-канальный миниатюрный электрокардиограф Поли-Спектр-8/Е) (Михайлов В.М., 2000, 2001).

Регистрацию показателей производили в исходном состоянии, с пятой по десятую и с двенадцатой по пятнадцатую минуты гипоксической нагрузки, а также в течение всего периода восстановления. Аналоговый сигнал оцифровывался с частотой квантования 2000 Гц и вводился в персональный компьютер.

ЧСС регистрировали непрерывно. Спектральные характеристики variability сердечного ритма анализировались с помощью компьютерной программы «Поли-Спектр» версия 4.7.16.0. В основе исследования волновой структуры ритма сердца в данной программе был использован метод спектрального (частотного) анализа (Баевский Р.М. с соавт., 2000).

Анализировались: суммарная спектральная мощность (TP, 0.015-0.4 Гц), абсолютные спектральные мощности высокочастотных (HF, 0.15-0.4 Гц) и низкочастотных (LF, 0.04-0.15 Гц) колебаний в принятых стандартных частотных диапазонах, показатель симпатовагального баланса (LF/HF).

Изучение variability сердечного ритма (BCP), связанной с изменчивостью мгновенного периода сердечного ритма, является одним из важнейших диагностических методов. Спектральный анализ сигнала BCP позволяет оценивать мощность различных гармонических составляющих, формирующих этот сигнал. Спектр 5 минутной ритмограммы сосредоточен в области частот [0.015; 0.4 Hz], что соответствует колебаниям с периодом $T = [2.5; 60 \text{ s}]$. В спектре 5 минутного сигнала, анализирующего BCP, выделяют три частотных диапазона: очень низкая частота VLF= [0.015 - 0.04 Hz]; низкая частота LF= [0.04 - 0.15 Hz]; высокая частота HF=[0.15 - 0.4 Hz].

Отмечается, что до сих пор происхождение отдельных спектральных компонент BCP является предметом научных дискуссий (Хаяутин В.М. с соавт., 2001, 2002; Яблучанский Н.И. с соавт., 2010; Баевский Р.Н. с соавт., 1997, 2000).

Выделяемые методами частотной области спектральные компоненты BCP традиционно связывают с мощностями соответствующих регуляторных

звеньев. Эфферентная вагусная активность считается важной составляющей HF и ее мощность оправданно связывают с мощностью парасимпатических влияний. На мощность HF существенным образом влияет дыхательный центр (кардиореспираторная аритмия). Дыхательные ядра и ядра блуждающих нервов находятся рядом в стволе мозга, что и является причиной модулирующего влияния первых на вторые. Непосредственная подчиненность дыхательного центра корковым функциям опосредует прямые центральные влияния на сердечный спектр. Тесная функциональная связь дыхательного и сердечнососудистого центров, существующая у здорового человека, и ее частые нарушения у больных с самыми разными заболеваниями позволяют в дыхательных пробах (наиболее часто с метрономизированным дыханием одной частоты) оценивать качество этой связи, что имеет огромное клиническое значение (Рябыкина Г.В. с соавт., 1996; Хаютин В.М. с соавт., 2001).

LF одними исследователями рассматривается как маркер симпатического влияния (особенно при выражении в нормализованных единицах), тогда как другие считают его показателем, зависящим одновременно от симпатических и парасимпатических влияний. Но, следует иметь в виду, что симпатическое влияние осуществляется двумя путями – симпатической вегетативной нервной системой и гуморальной (выброс катехоламинов надпочечниками, СИФ-клетками миокарда, др.), поддерживаемыми и в некоторой мере дополняющими друг друга. Оценить по LF качество барорефлекторного контроля достаточно просто в ортостатической (активной и/или пассивной) пробе, когда изменения ее мощности в первую очередь связаны с изменениями в симпатическом контуре регуляции (Баевский Р.Н. с соавт., 2001, 2000, 1997).

Существует точка зрения, что отношение LF/HF отражает симпатовагальный баланс (Михайлов В.М., 2000; Баевский Р.Н. с соавт., 2001).

VLF связывают с терморегуляцией, гуморальными системами и симпатическим тонусом. Есть данные, что VLF и HF являются чувствительными индикаторами управления метаболическими процессами и отражают энергодефицитные состояния.

Между вегетативным симпатическим и гуморальным звеньями регуляции, как и вегетативными парасимпатическим и симпатическим, в организме четкие границы провести невозможно. Суточные изменения показателей ВСП характеризуются циркадным поведением. В долговременных записях на HF и LF приходится около 5% TP, а на ULF и VLF - 95% TP.

Связывая спектральные компоненты ВСП с регуляцией, можно говорить, не только о его вегетативных парасимпатическом и симпатическом, гуморальном и других звеньях, но и о быстрой, медленной, очень медленной и ультрамедленной регуляции. Каждая из них контролируется всеми звеньями (парасимпатическим, симпатическим, гуморальным, терморегуляторным, иными). Влияния парасимпатической нервной системы большие в быстрой, симпатической – в медленной и очень медленной, а гуморальных – в очень медленной и ультрамедленной регуляции. Мощность HF, LF, VLF, ULF, соответственно, - меры мощностей быстрой, медленной, очень медленной и ультрамедленной регуляции.

Динамика изменений спектральных свойств ритмограммы, учитывающая переходные этапы такого нестационарного сигнала, была проанализирована с помощью вейвлетов (Короновский А.А. с соавт., 2003; Малла С., 2005; Божокин С.В. с соавт., 2010). Предложены количественные параметры, описывающие переходные этапы пассивной ортостатической пробы. Анализ последовательности кардиоинтервалов осуществлялся с помощью поведения во времени t параметра CardStress (CS) (Божокин С.В. с соавт., 2008), характеризующего активность регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы в условиях нестационарного переходного процесса.

Для оценки влияния ортостатической нагрузки на организм человека использовался стандартный сценарий Вестминстерского протокола. В течение всего эксперимента проводилась непрерывная регистрация показателей сердечно-сосудистой системы. При этом измерялись частота сердечных сокращений, показатели электрокардиограммы и проводился анализ variability сердечного ритма при помощи кардиографа «Полиспектр» фирмы НейроСофт.

Исследовалась ритмограмма RR_n во время пассивной ортостатической пробы для каждого испытуемого. Переходный период длился примерно 100 с. Спектр мощности сигнала ритмограммы $P(\nu)$ в диапазоне частот $\nu=[0;0,4$ Гц] строился по правилам вычисления variability сердечного ритма и определял вклад низких частот VLF ($\nu=0,003 - 0,04$ Гц), вызванный переходными периодами в пассивной ортостатической пробе.

Спектр мощности сигнала ритмограммы $P(\nu)$ в диапазоне частот $\nu=[0;0,4$ Гц] строился по правилам вычисления variability сердечного ритма [Стa] и определял вклад низких частот VLF ($\nu=0,003 - 0,04$ Гц), вызванный переходными периодами в пассивной ортостатической пробе.

В момент времени $t=1200$ с начинается опускание механургического стола из положения ортостаза в горизонтальное положение. Спектр мощности $P(\nu)$ от ν показывает преимущественный вклад различных частот.

Для характеристики активности механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы в нестационарных условиях пассивной ортостатической пробы использовался индекс напряжения $CS(t)$, который основан на относительном уменьшении variability ритма сердца во время функциональной пробы по сравнению с исходным уровнем (Божокин, 2010).

Для расчета индекса напряжения Баевского SI в зависимости от номера сердечного удара n весь диапазон наблюдения за ритмограммой проходит с окном (256 ударов), центр окна находится в точке n . Индекс CS , показывает, как изменяется variability ритма сердца на малых интервалах времени

от номера удара n . Интервал усреднения (размер окна) для вычисления индекса CS равен 10 отсчетам.

2.7. Статистическая обработка результатов

Результаты исследования в тексте, таблицах и на графиках представлены средними значениями показателя и ошибки среднего значения и в процентных соотношениях с указанием количества членов выборки.

Статистическая обработка данных производилась компьютерными средствами с использованием программы Microsoft Excel. Оценку распределения данных на нормальность проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова (Гланц С., 1998). Достоверность различий оценивали с помощью параметрического t -критерия Стьюдента для выборок с попарно связанными вариантами. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Для определения наличия связи между явлениями использовали коэффициент корреляции Пирсона (Гланц С., 1998, Общая теор. статист., под ред. Елисейевой И.И., 2017).

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Вклад отделов вегетативной нервной системы в ортостатическую устойчивость организма человека, вейвлет-анализ нестационарной variability сердечного ритма при проведении пассивной ортостатической пробы

Исследования показателей сердечно-сосудистой системы человека у 16 испытуемых при проведении пассивной ортостатической пробы (тилт-тест), (Толкачев П.И. с соавт., 2017) выявили индивидуальные различия в реакциях со стороны сердечного ритма на ортостаз. Анализ ритмограмм всех испытуемых показал, что ОП может оказывать на сердечный ритм различное по силе воздействие.

На Рисунках 3.1. и 3.2. изображена ритмограмма во время пассивной ортостатической пробы, которая воздействует на испытуемого слабо (а) и сильно (б). Среднее значение R-R интервалов $\langle RR_{NN} \rangle$ на этапе покоя составляет величину 948 мс, в то время, как на этапе релаксации, после проведения ортостатической пробы эта величина составляет $\langle RR_{NN} \rangle = 1042$ мс. Возможно, это связано с повышением уровня симпатического отдела ВНС.

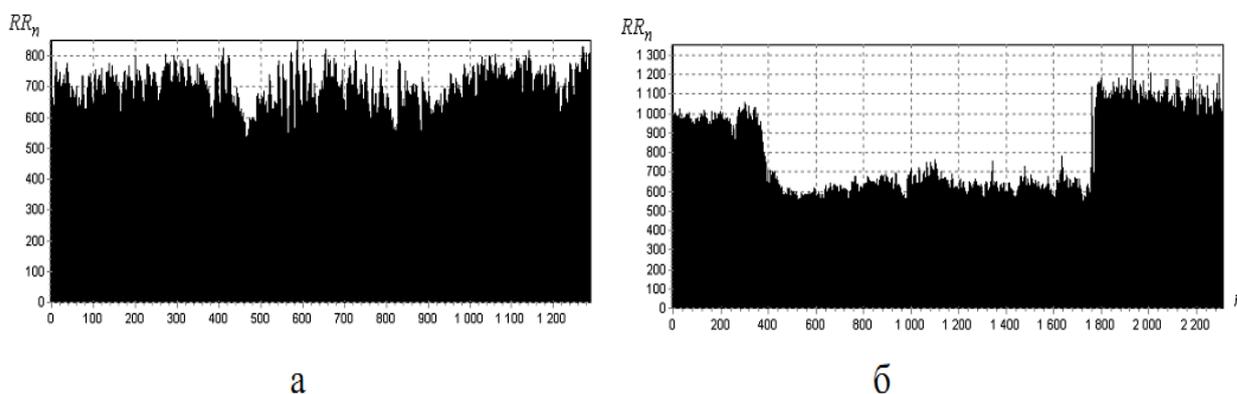


Рисунок 3.1 - Зависимость RR_n в мс от числа ударов n (слабое влияние ортостатической пробы – а, сильное – б)

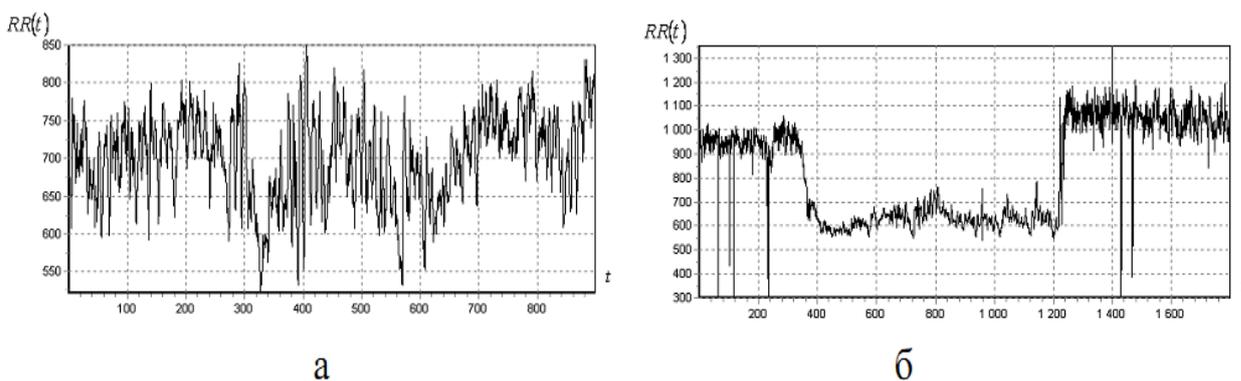


Рисунок 3.2 - Зависимость $RR(t)$ мс от времени t (слабое влияние ортостатической пробы – а, сильное – б)

Спектр мощности сигнала ритмограммы $P(\nu)$ демонстрирует большой вклад низких частот VLF ($\nu=0,003 - 0,04$ Гц), вызванный переходными периодами в пассивной ортостатической пробе. Данные представлены на Рисунке 3.3.

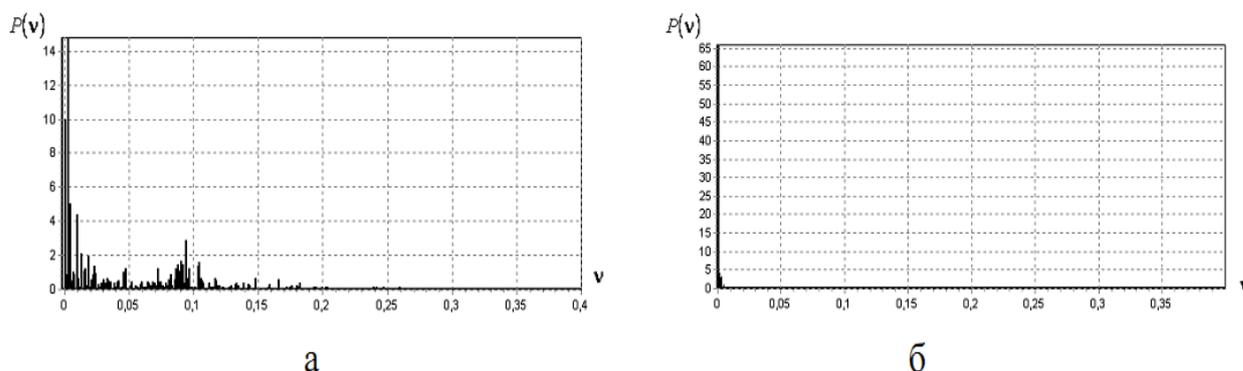


Рисунок 3.3. Спектр мощности сигнала ритмограммы $P(\nu)$ в зависимости от частоты ν в Гц, нормированный на 100 единиц (слабое влияние ортостатической пробы – а, сильное – б)

График квадрата модуля интегрального вейвлетного преобразования $|V(\nu, t)|^2$ показан на рисунке 3.4 а. в зависимости от частоты ν и времени t . Этот график демонстрирует слабо изменяющуюся во времени структуру частотного спектра сигнала ритмограммы. Для сильного влияния ортостатической пробы видна сильно изменяющаяся во времени структура частотного спектра сигнала ритмограммы. Характерные экстремумы этой трехмерной поверхности повторяют основные черты ритмограммы.

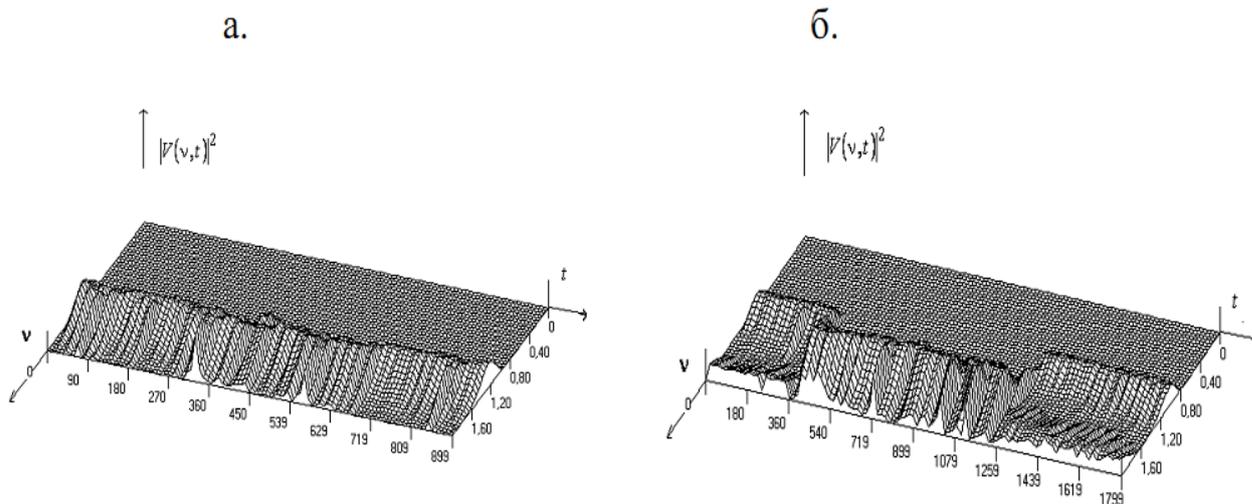


Рисунок 3.4. Квадрат модуля $|V(v,t)|^2$ в зависимости от частоты v , Гц и времени t сек для сигнала ритмограммы (слабое влияние ортостатической пробы – а, сильное – б)

Для слабого воздействия характерно: коэффициент нестационарности спектрального интеграла $K_{nst}(\mu)$ в диапазоне частот $\mu=HFHR$ равен $K_{nst}(\mu)=37,9\%$ свидетельствует о незначительном влиянии ортостатической пробы. Максимальное значение $SI_{max} \approx 200$ указывает на малую степень напряжения регуляторных систем сердца при ортостатической пробе. Величина индекса CS , показывающего как изменяется вариабельность ритма сердца на малых интервалах времени от номера удара n , также показывает малое влияние ортостатической пробы, так как в максимуме она невелика - $CS_{max} \approx 9$.

При сильном воздействии коэффициент нестационарности спектрального интеграла $K_{nst}(\mu)$ в диапазоне частот $\mu=HFHR$ равен $K_{nst}(\mu)=67,4\%$. Этот коэффициент примерно в 1,79 раз больше, чем было в случае слабого воздействия ортостатической пробы.

Индекс напряжения Баевского показывает, что в случае сильного воздействия ортостатической пробы на испытуемого максимальное значение $SI_{max} \approx 600$ в три раза больше, чем это было в случае слабого воздействия.

Поведение индекса напряжения CS от числа ударов n показывает, что в максимуме эта величина достигает величины $CS_{\max}=144$, что примерно в 16 раз больше, чем это было для случая слабого воздействия ортостатической пробы.

Во время переходных периодов пассивной ортостатической пробы была классифицирована динамика взаимодействия симпатического и парасимпатического отдела ВНС. Изучая динамику $E_{\mu}(t)$ поведения спектральных интегралов по времени, вычислены времена нарастания различных ритмов сердца. Для сильного влияния ортостатической пробы характерное время подъема высокочастотной активности HFHR во время подъема механургического стола $\tau_{\text{up}}=105$ с, а время спадания этой активности во время опускания этого стола $\tau_{\text{down}}=37$ с.

Введенные коэффициенты нестационарности $K_{nst}(\mu)$ для различных спектральных диапазонов применены для исследования влияния перехода человека в ортостатическое положение, что позволило оценить силу этого влияния на сердечный ритм человека. Параметр CS, анализирующий вариабельность сердечного ритма на малых интервалах времени, позволил классифицировать адаптационные возможности организма по время пассивной ортостатической пробы. В зависимости от степени адаптации величина CS менялась в пределах от $CS_{\max}\approx 9$ для испытуемых с хорошей степенью адаптации, до $CS_{\max}\approx 145$ для испытуемых с пониженной степенью адаптации. Утвержденная стандартизированная программа смены положений человека во время пассивной ортостатической пробы допускает абсолютную стандартизацию всех характерных времен нарастания нагрузок. Это позволяет анализировать различия адаптационных возможностей здоровых людей, а также разрабатывать диагностику больных людей, страдающих различными заболеваниями.

Во время переходных периодов пассивной ортостатической пробы была классифицирована динамика взаимодействия симпатического и парасимпатического отдела ВНС. Изучая динамику $E_{\mu}(t)$ поведения

спектральных интегралов по времени, вычислены времена нарастания различных ритмов сердца. Для сильного влияния ортостатической пробы характерное время подъема высокочастотной активности HFHR во время подъема механургического стола $\tau_{up}=105$ с, а время спадания этой активности во время опускания этого стола $\tau_{down}=37$ с.

Введенные коэффициенты нестационарности $K_{nst}(\mu)$ для различных спектральных диапазонов применены для исследования влияния перехода человека в ортостатическое положение, что позволило оценить силу этого влияния на сердечный ритм человека. В данном исследовании в случае слабого воздействия пассивной ортостатической пробы эта величина в диапазоне $\mu=HFHR$ равняется $K_{nst}(\mu)=37,9\%$. Для сильного влияния ортостатической пробы $K_{nst}(\mu)=67,4\%$.

Параметр CS, позволяющий анализировать вариабельность сердечного ритма на малых интервалах времени, позволил классифицировать адаптационные возможности организма по время пассивной ортостатической пробы. В зависимости от степени адаптации величина CS менялась в пределах от $CS_{max}\approx 9$ для испытуемых с хорошей степенью адаптации, до $CS_{max}\approx 145$ для испытуемых с пониженной степенью адаптации. Утвержденная стандартизированная программа смены положений человека во время пассивной ортостатической пробы допускает абсолютную стандартизацию всех характерных времен нарастания нагрузок. Это позволяет анализировать различия адаптационных возможностей здоровых людей, а также разрабатывать диагностику больных людей, страдающих различными заболеваниями. Кроме того, эти индексы показывают непосредственную связь между активацией симпатического компонента ВНС и реакцией сердца на ортостатическое воздействие: наблюдается прямая зависимость между этими явлениями.

Для оценки влияния симпатического и парасимпатического компонентов ВНС на возможности к адаптации деятельности сердца к воздействию гравитации на примере ортостатической пробы использовалась

также методика вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому (Баевский Р.М. с соавт., 1997). Поскольку считается, что при короткой записи (200–500 интервалов R–R) можно адекватно оценить только LF и HF компоненты (Михайлов В.М., 2000), баланс ВНС оценивался при помощи соотношения LF/HF, из которого исключался VLF компонент. Таким образом были выделены две группы: «симпатотоники» (СТ) – 21 человек, у которых $LF/HF \geq 1$, и «парасимпатикотоники» («ваготоники») (ВТ) с $LF/HF < 1$ - 46 человек.

Установлено, что в группе СТ соотношение всех компонентов ВСР в ответ на гравитационную нагрузку, в отличие от испытуемых группы ВТ фактически не изменяется. При этом во время ортостаза в группе ВТ достоверно увеличивается мощность LF и VLF компонентов, а мощность HF компонента снижается. Данные приведены в Таблице 2.

Таблица 2 - Показатели гемодинамики испытуемых во время ортостатического воздействия (n=67)

Показатель	Группы			
	ВТ		СТ	
	лежа	ортостаз	лежа	ортостаз
Мощность LF, %	27,5±1,0	35,8±1,6*	39,1±4,7	41,1±5,6
Мощность HF, %	46,1±1,6	27±2,2*	26,5±4,7	26,5±6,5
Мощность VLF, %	26,4±1,9	36,2±2,2*	33,9±7,1	31,4±6,7
УОК, мл	111,3±4,7	74,1±3,4*	107,1±11,8	66,0±10,7*
МОК, л/мин	6,7±0,3	5,3±0,2*	6,9±0,7	5,0±0,8*
ОПСС, па·с·мл ⁻¹	135,8±13,0	163,6±11,9	121,4±18,6	172,9±36,2*
ЧСС, уд/мин	60,9±1,3	74,6±1,7*	67,6±4,4	79,7±5,4*

Примечание: различия статистически значимы по отношению к положению лежа при $p < 0,05$.

Исходно высокая ЧСС в группе СТ по сравнению с группой ВТ может ограничивать адаптационные возможности организма к фактору воздействия гравитации за счет включения сердечного компонента. Как следствие, ОПСС в группе СТ в ответ на ортостаз увеличивается на $39,4 \pm 10,8\%$, в то время как в группе ВТ – всего на $26,1 \pm 3,6\%$. Тем не менее это приводит к меньшей компенсации УОК и МОК в группе СТ; МОК снижается на $29,3 \pm 7,3\%$, а УОК – на $39,7 \pm 6,4\%$, что достоверно больше чем в группе ВТ, где снижение МОК достигает $18,2 \pm 2,6\%$, а УОК – на $30,9 \pm 2,7\%$.

Кроме того, в группе СТ выявлена зависимость величины ОПСС от степени влияния симпатической вегетативной нервной системы (ВНС) на сердечный ритм в положении лежа (коэффициент Пирсона = 0,49).

Несмотря на то, что в группах ВТ и СТ наблюдаются однонаправленные процессы адаптации системы кровообращения при смене положения тела в пространстве, анализ результатов исследования свидетельствует о том, что степень отклонения гемодинамических показателей в ответ на ортостаз зависит от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

Установлено, что ортостатическое снижение венозного возврата, несмотря на увеличение ЧСС, ведет к снижению МОК у всех испытуемых, что совпадает с литературными данными (Truijten J. et al., 2010). В группе ВТ, где при ортостатической пробе наблюдались меньшие колебания МОК, УОК и ОПСС, срочная адаптация системы кровообращения происходит посредством усиления активности симпатического отдела ВНС и снижения парасимпатического.

В группе СТ отмечена большая активность симпатического отдела ВНС и высших надсегментарных структур по сравнению с группой ВТ (рис. 3.5), что может приводить к истощению симпато-адреналовой системы во время нагрузки и снижению адаптационно-приспособительных возможностей организма (Agazi G. et al., 2016; Hamrefors V. et al., 2016).

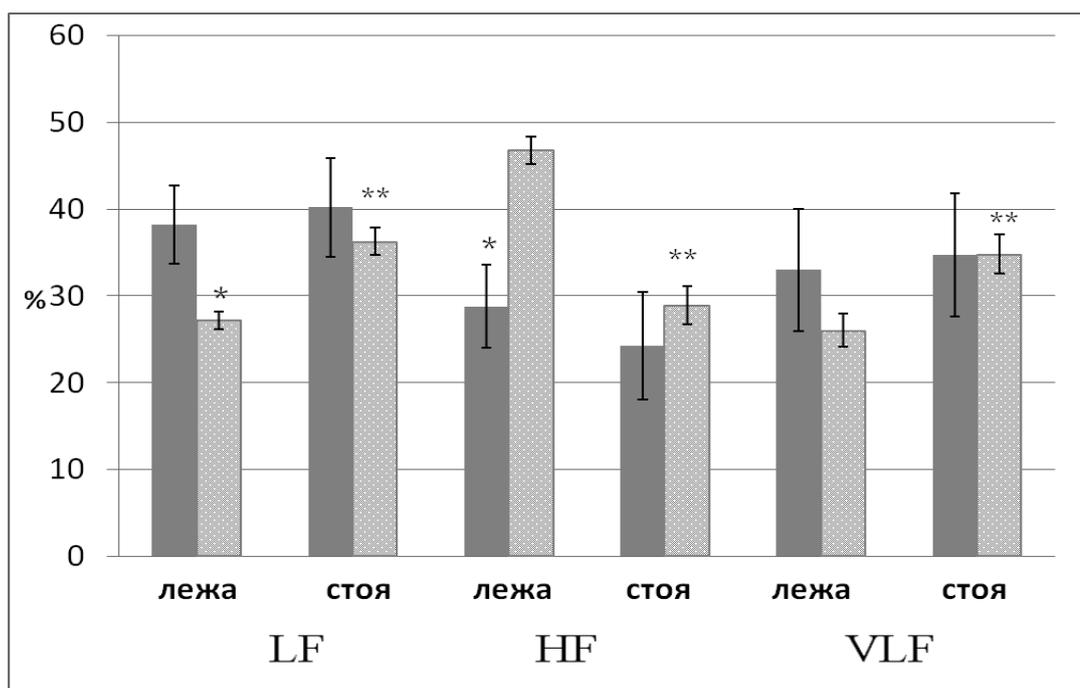


Рисунок 3.5. Динамика мощности HF, LF, VLF компонентов спектрограммы сердечного ритма при ортостатической нагрузке в группах СТ (темный) и ВТ (светлый), * - различия доли компонентов ВНС по группам ($p < 0,05$), ** – в ортостазе ($p < 0,05$).

Более высокий уровень активности LF и VLF компонентов в группе СТ определяют более выраженные реакции гемодинамики на ортостатическую пробу.

Более низкая ЧСС в группе ВТ ($60,9 \pm 1,3$ уд/мин) по сравнению с группой СТ ($67,6 \pm 4,4$) может быть объяснена большей интенсивностью сигналов с артериальных барорецепторов в ответ на колебания АД (волны АД I порядка), которые определяются свойствами барорефлекторной обратной связи (Нахамчен Л.Г., 1999; Sayers В.М., 1973). При повышении АД вазомоторный центр через барорецепторный рефлекс тормозит симпатические нейроны, тем самым приводя к понижению АД (Хаспенкова Н.Б., 1996; Хаютин В.М. с соавт., 2002). Известно, что при повышении АД ЧСС снижается, а при падении – нарастает (Рябыкина, 1996). Результаты нашего исследования показывают, что ортостатическое воздействие приводит к достоверным изменениям активности только симпатического

отдела ВНС. Это может быть подтверждением того, что механизм, при котором снижается влияние симпатического компонента, в регуляции сердечного ритма сердца может быть ведущим в выявленных нами гемодинамических реакциях при выполнении ортостатической пробы.

Таким образом, нами установлено, что физиологические механизмы регуляции системы кровообращения в процессе срочной адаптации зависят от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС и являются частью характеристики адаптивных сдвигов в работе системы кровообращения при воздействии ортостатической нагрузки.

3.2. Реакции периферических сосудов на ортостатическое воздействие

Для более глубокого анализа механизмов изменений, происходящих в системе кровообращения при ортостазе, исследовалось состояние стенок сосудов различных регионов организма. Увеличение периферического сопротивления, приводящее к повышению ДАД, объясняется активной вазоконстрикцией нейрогенной или миогенной природы. Выявленные нами различные по величине реакции периферических сосудов в ответ на ортостатическое воздействие свидетельствуют о разной выраженности констрикции различных типов кровеносных сосудов.

3.2.1. Изменения гемодинамики в ответ на ортостатическую нагрузку в мозговом кровообращении

Результаты реовазографических исследований мозговых сосудов фронто-мастоидального и окципито-мастоидального бассейнов представлены в Таблице 3.

Исследование реакций мозговых артерий показало отсутствие изменений их тонуса во время ортостатической пробы. Не было выявлено значимых изменений сопротивления мозговых сосудов ни на уровне резистивных мелких сосудов (прекапилляров), ни в сосудах более крупного калибра, что согласуется с данными, полученными другими авторами (Заболотских Н.В., 2008; Collins J.J. et al., 2001).

Таблица 3 - Изменение параметров гемодинамики при ортостатической пробе в сосудах головного мозга (n=17)

Показатель	Отведение			
	Окципито-мастоидальное		Фронтально-мастоидальное	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
РИ, Ом, слева	0,12±0,016	0,12±0,016	0,16±0,016	0,16±0,015
РИ справа	0,084±0,005	0,09±0,013	0,16±0,046	0,10±0,014
ППСС, %, слева	63±7,3	67,35±5,74	52,6±5,7	60,25±4,27
ППСС, справа	61,6±5,48	51±4,6	54,07±3,77	52,69±4,57
МСБКН, Ом/с, слева	1,67±0,15	1,79±0,17	2,195±0,21	2,14±0,2
МСБКН, справа	1,49±0,14	1,64±0,22	1,86±0,25	1,80±0,26
ДСИ, %, слева	70,5±7,63	60,0±6,98	57,81±5,95	50±4,95
ДСИ, справа	64,8±4,68	55,25±4,41	52,75±4,48	59,88±4,13

Большинство исследователей указывают на отсутствие изменений линейной скорости кровотока в мозговых сосудах или ее увеличение при активной ортостатической пробе (Lipsitz L.A., et al., 2000; Sung R.Y.T. et al., 2000; Novak V. et al., 1998). При использовании пассивной ортостатической пробы некоторые авторы отмечают снижение скорости мозгового кровотока (Schondorf R. et al., 2001; Edwards M.R. et al., 2002; Cooke W.H. et al., 1990; Carey V.J., 2001). Таким образом, данные нашего исследования подтверждают концепцию церебральной ауторегуляции, согласно которой церебральный кровоток относительно постоянен в широком диапазоне перфузионного давления и снижения скорости крови в средней мозговой артерии (Panerai R.B., 1998; Secher N.H. et al., 2008; Levine B. et al., 1994; Zhang R. et al., 1998; Pott F. et al., 2000; Harms M.P.M. et al., 2000; Van Lieshout J.J. et al., 2003; Ogoh S. et al., 2007; Nissen P. et al., 2009).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сохранении стабильного кровотока в большинстве сосудов головного мозга в условиях действия на организм ортостатической нагрузки.

3.2.2. Изменения параметров гемодинамики артериальных сосудов верхних и нижних конечностей

Для определения механизмов сохранения венозного возврата и постоянства мозгового кровообращения во время ортостатической пробы были измерены параметры гемодинамики (кровенаполнения и сопротивления) резистивных сосудов предплечья и кисти правой руки, а также голени и стопы правой ноги и сосудов бассейна легочной артерии.

Поскольку различий между параметрами гемодинамики правой и левой конечностей не было выявлено, в работе представлены результаты изменений гемодинамики правых нижней и верхней конечностей.

В исследованиях гемодинамики правой руки во время гравитационной нагрузки в ответ на ортостаз кровенаполнение в обоих обследованных участках достоверно снижалось: РИ уменьшался в кисти – на $34,7 \pm 5,8\%$ ($p < 0,05$) в области предплечья - на $30,2 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$). Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 - Изменение параметров гемодинамики при ортостатической пробе в сосудах предплечья и кисти правой руки (n=25)

Показатель	Отведение			
	Предплечье		Кисть	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
РИ, Ом	$0,107 \pm 0,009$	$0,79 \pm 0,007^*$	$0,09 \pm 0,008$	$0,062 \pm 0,009^*$
ППСС, %	$38,12 \pm 5,11$	$46,5 \pm 4,65$	$39,77 \pm 4,59$	$43,8 \pm 4,26$
МСБКН, Ом/с	$1,99 \pm 0,17$	$1,59 \pm 0,15^*$	$1,34 \pm 0,12$	$0,9 \pm 0,07^*$
ДСИ, %	$53,41 \pm 5,31$	$59,88 \pm 3,77$	$45,18 \pm 4,05$	$54,38 \pm 3,33$

Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к положению лежа при $p < 0,05$.

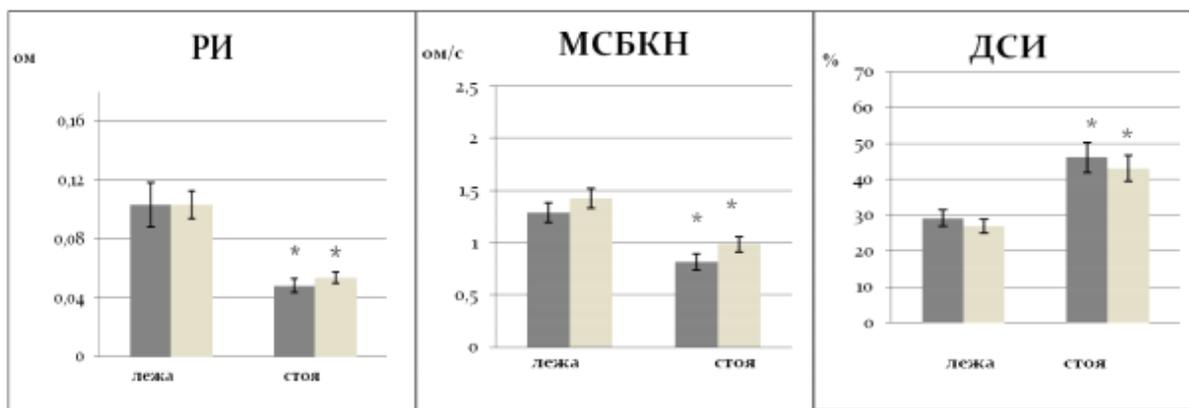
Еще более значительные изменения РИ наблюдались в области голени – он снижался на $51,5 \pm 3,2\%$ ($p < 0,05$), а в области стопы – на $38,9 \pm 4,2\%$ ($p < 0,05$). Количество испытуемых было 40 человек. Сосудистый тонус на уровне прекапилляров оставался неизменным в ответ на ортостатическую нагрузку во всех исследуемых областях. Несмотря на это ППСС сосудов стопы в покое оказывал влияние на ОПСС как в покое, на что указывают его корреляционные связи: $r = 0,67$; $p < 0,05$, так и в положении стоя [$r = 0,47$; $p < 0,05$]. Данные представлены в Таблице 5.

Таблица 5 - Изменение параметров гемодинамики при ортостатической пробе в сосудах голени и стопы правой ноги (n=39)

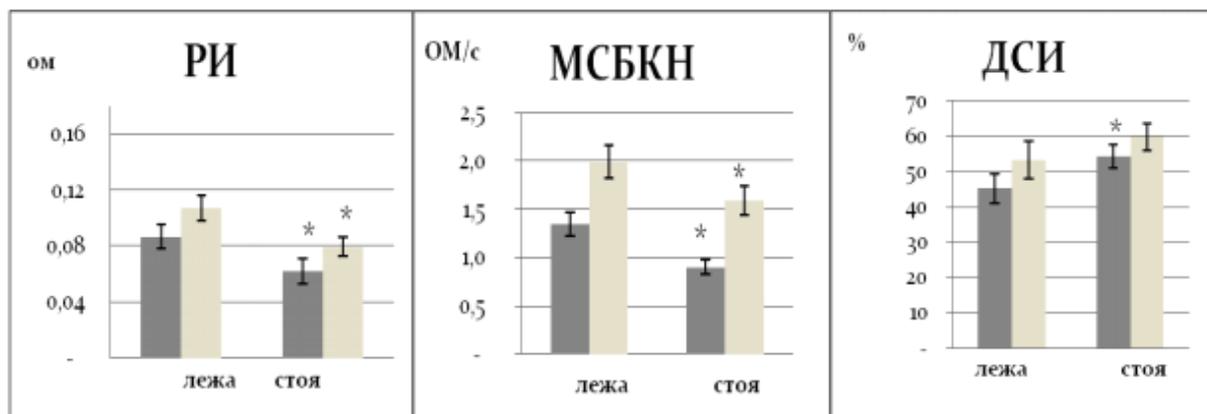
Показатель	Отведение			
	Голень		Стопа	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
РИ, Ом	$0,103 \pm 0,015$	$0,048 \pm 0,005^*$	$0,102 \pm 0,009$	$0,053 \pm 0,004^*$
ППСС, %	$57,16 \pm 2,56$	$61,29 \pm 4,97$	$56,21 \pm 2,09$	$54,78 \pm 3,95$
МСБКН, Ом/с	$1,29 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,08^*$	$1,42 \pm 0,09$	$0,98 \pm 0,07^*$
ДСИ, %	$29,17 \pm 2,26$	$46,13 \pm 4,26^*$	$26,88 \pm 1,96$	$43,11 \pm 3,54^*$

Примечание: * - различия статистически значимы по отношению к положению лежа при $p < 0,05$.

Достоверно снижающийся во время ортостаза показатель МСБКН (рис. 3.6.) во всех обследованных участках (в голени – на $35,6 \pm 4,8\%$, стопе – $30 \pm 3,9\%$, предплечье – $23,9 \pm 4,1\%$, кисти – $28,4 \pm 5,4\%$) свидетельствует о существенном повышении сопротивления артерий в этих регионах. Корреляционный анализ показал наличие положительной связи между показателем МСБКН и ОПСС в покое: в голени – $r = 0,58$, в стопе – $r = 0,42$ $p < 0,05$, что свидетельствует о том, что увеличение ОПСС определяется в основном констрикцией артерий.



а.



б.

Рисунок 3.6. Изменение параметров гемодинамики при ортостатической пробе в сосудах голени (темный) и стопы (светлый) (а, n=39); предплечья (темный) и кисти (светлый) (б, n=24). По оси абсцисс – этапы эксперимента. По оси ординат – РИ, ом; МСКБН, ом/с; ДСИ, %. * - $p < 0,05$.

Причины различий реакций могут лежать в особенностях строения эндотелия стенок крупных и мелких резистивных сосудов (Liu Y. et al., 2002; Chien S. et al., 2006; Raffai G. et al., 2008), что способствует быстрому сосудосуживающему эффекту на местном уровне в ответ на гравитационное воздействие (Raffai G. et al., 2008, Hughes A.D. et al., 1996, Monos E. et al., 1989). Другой механизм адаптации к гравитационной нагрузке, который отражается в повышении миогенного тонуса, связан с увеличением симпатического влияния на гладкомышечные клетки (Hilgers R.H. et al., 2005; Monos E. et al., 1989, 2001).

3.2.3. Изменения гемодинамики сосудов бассейна легочной артерии

Легочные сосуды обладают большой растяжимостью, что позволяет увеличивать или уменьшать объем циркулирующей в них крови до 50% среднего общего объема, равного 440 мл (Levinson G.E. et al., 1966). Это объясняет тот факт, что при увеличении сопротивления артериол соотношение оттока к притоку крови в них уменьшается при ортостазе (с $58,23 \pm 6,25$ в положении лежа до $42,26 \pm 5,15\%$). Данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 - Показатели изменения гемодинамики при ортостатической нагрузке в сосудах правого легкого (n=12)

Показатель	РПГ	
	Лежа	Ортостаз
РИ, Ом	$0,164 \pm 0,01$	$0,109 \pm 0,01^*$
ППСС, %	$74,29 \pm 6,29$	$76,03 \pm 4,58$
МСБКН, Ом/с	$1,77 \pm 0,14$	$1,32 \pm 0,09^*$
ДСИ, %	$58,23 \pm 6,25$	$42,26 \pm 5,15^*$

Примечание: различия статистически значимы по отношению к положению лежа при $p < 0,05$.

В результате сопротивление артериол малого круга повышается на $26,4 \pm 5,1\%$, а кровенаполнение - на $44,3 \pm 6,9\%$. В то же время венозный отток уменьшается на $23,9 \pm 8,3\%$ (рис.3.7.).

Это подтверждает данные исследователей о том, что при переходе из горизонтального положения в вертикальное объем крови в сосудах легких уменьшается, в среднем на 30%, а среднее давление в легочной артерии снижается с 17 до 13 см водн. ст. (Погодин А.С. с соавт., 1980; Aviado D.M. et al., 2001; Левашев М.И. с соавт., 1997). Кровенаполнение в области легких больше, чем в сосудах конечностей (РИ в сосудах легких достоверно выше этих показателей в сосудах конечностей - $0,164 \pm 0,01$ Ом), что согласуется с

литературными данными (West J.B. et al., 1993; Levinson G.E. et al., 1966) (Рисунок 3.3).

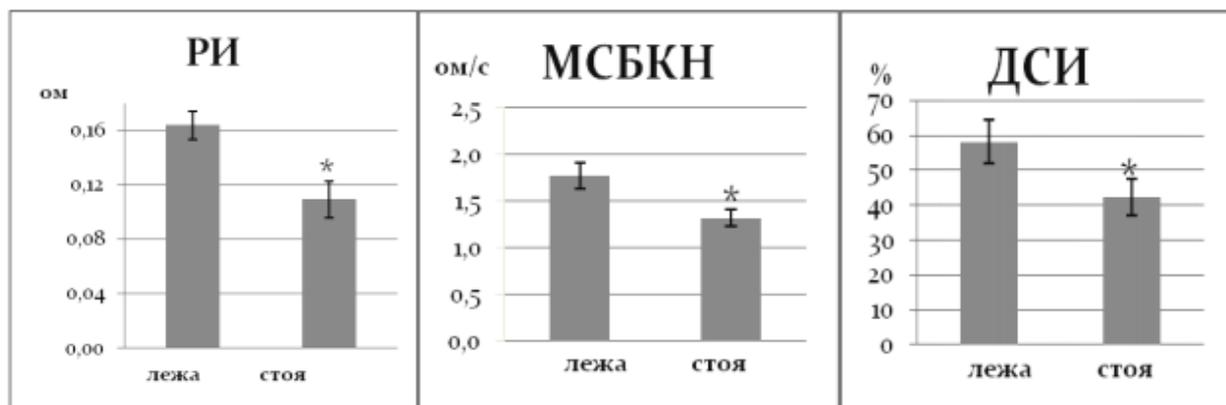


Рисунок 3.7. Изменение параметров гемодинамики при ортостатической пробе в сосудах в сосудах легкого (в., n=12). По оси абсцисс – этапы эксперимента. По оси ординат – РИ, ом; МСКБН, ом/с; ДСИ, %.* - $p < 0,05$.

Таким образом, исследование показало, что известное повышение ОПСС в ответ на ортостатическую нагрузку происходит за счет увеличения сопротивления артерий различных участков периферической гемодинамики, таких как сосуды верхних и нижних конечностей, а также артерий легких. Наибольший вклад вносят сюда артерии голени и стопы, поскольку именно у них сопротивление повышается больше всего – на $35,6 \pm 4,8$ и $30 \pm 3,9\%$ соответственно.

3.3. Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели гемодинамики при ортостатической нагрузке

Величина и направление изменения артериального давления при ортостазе являются решающим фактором адаптации системы кровообращения к гравитационным нагрузкам. Изменения артериального давления при переходе в вертикальное положение выражались в % по отношению к величинам, зарегистрированным в положении лежа у каждого испытуемого. В Таблице 7. представлены изменения АД при ортостатической нагрузке у каждого испытуемого. До ИГТ изменения

систолического артериального давления (САД) составляли от 5 до 15% и имели разнонаправленный характер: у одних испытуемых САД увеличивалось, у других уменьшалось. После ИГТ динамика САД была сходной: у всех испытуемых изменения САД составляли не более 5% в сторону увеличения, что свидетельствует о стабильном приросте УОК после ИГТ.

Таблица 7 - Изменение АД при ортостатической нагрузке до и после ИГТ в экспериментальной группе и контрольной группе

Испытуемые	САД (%)		ДАД (%)		СДД (%)	
	До ИГТ	После ИГТ	До ИГТ	После ИГТ	До ИГТ	После ИГТ
Экспериментальная группа						
1	10	0,8	9,5	18	9,7	10
2	11	1	10	13	10	7,7
3	-1	4,8	7,8	4,6	3,9	0,4
4	-6	1,9	15	9,5	5,2	6,1
5	6	3,9	13	4,6	10,3	5,3
6	-6	1,8	14,5	9	5,1	3,6
7	15,6	3,6	12,5	9,8	13,9	10,3
8	-2	0,9	-10	13	-6,6	7,9
9	0,8	3,7	1,4	3,3	1,2	3,6
10	-0,8	0	-1	5	-2	2,8
11	0,6	0,6	20	17,6	5,1	3,5
Контрольная группа						
1	-4	-7	16	3	5,2	-1,5
2	10	0	2	-2	5,3	-0,9
3	1	-8	20	30	11,3	5,3
4	-2	0	4	0	1,1	0
5	4	10	8	14	6,4	12,4
6	0	-1	19	10	12,5	5,2
7	1	25	-3	9	-1,2	7,9
8	11	0	-3	13	3,8	5,8
9	2	9	5	19	3,7	14,0

Похожая тенденция наблюдалась при регистрации диастолического артериального давления (ДАД). После ИГТ величины ДАД при переходе в вертикальное положение были больше, чем в горизонтальном положении у всех испытуемых, в то время, как до тренировки они у ряда испытуемых понижались; увеличение достигало 20%. Изменения величин САД и ДАД способствовали стабилизации СДД.

В контрольной группе САД и ДАД регистрировалось дважды в то же время, что и в экспериментальной группе. Во всех случаях динамика АД у них при ортостатической нагрузке была разнонаправленной.

После ИГТ при ортостатической нагрузке наблюдалось снижение интенсивности реакций в ответ на ортостаз системы кровообращения в обеих группах испытуемых (СТ и ВТ). Данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 - Показатели изменения гемодинамики при ортостатической нагрузке до и после ИГТ (n=24)

Показатель	До ИГТ			После ИГТ		
	Лежа	Ортостаз	Δ%	Лежа	Ортостаз	Δ%
	Группа СТ (n=11)					
МОК, л/мин	7,7±0,4	4,9±0,2	↓35,3±6,6	5,5±0,6*	4,3±0,2	↓20,2±4,9*
УОК, мл	69,8±9,4	45,8±4,8	↓39,7±6,3	74,6±4,9	55,5±3,4*	↓31,3±2,1
ОПСС, па/с/мл	137,6±11,4	165,1±6,4	↑43,9±1,7	119,9±22,1	143,6±17,2	↑25,8±4,6*
	Группа ВТ (n=13)					
МОК, л/мин	4,9±0,2	4,0±0,2	↓18,2±2,9	5,2±0,3	4,6±0,2	↓11,7±4,8*
УОК, мл	80,2±3,9	50,2±2,8	↓30,9±2,7	81,3±7,1	59,0±6,4	↓27,4±3,4
ОПСС, па/с/мл	137,7±11,1	174,8±14,0	↑26,9±3,3	127,7±10,6	156,1±13,2	↑23,9±2,8

Примечание: различия статистически значимы по отношению к положению лежа до ИГТ. * - p<0,05.

Показано, что ИГТ приводили к значимо меньшему повышению ОПСС только в группе «симпатикотоников», что может свидетельствовать о снижении активации симпатического отдела ВНС в ответ на ортостатическую нагрузку в этой группе после ИГТ. Сердечный выброс в ответ на ортостаз после тренировок снижается в меньшей степени в обеих группах. Динамика показателей реограммы при ортостатической нагрузке до и после тренировок носила сходный характер у всех испытуемых независимо от преобладания регуляторных влияний. При этом ЧСС после ИГТ была достоверно ($p \leq 0,05$) ниже во всех положениях в обеих группах, до ИГТ в ортостатическом положении ЧСС увеличивалась на 14,8%, а после ИГТ – на 10%.

Таким образом, после ИГТ при переходе в вертикальное положение наблюдаются меньшие флуктуации СДД на фоне увеличения ДД и стабилизации СД; закономерные снижение МОК и УОК и увеличение ОПСС были выражены в меньшей степени. Т.е. показано стабилизирующее действие ИГТ на артериальное давление, что выражалось в повышении ДД, меньших колебаний СД и за счет этого - поддержании стабильного СДД и объясняется включением механизмов, повышающих гидродинамическую эффективность кровотока во время кратковременного гипоксического воздействия, описанных в литературе (Гипоксия, под ред. Шевченко, 2000; Дони́на Ж.А. с соавт., 2003; Колчинская А.З. с соавт., 1997; Walker B.R., 1986; Стрелков Р.Б. с соавт., 2001; Королев Ю.Н. с соавт., 2012). Известно, что возбуждение рецепторов синокаротидной зоны, сердца и устьев полых вен обуславливает компенсаторные реакции АД при ортостатическом воздействии, обеспечивающие постоянство СДД. Изменение возбудимости рецепторов растяжения зоны низкого давления во время смены положения тела, а также хеморецепторов синокаротидной зоны при гипоксии обуславливают компенсаторные реакции и обуславливают рефлекторные эффекты при ортостазе после ИГТ (Евдокимова Л.Н. с соавт., 2008; Горанчук В.В. с соавт., 2003).

Регуляцию системы кровообращения при ортостазе исследовали с помощью анализа variability сердечного ритма (ВСР) при регистрации ЭКГ (Михайлов В.М., 2003; Королев Ю.Н. с соавт., 2012). До ИГТ доля HF компонента при переходе в вертикальное положение уменьшалась на 28%. После ИГТ – на 15%. То есть, после ИГТ наблюдалось меньшее смещение вегетативного баланса в сторону усиления активности симпатического отдела при переходе в вертикальное положение, что отражено в таблице 9.

Таблица 9 - Показатели спектрограммы сердечного ритма при ортостатической нагрузке до и после ИГТ (n=24)

Показатель	До ИГТ		После ИГТ	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
ЧСС, уд/мин	82,2±3,4	94,1±3,3	73,6±2,5*	83,1±3,6
HF, %	38,2±2,1	16,8±1,7	39,7±1,9	25,9±3,3*
LF, %	36,5±1,9	41,8±2,5	32,7±1,4*	37,4±2,2
VLF, %	24,1±3,1	38,5±3,8	29,3±2,3	34,5±4,4

Примечание: различия статистически значимы по отношению к положению лежа до ИГТ. * - $p < 0,05$.

Переход в вертикальное положение приводил к увеличению мощности LF, что отражает увеличение симпатических влияний на сердце (Таблица 9). Мощность LF уменьшилась с 36,5±1,9% до 32,7±1,4% в положении лежа после ИГТ. Таким образом, ИГТ привели к уменьшению симпатических влияний в регуляции сердечного ритма как в покое, так во время ортостатической пробы.

Мощность VLF-компонента спектра ВРС при переходе в ортостатическое положение до ИГТ увеличивалась на 93%, после ИГТ – лишь на 26% (рис. 3.8.).

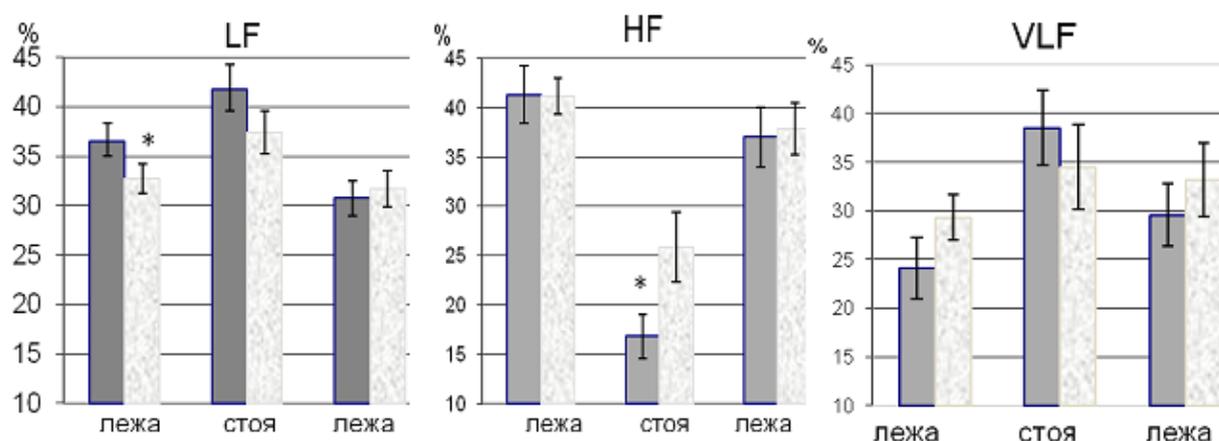


Рисунок 3.8. Динамика мощности компонента спектрограммы сердечного ритма при ортостатической нагрузке до (темный тон) и после (светлый тон) ИГТ. По оси абсцисс – этапы эксперимента: лежа; стоя; лежа. По оси ординат – доля компонентов спектрограммы сердечного ритма: HF, LF, VLF. * - $p < 0,05$.

После ИГТ увеличение доли VLF во время ортостатической пробы уменьшалось на 63%. Данный показатель связан с гуморальной регуляцией ритма сердца, а также с увеличением роли вышележащих структур ЦНС (Баевский Р.М. с соавт., 2000). Его увеличение в ответ на ортостатическую пробу рассматривается как показатель того, что подключаются мезенцефальные и корковые механизмы, или как гипердаптивное состояние (Баевский Р.М. с соавт., 2000; Михайлов В.М., 2000, 2002). Таким образом, после ИГТ при переходе в вертикальное положение происходит относительное увеличение мощности влияния парасимпатического компонента ВНС и снижение роли надсегментарных структур.

Снижение ЧСС после ИГТ во всех положениях говорит о влиянии ИГТ на активность сердечного фактора, уменьшая ее, одновременно усиливая сосудистый компонент, который преобладает в механизмах компенсаторных реакций системы кровообращения на ортостатическое воздействие (Осадчий Л.И., 1982; Реуцкий В.Н. с соавт., 2000; Ткаченко Б.И. с соавт., 2010). Рефлекторные процессы, начинающиеся с хемо- и

волюморцепторов, связанные с изменением их стимуляции при ИГТ, могут взаимодействовать между собой (Донина Ж.А. с соавт., 2013). Суммарный эффект активности этих зон может объяснить механизм адапционных сдвигов при ортостазе после ИГТ.

Таким образом, можно заключить, что ИГТ приводят к оптимизации регуляции системы кровообращения при ортостатической нагрузке; в результате происходила стабилизация сердечного выброса и АД. Наблюдалось снижение напряжения регуляторных систем и повышение процессов общей адаптации испытуемых к условиям ортостаза. Вегетативный тонус у испытуемых после ИГТ в меньшей степени смещается в сторону усиления активности симпатического отдела и меньше контролируется надсегментарными структурами. ИГТ как фактор неспецифической адаптации, способствует адекватной регуляции сердечнососудистой системы и более эффективному перераспределением крови при ортостазе. ИГТ повышает ортостатическую устойчивость. Это все показывает целесообразность применения гипоксических тренировок, поскольку они повышают неспецифическую адаптацию организма и способствуют ортостатической устойчивости.

3.4. Изменение показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок

3.4.1. Исследование изменений параметров центральной гемодинамики во время ортостатической пробы в условиях гипоксической гипоксии

У 48 испытуемых обследовано состояние системы кровообращения в покое и при проведении пассивной ортостатической пробы при дыхании атмосферным воздухом и в условиях гипоксии. Повторную ортостатическую пробу проводили в условиях гипоксии не ранее, чем через 30 мин после первой. В конце каждой минуты регистрировали кислородное насыщение гемоглобина кислородом при помощи пульсоксиметра.

Были исследованы реакции со стороны сердечно-сосудистой системы у трех групп испытуемых: 15 испытуемых – 1-я группа «симпатикотоники» (СТ), 2-я группа 20 испытуемых – «ваготоники» (ВТ) и 3-я группа - 13 испытуемых, у которых было равное соотношение симпатического и парасимпатического компонентов (LF/HF=1) – «нормотоники» (НТ).

У всех испытуемых при переходе из горизонтального положения в вертикальное увеличивались ОПСС, ЧСС и АД, уменьшались УОК и МОК. Это объясняется включением компенсаторных физиологических механизмов, направленных на сохранение венозного возврата при действии силы тяжести на жидкие среды организма в вертикальном положении (Морман Д. с соавт., 2000; Усков Г.В., 2005; Баевский Р.М. с соавт., 1997).

Вместе с тем были выявлены индивидуальные различия гемодинамических реакций при гипоксии. Так, у испытуемых группы СТ ОПСС увеличилось ($p < 0,05$). УОК значительно уменьшился, а ЧСС увеличивалась. МОК достоверно понижался ($p < 0,05$) (Таблица 10).

Таблица 10 - Изменение параметров центральной гемодинамики при воздействии ортостатической и гипоксической нагрузок

Показатели	Группы					
	Первая (СТ)		Вторая (ВТ)		Третья (НТ)	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
ОПСС, Па·с·мл ⁻¹	126,2±11,8	192,4±20,6	132,3±6,6	168,3±11,1	125,0±13,2	152,3±15,0
гипоксия	164,7±16,1*	189,8±22,1	111,5±16,1*	150,6±8,5	121,4±13,1	146,8±16,1
МОК, л/мин	6,6±0,6	4,7±0,4	6,8±0,8	5,5±0,6	5,9±0,4	4,7±0,3
гипоксия	5,4±0,5*	4,5±0,4	5,1±0,7*	5,7±0,7*	7,1±0,4*	5,2±0,3*
УОК, мл	94,84±10,7	56,9±7,1	98,5±10,7	66,0±7,1	95,3±7,0	64,0±5,6
гипоксия	68,5±8,2*	47,4±4,2	92,6±10,1	61,6±7,1	100,0±7,7	61,8±5,2
ЧСС	75,3±4,7	84,7±6,0	67,4±2,9	88,2±3,5	74,9±3,2	81,9±3,6
гипоксия	86,4±3,8	94,7±3,2	82,3±3,2	94,3±2,5	74,7±3,0	88,5±3,7

Примечание: различия статистически значимы по отношению к нормоксии при $p < 0,05$.

Изменения МОК, УОК, ЧСС и ОПСС при переходе в вертикальное положение оценивали в % по отношению к величинам, зарегистрированным в положении лежа.

Реакция на ортостатическую нагрузку в группе СТ была выражена в большей степени при нормоксии по сравнению с гипоксией. Так, в условиях нормоксии ОПСС в среднем увеличилось на $48,1 \pm 12,2\%$, а при гипоксии – на $19,2 \pm 10,4\%$; МОК и УОК в условиях нормоксии уменьшились, на $28 \pm 4,4$ и $38,0 \pm 5,8\%$, а при гипоксии – на $13,3 \pm 8,6$ и $25,2 \pm 8,3\%$, соответственно; ЧСС повышалась на $13 \pm 2,7\%$, а при гипоксии – на $10,4 \pm 3,0\%$. Таким образом, у группы СТ, реагирующей вазоконстрикцией на гипоксию, наблюдалось незначительное уменьшение МОК и менее выраженная реакция системы кровообращения на ортостаз, что указывает на повышение ортостатической устойчивости в условиях гипоксии (рис.3.9 А, Б).

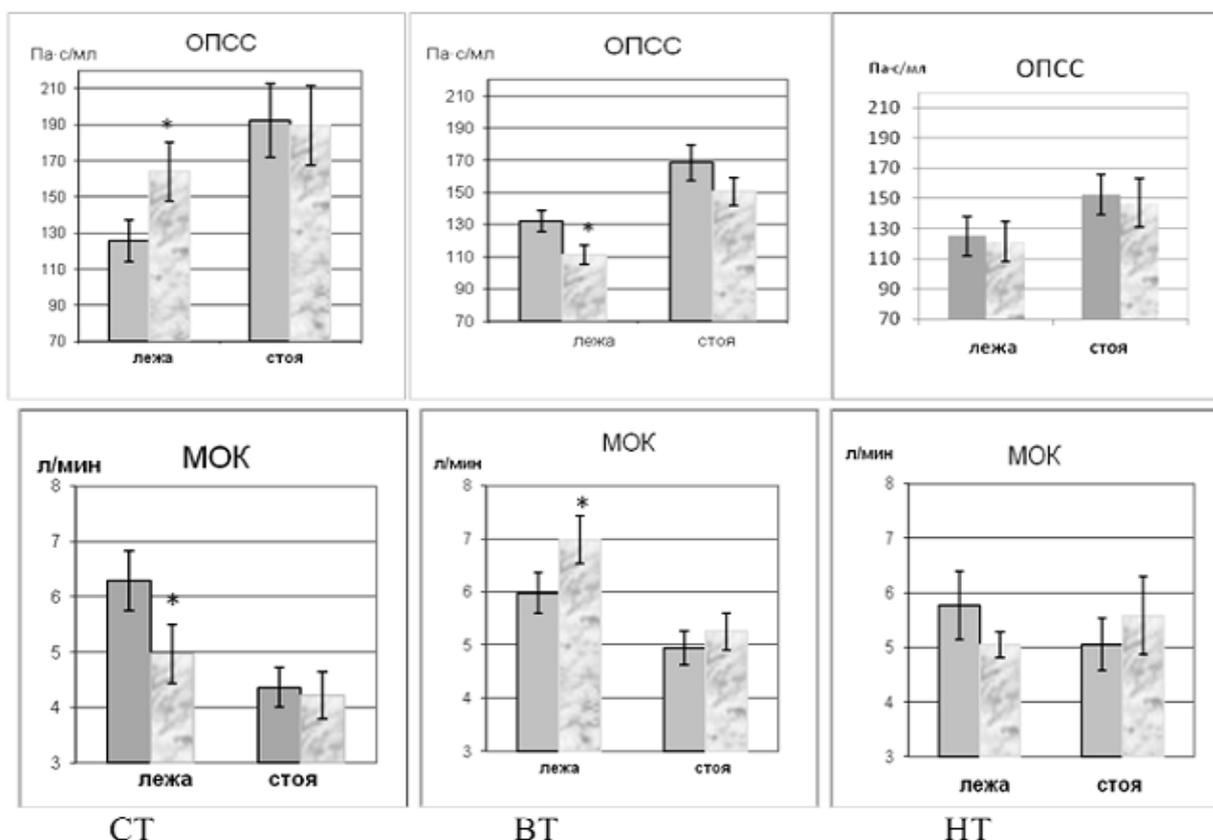


Рисунок 3.9, А. Динамика изменения гемодинамических параметров при ортостатической нагрузке в условиях нормоксии (темный тон) и при гипоксии (светлый тон) у испытуемых СТ («симпатикотоники»), ВТ («ваготоники») и НТ («нормотоники») групп. По оси абсцисс – положение тела; по оси ординат – ОПСС, па/с/мл, МОК, л/мин.

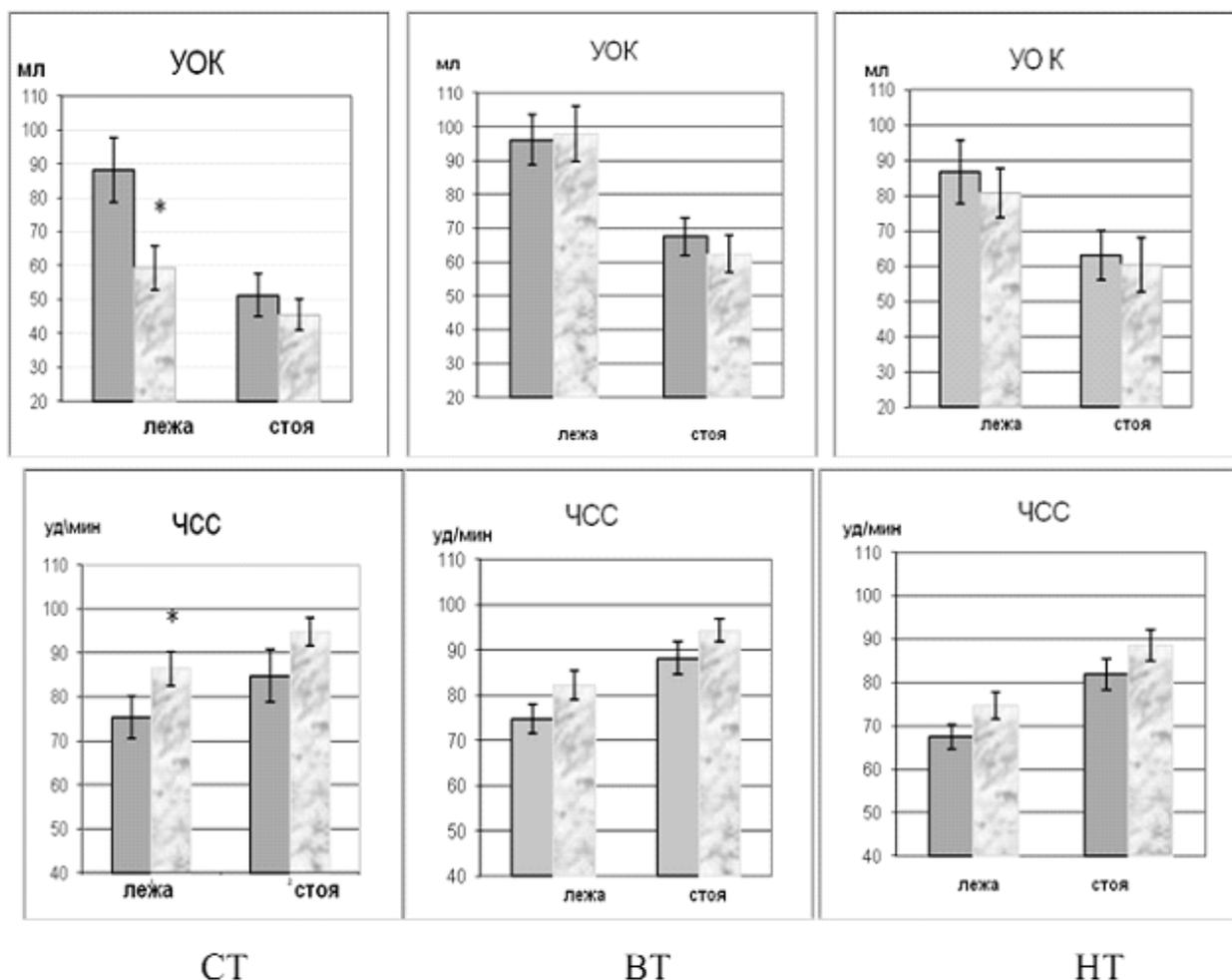


Рисунок 3.9, Б. Динамика изменения гемодинамических параметров при ортостатической нагрузке в условиях нормоксии (темный тон) и при гипоксии (светлый тон) у испытуемых СТ («симпатикотоники»), ВТ («ваготоники») и НТ («нормотоники») групп. По оси абсцисс – положение тела; по оси ординат – УОК, мл и ЧСС, уд/мин.

Исходные величины ЧСС и АД у испытуемых группы СТ были больше, чем в двух других группах, что согласуется с тем, что эти испытуемые испытывают большее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию системы кровообращения в покое. Исходная величина среднего динамического давления у них составляла $88,3 \pm 4,3$ мм рт. ст. Исходный уровень SpO_2 у всех испытуемых был одинаков и составил $99 \pm 0,4\%$. В конце 2-ой минуты гипоксической нагрузки SpO_2 составляло $95,9 \pm 0,8\%$. При первоначальном снижении показателя SpO_2 у всех групп испытуемых до $89,3 \pm 1,4\%$. Во время подъема в

ортостатическое положение у испытуемых 1-й группы (СТ) она повышалась до 91% к 6-й мин. У испытуемых 2-й группы (ВТ) ортостатическая нагрузка приводила к дальнейшему снижению уровня оксигенации крови до 84,4%. У лиц 3-й группы (НТ) после первоначального снижения уровень SpO₂ оставался неизменным в течение всего времени нагрузки. Данные представлены на Рисунке 3.10.

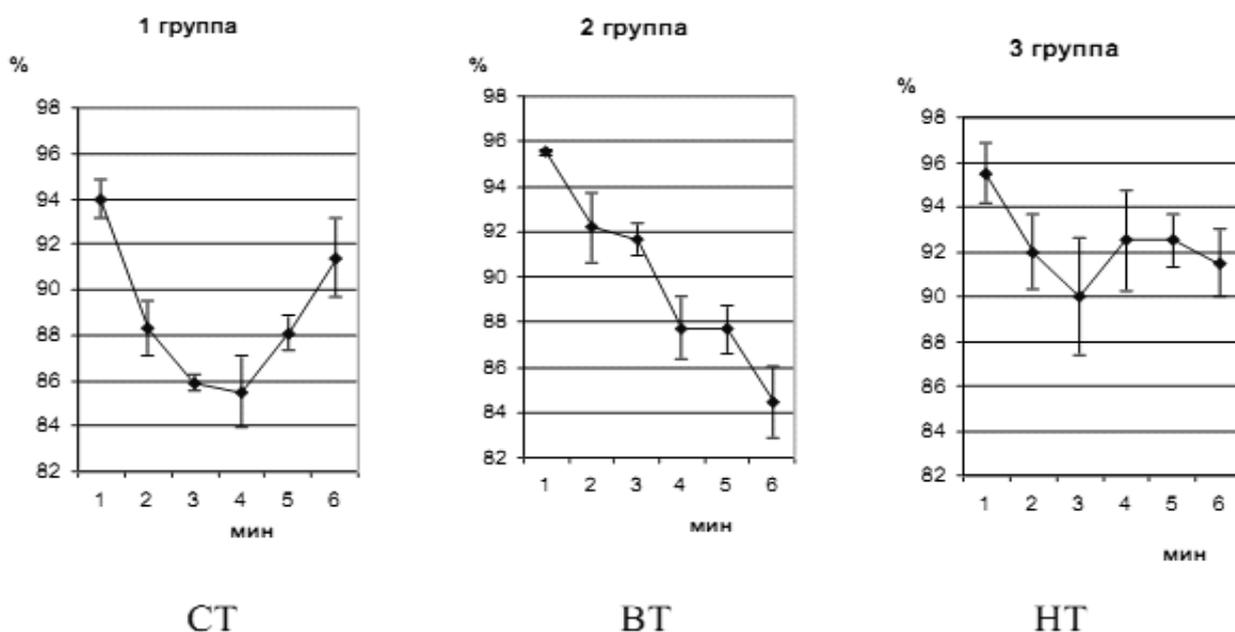


Рисунок 3.10. Динамика SpO₂ (%) при ортостатической нагрузке на фоне гипоксического воздействия в группах СТ (1), ВТ (2), НТ (3). По оси абсцисс: время наблюдения (мин). По оси ординат: насыщение крови кислородом (%).

У испытуемых 1-й группы (СТ) после первоначального снижения к концу экспозиции уровень SpO₂ вновь поднимается до относительно высокого – 91,4±1,6%. Значительное уменьшение уровня SpO₂ до 84,4±1,5% при гипоксии наблюдается у испытуемых группы ВТ.

У лиц группы «симпатикотоников» наблюдалось уменьшение УОК при гипоксии, что согласуется с литературными данными (Нестеров С.В., 2004). При этом МОК значимо снижался несмотря на увеличение ЧСС, а ОПСС повышалось и при реакции на ортостаз, и на гипоксию. Более выраженное увеличение ОПСС может быть объяснено более выраженной миогенной реакцией чувствительных к растяжению гладких миоцитов артериол и

сужением вен, чувствительных к физическим воздействиям, также суммарным эффектом рефлекторных реакций, описанных в литературе (Хаютин В.М. с соавт., 1977; Макаренко В.В., 2009; Ткаченко Б.И. с соавт., 2010; Faigle M. et al., 2008). При ортостатической нагрузке через 1–2 мин повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, под влиянием чего увеличивается сила сокращений миокарда (Михайлов В.М., 2002). Эта реакция в этой группе усиливается рефлекторным влиянием гипоксии на сосудистый тонус. А изначально повышенный уровень симпатической активности (что подтверждается более высокими исходными значениями ОПСС и АД) у испытуемых «симпатикотоников» в покое в условиях нормоксии может ограничить компенсаторную реакцию, обусловленную барорецепторными рефлексам. Поэтому при проведении ортостатической пробы у испытуемых СТ группы наблюдается более выраженные изменения МОК, УО и ОПСС.

Вазоконстрикция при гипоксии, наблюдаемая у испытуемых группы СТ, приводит к уменьшению доставки кислорода тканям, включая миокард, что подтверждается относительно высоким уровнем $SpO_2 - 91,4 \pm 1,6\%$ (рис. 3.10.). Компенсаторной реакцией системы кровообращения служит значительное увеличение ЧСС, но это недостаточно для увеличения МОК. При ортостатической нагрузке вазоконстрикция, напротив, способствует быстрой компенсации снижения МОК. Таким образом, вазоконстрикция при гипоксии усиливается ортостатической нагрузкой, а суммарный эффект этих двух воздействий выражается в меньшей реакции системы кровообращения на ортостаз на фоне гипоксии, чем при нормоксии.

У испытуемых группы ВТ ОПСС понижалось (Таблица 10). При этом МОК увеличивался за счет увеличения ЧСС. УОК практически не изменялся. Реакция на ортостаз при гипоксии была более выражена, чем при нормоксии, что в данном случае говорит об уменьшении ортостатической устойчивости в условиях гипоксии. УОК и МОК снижались в условиях нормоксии на $30,7 \pm 4,9$ и $19,3 \pm 4,5\%$, а при гипоксии – на $36,7 \pm 3,5$ и $25,0 \pm 4,2\%$,

соответственно. ОПСС увеличивалось на $28,5 \pm 6,8\%$ при нормоксии и на $36,2 \pm 5,7\%$ при гипоксии. ЧСС повышалась на $22,8 \pm 4,9\%$ при нормоксии и на $19,1 \pm 3,2\%$ при гипоксии. Вазоконстрикция, выраженная в меньшей степени при гипоксии, приводила к уменьшению МОК и ослабляла реакцию сердечно-сосудистой системы на ортостатическую нагрузку. Исходные величины ЧСС и среднего АД у испытуемых второй группы были достоверно ниже таковых у испытуемых СТ группы. Исходная величина среднего АД была $75,6 \pm 4,0$ мм рт.ст.

В группе ВТ повышение МОК и понижение ОПСС ведет к более успешной адаптации к гипоксии, поскольку основным механизмом экономизации функционирования системы кровообращения является повышение МОК и адекватное повышение ЧСС, что подтверждается литературными данными, (Березовский В.А. с соавт., 1992; Гребенюк В.В. с соавт., 2002; Колчинская А.З. с соавт., 2003; Кочетов А.Г. с соавт., 2003; Кулешов В.И., 2001; Агаджанян Н.А. с соавт., 1986) (рис. 3.9.). Повышенный МОК обеспечивает высокую скорость доставки кислорода и субстратов для синтеза белков в тканях (Колчинская А.З., 1981, 1997).

Уменьшение ОПСС у испытуемых ваготоников при гипоксии может быть объяснено тем, что недостаток кислорода снижает тонус кровеносных сосудов за счет АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток, которые являются эффектором регуляторных влияний на сосудистый тонус (Макаренко В.В., 2009; Lupinская Э.А., 2003; Морман Д. с соавт., 2000; Raffai G. et al., 2008).

Таким образом, можно сделать вывод о разных ведущих механизмах адаптации к стрессовым воздействиям сердечно-сосудистой системы в этих группах. В группе «симпатиктоников» преобладают нейрогенные реакции, обусловленные активацией симпатической ВНС. В группе «ваготоников» миогенная регуляция тонуса кровеносных сосудов играет ведущую роль.

Более значительное уменьшение уровня SpO_2 до $84,4 \pm 1,5\%$ при гипоксии у испытуемых «ваготоников» по сравнению с

«симпатикотониками» способствует вазодилатации и увеличению отдачи кислорода тканям. Это приводит к стабилизации УОК и увеличению МОК при небольшом увеличении ЧСС. Такая реакция на гипоксию при меньшем увеличении ЧСС является оптимальной для адаптации и сохранения работоспособности (Кочетов А.Г. с соавт., 2003; Самойлов В.О. с соавт., 2013).

У испытуемых 3-й группы («нормотоники») величины МОК и УОК существенно не изменялись. Ортостатическая проба в условиях как нормоксии, так и гипоксии, приводила к уменьшению УОК – на $29,9 \pm 3,6\%$ при нормоксии и на $31,5 \pm 4,9\%$ при гипоксии, уменьшению МОК на $17,5 \pm 2,1$ и $15,3 \pm 1,8\%$, и увеличению ЧСС на $18,2 \pm 3,0$ и на $15,8 \pm 4,8\%$ соответственно. ОПСС повышалось при нормоксии на $23,6 \pm 4,6\%$ в обычных условиях, а при гипоксии – на $20,6 \pm 9,4\%$. По-видимому, у лиц этой группы миогенные и нейрогенные реакции в ответ на ортостатическое и гипоксическое воздействия уравнивают друг друга.

3.4.2. Исследование изменений параметров периферических сосудов артериального русла во время ортостатической пробы в условиях гипоксической гипоксии

Для выяснения механизмов изменений параметров центральной гемодинамики были проведены исследования реовазографии нижних конечностей. Были обследованы бассейны голени и стопы правой ноги испытуемых.

Были обследованы испытуемые двух групп. Первую группу составили испытуемые, объединенные из 1-й и 3-й групп («симпатикотоники» и «нормотоники») предыдущего параграфа, в ответ на гипоксическую нагрузку ОПСС у них увеличивалось или не изменялось. Испытуемые «ваготоники» составили вторую группу, у них в условиях гипоксии ОПСС понижалось.

Реографический индекс, позволяющий определить относительную величину пульсового кровенаполнения, достоверно снижался в обеих группах на ортостатическое воздействие. В первой группе этот показатель

снижается в условиях нормоксии на 58,4% в области голени, и на 42,9% – в области стопы. Воздействие гипоксии в положении лежа приводит к снижению РИ до $0,074 \pm 0,01$ Ом, ортостатическая нагрузка приводит к дальнейшему снижению на 36,5% в сосудах голени. В сосудах стопы РИ при гипоксии в положении лежа упал на 37,0%. Это свидетельствует о том, что РИ сосудов бассейнов голени и стопы у испытуемых этой группы значительно изменяется под воздействием гипоксической гипоксии и может быть объяснено более высокой ЧСС в этой группе, поскольку известно, что РИ зависит от данного параметра (Гуревич М.И. с соавт., 1982). Во второй группе в области голени РИ снижается на 32,9% и на 22,5% в области стопы во время ортостатической пробы. В условиях гипоксии показатели РИ фактически повторяют указанные значения, что указывает на то, что гипоксическая нагрузка практически не влияет на кровенаполнение нижних конечностей. Данные представлены в таблице 11 и 12.

Таблица 11 - Изменение показателей периферической гемодинамики при воздействии ортостатической и гипоксической нагрузок сосудах голени

Показатель	Группы			
	Первая (ОПСС ↑ при гипоксии)		Вторая (ОПСС ↓ при гипоксии)	
	Лежа	Ортостаз	Лежа	Ортостаз
РИ, Ом	$0,129 \pm 0,029$	$0,043 \pm 0,006^*$	$0,076 \pm 0,008$	$0,05 \pm 0,007^*$
РИ при гипоксии	$0,074 \pm 0,01\#$	$0,056 \pm 0,013$	$0,13 \pm 0,029\#$	$0,06 \pm 0,007^*$
ППСС, %	$61,26 \pm 4,02$	$69,29 \pm 7,39$	$52,83 \pm 3,01$	$54,81 \pm 6,53$
ППСС при гипоксии	$62,89 \pm 3,33$	$66,19 \pm 5,52$	$59,35 \pm 3,19$	$56,33 \pm 4,38$
МСБКН, Ом/с	$1,55 \pm 0,15$	$1,13 \pm 0,15^*$	$1,039 \pm 0,1$	$0,83 \pm 0,1$
МСБКН при гипоксии	$1,13 \pm 0,15\#$	$0,78 \pm 0,14$	$1,167 \pm 0,15$	$0,91 \pm 0,09$
ДСИ, %	$33,1 \pm 3,75$	$55,12 \pm 7,22^*$	$24,76 \pm 2,25$	$45 \pm 6,59^*$
ДСИ при гипоксии	$30,67 \pm 3,15$	$49,65 \pm 5,49^*$	$27,9 \pm 3,37$	$38,12 \pm 8,2$

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ по отношению к положению лежа (*) и к нормоксии (#).

Таблица 12 - Изменение показателей периферической гемодинамики при воздействии ортостатической и гипоксической нагрузок сосудах стопы

Показатель	Группы			
	Первая (ОПСС ↑ при гипоксии)		Вторая (ОПСС ↓ при гипоксии)	
	Лежа	ортостаз	лежа	ортостаз
РИ, Ом	0,122±0,016	0,06±0,007*	0,083±0,008	0,05±0,003*
РИ при гипоксии	0,083±0,007#	0,065±0,008*	0,073±0,007	0,049±0,004*
ППСС, %	58,28±3,32	63,35±3,32	53,88±2,55	45,69±4,44*
ППСС при гипоксии	58,64±3,78	60,27±4,2	64,65±5,25#	57,26±3,91
МСБКН, Ом/с	1,53±0,15	1,04±0,14*	1,32±0,1	0,94±0,067*
МСБКН при гипоксии	1,28±0,12	1,06±0,1	1,37±0,1	1,06±0,09*
ДСИ, %	24,46±2,63	54±10,24*	30±2,89	46,5±5,42*
ДСИ при гипоксии	31,18±2,83	43,13±4,02*	43±4	44±4,48

Примечание: различия статистически значимы при $p < 0,05$ по отношению к положению лежа (*) и к нормоксии (#).

Исходный РИ у испытуемых первой группы был выше, чем во второй как в области голени, так и в области стопы.

Тонус резистивных сосудов определялся по показателю ППСС, который позволяет судить об эластичности сосудистых стенок артерий среднего и мелкого калибра. В первой группе ППСС не реагирует ни на ортостатическое воздействие, ни на гипоксию ни в области голени, ни в области стопы. В группе «ваготоников» исходные показатели ППСС были изначально достоверно ниже чем в первой группе в обоих бассейнах ($p < 0,05$). Это свидетельствуют о меньшем напряжении регуляторных систем в покое, что дает возможность этим сосудам реагировать быстрее, чем в первой группе.

Гипоксия в этой группе оказывает существенное влияние на данный показатель в области стопы, при этом почти не реагируя на ортостатическую нагрузку.

Для оценки изменения тонуса артерий распределения была измерена максимальная скорость быстрого кровенаполнения – МСБКН, характеризующий заполненность крупных артерий под влиянием ударного выброса сердца и зависящий от артериального тонуса и сократительной способности миокарда. МСБКН в первой группе в ответ на гипоксическое воздействие снижается в обоих исследуемых бассейнах, наибольшее снижение было в области голени. Еще большее снижение наблюдается при ортостатической нагрузке в этой группе. В области голени МСБКН падает на 46,4% при нормоксии, в условиях гипоксии – на 31%; в области стопы – на 31,5 и 23% соответственно. Во второй группе исходно более низкие значения МСБКН в обоих бассейнах не изменялись в ответ на гипоксическое воздействие, но снижались при ортостазе – на 20% в сосудах голени при нормоксии, и на 29% в области стопы. Таким образом, снижение МСБКН на гипоксическое и ортостатическое воздействие ($p \leq 0,05$) свидетельствует о том, что повышается тонус артерий в этой группе. Во второй группе МСБКН достоверно снижается только в области стопы ($p \leq 0,05$). Снижение МСБКН во время гипоксии объясняет резкое уменьшение УОК в ответ на это воздействие в первой группе, поскольку этот параметр значительно зависит от ударного выброса сердца. Это может обуславливать повышение ОПСС в ответ на гипоксию в этой группе.

Во второй группе достоверное снижение этого показателя наблюдается только на ортостатическое воздействие в области стопы. Следовательно, сосуды в этой группе с одной стороны, обладают достаточной растяжимостью, чтобы адекватно реагировать на снижающийся УОК, с другой стороны – быстрой реакцией на гипоксическое ортостатическое воздействия.

Диастоно-систолический индекс (ДСИ), который определяют как отношение амплитуды диастолической волны к амплитуде систолической волны, характеризует соотношение оттока и притока крови. В первой и во второй группах достоверно повышался во время ортостатической пробы при

нормоксии. Но во время гипоксической нагрузки в ответ на ортостаз достоверно повышается ДСИ только у испытуемых первой группы. Реакция на гипоксию наблюдалась только в области стопы у испытуемых второй группы. ДСИ повышался до $43 \pm 4\%$ (табл. 12). Повышенный ДСИ в покое в первой группе в обоих обследуемых бассейнах, чем во второй группе, что говорит о пониженном оттоке крови из этих областей. В ответ на ортостаз в сосудах голени и стопы обеих групп ДСИ достоверно повышается от 36 до 45%. Во время гипоксической нагрузки изменения оттока крови в области голени не отмечаются ни в одной ни в другой группе, а в области стопы они достоверны только во 2-ой группе (ДСИ увеличивается на 30%) (рис. 3.11 А, Б).

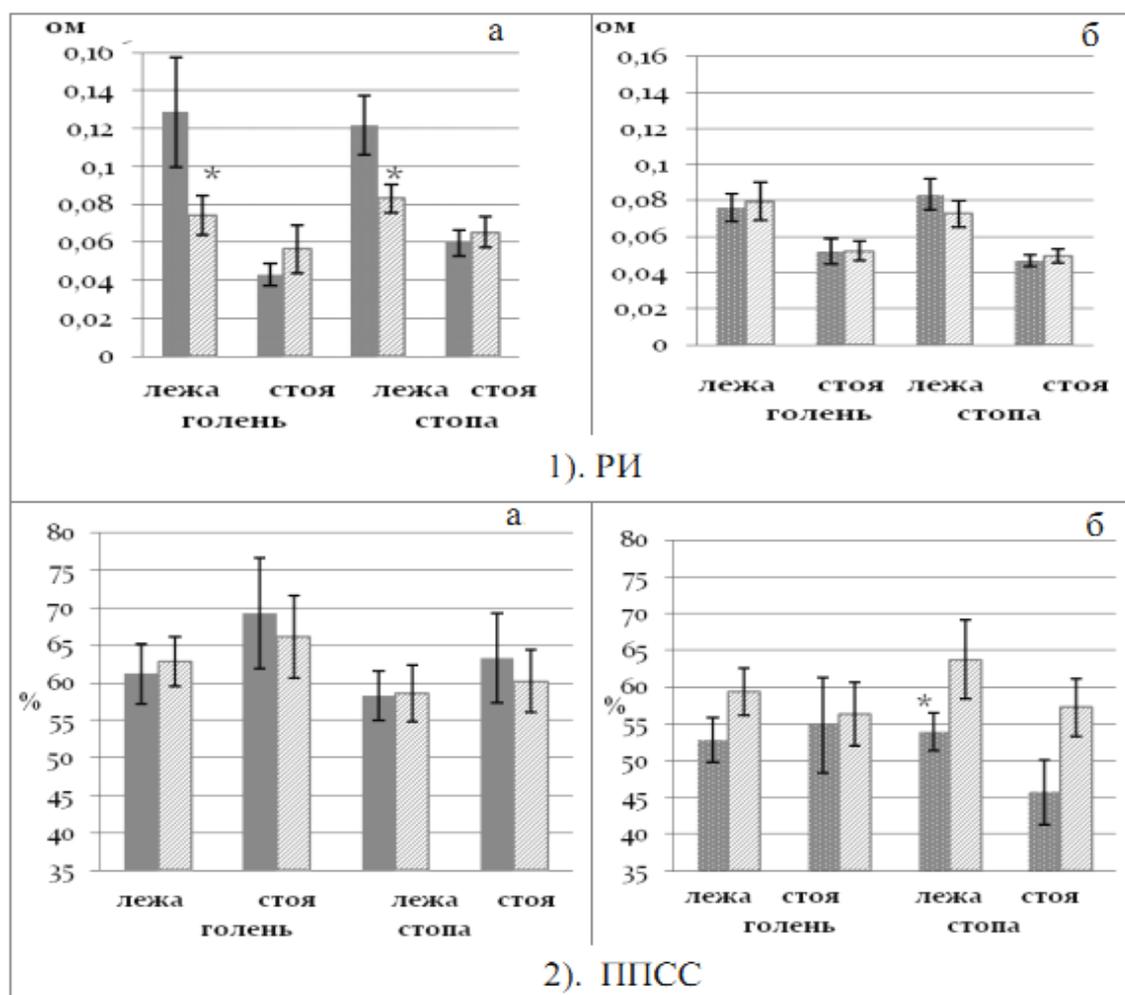


Рисунок 3.11, А. Изменения РИ (1), ППС (2) при ортостатической нагрузке в условиях нормоксии (темный тон) и при гипоксии (светлый тон) у испытуемых СТ (а) и VT (б) групп. По оси абсцисс – положение тела; по оси ординат – РИ, ом, ППС (%). * - $p < 0,05$.

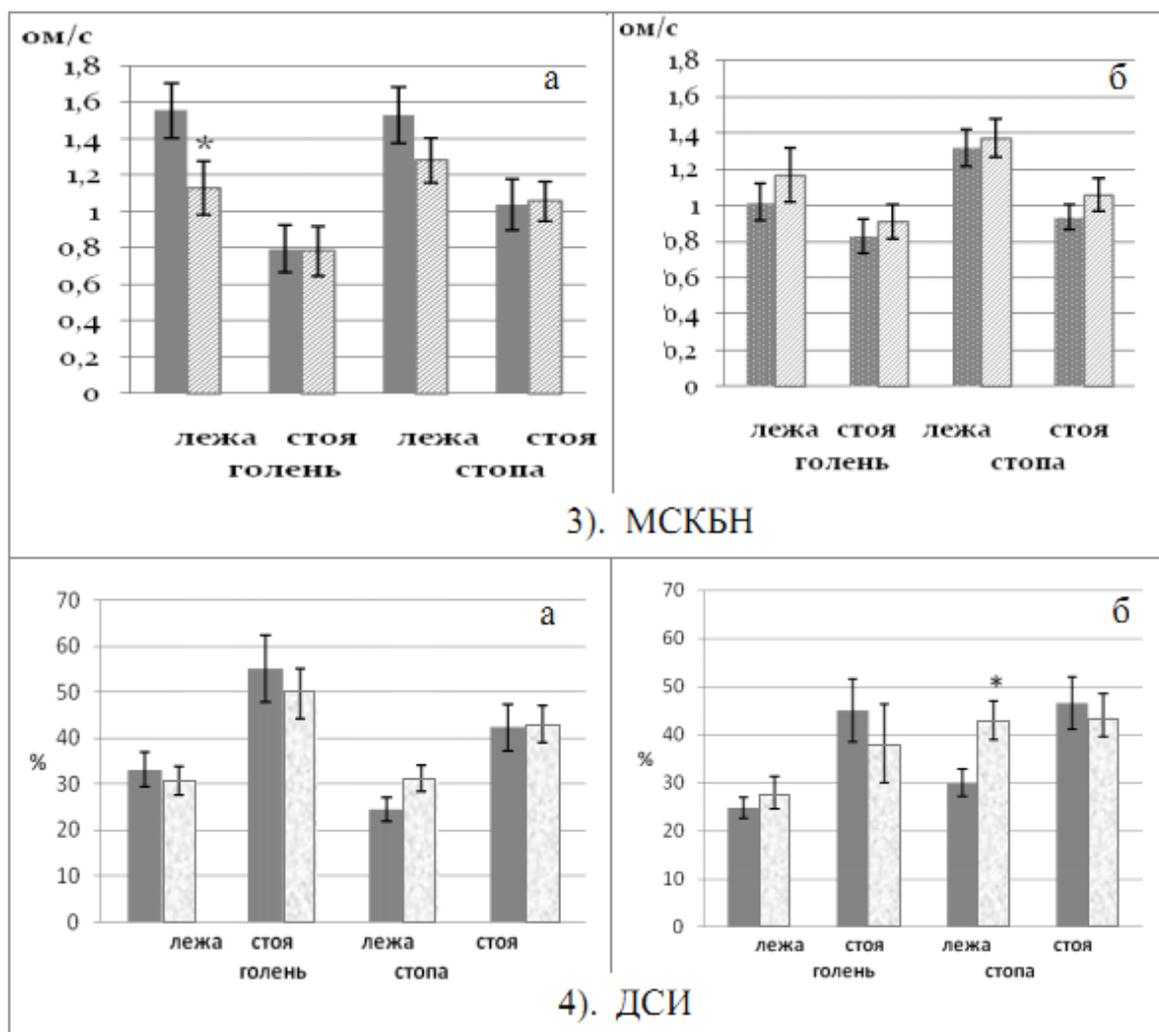


Рисунок 3.11, Б. Изменения МСКБН (3), ДСИ (4) при ортостатической нагрузке в условиях нормоксии (темный тон) и при гипоксии (светлый тон) у испытуемых СТ (а) и ВТ (б) групп. По оси абсцисс – положение тела; по оси ординат – МСКБН (ом/с), ДСИ (%). * - $p < 0,05$.

Таким образом, было выявлено затруднение оттока крови при ортостатической нагрузке в обоих бассейнах и обеих группах.

Гипоксия затрудняла кровоотток только в области стопы у испытуемых второй группы.

Во время гипоксического воздействия были выявлены изменения тонуса парасимпатической и симпатической нервной систем в ответ на ортостатическую нагрузку только в группе ВТ, что свидетельствует о более гибких механизмах адаптации в этой группе (рис. 3.12.).

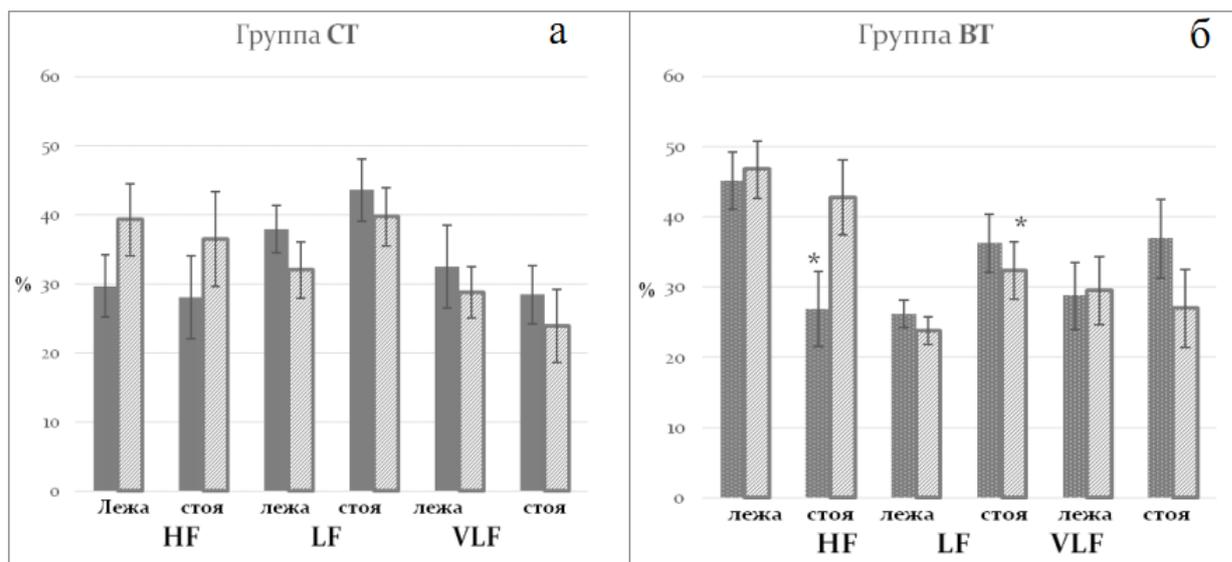


Рисунок 3.12. Динамика мощности отдельных компонентов спектрограммы в ортостатической пробе в группах СТ (а) и ВТ (б) в условиях нормоксии (темный тон) и гипоксии (светлый тон). По оси абсцисс – положение тела; по оси ординат – относительное содержание компонентов вегетативной нервной системы, %. * - $p < 0,05$.

Поскольку в условиях нормоксии у всех испытуемых ведущим механизмом стабилизации кровотока в ответ на ортостаз является повышение сопротивления стенок крупных артериол, можно сделать вывод, что во второй группе испытуемых изменяющиеся условия среды (в частности, гипоксия), позволяют включать еще один механизм адаптации к гравитационным нагрузкам – повышение сопротивления прекапилляров и венул.

Все это позволяет нам утверждать, что более успешная адаптация у испытуемых второй группы к ортостазу в измененных условиях (меньшее снижение МОК, УО) происходит за счет дополнительной активации констрикторных свойств мелких резистивных сосудов.

Таким образом, показатели сопротивления периферических сосудов артериального русла можно использовать в качестве одного из маркеров ортостатической устойчивости человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование посвящено рассмотрению компенсаторно-адаптационных реакций системы кровообращения, как эффекторного звена функциональной системы, обеспечивающей адаптацию организма к постуральным воздействиям (Белкания Г.С., 1982; Меерсон Ф.З. с соавт., 1988; Лапутин А.Н. с соавт., 1999; Дониная Ж.А. с соавт., 2013, 2014; Михайлов В.М., 2003; Monos E. et al., 2001).

Было показано, что если преобладают влияния парасимпатической нервной системы на сердце в покое, то колебания МОК, ОПСС и УОК в реакции на ортостаз значительно меньше, чем при преобладании симпатических влияний. Предполагается, что срочная адаптация системы кровообращения происходит в этом случае, формируя ответную реакцию организма на внешнее воздействие за счет существенного усиления активности симпатического отдела ВНС и снижения - парасимпатического без подключения центральных структур (Михайлов В.М., 2000). Преобладание симпатической активности приводит к истощению симпато-адреналовой системы во время нагрузки и снижению адаптационно-приспособительных возможностей организма (Баевский Р.М. с соавт., 2000; Кудря О.Н, 2011, Arad M. et al., 1993).

Выявлено, что в ответе сердечно-сосудистой системы на ортостатическую нагрузку в обычных условиях ведущую роль играет увеличение тонуса артерий верхних и нижних конечностей, в большей мере в области голени. Степень реакции системы кровообращения человека на ортостаз при гипоксии зависит от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. В случае более высокого тонуса симпатического отдела, а также повышенного тонуса резистивных сосудов - в ответ на гипоксию наблюдается увеличение ОПСС, значительное увеличение ЧСС и уменьшение УОК и МОК, значительно повышается тонус артерий; а реакция на ортостаз была более выраженной в

условиях нормоксии. В противоположной ситуации происходит уменьшение ОПСС, незначительное увеличение ЧСС, стабилизация УОК и увеличение МОК в ответ на гипоксию, на гипоксию в большей степени реагируют более мелкие резистивные сосуды – прекапилляры. Адаптация к гипоксии происходит в этих случаях при помощи разных механизмов: в первой группе – повышения тонуса артерий, во второй – прекапилляров. Т.е. во второй группе испытуемых измененные условия среды (гипоксия) включают еще один механизм адаптации – повышение сопротивления прекапилляров. Таким образом, показатели сопротивления периферических сосудов можно использовать в качестве одного из маркеров ортостатической устойчивости человека.

ВЫВОДЫ

1. Изменения гемодинамических показателей в ответ на ортостаз определяются исходным тонусом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. У лиц с более высоким тонусом симпатического отдела ВНС эти сдвиги больше, и, следовательно, ортостатическая устойчивость меньше, чем у лиц с преобладанием парасимпатического компонента.

2. Основную роль в реакции повышения ОПСС в ответ на ортостатическое воздействие играет констрикция артерий.

3. Ортостатическое воздействие на фоне гипоксии у лиц с сильным влиянием симпатического отдела ВНС приводит к повышению тонуса артерий, а у лиц с сильным влиянием парасимпатического отдела ВНС - прекапилляров.

4. Интервальные гипоксические тренировки приводят к оптимизации регуляции системы кровообращения при ортостатической нагрузке - происходит уменьшение сдвигов основных гемодинамических параметров, а также снижение напряжения регуляторных систем.

5. Степень повышения тонуса резистивных сосудов в ответ на ортостаз во время гипоксии зависит от исходного тонуса периферических артериальных сосудов. Чем ниже тонус артерий и прекапилляров в покое, тем сильнее проявляется реакция вазоконстрикции при изменении положения тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии / Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов. - М.: Медицина, 1986. - 270 с.
2. Агаджанян, Н.А. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания / Н.А. Агаджанян, В.В. Гневушев, А.Ю. Катков. М.: Изд. УДН, 1987. – 186 с.
3. Аронов, Д.М. Функциональные пробы в кардиологии / Д.М. Аронов, В.П. Лупанов М. // МЕДпресс-информ. 2003. 296 с.
4. Бабунц, И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма [электронный ресурс] / И.В. Бабунц, Э.М.Мираджанян, Ю.А. Машаех. – 2011. – Режим и дата доступа: 25.03.2017): http://www.studmed.ru/babunc-iv-miradzhanyan-em-mashaeh-yua-azbuka-analiza-variabelnosti-serdechnogo-ritma_141a9fa07d3.html
5. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева – М.: Медицина, 1997. - 236 с.
6. Баевский, Р.М. Анализ variability сердечного ритма с помощью комплекса «Варикард» и проблема распознавания функциональных состояний / Р.М. Баевский, Ю.Н. Семенов, А.Г. Черникова // Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы. – М., 2000. – С. 167–178.
7. Белкания, Г.С. Функциональная система антигравитации / Г.С. Белкания // М.: Наука. - 1982. – 288 с.
8. Березовский, В.А. Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии / В.А. Березовский. – Киев. – 1992. – 211 с.
9. Бергман, П.Г. Загадка гравитации / П.Г. Бергман. – М. Наука. – 1969. - 216 с.
10. Бернгардт, Э.Р. Роль автономной нервной системы в развитии фибрилляции предсердий / Э.Р. Бернгардт // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. №2. - С. 68-81.

11. Биск, Б.И. Реовазография. Учебно-методическое пособие. Иваново - 1988. - 85 с.
12. Божокин, С.В. Анализ variability ритма сердца в условиях стрессовых нагрузок / С.В. Божокин, И.М. Щенкова // Физиология человека. - 2008, Т.34, N4, С. 80-87
13. Божокин, С.В. Вейвлет-анализ динамики усвоения и забывания ритмов фотостимуляции для нестационарной электроэнцефалограммы / С.В. Божокин // Журнал технической физики. – 2010. - Т.80. - №9. С. 16-24.
14. Бреслав, И.С. Восприятие газовой среды и газопреферендум у животных и человека / И.С. Бреслав. – Л.: Наука, 1970. – 115 с.
15. Бреслав, И.С. Как управляется дыхание человека / И.С. Бреслав. - Л.: Наука, 1985. - 160 с.
16. Ванюшин, Ю.С. Адаптация кардиореспираторной системы спортсменов к физической нагрузке повышающейся мощности / автореф. на соиск. докт.степени. - Казань, 2001. - 322с.
17. Вебер, В.Р. О регуляции сердечного ритма в покое и при ортостазе / В.Р Вебер, Ю.Г. Гаевский // Физиология человека. – 1982. – Т. 8. №2. – С. 258-261.
18. Волков В.П. Неспецифическая резистентность организма при злокачественном нейролептическом синдроме // Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по матер. XV междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск: СибАК, 2013.
19. Гаевый, М.Л. Ауторегуляция мозгового кровообращения при ортостатических воздействиях / М.Л. Гаевый, В.Г. Мальцев, В.Е. Погорелый // Физиол.журн. СССР. – 1979. – Т.65. №2. – С. 263-268.
20. Гипоксия – адаптация, патогенез, клиника / Под ред. Ю.Л.Шевченко. – СПб. – 2000. – 384с.
21. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

22. Голубев, В.Н. К вопросу о некоторых аспектах адаптации человека к гипоксической гипоксии / В.Н. Голубев [и др.] // Сборник научных статей «Актуальные вопросы физиологии, психофизиологии и психологии» Всеросс. заочной научн.-практ. Конф. – УФА, Риу БАШ ИФК, 2011. – С. 35-43.
23. Горанчук, В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И.Сапова, А.О. Иванов. СПб. – 2003. - 536 с.
24. Гребенюк, О.В. Особенности вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов с нейрорефлекторными синкопальными состояниями / О.В. Гребенюк, Н.С. Новикова // Оригинальные исследования и методики. – 2002. – № 1. – С. 72–75.
25. Гуревич, М.И. Импедансная реоплетизмография / М.И. Гуревич и др. Киев: Наукова думка. – 1982. - 103 с.
26. Дворецкий, Д.П. Гемодинамика в легких / Д.П. Дворецкий, В.И. Ткаченко. – М.: Медицина. – 1988. – 288 с.
27. Дворецкий, Д.П. Вентиляция, кровообращение и газообмен в легких / Д.П. Дворецкий // Физиология дыхания. - СПб.: Наука. - 1994. - С. 197-257.
28. Дони́на, Ж.А. Механизмы регуляции дыхания и гемодинамика при постуральных воздействиях: дисс. на соиск. докт. степени. СПб., 2011, - 322с.
29. Дони́на, Ж.А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения / Ж.А. Дони́на // Физиология человека. – 2011. - том 37. - №2. - С. 117–128.
30. Дони́на, Ж.А. Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости / Ж.А. Дони́на [и др.] – СПб.: Наука, 2013. – 182 с.
31. Дони́на, Ж.А. Профилактика снижения ортостатической устойчивости методом интервальной гипоксической тренировки / Ж.А. Дони́на // Ульяновский медико-биолог. журнал. - 2013. - № 3. С. 137 – 141.

32. Дони́на, Ж.А. Взаимозависимые реакции дыхания и центральной гемодинамики при постуральных воздействиях / Ж.А. Дони́на, Н.П. Александрова // Ульяновский медико-биолог. журнал. - 2014. - №2. - С.85-89.
33. Дратцев, Е.Ю. Особенности регионального мышечного кровообращения у спортсменов высокой квалификации / Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. – Ярославль, 2008. - 19 с.
34. Евдокимова, Л.Н. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка при бронхолегочной патологии / Л.Н. Евдокимова, В.И.Кулешов. – СПб. – 2008. -175 с.
35. Желтова, О.П. Вестибулярная реактивность и ортостатическая устойчивость / О.П. Желтова, Е.Ю. Лыкова // Проблемы адаптации растущего организма к физической и умственной нагрузке. – Казань. - 1998. - С.75-76.
36. Жемайтите, Д.И. Связь реакции сердечного ритма на пробу активного ортостаза с характеристиками центральной гемодинамики / Д.И. Жемайтите // Физиология человека. – 1989. – Т. 15. №2. – С. 30 – 47.
37. Заболотских, Н.В. Реакции центральной и церебральной гемодинамики во время активного ортостаза у здоровых лиц / Н.В. Заболотских // Физиология человека. – 2008. - Т. 34. № 5. – С. 117 – 122.
38. Иванов, А.О. Использование нормобарической гипоксической тренировки для повышения физической работоспособности здоровых лиц / А.О. Иванов // Физиология человека. - 2001. - Т. 27, №3. - С. 120–125.
39. Иоффе Л.А. Реакция сердца на ортостатическое воздействие / Иоффе Л.А. // Кардиология. - 1968. - Т.8. - №1. - С.116-124.
40. Карпман, В.Л. Сердечный выброс / В.Л. Карпман, В.В. Парин // Физиология кровообращения. Физиология сердца. – Л. - 1980. - С. 255-279.

41. Колчинская, А.З. О классификации гипоксических состояний / А.З. Колчинская // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 1981. – № 4. С. 3-10.
42. Колчинская, А.З. Кислород, физическое состояние, работоспособность / А.З. Колчинская. - Киев: Наукова думка, 1991. - 206 с.
43. Колчинская, А.З. Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия) / А.З. Колчинская. К.: КГИФК, 1992. - 108 с.
44. Колчинская, А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине / А.З. Колчинская // Вестн. Росс. Академии наук. – 1997. – № 5. С. 12 – 19.
45. Колчинская, А.З. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте / А.З. Колчинская, Т.Н. Цыганова, Л.А. Остапенко. - М.: Медицина, 2003. - 407 с.
46. Комплекс реографический «Рео-спектр». Методические указания. – ООО «Нейрософт». Россия, Иваново. – 2010. – 152 с.
47. Конради, Т.П. Депонирование крови при системной ортостатической реакции / Т.П. Конради, Л.И. Осадчий // Физиологический журнал СССР. -1981. - Т.67. - №1.- С.56-63.
48. Королев, Ю.Н. Влияние интервальных гипоксических тренировок на работоспособность человека / Ю.Н. Королев [и др.] // Мат. II Всеросс. заочной научн.-практ. Конф. «Спорт, Олимпизм, Олимпийский край; навстречу XXII Олимпийским зимним играм и XI Параолимпийским зимним играм 2014 года в городе Сочи» – Краснодар, 2012. – С. 183–188.
49. Короновский, А.А. Непрерывный вейвлет анализ и его приложения / А.А. Короновский, А.Е. Храмов. - М.: Физматлит, 2003. – 176 с.
50. Кочетов, А.Г. Гемодинамические эффекты нормобарической гипокситерапии в комплексном лечении больных конгестивным

хроническим простатитом / А.Г. Кочетов, В.А. Голубчиков, В.Н. Нагорнюк // Сексология и сексопатология. – 2003. – № 11. – С. 12–17.

51. Кудря, О.Н. Особенности срочной адаптации сердечно-сосудистой системы спортсменов с различным исходным вегетативным тонусом при ортостатическом тестировании / О.Н. Кудря // Вестник ТГПУ. - 2011. - Выпуск 5 (107). - С. 55 – 61.

52. Кулешов, В.И. Выбор метода баротерапии – периодической гипобарической или гипербарической оксигенации / В.И. Кулешов, И.В. Левшин. - СПб. - 2001. - 202 с.

53. Лапутин, А.Н. Формирование массы и динамика гравитационных взаимодействий тела человека в онтогенезе / А.Н. Лапутин , В.А. Кашуба // К.: Знание. - 1999. - 202с.

54. Ларин, В.Л. Влияние острой гипоксической гипоксии на регионарное кровообращение (экспериментальное исследование): Автореф. дис. канд. Мед. Наук. – М., 1983. - 22 с.

55. Левашов, М.И. Состояние гемодинамики малого круга кровообращения у больных хроническими заболеваниями легких при воздействии гипоксическими газовыми смесями и искусственным горным климатом / М.И. Левашов, В.А.Березовский // Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: докл. Академии проблем гипоксии РФ/ под ред.: Н.А.Агаджаняна, Р.Б. Стрелкова, А.Я.Чижова – М.: ПАИМС. – 1997. – Е.1. – С. 188-195.

56. Лосев, Н.И. Гипоксия / Н.И.Лосев // Патофизиология /под ред. П.Ф. Литвицкого. – М.: Медицина. – 1995. – С.197-221.

57. Лупинская, Э.А. Эндотелий сосудов основной регулятор местного кровотока / Э.А. Лупинская // Вестник КРСУ. - 2003. - № 7. - С. 29-34.

58. Лустин, С.И. Физиологические механизмы повышения устойчивости к гипоксии для коррекции функционального состояния

организма / С.И. Лустин, В.С. Новиков // Труды ВМедА. – 1997. – Т. 247. – С. 31-34.

59. Лышова, О.В. Внешнее дыхание и ритм сердца (атлас динамических реопневмограмм и электрокардиограмм) / О.В. Лышова, В.М. Провоторов // Инкарт. - СПб. - 2006. - 271 с.

60. Макаренко, В.В. Роль эндотелия в механизмах ответа на прерывистую нормобарическую гипоксию: автореф. дисс. на соиск. учен. степени канд. мед. наук. – Барнаул. - 2009. – 19 с.

61. Малкин, В.Б. Острая гипоксия. Руководство по физиологии / В. Б. Малкин. – М.: Медицина. - 1979. – 100 с.

62. Малла, С. Вейвлеты в обработке сигналов / С. Малла. - М.: Мир, 2005. – 671с.

63. Маршалл, Р.Д. Функции сердца у здоровых и больных / Р.Д. Маршалл, Д. Шеферд. – М. – Медицина. – 1972. – 392 с.

64. Матвейков, Г.П. Клиническая реография / Г.П. Матвейков, С.С. Пшоник // Минск. Беларусь. - 1976. - 176 с.

65. Машин, В.А. Трехфакторная модель variability сердечного ритма в психологических исследованиях функциональных состояний человека-оператора: Дисс. на соискание ученой степени доктора психологических наук. - МГУ.2010.

66. Меерсон, Ф.З. Общий механизм адаптации и профилактики / Ф.З. Меерсон. - М: Медицина, 1973. - 180 с.

67. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова. - М.: Медицина, 1988. – 256 с.

68. Мирцхулава, Н.Г. Роль барорецепторов в развитии феномена сердечно-дыхательного синхронизма у человека / Н.Г. Мирцхулава // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23439> (дата обращения: 07.03.2018).

69. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения / Михайлов В.М. - Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2000. – 200с.

70. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. 2-е изд., перераб. и доп. – Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. – 290 с.

71. Михайлов, В.М. Ортостатическая устойчивость у человека в условиях 7 – суточной гипокинезии и изоляции / В.М. Михайлов, А.Л. Антонюк // Физиология мышц и мышечной деятельности. – М., 2003. – С. 175–176.

72. Морман, Д. Физиология сердечно-сосудистой системы / Д. Морман, Л. Хеллер. – СПб: издательство «Питер», 2000. – 256 с.

73. Москаленко Н.П. Ортостатическая проба в практической работе врача-кардиолога / Н.П. Москаленко, М.Г. Глезер // Кардиология. – 1979. – Т. 19, № 11. – 112 с.

74. Нахамчен, Л.Г. Кардиоритмография в оценке функционального состояния организма / Л.Г. Нахамчен // Бюллетень. – 1999. – №5 – С. 36 – 44.

75. Нестеров, С.В. Влияние острой экспериментальной гипоксии на мозговое кровообращение и вегетативную регуляцию сердечного ритма у человека. Автореф. канд. дисс., СПб., 2004. – 20 с.

76. Нестеров, С. В. Особенности вегетативной регуляции сердечного ритма в условиях воздействия острой экспериментальной гипоксии / С.В. Нестеров // Физиология человека. – 2005. – Т. 31. № 1. – С. 82-86.

77. Общая теория статистики. Под ред. чл.-корр. Росс. Акад. наук И.И. Елисеевой [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.stathelp.ru/>. – Дата обращения: 11.03.2017.

78. Оганов, Р.Г. Дифференцированный подход к разработке физиологических нормативов и его значение для профилактической кардиологии / Р.Г. Оганов [и др.] // Кардиология. - 1984. - Т.24. - С.52-56.

79. Орел, В.Р. Изменения гемодинамических и стабิโลграфических показателей человека при ортостатических воздействиях / В.Р. Орел, М.П. Шестаков // Сборник трудов ученых РГАФК. - М., 2000. - С. 192-199.

80. Осадчий, Л.И. Работа сердца и тонус сосудов / Л.И. Осадчий. – Л. Наука, 1975. – 188 с.

81. Осадчий, Л.И. Сосудистый компонент системной реакции кровообращения на ортостатическое воздействие / Л.И. Осадчий// Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 1977. - №12. - С. 650-653.

82. Осадчий, Л.И. Положение тела и регуляция кровообращения / Л.И. Осадчий. – Л. Наука. - 1982. – 144 с.

83. Павловская Л.И. Интервальная нормобарическая гипокситерапия в комплексном лечении больных с хронической вертебральнобазиллярной недостаточностью: Автореф. дис. канд. мед. наук. – Барнаул. - 2002. - 22 с.

84. Пашутин, В.В. Влияние силы тяжести крови на кровообращение / В.В. Пашутин // Лекции по общей патологии. – СПб. – 1881. - ч.2. - С. 584-635.

85. Погодин, А.С. Кровенаполнение и кровоток в легких при изменении положения тела в пространстве / А.С. Погодин, Б.И. Мажбич // Физиол. журн. СССР. - 1980. - Т.66. - №4. С. 555 - 561.

86. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм как способ выявления поцикловой регуляции ритма сердца центральной нервной системой / В.М. Покровский [и др.] // Физиологический журнал СССР. - 1990. - Т.76. - №10. - С. 1340-1345.

87. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм у человека / В.М. Покровский // Физиология человека. - 2002. - Т.28. - №6. С.100-103.

88. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм: выявление у человека, зависимость от свойств нервной системы и функциональных состояний организма / В.М. Покровский [и др.] // Успехи физиологических наук. - 2003. - Т.34. - №3. С. 68-77.

89. Покровский В.М. Формирование ритма сердца в организме человека и животных / Покровский В.М. - Краснодар, 2007. - 114 с.

90. Покровский, В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке регуляторно-адаптивных возможностей организма / В.М. Покровский. – Краснодар: Кубань-Книга, 2010. - 244 с.

91. Потягайло, Е.Г. Особенности феномена синхронизации дыхательного и сердечного ритмов у детей с различными типами нервной системы / Е.Г. Потягайло, В.М. Покровский // Журнал высшей нервной деятельности. - 2003. - Т.53. - №1. - С. 41-45.

92. Пушкарь, Ю.Т. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его методологические возможности / Ю.Т. Пушкарь [и др.] // Кардиология. - 1977. - №7. - С. 85-90.

93. Пушкарь, Ю.Т. Автоматизированное определение МОК методом реографии / Ю.Т. Пушкарь, А.А. Цветков, Г.И. Хеймец // Бюллетень ВК НЦ АМН СССР. - 1980. - №1. - С. 45-48.

94. Пушкарь, Ю.Т. Возможности и перспективы развития реографических методов для изучения системы кровообращения / Ю.Т. Пушкарь [и др.] // Терапевтический архив. - 1986. - Т.58. - №11. - С. 132-135.

95. Реушкин, В.Н. Методологические основы изучения ортостатической устойчивости / В.Н. Реушкин, Г.Н. Реушкина, Д.В. Николаев // Научн.-практ. конф. «Клинические и физиологические аспекты ортостатических расстройств». – М. – 2000. – С. 180–187.

96. Рифтин, А.Д. Распознавание функциональных состояний организма на основе кибернетического анализа сердечного ритма (методическая разработка по клиническому применению автоматизированного комплекса на базе мини-ЭВМ «Электроника ДЗ-28») / А.Д. Рифтин, Б.И. Гельцер, Г.Ф. Григоренко. – Владивосток. – 1986. – 83 с.

97. Рябыкина Г.В. Анализ variability ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев // Кардиология. – 1996. – №10 – С. 87 – 97.

98. Самойлов, В.О. Данные о динамике гипоксической резистентности после интервальных гипоксических тренировок / В.О. Самойлов [и др.] // Научн. Тр. III съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека» – М., Медицина – здоровье, 2011. – С. 264 – 265.

99. Самойлов, В.О. Характеристика индивидуальных различий функционального состояния человека в условиях гипоксической гипоксии / Самойлов В.О [и др.] // Вестн. Росс. Военн.-мед. Акад. – 2013. – № 3 (43). – С. 111-113.

100. Сапова, Н.И. Повышение умственной работоспособности здоровых лиц и больных нейроциркуляторной дистонией путем нормобарической гипоксической тренировки / Н.И.Сапова, А.О.Иванов // Морской мед. журн. – 1998. - № 3. – С.17-21.

101. Сафонов, В.А. Дыхание / В.А. Сафонов, В.И. Миняев, И.Н. Полунин. - М., 2000. - 254 с.

102. Сидоренко, Г.И. Изменение показателей кровообращения у здоровых лиц при разных уровнях физической нагрузки в зависимости от исходного типа гемодинамики / Г.И. Сидоренко, В.М. Альхимович, А.И. Павлова // Кардиология. - 1984. - №6. - С. 79-84.

103. Смагина, И.В. Влияние интервальной гипоксической гипоксии на активность антиоксидантных ферментов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии: Автореф. дис. .канд. мед. наук. – Барнаул. - 2002. - 22 с.

104. Стрелков, Р.Б. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации / Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижов // Екатеринбург: Уральский рабочий. - 2001. - 177 с.

105. Ткаченко, Б.И. Венозное кровообращение / Б.И. Ткаченко // Л.: Медицина. - 1979. - 224 с.

106. Ткаченко, Б.И. Венозный возврат при действии на организм экстремальных факторов внешней среды и экспериментальной гипертензии

/ Б.И. Ткаченко, А.В. Самойленко // Мед. академ. журнал. - 2010. - Т.10. - №3. – С. 9–18.

107. Толкачев, П. И. Патент RU 2391084, Механургический стол для массажа и мануальной терапии [Электронный ресурс] / П.И. Толкачев, А.В. Пантелеев, М.Л. Подвязников. Режим доступа: <http://bd.patent.su/2391000-2391999/pat/servlet/servletbeec.html>. Дата обращения: 21.03.2017.

108. Усков, Г.В. Анализ показателей гемодинамики у студентов с различным уровнем двигательной активности по данным импеданской реографии / Г.В. Усков. – Челябинск: Известия Челябинского научного центра. – 2005. – № 2 (28). – С. 110–114.

109. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. Под ред. Ткаченко Б.И. – Л.: Наука.- 1986. – 640 с.

110. Фолков, Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. - 464 с.

111. Фролькис, В.В. Симптомы старения / В.В. Фролькис // Успехи физиол.наук. – 1990. - № 1. – С. 8-12.

112. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: Дис. докт.мед.наук. - М., Ин-т ВНД. - 1996. - 236 с.

113. Хаютин, В.М. Центральная организация вазомоторного контроля / В.М. Хаютин, Р.С. Сони́на, Е.В.Лукошкова. - М. Медицина. - 1977. - 352 с.

114. Хаютин, В.М. Спектральный анализ колебаний частоты сокращений сердца у больных с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией / В.М. Хаютин [и др.] // Кардиология. – 2001. - №5. – С. 38-45.

115. Хаютин, В. М. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Вестник Аритмологии. – 2002. – №26. – С. 10 –21.

116. Чекирда, И.Ф. О взаимодействии гравитационного поля планеты земля с организмом человека / И.Ф.Чекирда и др. // Вестник спортивной науки. – 2010. - №3. – С. 65-68.

117. Черная, Ю.А. Типы ортостатических реакций артериального давления и их клиническое значение / Ю.А. Черная // Харьков: Вестник ХНУ имени В.Н.Каразина. – 2010. – № 918. – С. 97–107.

118. Черкасова, В.Г. Методы исследования вегетативной нервной системы: метод, рекомендации / В.Г. Черкасова [и др.] – Пермь: Престайм, 2010. – 24 с.

119. Шабунин, Р.А. Адаптация сердца к статическим нагрузкам на основных этапах онтогенеза. Возрастные особенности регуляции и адаптации сердца / Р.А. Шабунин.- Казань, 1992. - С.86-88.

120. Шанин, В.Ю. Клиническая патофизиология: учебник для мед. вузов / В.Ю. Шанин. – Спб.: Специальная литература. – 1998. – 569 с.

121. Шлык Н.И. Сердечный ритм и центральная гемодинамика при физической активности у детей / Н.И. Шлык. - Ижевск: Филиал изд. Нижегородского университета, 1991. - 418 с.

122. Шхвацабая, И.К. О новом подходе к пониманию гемодинамической нормы / И.К. Шхвацабая, Е.Н. Константинов, И.А. Гундарев // Кардиология. - 1981. - Т.21 - №3. - С. 10-14.

123. Эренбург И.В. Интервальная гипоксическая тренировка при ишемической болезни сердца со стабильной стенокардией: Автореф. дис. Канд. мед. наук. – Москва, 1995. – 26 с.

124. Яблучанский Н.И. Вариабельность сердечного ритма / Н.И. Яблучанский, А.В. Мартыненко. - Харьков, 2010. - 131с.

125. Яруллин, Х.Х. Клиническая реоэнцефалография. Л.: Медицина. - 1967. - 275 с.

126. Яруллин, Х.Х. Реоэнцефалография. М.: Медицина, 1983. - 271 с.

127. Aaron, A. Perturbed and spontaneous regional cerebral blood flow responses to changes in blood pressure after high-level spinal cord injury: the effect of midodrine / A. P. Aaron et al. // J Appl Physiol. – 2014. Mar 15. - V.116. - №6. – P.645–653.

128. Aaslid, R. A transcranial Doppler method in the evaluation of cerebrovascular spasm / R. Aaslid, P. Huber, H. Nornes // *Neuroradiology*. - 1986. № 28. - P. 11-13.

129. Abrahamovych, O. Heart Rate Variability: Physiological Bases, Clinical Importance and Peculiarities in Patients with Peptic Ulcer and after Resection of Stomach / Abrahamovych et al. // National Medical University. – Lviv. - 2014.

130. Adami, A. Changes in whole tissue heme concentration dissociates muscle deoxygenation from muscle oxygen extraction during passive head-up tilt / A. Adami [et al.] // *Jornal of Applied Physiology*. – 2015. – Vol.118. – No 9. – P. 1091-1099.

131. Agazi, G. The Evaluation of syncope in a predominantly black population: focus on neuroimaging / G.Agazi et al. // *N. Am. J. Med. Sci.* – 2016. - V.8. - №7. – P. 279-283.

132. Akselrod, S. Power spectrum analysis of heart rate fluctuations: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control / S. Akselrod [et al.] // *Science*. – 1981. - V. 213. - № 4504. - P. 220-222.

133. Akselrod, S. Components of heart rate variability: basic studies. In: M. Malik, A.J. Camm (Eds.) *Heart Rate Variability* / S. Akselrod // Armonk, Y. Futura Publishing Comp Inc., 1995. - P. 147-163.

134. Al-Ani, M. Respiratory sinus arrhythmia and central respiratory drive in humans / M. Al-Ani [et al.] // *Clin. Sci (Colch)*. – 1996. - V.90. - N3. P.235-241.

135. Andersen, P. Maximal perfusion of skeletal muscle in man / P. Andersen, B. Saltin // *J Physiol*. - 1985. – Vol. 366. P. 233–249.

136. Arad, M. Postexercise syncope: evidence for increased activity of the sympathetic nervous system / M. Arad et al. // *Cardiology*. – 1993. – Vol. 83. – P. 121–123.

137. Arndt, J.O. Peridural anesthesia and the distribution of blood in supine humans / J.O. Arndt et al. // *Anesthesiology*. – 1985. - Vol. 63. – P. 616–623.

138. Aviado, D.M. The Bezold-Jarisch reflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes / D.M. Aviado, A.D. Guevara // *Ann N Y Acad. Sci.* – 2001. – Vol. 940. – P. 48–58.
139. Berntson, G.G. Heart rate variability: Stress and psychiatric conditions / G.G. Berntson // *Dynamic Electrocardiography.* - New York: Futura. - 2004. - P. 57-64.
140. Blomqvist, C.G. Cardiovascular adjustments to gravitational stress / C.G. Blomqvist, Stone C.G., Shepherd H.L. // Washington D.C.: American Physiological Society – 1983. V. 3. - № 2. - P. 1025–1063.
141. Boron, W.F. Medical physiology / W.F. Boron, E.L. Boulpaep // - USA: Saunders. - 2003. - 674 p.
142. Breen E.C. VEGF in biological control / E.C. Breen // *J. Cell. Biochem.* - 2007. - №15(6). - P. 1358-1367.
143. Brian, J.E. Recent insights into the regulation of cerebral circulation / J.E. Brian, F.M. Jr Faraci, D.D. Heistad // *Clin.Exp. Pharmac. Physiol.* – 1996. – V.23. - № 6-7. - H. 449 – 457.
144. Carey, B.J. Cerebral autoregulatory responses to head-up tilt in normal subjects and patients with recurrent vasovagal syncope / B.J. Carey // *Circulation.* - 2001. - V. 104. - № 8. - P. 898-904.
145. Cargill, R.L. Adverse effects of hypoxaemia on diastolic filling in humans / R.L. Cargill, D.G. Kiely, B.J. Lipworth // *Clin. Sci.* – 1995. – V. 89. - № 2. – P. 165-169.
146. Casanave, E.B. Bradycardia in armadillos experimentally covered with soil / E.B. Casanave, S.L. Garsia, J.M. Affanni // *Arch. Physiol. Biochem.* – 1995. – V.103. - №1. – P. 51–53.
147. Cevese, A. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog / A. Cevese [et al.] // *Am J Physiol.* - 1995. – V. 268. - № 1. - P. 7 - 16.

148. Changbin, Y. Prior head-down tilt does not impair the cerebrovascular response to head-up tilt / Y. Changbin [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2015, Jun. 1. - V.118. - №11. – P. 1356–1363.

149. Cherkas, A. The amplitude of heart rate oscillations is dependent on metabolic status of sinoatrial node cells / A. Cherkas, O. Yatskevych O. // *A Med. Hypothesis.*– 2014.- V. 2. - № 1. - P. 1–8.

150. Chess, G.F. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat / G.F. Chess, R.M. Tam, F.R. Calaresu // *Am J Physiol.* – 1975. - V. 228. - № 3. - P. 775-780.

151. Chien, S. Molecular basis of rheological modulation of endothelial functions: importance of stress direction / S. Chien et al. // *Biorheology.* - 2006. – V. 43. -№ 2. – P. 95-116.

152. Chong, A.-Y. Assessment of endothelial damage and dysfunction: observations in relation to heart failure / A.-Y. Chong, A.D. Blann, G.Y.H. Lip // *Q. J. Med.* - 2003. - №96. - P. 253-267.

153. Collins, J.J. Predicting cerebral blood flow response to orthostatic stress from resting dynamics: effects of healthy aging / J.J. Collins et al. // *AJP-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* - 2001. - V. 281. - № 3. - P. 716-721.

154. Cooke, W.H. Human responses to upright tilt: a window on central autonomic integration / W.H. Cooke [et al.] // *J. Physiol.* - 1999. - V. 517. - № 2. - P. 617-622.

155. Cosentino, E. Correlations of heart rate and arterial pressure in the ortostatic test / E. Cosentino [et al.] // *Riv. Neurol.* - 1990. - Nov-Dec. – V. 60. - № 6. - P. 243-246.

156. Daily, M.B. Role of carotid body chemoreceptors and their reflex interaction in bradycardia and cardiac arrest / M.B. Daily, J.E. Angel-James, R. Elsner // *Lancet.* – 1979. – №134. – P.764–767.

157. De Chantemele, B. Calf venous volume during stand-test after a 90-day bed-rest study with or without exercise countermeasure / B. de Chantemele et al. // *J Physiol.* – 2004. – V. – 561. № 2. - P. 611–622.

158. Doe, C.P. Reflex vascular responses in the anesthetized dog to large rapid changes in carotid sinus pressure / Doe C.P. et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 1998. – Vol.275. – P.1169–1177.

159. Edoute, Y. Effect of different degrees of hypoxia and reoxygenation on myocardial energetics / Y. Edoute, R. Arieli // *Isr. J. Med. Sci.* - 1989. - V.25. - №7. - P. 382- 388.

160. Edwards, M.R. Dynamic modulation of cerebrovascular resistance as an index of autoregulation undertilt and controlled Pco₂ / M.R. Edwards, J.K. Shoemaker, R.L. Hughson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* - 2002. - V. 283. - № 3. – P. 653-662.

161. El-Sayed, H. Salt supplement increases plasma volume and orthostatic tolerance in patients with unexplained syncope / H. El-Sayed, R. Hainsworth // *Heart.* - 1996. – V. 75. - № 2. – P. 134–140.

162. Faigle M. ATP release from vascular endothelia occurs across Cx43 hemichannels and is attenuated during hypoxia / M. Faigle [et al.] // *PLoS ONE.* - 2008. –V. 3. - № 7. - P. 44-48.

163. Faulk, K. Role of angiotensin-converting enzyme 1 within the median preoptic nucleus following chronic intermittent hypoxia / K. Faulk [et al.] // *Am J Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2017, Feb. 1. – V. 312. -№ 2. – P. 245-252.

164. Fryer, R.M. Therapeutic receptor targets of ischemic preconditioning / R.M. Fryer, J.A. Auchampach, G.J. Gross // *Cardiovasc. Res.* - 2002. - №55. - P. 520-525.

165. Fu, Q. Hemodynamics of orthostatic intolerance: implications for gender differences / Q Fu et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2004. – V. 286. - № 1.– P. 449–457.

166. Gamboa, A. Inspiratory Resistance Improves Postural Tachycardia: A Randomized Study / A. Gamboa et al. // *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2015. - V. 8. - № 3. – P. 651–658.
167. Gandevia, S.C. Inhibition of baroreceptor and chemoreceptor reflexes on heart rate by afferents from the lungs / S.C. Gandevia, D.I. McCloskey, E.K. Potter // *J Physiol.* – 1978. - № 276. - P. 369-381.
168. Gauer, O.H. Postural changes in the circulation / O.H. Gauer, H.I. Thron // *Handbook of Physiol.* - 1965. - Sec. 2. Circulation. - Vol.3. - Washington D.C.: Fmer. Physiol. Soc. - P. 2409 -2440.
169. Gauer, R.L. Evaluation of Syncope / R.L. Gauer // *Am Fam Physician.* – 2011. – V. 84. – № 6. – P. 640–650.
170. Giordano E. Molecular mechanisms of response to low oxygen tension in the vascular wall / E. Giordano [et al.] // *Cardiologia.* - 1999. – V.44/ - № 9. -P. 779-782.
171. Gozal, E. Respiratory plasticity following intermittent hypoxia: developmental interaction / E. Gozal, D. Gozal // *J. Appl. Physiol.* – 2001. – V. 90. - № 5.- P. 1995-1999.
172. Grossman P. Respiration, stress, and cardiovascular function / Grossman P. // *Psychophysiology.* – 1983. - V. 20. - № 3. - P. 284-300.
173. Grossman, P. Respiratory sinus arrhythmia as an index of parasympathetic cardiac control during active coping / P. Grossman, S. Svebak // *Psychophysiology.* – 1987. - V. 24. - № 2. - P. 228-235.
174. Jacob, G. Hypovolemia in syncope and orthostatic intolerance. Role of the ren-nin-angiotensin system / G. Jacob, D. Robertson, R. Mosqueda-Garcia, et al. // *The Amer. J. of Medicine.* 1997. - Vol.103. - №. 2. - P.128-133.
175. Jansen, G.F. Cerebral vasomotor reactivity at high altitude in humans / G.F. Jansen, A. Krins, B. Basnyat // *J. Appl. Physiol.* -1999. -V.86. - №2. – P.681 – 686.

176. Jeffrey, L. Effect of rowing ergometry and oral volume loading on cardiovascular structure and function during bed rest / L. Jeffrey et al. // *J Appl Physiol*. – 2012. - V.112. - № 10. – P. 1735–1743.

177. Jiexin, L. Orthostatic Intolerance Is Independent of the Degree of Autonomic Cardiovascular Adaptation after 60 Days of Head-Down Bed Rest / L. Jiexin et al. // *Biomed Res Int*. – 2015. - Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/896372>. Дата обращения: 18.04.2018.

178. Hamrefors, V. Orthostatic Hypotension and Elevated Resting Heart Rate Predict Low-Energy Fractures in the Population: The Malmö Preventive Project / V. Hamrefors et al. // *PLoS One*. - 2016. – V. 11. - № 4. - Режим доступа: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154249>. Дата обращения: 25.03.2018.

179. Haouzi, P. Respiratory effects of changing the volume load imposed on the peripheral venous system / P. Haouzi, H. Bell // *Respir. Physiol. Neurobiol*. – 2010. – Vol. 171. - № 3. – P. 175–180.

180. Harms, M.P.M. Orthostatic tolerance, cerebral oxygenation, and blood velocity in humans with sympathetic failure / M.P.M. Harms [et al.] // *Stroke* - 2000. - V.31. - P.1608–1614. Режим доступа: <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.7.1608>. Дата обращения: 24.03.2018.

181. Hellyer, J. Autonomic Nerve Activity and Blood Pressure in Ambulatory Dogs / J. Hellyer et al. // *Heart Rhythm* - 2014. – V.11. - №2. – P. 307–313.

182. Hilgers, R.H. Molecular aspects of arterial smooth muscle contraction: focus on Rho / R.H. Hilgers, R.C. Webb // *Exp Biol Med*. - 2005. – V.230. – P. 829-835.

183. Hirsch, J.A. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate / J.A. Hirsch, B. Bishop // *Am J Physiol*. – 1981. - V. 241. - № 4. - P. 620-629.

184. Hirschler, V. Prevalence of hypertension in argentinean indigenous children living at high altitudes versus US children / V. Hirschler et al. // *Clin Exp Hypertens.* – 2018. – V. 2. - № 1. – P. 1-6.

185. Hoff, J.T. Responses of the cerebral circulation to hypercapnia and hypoxia after 7th cranial nerv transaction in baboons / J.T. Hoff, E.T. MacKenzie A.M. Harper // *Circ. Res.* – 1977. – V.40. - №3. – P. 258–262.

186. Hopkins, S.R. Adrenergic or parasympathetic inhibition, heart rate and cardiac output during normoxic and acut hypoxic exercise in humans / Hopkins S.R. [et al.] // *J. Physiol.* – 2003. – V.550. - №2. - P. 605–616.

187. Horstman, L.L. Endothelial microparticles as markers of endothelial dysfunction / L.L. Horstman, W. Jy, J.J. Jimenez, Y.S. Ahn // *Frontiers in Bioscience.* - 2004. - №9. - P. 1 118-1135.

188. Hughes, A.D. Platelet-derived growth factor (PDGF): Actions and mechanisms in vascular smooth muscle / A.D. Hughes [et al.] // *Gen Pharmacol.* - 1996. – V. 27. № 7. – P. 1079-1089.

189. Iatsenko, D. Evolution of cardiorespiratory interactions with age / D. Iatsenko [et al.] // *Phil. Trans. R. Soc. A.* – 2013. – V. 371. – Режим доступа: <https://Philos Trans A Math Phys Eng Sci. 20110622>. Дата обращения: 03.03.2018.

190. Karamysheva, A.F. Mechanisms of Angiogenesis / A.F. Karamysheva // *Biochemistry (Moscow).* - 2008. - Vol. 73. - №37. - P.751-762.

191. Kenni, R.A. Heard-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope / R.A. Kenni, A. Ingram, J. Bayliss // *Lancet.* – 1986. Vol.1. - № 8494. - P.1352–1355.

192. Korner, P.J. The immediate effects of acute hypoxia on the heart rate, arterial pressure, cardiac output and ventilation of the unanaesthetized rabbit / P.J. Korner, A.W.T. Edwards // *Quart. J. Exper. Physiol.* - 1960. - V. 45. - №2. - P.113 – 127.

193. Kosinski, D. Exercise-induced neurocardiogenic syncope: clinical data, pathophysiological aspects, and potential role of tilt table testing / D. Kosinski et al. // *Europace*. – 2000. Vol. 2. – P. 77–82.
194. Krasney, J.A. Cardiovascular responses to arterial hypoxia in awake sinoaortic-denervated dogs / Krasney J.A. [et al.] // *J. Appl. Physiol.* – 1973.- №48. - P. 1121-1124.
195. Krediet, C. T. Management of initial orthostatic hypotension: lower body muscle tensing attenuates the transient arterial blood pressure decrease upon standing from squatting / C. T. Krediet [et al.] // *Clin. Sci. (Lond)*. - 2007. – V. 113. - № 10. - P. 401–407.
196. Kubicek, W.G. Development and evaluation of an impedance cardiac output system / W.G. Kubicek [et al.] // *Aerosp. Med.* - 1966. - V.37. - №12. - P. 1208-1212.
197. Kubicek, W.G. Impedance cardiography as a noninvasive means to monitor cardiac function / Kubicek W.G. [et al.] // *J. Amer. Assoc. For Advancement of med. instrumentation*. - 1970. - №4. - P. 79-81.
198. Kubicek, W.G. The Minnesota impedance cardiograph-theory and application / W.G. Kubicek // *Biomed. Engin.* - 1974. - V. 9. - № 9. - p. 410-416.
199. Kullmer, T. Experimental acute hypoxia in healthy subjects: evaluation of systolic and diastolic function of the left ventricle at rest and during exercise using echocardiography / T. Kullmer et al. // *Eur. J. Appl. Physiol.* – 1995. – V. 70. - № 2. – P. 169-174.
200. Lanne, T. Decreased capacitance response with age in lower limbs of humans: a potential error in the study of cardiovascular reflexes in ageing / T. Lanne, H. Olsen // *Acta Physiol Scand*. -1997. – V.161. – P. 503–507.
201. Laszlo, Z. Cardiovascular and hormonal changes with different angles of head-up tilt in men / Z. Laszlo, A. Rossler, H.G.Hinghofer-Szalkay // *Physiology*. – 2001. –V.50. - № 1. – P.71-82.

202. La Rovere, M.T. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications / M.T. La Rovere, G.D. Pinna, G. Raczak // *Ann Noninvasive Electrocardiol.* – 2008. – V. 13. - № 2. – P. 191–207.

203. Lau K. D. Simulation of short-term pressure regulation during the tilt test in a coupled 3D–0D closed-loop model of the circulation / K. D. Lau, C. A. Figueroa // *Biomech Model Mechanobiol.* – 2015. – V. 14. - № 4. - P. 915–929.

204. Levine, B. Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans / B. Levine [et al.] // *Circulation.* - 1994. - V.90. - №1. - P. 298-306.

205. Levinson, G.E. *Circulation* / G.E. Levinson [et al.] - American Heart Association, Inc. - 1966. -№ 33. – 347-356.

206. Levy, M.N. Effects of respiratory center activity on the heart / M.N. Levy, H. Degeest, H. Zieske // *Circ Res.* American Heart Association, Inc. – 1966. - №18. – P. 67–78.

207. Lindenberger, M. Sex-related effects on venous compliance and capillary filtration in the lower limb / M. Lindenberger, T. Lanne // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2007. – V. 292. - R852–R859.

208. Lipsitz, L.A. Dynamic regulation of middle cerebral artery blood flow velocity in aging and hypertension / L.A. Lipsitz [et al.] // *Stroke.* - 2000. - V. 31.- № 8. - P. 1897-1901.

209. Liu, Y. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer / Y. Liu [et al.] // *Circ. Res.* - 1995. - V. 77. - № 3. - P. 638-643.

210. Liu, S.Q. A possible role of initial cell death due to mechanical stretch in the regulation of subsequent cell proliferation in experimental vein grafts / S.Q. Liu [et al.] // *Biomech Model Mechanobiol.* - 2002. – V.1. - № 1. - P. 17-27.

211. Low, P.A. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovagal function and blood pressure response to tilt in normal subjects / P.A. Low [et al.] // *Muscle Nerve.* - 1997. - № 20. - P. 1561–1568.

212. Malik, M. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology / M. Malik, J.T. Bigger, A.J. Camm // *Eur. Heart J.* – 1996. – V.17. - № 3. – P.354–381.

213. Marbarger, J.P. Altitude stress in subjects with impaired cardio-respiratory function / J.P. Marbarger [et al.] // *J. Aviat. Med.* - 1953. - V. 24. - №4. - P. 263–270.

214. Marti, H.H. Angiogenesis—a self-adapting principle in hypoxia / H.H. Marti // *EXS.* -2005. - № 94. - P. 163-180.

215. Maruyama, J. The effect of acute hypoxia on left ventricular function with special reference to diastolic function – an analysis using ultrasonic method / J. Maruyama, K. Tobise, E. Kawashima // *Jpn. Circ. J.* – 1992. – V. 56. - № 10. – P. 998-1011.

216. Meendering, J.R. Menstrual cycle and sex affect hemodynamic responses to combined orthostatic and heat stress / J.R. Meendering // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2005. – Vol. 289. – P.631–642.

217. Melcher, A. Carotid baroreflex heart rate control during the active and the assisted breathing cycle in man / A. Melcher // *Acta Physiol. Scand.* – 1980. - V. 108. - № 2. - P. 165-171.

218. Michaelis, M. Properties of afferent nerve fibres supplying the saphenous vein in the cat / M. Michaelis [et al.] // *J Physiol (L).* – 1994. - V. 474. - № 2. - P. 233-243.

219. Michiels, C. Physiological and pathological responses to hypoxia / C. Michiels // *American Journal of Pathology.* - 2004. - V. 164. - №6. -P. 1875-1882.

220. Minchenko, A. Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in vitro and in vivo / A. Minchenko [et al.] // *J. Caro Lab. Invest.* 1994. – V. 71. - № 3. - P. 374-379.

221. Miyabe, M. Chemodenervation does not alter cerebrovascular response to hypoxic hypoxia / M. Miyabe [et al.] // Am. J. Physiol. - 1989. – V.257. - №5. – P. 1413–H1418.

222. Monos, E. Electrical and mechanical responses of rat saphenous vein to short-term pressure load / E. Monos [et al.] Am J Physiol. - 1989. - V. 256. - № 1 (2). – P. 47-55.

223. Monos, E. Influence of long-term experimental orthostatic body position on innervation density in extremity vessels / E. Monos, M. Lóránt, E. Fehér // Am J Physiol. - 2001. – V.281. № 4. – P. 1606-1612.

224. Ni, Z. Role of endothelin and nitric oxide imbalance in the pathogenesis of hypoxia-induced arterial hypertension / Z. Ni [et al.] // Kidney Int. 1998. - № 54. - P. 188-192.

225. Nirajan, M. Effect of Supervised Integrated Exercise on Deep Breathing – Heart Rate Variability in Male Hypertensive Patients / M. Nirajan [et al.] // J. Med. Sci. – 2008. Режим доступа: <https://scialert.net/abstract/?doi=jms.2008.350.356>. Дата обращения: 23.04.2018.

226. Nissen, P. Frontal lobe oxygenation is maintained during hypotension following propofol-fentanyl anesthesia / P. Nissen [et al.] // AANA J. – 2009. – V. 77. - № 4. – P. 271–276.

227. Novak, V. Hypocapnia and cerebral hypoperfusion in orthostatic intolerance / Novak V. [et al.] // Stroke. - 1998. - V. 29. - № 9. - P. 1876-1880.

228. O'Brien, I. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function / I. O'Brien, P. O'Hare, R. Corral // Br Heart J. – 1986. – V. 55. - № 4. - P. 348–354.

229. Ogoh, S. Increases in central blood volume modulate carotid baroreflex resetting during dynamic exercise in humans / S. Ogoh [et al.] // Journal of Physiology. – 2007. – V.581. - №1. - P. 405-418.

230. Oliver, R. M. The effect of acute hypoxia on right ventricular function in healthy adults / R. M. Oliver [et al.] // *Int. J. Cardiol.*- 1991. - V.31. - № 2. - P.235-241.

231. Panerai, R.B. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans—a review of measurement methods / Panerai R.B. // *Physiol Meas.* - 1998. – V. 19. - № 3. – P. 305–338.

232. Paterson, D.H. The human ventilator response to step changes in the end-tidal pO₂ of differing amplitude / D.H. Paterson et al. // *Resp. Physiol.* – 1993. – V. 94. – №. 3. – P. 309-321.

233. Pott, F. Middle cerebral artery blood velocity during a Valsalva maneuver in the standing position / F. Pott [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2000. – V. 88. - № 5.– P.1545–1550.

234. Poyhonen, M. The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability / Poyhonen M. [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2004. - V. 48. - № 1. - P. 93-101.

235. Prabhakar, N.R. Selective inhibition of the carotid sensory response to hypoxia by the substance P receptor antagonist CP-96 / N.R. Prabhakar et al. // *Proceedings of the National Acad. Of Sci. of the USA.* – 1993. – V. 90. - № 21. – P. 10041-10045.

236. Rafanelli, M. Neuroautonomic evaluation of patients with unexplained syncope: incidence of complex neurally mediated diagnoses in the elderly / M. Rafanelli et al. // *Clin Interv Aging.* – 2014. – Vol. 9. – P. 333–339.

237. Raffai, G. Increased Diameter and Enhanced Myogenic Response of Saphenous Vein Induced by Two-Week Experimental Orthostasis Are Reversible / G. Raffai et al. // *Physiol. Res.* – 2008. - v. 57. - № 2. – P. 175-183,

238. Raphael, D.T. Invited Commentary for: Predicting clinical physiology: A Markov chain model of heart rate recovery after spontaneous breathing trials in mechanically ventilated patients / D.T. Raphael [et al.] // *Journal of Critical Care.* – 2009. – V. 24. - № 3. - P. 62–363.

239. Reis, M. Deep breathing heart rate variability is associated with respiratory muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Reis et al. // *Clinics*. – 2010. – V. 65. - № 4. – P. 369-75.

240. Richter, D.W. Mechanisms of respiratory rhythm generation / D.W. Richter, K. Ballanyi, S. Schwarzacher // *Curr Opin Neurobiol*. – 1992. - № 2. – P. 788–793.

241. Rieckert, H. Orthostatic hypotension: how to avoid it during antihypertensive therapy / H. Rieckert // *Am. J. Hypertens*. - 1996. - V. 9. - № 11. - p. 155-159.

242. Rimoldi, O. Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs / O. Rimoldi [et al.] // *Am. J. Physiol*. – 1990. - V. 258. – V. 4. - № 2. - P. 967-976.

243. Rushmer, R. Constancy of stroke volume in ventricular responses to exertion / R. Rushmer // *Am.J. Physiol*. - 1959. – V.196. - №4. - P.745-750.

244. Sarkar, S. High altitude hypoxia an intricate interplay of oxygen responsive macroevents and micromolecules / S. Sarkar, P.K. Banerjee, W. Selvamurthy // *Mjl. Cel. Biochem*. – 2003. – V.253. - № 1(2). – P.287–305.

245. Saul, J. Respiratory sinus arrhythmia / J. Saul, R. Cohen // Levy M, Schwartz P, editors. *Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications*. Armonk, NY: Futura. - 1994. – P. 511–536.

246. Sayers, B.M. Analysis of heart rate variability / B.M. Sayers // *Ergonomics*. - 1973. - V.16. - №1. - P. 17-32.

247. Schondorf, R. Dynamic cerebral autoregulation is preserved in neurally mediated syncope / R. Schondorf [et al.] // *J. Appl. Physiol*. - 2001. - V. 91. - № 6. - P. 2493-2499.

248. Secher, N.H. Cerebral blood flow and metabolism during exercise, implications for fatigue / N.H. Secher, T. Seifert, J.J. Van Lieshout // *J Appl Physiol*. – 2008. – V. 104. - № 1. – P. 306–314.

249. Semenza, G.L. New insights into nNOS regulation of vascular homeostasis / G.L. Semenza // *J. Clin. Invest.* 2005. – V. 115. - № 11. - P. 2976-2978.

250. Sharp, F.R. HIF1 and oxygen sensing in the brain / F.R. Sharp, M. Bernaudin // *Nature.* - 2004. - V.5. - № 6. - P. 437-448.

251. Sheriff D.D. Role of sympathetic responses on the hemodynamic consequences of rapid changes in posture in humans / D.D. Sheriff, I.H. Nadland, K.J. Toska // *Appl Physiol.* - 2010. – V. 108. - № 3. - P. 523–532.

252. Shirai, K. Hypoxia Enhances Differentiation of Hair Follicle-Associated-Pluripotent (HAP) Stem Cells to Cardiac-Muscle Cells / K. Shirai [et al.] // *J Cell Biochem.* – 2017, Mar. – V. 118. № 3.- P. 554-558.

253. Stefansson, S. Beyond fibrinolysis: the role of plasminogen activator inhibitor and vitronectin in vascular wound healing / S. Stefansson, C.C. Haudenschild, D.A. Lawrence // *Trends Cardiovasc. Med.* - 1998. - V. 8. - № 4. - P. 175- 179.

254. Stewart, J.M. Regional blood volume and peripheral blood flow in postural tachycardia syndrome / J.M. Stewart, L.D. Montgomery // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2004. – V. 287. - № 3. - P. 1319–1327.

255. Sung, R.Y.T. Cerebral blood flow during vasovagal syncope induced by active standing or head up tilt / Sung R.Y.T. [et al.] // *Arch. Dis. Child.* - 2000. - V. 82. – № 2.- P. 154-160.

256. Teodorovich, N. Tilt table test today - state of the art / N. Teodorovich, M. Swissa // *World J Cardiol.* – 2016. – V. 8. - № 3. – P. 277–282.

257. Thorpe, R.B. Chronic hypoxia attenuates the vasodilator efficacy of protein kinase G in fetal and adult ovine cerebral arteries / R.B. Thorpe [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2017. – V. 313. - № 1. – P. 207-219.

258. Tonhajzerova, I. Cardio-respiratory interaction and autonomic dysfunction in obesity / I. Tonhajzerova [Et Al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology.* – 2008. – V. 59. - № 6. – V. 709-718.

259. Toska, K. Dynamic time course of hemodynamic responses after passive head-up tilt and tilt back to supine position / K. Toska, L. Walloe // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 92. - № 2. – P. 1671–1676.

260. Truijen, J. A definition of normovolaemia and consequences for cardiovascular control during orthostatic and environmental stress / J. Truijen, M. Bundgaard-Nielsen, J.J. van Lieshout // *European Journal of Applied Physiology.* – 2010. – V.109. – №2. - P. 141-157.

261. Uyanaeva, A. The non-medicamentous methods for the prevention and treatment of the patients presenting with neurocirculatory asthenia and concomitant enhanced meteosensitivity / Uyanaeva, A. [et al.] // *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* – 2017, Dec 5. – V.94.- № 5. - P.4-9.

262. Walker, B.R. Role of vasopressin in the cardiovascular response to hypoxia in the conscious rat / B.R. Walker // *Am.J. Physiol.* - 1986. - V.251. - №6 (2). - P. 1316–1323.

263. West, J.B. Pulmonary blood-gas barrier: A physiological dilemma / J.B. West, O. Mathieu-Costello // *NIPS.* - V.8. - 1993. - P. 249–253.

264. Wey, H.M. Effect of cervical sympathectomy and hypoxia on heterogeneity of O₂ saturation of small cerebrocortical veins / H.M. Wey [et al.] // *J. Cerebr. Blood Flow Metab.* - 1993. – V.13. - № 2. – P. 269 – 275.

265. Wieling, W. Incidence and hemodynamic characteristics of near-fainting in healthy 6- to 16-year old subjects / W. Wieling, J.M. Johannes, M.P. Harms // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - V. 25. - № 7. - P. 1615-1621.

266. Wieling, W. Extracellular fluid volume expansion in patients with posturally related syncope / W. Wieling, J.J. van Lieshout, H. Ten // *Clin. Sci. (Colch.).* – 1998. – Vol. 94. - № 4. – P. 347–352.

267. Wieling, W. Extracellular fluid volume expansion in patients with posturally related syncope / W. Wieling, J.J. Van Lieshout, R. Hainsworth // *Clin Auton Res.* - 2002.- V.12. - № 4. – P. 242–249.

268. Wieling W. Initial orthostatic hypotension: review of a forgotten condition / W. Wieling // *Clin Sci (Lond).* - 2007.– V. 112. - № 3. – P. 157–165.

269. Wieling, W. Guidelines for the diagnosis and management of syncope / W. Wieling et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – V. 30. - № 21. – P. 2631–2671.

270. Wong, B.J. Myogenic origin of the hypotension induced by rapid changes in posture in awake dogs following autonomic blockade / B.J. Wong, D.D. Sheriff // *J Appl Physiol.* - 2008. – V.105. - № 6. – P. 1837–1844.

271. Van Lieshout, J.J. Exercise training and ortostatic intolerance: a haradox? / J.J. Van Lieshout // *J Appl. Physiol.* - 2003. – V.551. - № 2 – P. 401–408.

272. Van der Zwaard, S. Adaptations in muscle oxidative capacity, fiber size and oxygen supply capacity after repeated-sprint training in hypoxia combined with chronic hypoxic exposure / S. van der Zwaard et al. // *J Appl Physiol.* – 2018. Режим доступа: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00946.2017>. Дата обращения: 09.03.2018.

273. Von Degenfeld, G. Relationship between regional myocardial oxygenation and function during acute ischemia supported by selective and retroinfision (SSR) in pigs / G.Von Degenfeld et al. // *Adv.Exp. Med.Biol.* – 1997. – Vol. 428. – P. 243-251.

274. Vriza, O. Does orthostatic testing have any role in the evaluation of the young subject with mild hypertension?: an insight from the HARVEST study / O. Vriza [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 1997. - V. 10. - № 5 (1). - P. 546-551.

275. Yates B.T. Vestibular influences on the autonomic nervous system / B.T. Yates // *Ann NY Acad Sci.* – 1996. – Vol. 781. – P. 458-473.

276. Zhang, R. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans / R. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol.* - 1998. - V. 274. - №1 (2). - P. 233-238.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Комитет по вопросам этики
При Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
Выписка из протокола №62
заседания Комитета по вопросам этики
при Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова
от 12 декабря 2006 года

Присутствовали:

Председатель: Лобзин Ю.В.

Заместитель председателя: Софронов Г.А.

Члены Комитета по вопросам этики: Отец Богдан, Полушин Ю.С., Свистов А.С., Умаров С.З., Шустов С.Б., Леонтьев О.В., Шабанов П.Д., Цыган В.Н., Агаджанян Е.Ф., Чепракова В.А.

Секретарь: Курасов Е.С.

Приглашенные: Бойко Э.В., Самойлов В.О., Базилевич С.Н., Школа О.А., Козлов К.Л., Чибиров К.Х., Соловьев А.В.

Заседание состоялось в кабинете председателя Комитета по вопросам этики — заместителя начальника академии по научной работе 12.12.2006 г. в 10 часов по адресу: ул. Лебедева, дом 6.

Слушали: 3. Рассмотрение вопроса о возможности проведения исследования с участием человека. Название проекта: «Оценка устойчивости функционального состояния военнослужащих при воздействии искусственных газовых смесей в условиях, существующих на специальных объектах Минобороны», докладывал заведующий кафедрой нормальной физиологии профессор Самойлов Владимир Олегович.

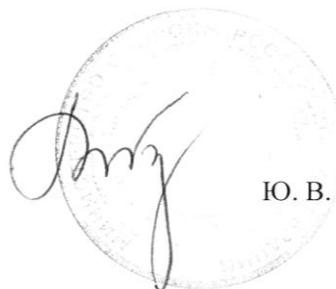
Представленные документы:

- 3.1. Рапорт заведующего кафедрой нормальной физиологии Самойлова В.О.
- 3.2. Заявка в Этический комитет на получение разрешения для проведения исследования с участием человека.
- 3.3. Проект Тактико-технического задания от 27.11.2006 г.
- 3.4. Проект Рабочей программы от 27.11.2006 г.
- 3.5. Проект протокола исследования.
- 3.6. Информационный лист и информированное согласие участника исследования (испытуемого).
- 3.7. Номенклатурный каталог выпускаемой продукции и услуг ЗАО «Лентехгаз»..
- 3.8. Curriculum vitae исследователей.
- 3.9. Паспорт на компьютерный прибор для исследования вентиляционной функции легких «Спиро-Спектр-2».
- 3.10. Паспорт на прибор «Метатест-2».
- 3.11. Копия Федерального закона о статусе военнослужащих № 76-ФЗ от 27.05.1998 г.

Постановили: **Одобрить проведение исследования с участием человека.** Название проекта: «Оценка устойчивости функционального состояния военнослужащих при воздействии искусственных газовых смесей в условиях, существующих на специальных объектах Минобороны».

Голосовали – «за»

Председатель Комитета по вопросам этики:
Заслуженный деятель науки РФ
член-корреспондент РАМН
профессор



Ю. В. Лобзин

Выписка из протокола №62 от 12 декабря 2006 года