

**К ВОПРОСУ О НОВОЙ
ОБЪЕДИНЯЮЩЕЙ ГИПОТЕЗЕ:
“СЕРДЦЕ,
МАКРОЦИРКУЛЯЦИЯ и
МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ”**

Колесниченко О.Ю., Колесниченко Ю.Ю., Саенко Д.Г.

**Государственный научный центр РФ – Институт медико-биологических проблем
Российской академии наук**





Эксперимент “7-ми суточная иммерсия”

XI/2002 – XII/2002 и VI/2003 – VII/2003

Научный руководитель эксперимента:

член-корр. РАН, профессор И.Б. Козловская

Моделирование невесомости осуществлялось методом “сухой” иммерсии (полное воспроизведение условий безопорности), разработанным в Институте медико-биологических проблем Е.Б. Шульженко и И.Ф. Виль-Вильямс (1973).

Испытатели были рандомизированы на 2 группы: группу контроля – некорректируемого иммерсионного воздействия (группа 1), в которой не проводилось никаких профилактических мероприятий и группу КОР (группа 2), в которой проводились профилактические мероприятия (компенсатор опорной разгрузки, разработанный в ГНЦ РФ – Институте медико-биологических проблем РАН совместно с НПО “Звезда”, автор методики профессор И.Б. Козловская). Действие компенсатора опорной разгрузки (КОР) основано на создании давления на опорные зоны стопы в ритме локомоций (медленная и быстрая ходьба). КОР применяли в режиме по 20 минут несколько раз в течение дневного времени суток.





↕ Ответственные исполнители эксперимента:

Компенсатор опорной разгрузки,
НПО “Звезда”, Россия

Рязанский С.Н.,
Саенко Д.Г.,
Саенко И.В.

↕ Определение агрегации тромбоцитов:

Лазерный агрегометр,
“Биола”, Россия

Кривицина З.А.

↕ Эхокардиография:

Сономед-400,
ЗАО “СПЕКТРОМЕД”, Россия

Колесниченко Ю.Ю.

↕ Суточное мониторирование АД и ЭКГ:

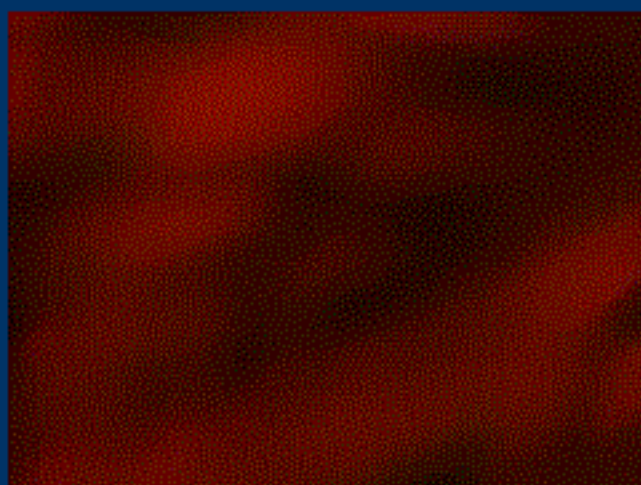
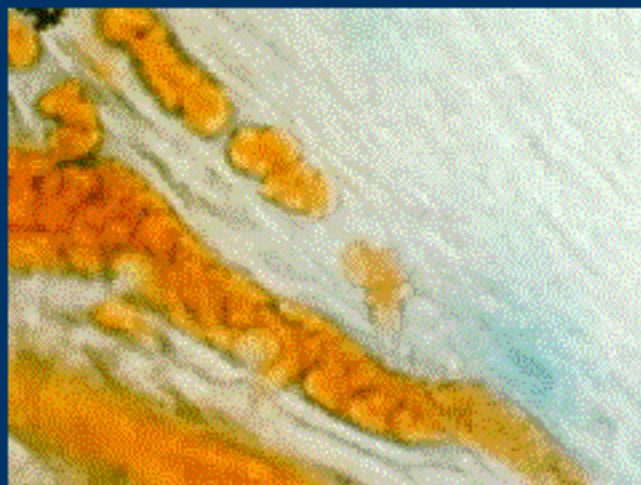
BR-102 и MT-100/200,
“SCHILLER”, Швейцария

Колесниченко О.Ю.



Традиционные подходы:

1. МОК – систолическая функция сердца,
2. Системное АД – состояние стенок макрососудов,
3. ОПСС – тонус сосудов микроциркуляции.



Современные подходы:

1. Ремоделирование камер сердца – диастолическая дисфункция сердца,
2. Редукция суточного профиля АД – hyperbarik stress /макроциркуляция/,
3. Эндотелиальная дисфункция – shear flow stress /микроциркуляция/.

*“Развитие космической биологии будет иметь
следствием не только внедрение в “земную”
практику ее достижений.*

*Может быть, гораздо большее значение, сегодня еще
не совсем осознанное, будет иметь расширение наших
знаний,*

*лучшее понимание взаимодействия человека
и окружающей среды...*

*Без преувеличения можно сказать, что освоение
космоса способствует становлению новой
“философии медицины”, рассматривающей живой
организм в его диалектической связи с окружающим
миром, как динамическую систему, реакции
которой, хотя и не являются
детерминированными, но поддаются
прогнозированию”*

В.В. Парин



Пространственно-временная организация гемодинамики в гравитационном поле Земли

Функциональная система антигравитации – система высшего порядка

Поведенческий блок

Положение тела в пространстве: лежа, сидя, стоя – взаимодействие с гравитационным полем Земли

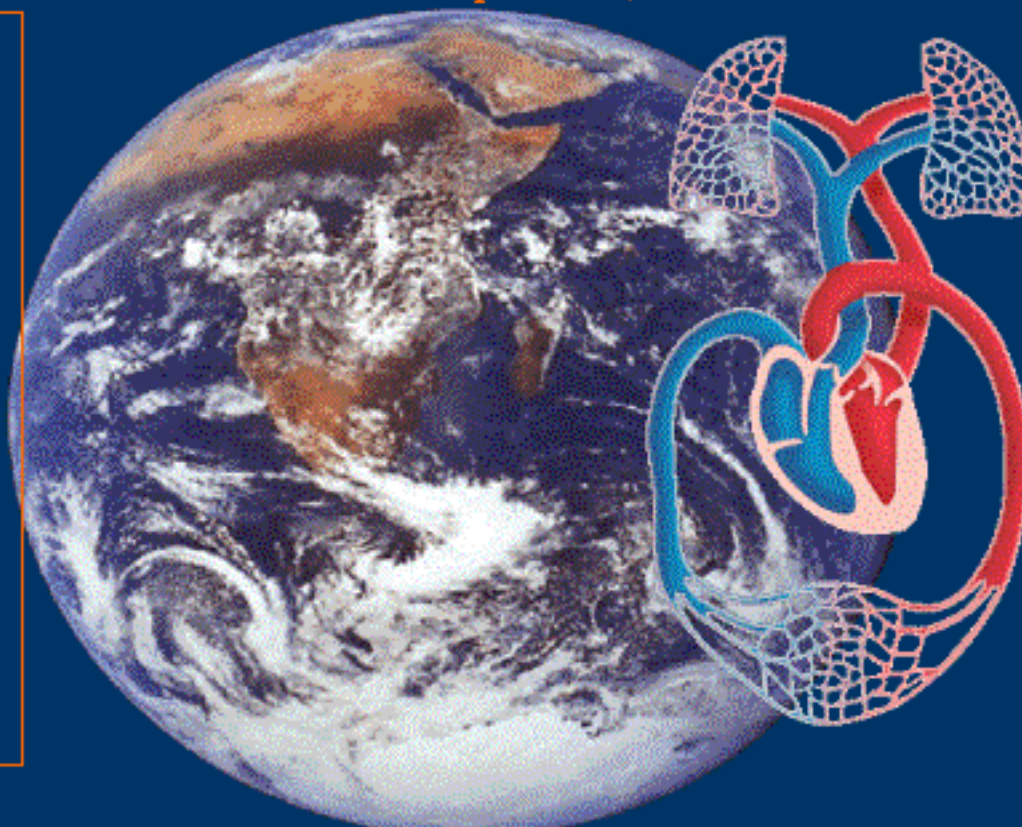
Активное перемещение тела в пространстве: ходьба, физическая нагрузка

Пассивное перемещение тела в пространстве: влияние ускорений

Продолжительность и качество сна

Эмоциональные реакции

Прием пищи



Средовой блок

Влияние низкочастотных биологических ритмов

Влияние неритмических возмущающих факторов внешней среды



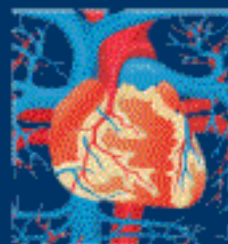
Гомеостатический блок Микроциркуляция – Эндотелиальная функция

Влияние изменений в сопряженных функциональных системах, принимающих участие в транспорте O_2 в организме: взаимодействие кровообращения, внешнего дыхания и эритроцитарного аппарата крови

Классификация Н.И. Аринчина “мышечных насосов”, поддерживающих центральную гемодинамику и пространственно-временная организация гемодинамики

1) центральный мышечный насос — само сердце;

необходимое увеличение частоты и силы сердечных сокращений при физической нагрузке



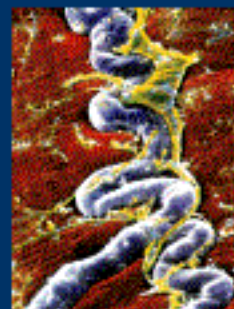
Диастолическая дисфункция



Систолическая дисфункция

2) периферический мышечный насос — “внутримышечные периферические сердца”;

постоянное нагнетательно-присасывающее действие скелетной мускулатуры при любом положении тела и состоянии мышц



Эндотелиальная дисфункция



Микрососудистая дисфункция

3) периферический мышечный насос — венозная помпа.

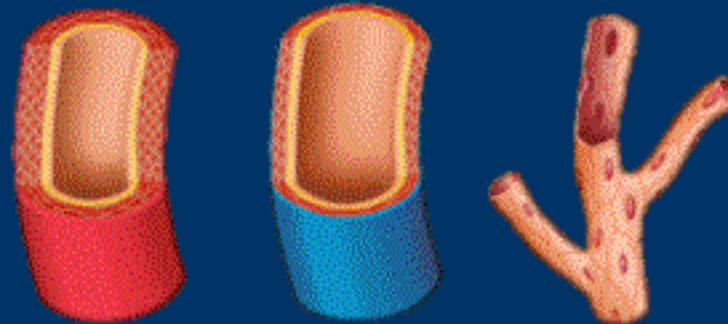
работа мышечной помпы при ходьбе и беге



Состояние макрососудов венозного русла



Эндотелиоциты – чувствительные клетки



Эндотелий: паракринный орган

Вазодилататоры

- NO
- Брадикинин
- Простаглин
- Эндотелий-зависимый гиперполярирующий фактор

Вазоконстрикторы

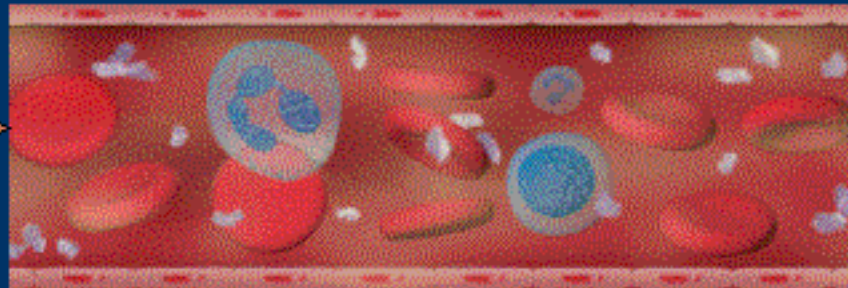
- Ангиотензин -II
- Эндотелин
- Тромбоксан A2
- Супероксид анион

Функция нормального эндотелия

- Баланс между активностью ингибиторов и активаторов:
- Тонуса сосуда (вазодилатацией и вазоконстрикцией)
 - Роста и пролиферации клеточных элементов
 - Тромбообразования и фибринолиза
 - Воспаления
 - Процессов окисления (антиоксидантной активности)

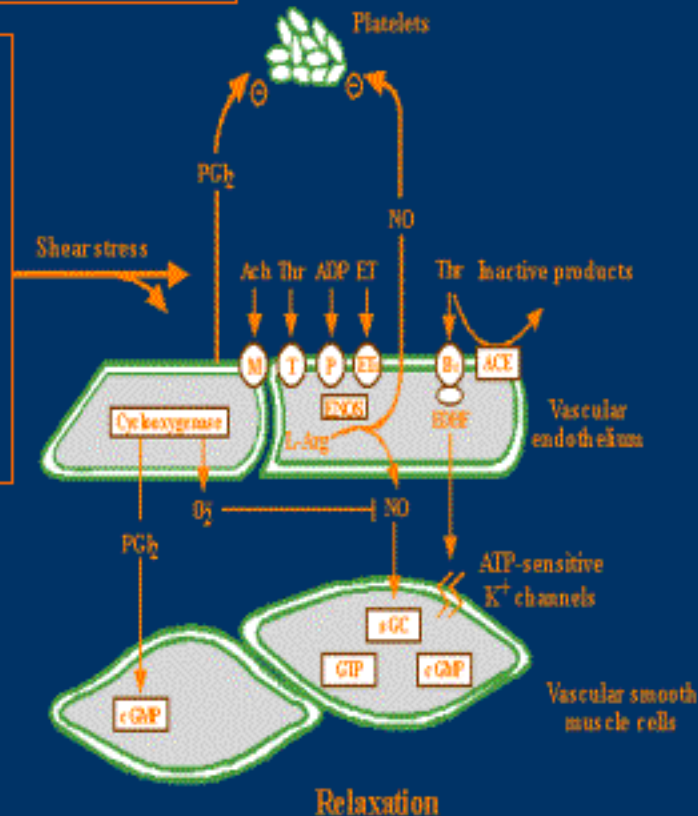


Эндотелиоциты – гравичувствительные клетки



Shear flow stress / стресс “сдвига потока”/

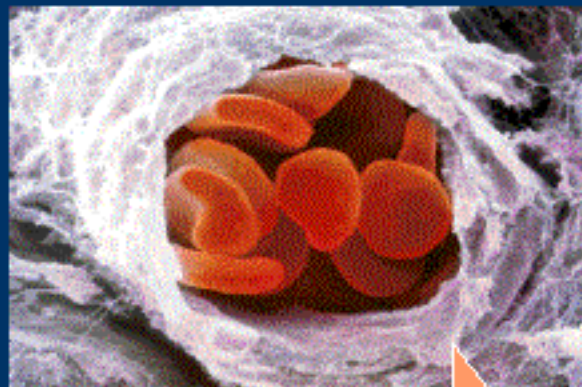
Эндотелиальные клетки человека чувствительны к изменению гравитации и могут быть вовлечены в сигнальный путь передачи гравитационного стимула. (Буравкова Л.Б., Романов Ю.А., 2000).



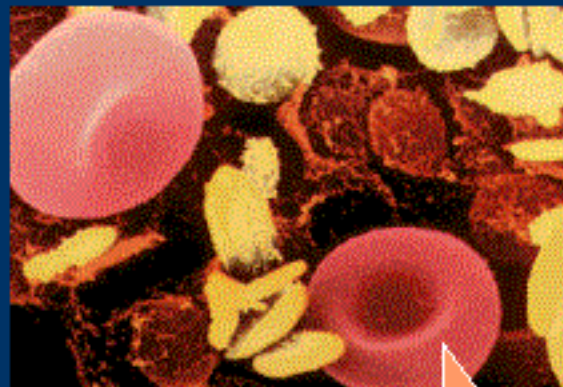
С эндотелиоцитами взаимодействуют такие биологически активные вещества, как:

- трансформирующий фактор роста – ТФРβ₁;
- эндотелин-1;
- Ca²⁺;
- норадреналин;
- ацетилхолин;
- серотонин;
- брадикинин;
- простагландин;
- тромбоксан A₂;
- эндотелиальный гиперполяризующий фактор – ЭДГФ;
- эндотелиальный релаксирующий фактор – ЭДРФ, NO;
- адреналин;
- дофамин;
- туморнекротический фактор TNF-α;
- инсулин;
- цАМФ – циклический аденозин монофосфат;
- цГМФ – циклический гуанозин монофосфат;
- ангиотензин II и др.

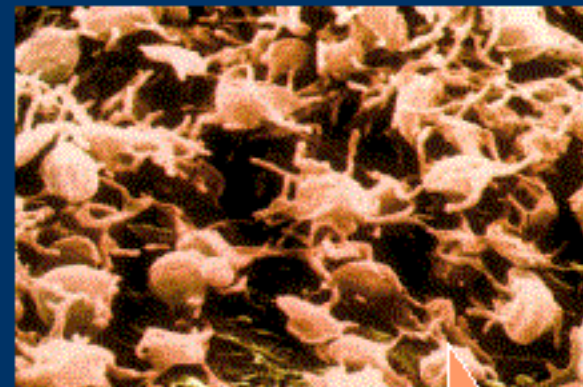




Shear flow stress
в микроциркуляторном русле
/механическая стимуляция
эндотелиоцитов/



Выброс NO ("пик и плато")
(кальций-зависимый и
кальций-независимый пути)



Истощение механизмов
активации NOS,
снижение синтеза NO,
эндотелиальная дисфункция

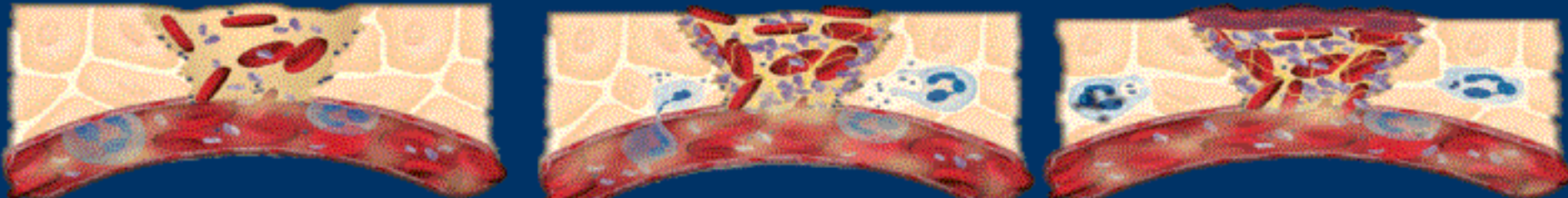
Вазопротекторные эффекты NO

- Вазодилататор (гладкомышечные клетки)
- Ингибитор пролиферации (мишени: гладкомышечные клетки, эндотелий, моноциты)
- Ингибитор адгезии/агрегации тромбоцитов
- Ингибитор взаимодействия эндотелий/лейкоцит

Роль эндотелия в развитии детренированности сердечно-сосудистой системы в условиях космических полетов, в частности, его NO-продуцирующей активности, обсуждаются в настоящее время специалистами по космической медицине (Л.Б. Буравкова, 2002).

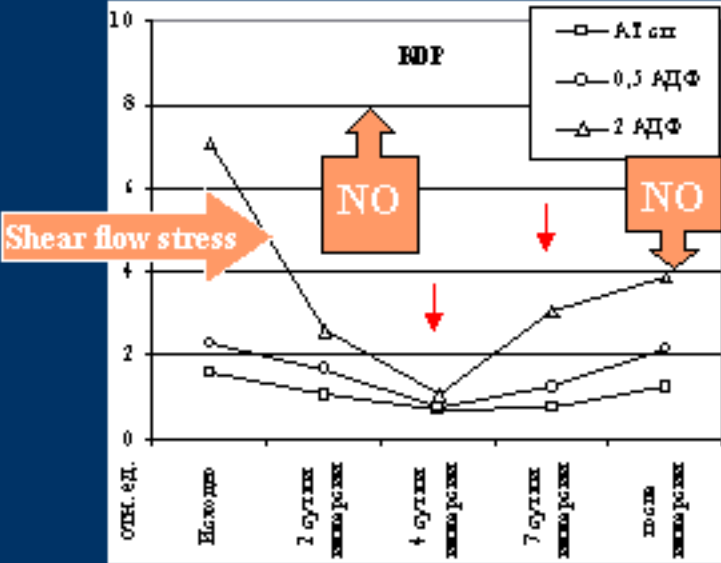
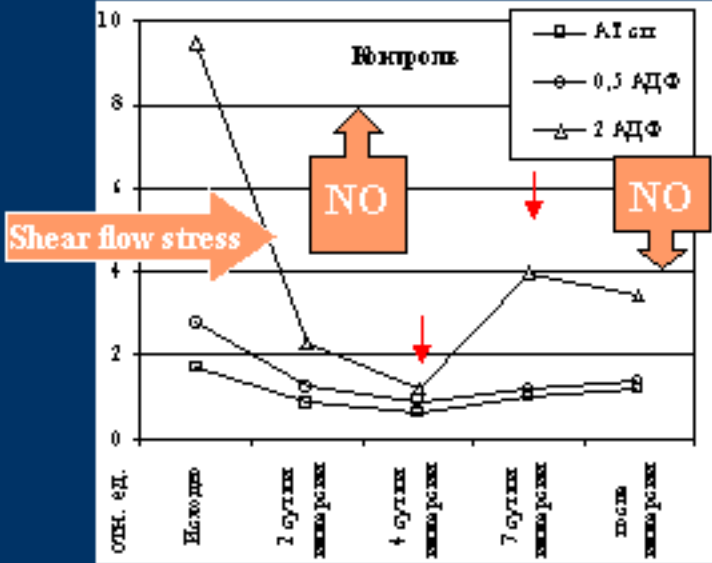
Повышение гидростатического давления крови на эндотелий микрососудов в условиях невесомости обеспечивает вовлеченность микроциркуляторного русла в патогенетический каскад.





Первая реакция на Shear flow stress /выброс NO/: резкое снижение агрегации тромбоцитов - “пик” (2-е сутки) и выход на “плато” (4-е сутки).

Вторая реакция на Shear flow stress /истощение активности фермента NOS и дефицит NO - нарастание агрегационной активности тромбоцитов и повышение тромбогенного потенциала крови.

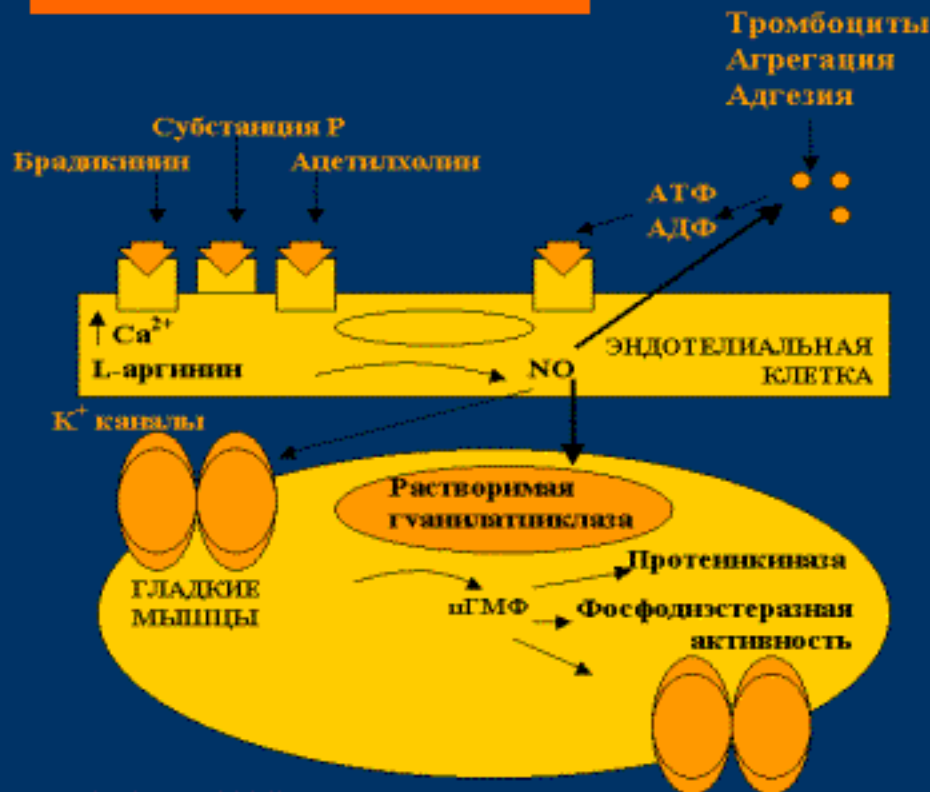


Данные оценки агрегации тромбоцитов у испытаемых
1 группы (иммерсия без проведения профилактических мероприятий) и
2 группы (иммерсия с проведением профилактических мероприятий):
стимуляция опорных зон).

Условные обозначения:
 AT сп – спонтанная агрегация тромбоцитов;
 0,5 АДФ – индуцированная агрегация тромбоцитов АДФ 0,5 мкмоль/л;
 2 АДФ – индуцированная агрегация тромбоцитов АДФ 2 мкмоль/л.



Shear flow stress



РЕЛАКСАЦИЯ

При изучении в экспериментах на животных регионарной гемодинамики различных органов (в т.ч. и сердца) и скелетных мышц на уровне микроциркуляторного русла Б.И. Ткаченко с соавт. (1998) выявили зависимость тяжести нарушений от повреждения эндотелия сосудов.



Эндотелиальная дисфункция

К главным факторам, нарушающим кровоток в микрососудах миокарда относят:

- набухание клеток эндотелия;
- агрегацию форменных элементов крови;
- повышение вязкости крови;
- краевое стояние лейкоцитов у стенки микрососуда и окклюзию ими просвета капилляра, инфильтрацию сосудистой стенки, миграцию лейкоцитов в интерстиций миокарда;
- отек и пересокращение кардиомиоцитов.

Микрососудистая дисфункция



“cardiomyopathic factor”

Эндотелий-зависимая микроциркуляторная дисфункция

Повреждение эндотелия

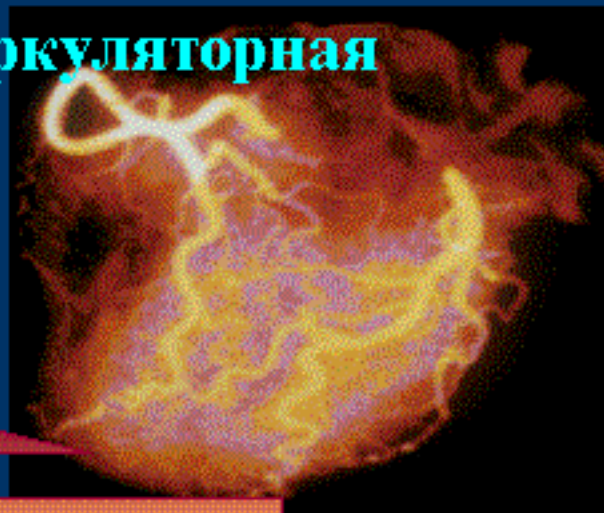
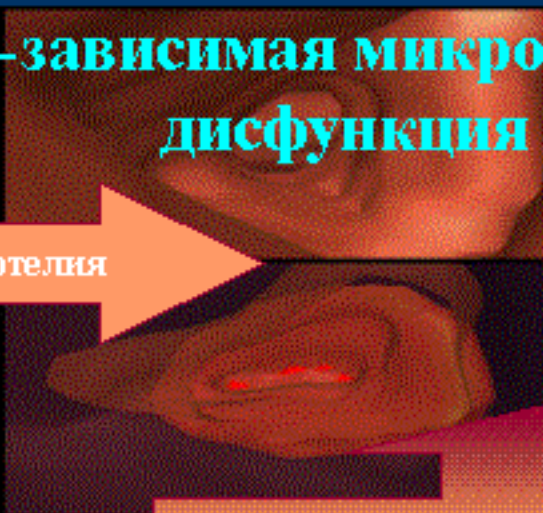
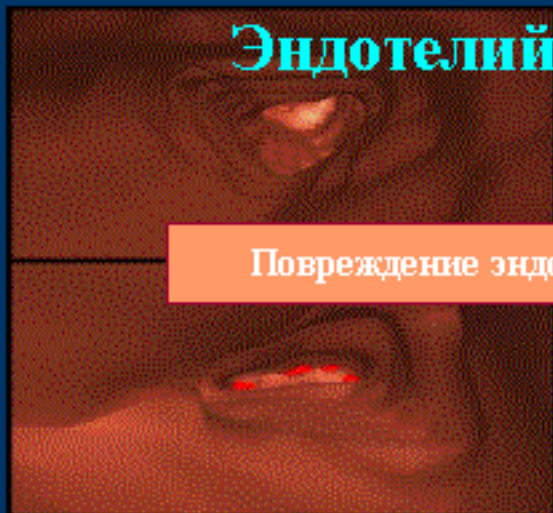
Повышение капиллярного давления,
компенсаторное противофазное снижение
коэффициента капиллярной фильтрации

Повышение коэффициента капиллярной фильтрации,
дестабилизация фильтрационно-абсорбционных процессов,
развитие интерстициального отека

Увеличение фильтрации жидкости в миокард,
нарастание отека тканей сердца

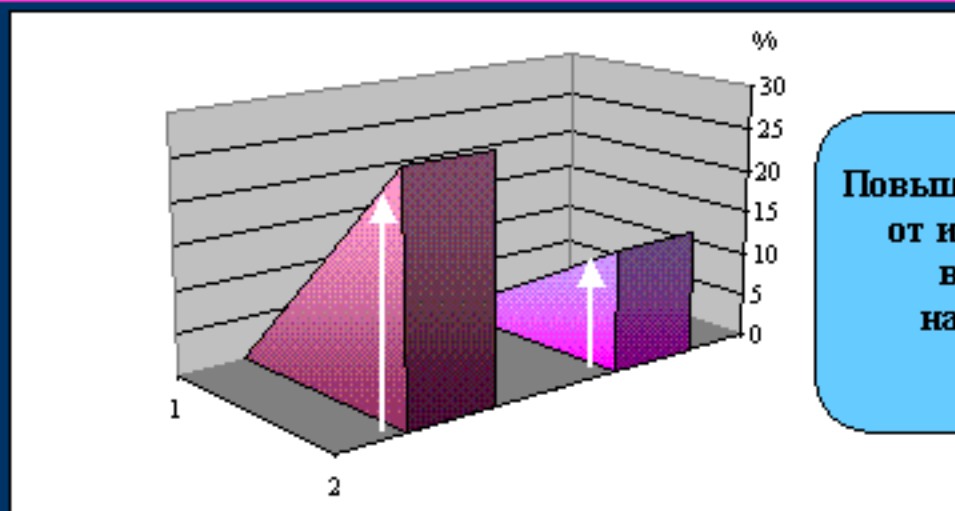
Микроциркуляторное русло миокарда является наиболее уязвимым из-за сократительной деятельности сердца (Ткаченко Б.И. с соавт., 1998).

Капиллярное давление в сердце повышается при повреждении эндотелия более сильно, а защитное снижение капиллярной фильтрации было меньше в 2 раза, чем в скелетных мышцах и других органах (Ткаченко Б.И. с соавт., 1998).



Эндотелий-зависимая микроциркуляторная дисфункция

Коэффициент капиллярной фильтрации

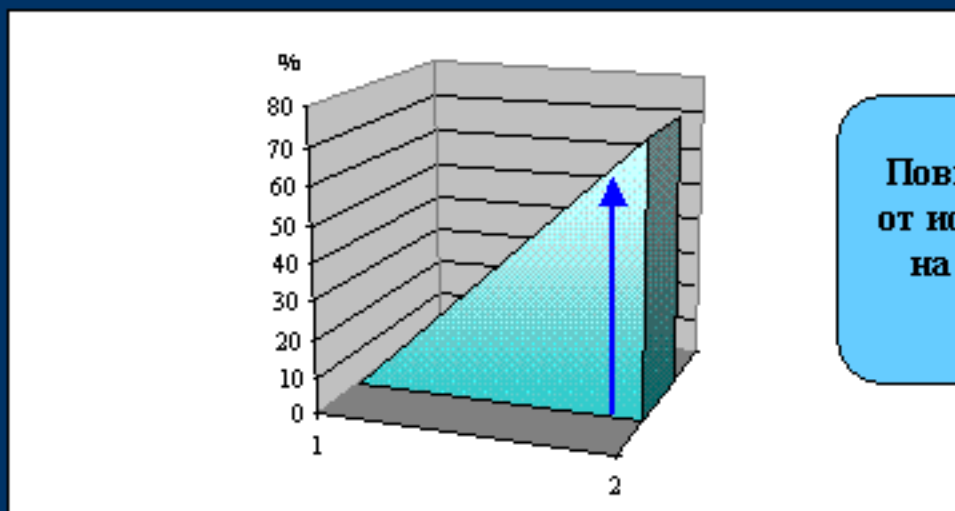


Однонаправленные изменения с динамикой показателей микроциркуляции при эндотелиальной дисфункции, были выявлены М.В. Барановым с соавт. (2001) в условиях моделирования космических полетов в эксперименте “SFINCSS-99”.



Эндотелий-зависимая микроциркуляторная дисфункция

Скорость капиллярного кровотока



Повышение на 73%
от исходных величин
на фоне 5 месяца
воздействия

Повышение скорости капиллярного кровотока, свидетельствующее о воздействии “shear flow stress” на эндотелий сосудов, было выявлено Гурфинкелем Ю.И. с соавт. (2001) в условиях моделирования космических полетов в эксперименте “SFINCSS-99”.



Физическая и эмоциональная нагрузка,
повышение потребности миокарда в кислороде,
увеличение ЧСС, укорочение диастолы



Грави-
депривационный
РЕМОДЕЛИНГ
левого
желудочка

Эндотелиальная
дисфункция
(грави-
чувствительные
клетки)

Нарушение
перфузии

Реперфузия,
No- (Low-)
Reflow phenomem

Усугубление регионарных
микроциркуляторных
нарушений в миокарде



**Многофункциональный ультразвуковой эхотомоскоп
с электронным дуплексным сканированием**

СОНОМЕД-400

на базе IBM PC /Windows NT 4.0/

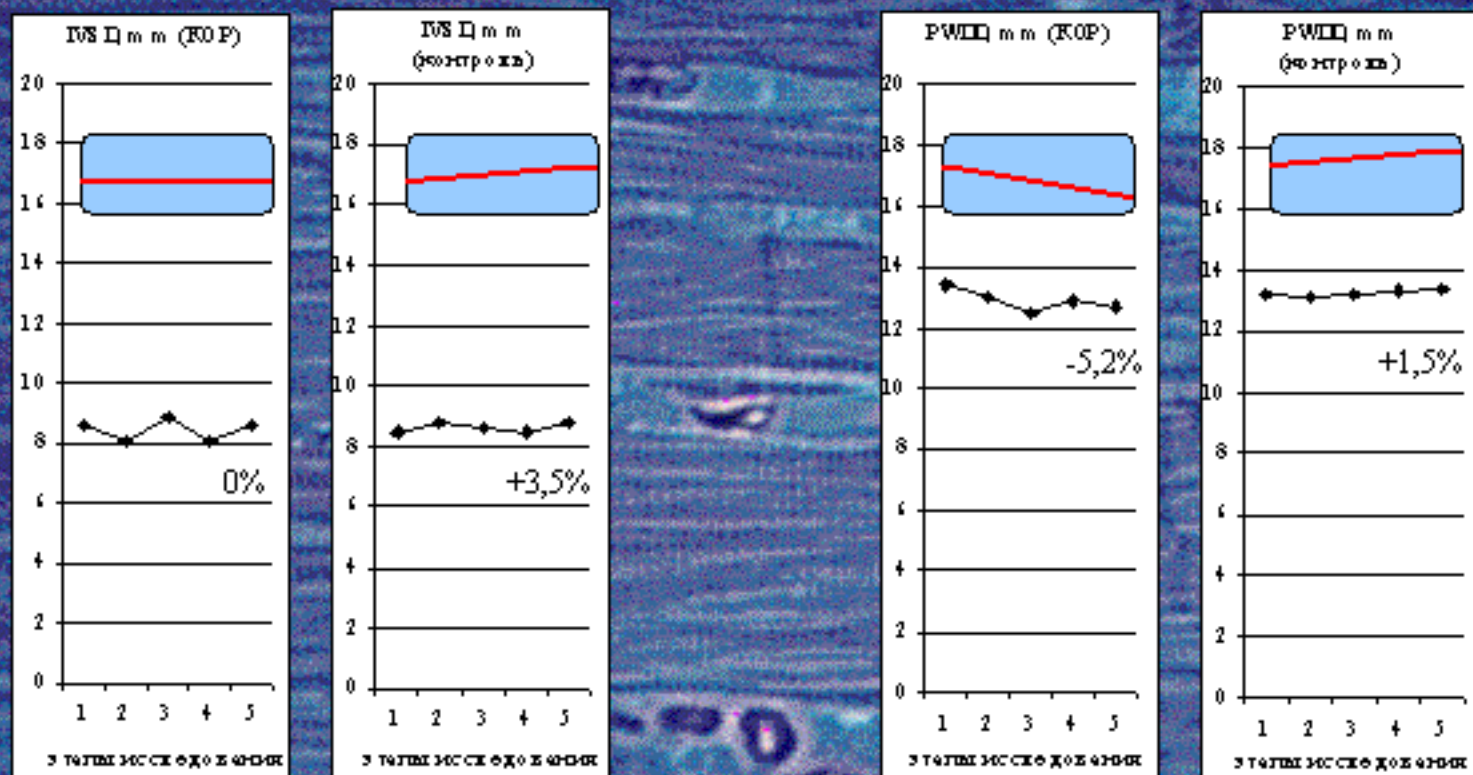
ЗАО "СПЕКТРОМЕД"



ЗАО "СПЕКТРОМЕД"



Грави-депривационный ремоделинг камеры левого желудочка

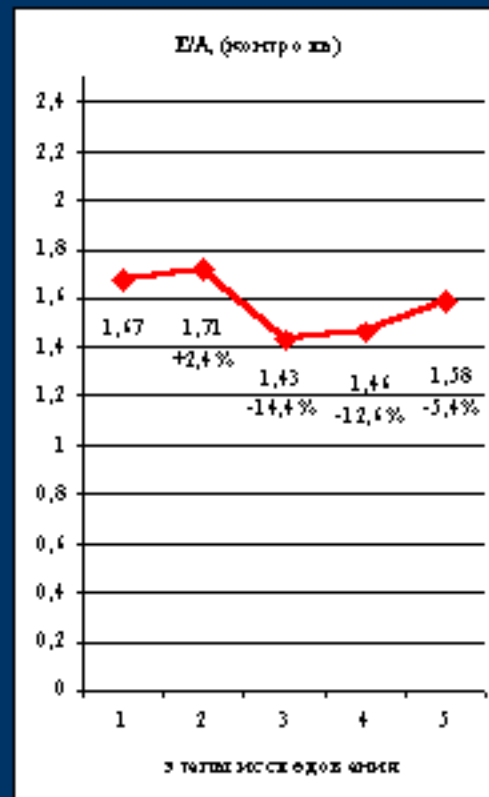
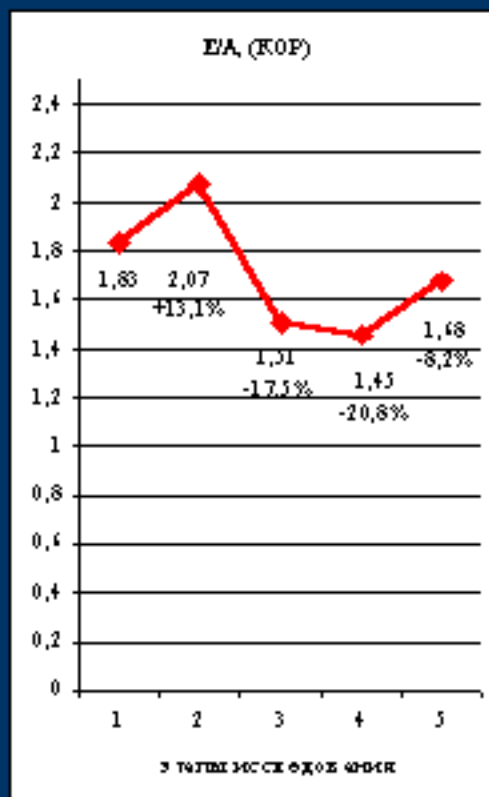
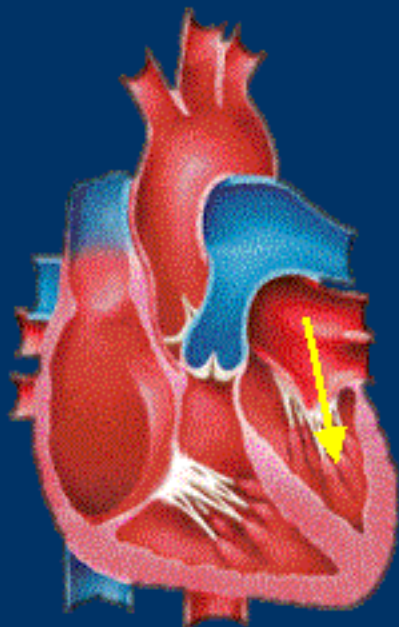


Динамика толщины стенок левого желудочка в период иммерсионного воздействия и степень изменения в % от фоновых величин у испытуемых в группе КОР и группе контроля (некорректируемой иммерсии).

Этапы исследования: 1 – исходно, 2 – 1-е сутки иммерсии, 3 – 3-е сутки иммерсии, 4 – 6-е сутки иммерсии, 5 – 1-е сутки после иммерсионного воздействия.



Грави-депривационный ремоделинг камеры левого желудочка

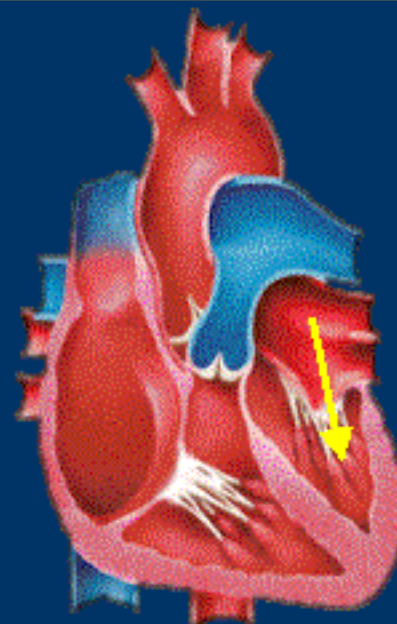
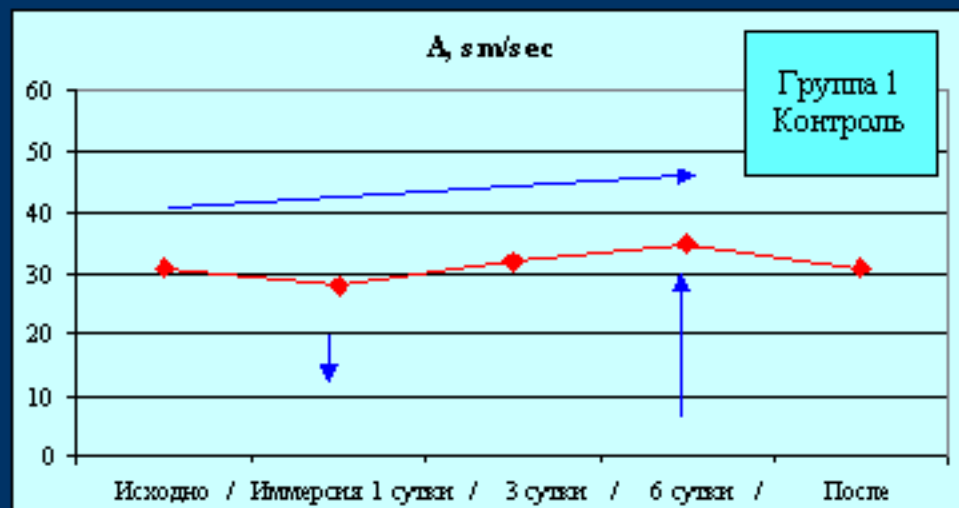


Динамика соотношения Е/А в период иммерсионного воздействия у испытуемых в группе КОР и группе контроля (некорректируемой иммерсии).

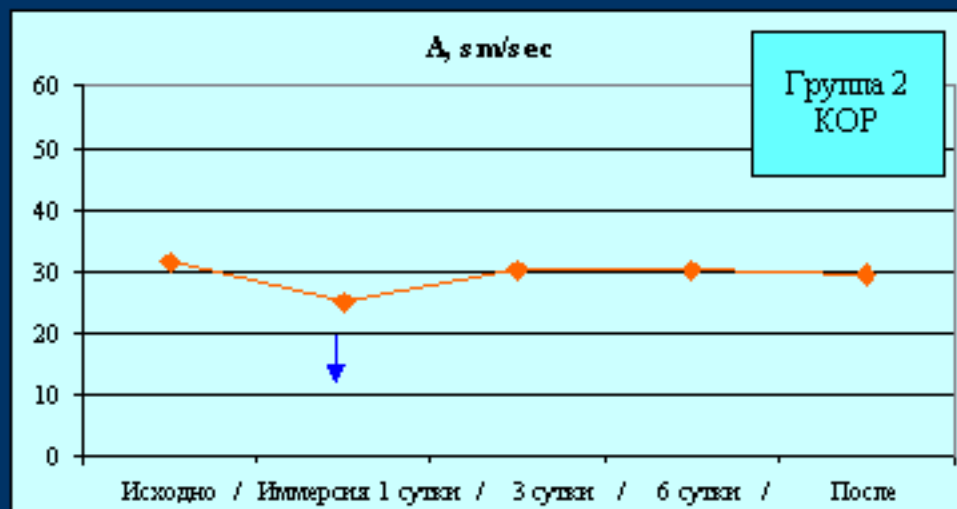
Этапы исследования: 1 – исходно, 2 – 1-е сутки иммерсии, 3 – 3-е сутки иммерсии, 4 – 6-е сутки иммерсии, 5 – 1-е сутки после иммерсионного воздействия.



Грави-депривационный ремоделинг камеры левого желудочка



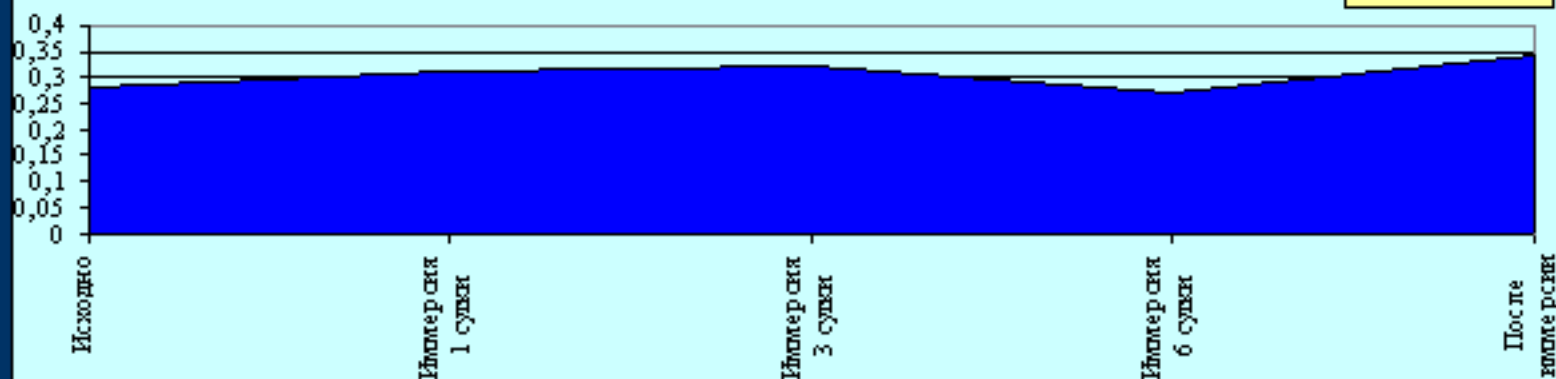
Динамика пика A (систола ЛП)
трансмитрального кровотока
в группах.



Группа 1

Соотношение стенки / объем левого желудочка
Wall/ Volume ratio of Left Ventricular

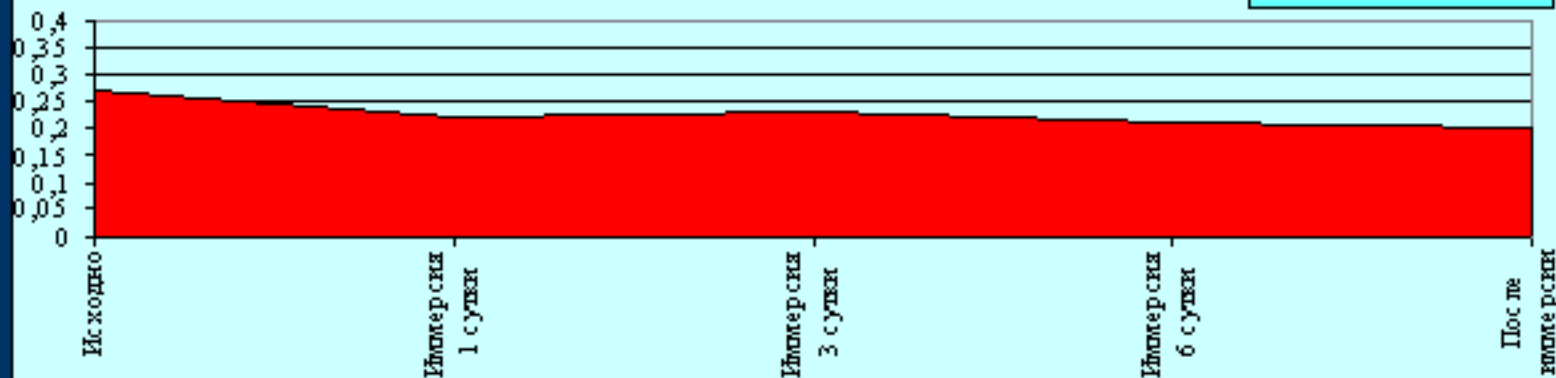
Риск-фактор



Группа 2

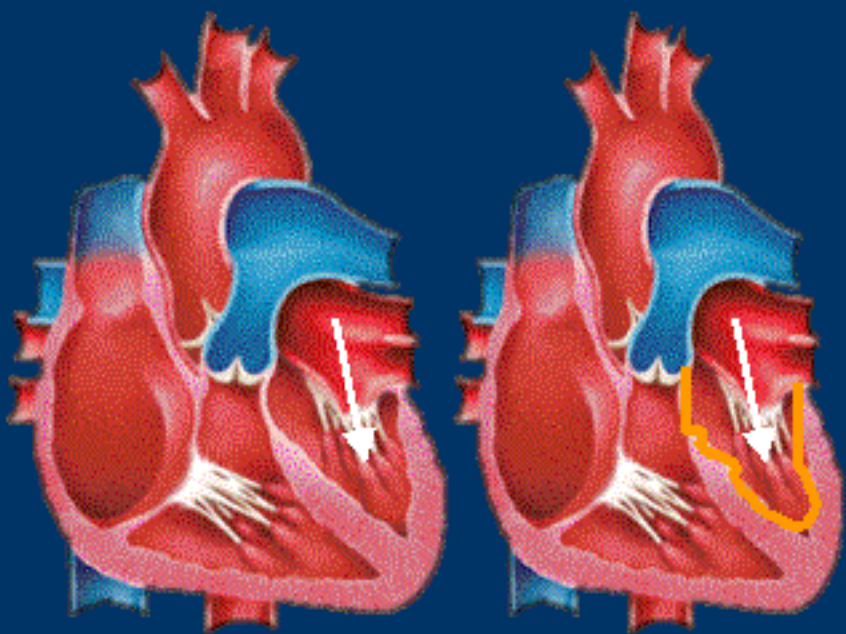
Соотношение стенки / объем левого желудочка
Wall/ Volume ratio of Left Ventricular

Пропримоцептивная стимуляция



Грави-депривационный ремоделинг камеры левого желудочка





Каскад патогенетических процессов, влияющих на функцию левого желудочка:

Перераспределение жидких сред

Гиперциркуляция (повышение МОК)

Вовлечение эндотелия и развитие его дисфункции

Нейро-гуморальный пул

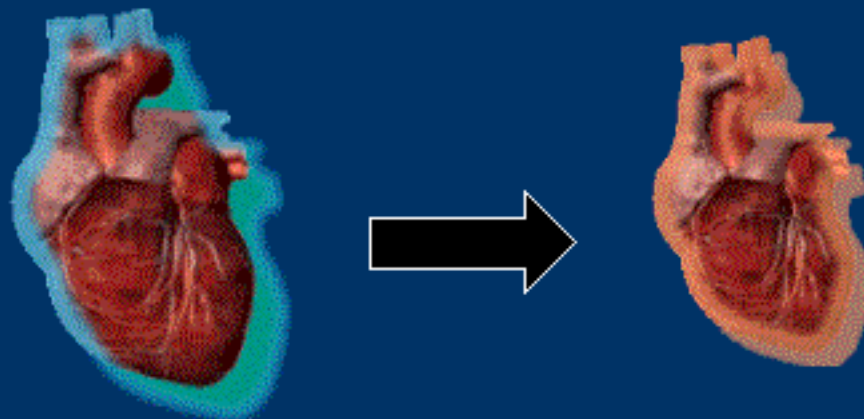
Микроциркуляторная недостаточность в миокарде с венозным застоем

Ремоделинг камер сердца (“гравидепривационный ремоделинг” – уменьшение размера левого желудочка с застойным утолщением его стенок и повышением жесткости миокарда)

Нарушение диастолической функции ЛЖ

Нарушение систолической функции левого желудочка





Изменения жесткости камер сердца зависит от:

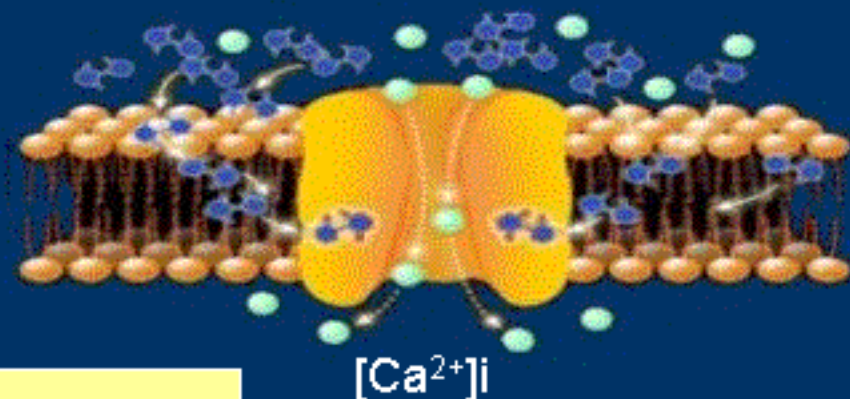
Механических свойств кардиомиоцитов
(гетерометрических изменений длины волокон
миокарда)

Объема соединительно-тканной стромы

Состояния микроциркуляторного русла

Геометрии самой камеры
(отношения объема стенок к объему камеры)



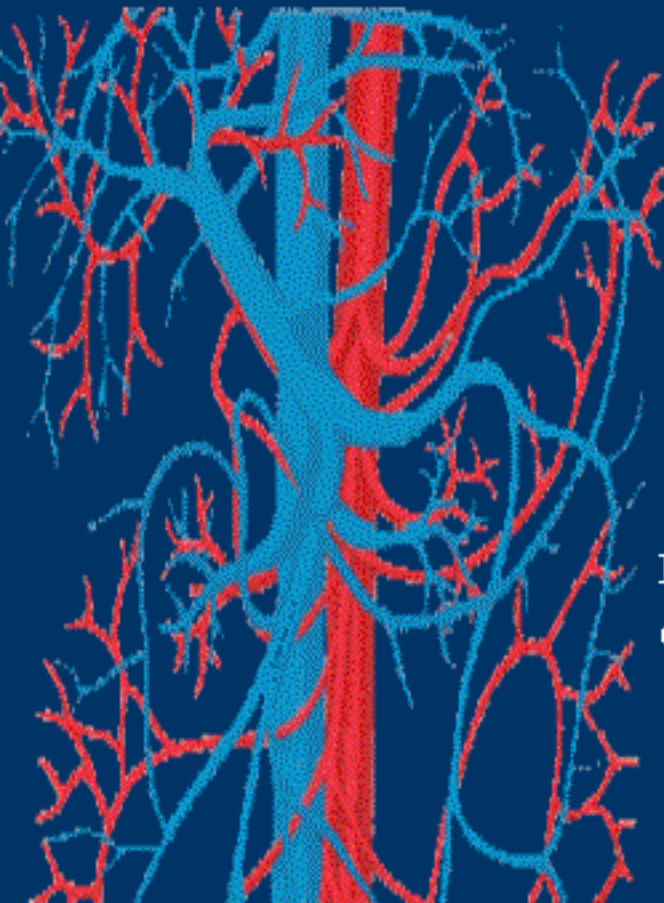


Гетерометрические изменения длины волокон миокарда

Ответственным за нарушение расслабления миокарда (повышение жесткости камеры сердца) считают повышение проницаемости мембран клеток миокарда для ионов $[Ca^{2+}]_i$ “кальциевая перегрузка”

Нарушение проницаемости мембран кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов для ионов $[Ca^{2+}]_i$ опосредовано влиянием симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы





У космонавтов орбитальной станции “МИР” длительное пребывание в условиях космического полета в целом сопровождалось увеличением МОК, систолического АД и систолического АД в легочной артерии (В.Ф. Турчанинова, И.В. Алферова, З.А. Голубчикова и др., 2001).

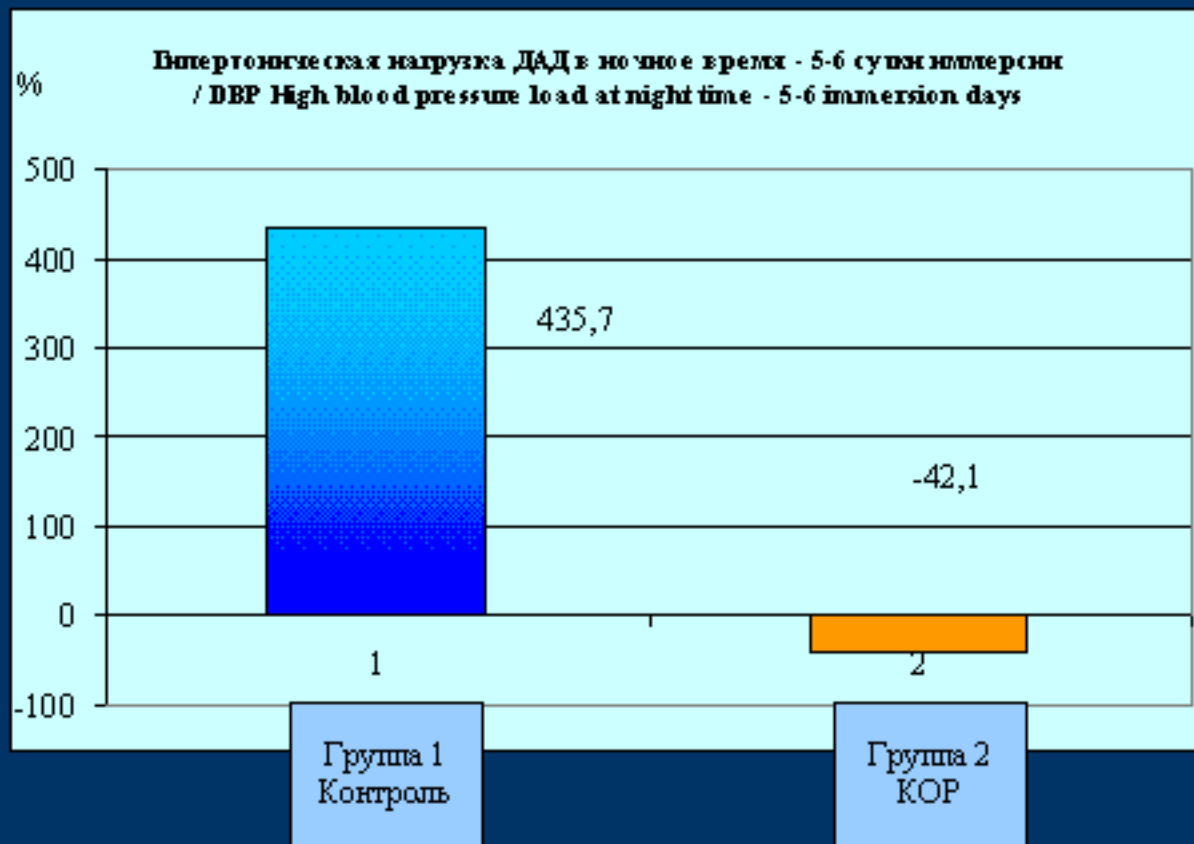
Ведущий внутриклеточный фактор ремоделирования:
физико-химическое состояние цитоплазматической мембраны.

Нарушение диффузии мышечных макромолекул в кровь и избыток $[Ca^{2+}]_i$ в мышечных клетках обнаружены при воздействии субгравитации



$[Ca^{2+}]_i$



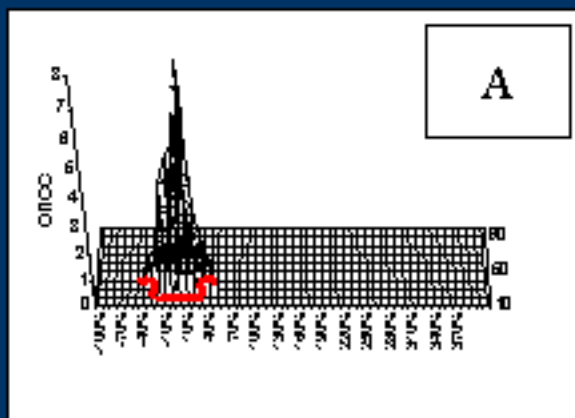


Динамика гипертонической нагрузки диастолическим артериальным давлением в ночное время по данным СМАД в группах:

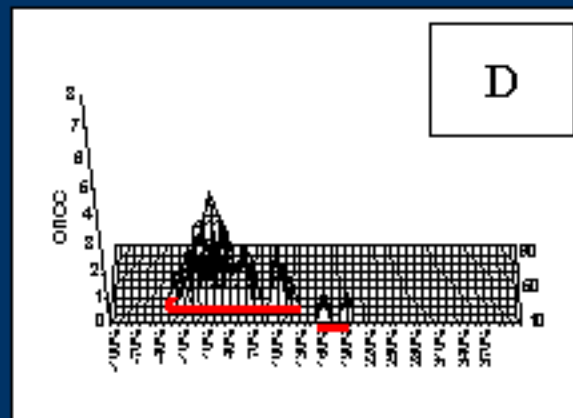
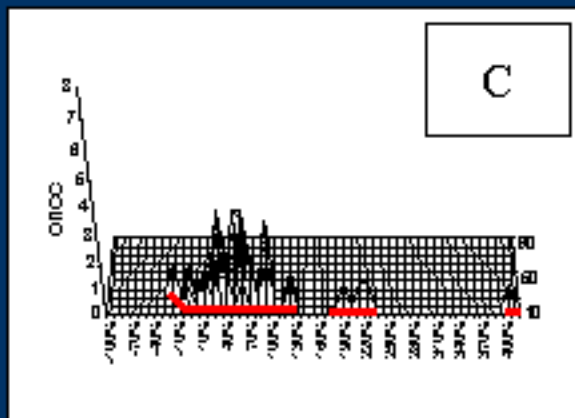
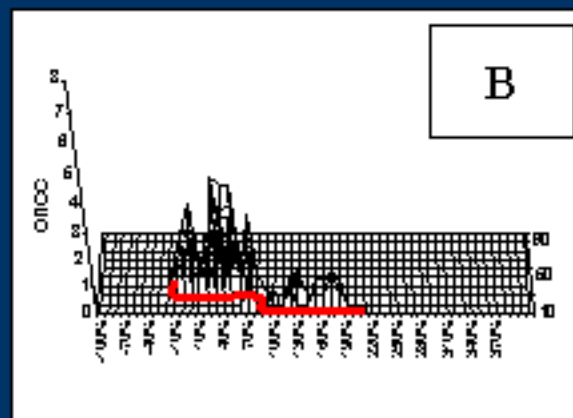
- 1 (иммерсия без проведения профилактических мероприятий) и
- 2 (компенсатор опорной разгрузки).



Норма



Кальциевая перегрузка ГМК сосудов



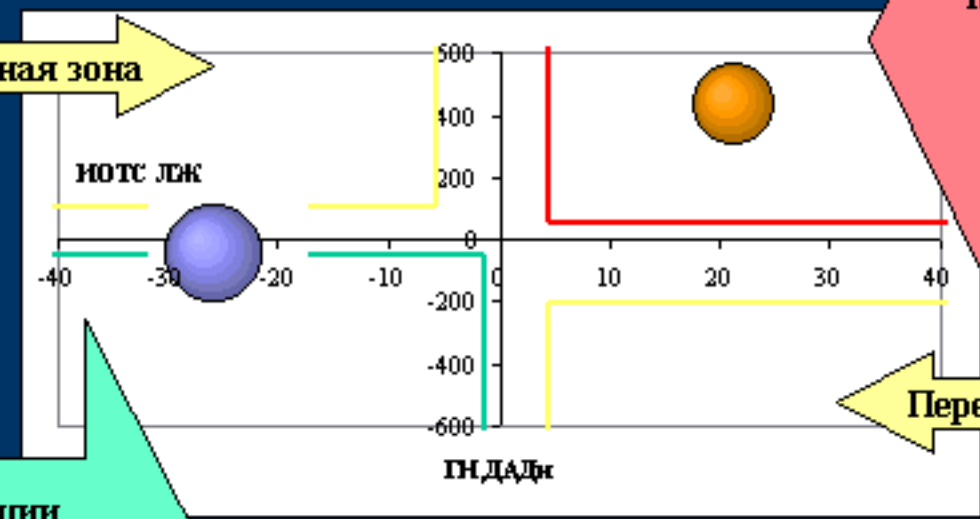
Блокада кальциевых каналов (1 мес)

Блокада кальциевых каналов (2 мес)

Суточная организация системного артериального давления в зависимости от эластичности крупных артерий (пульсовое давление) и микроциркуляции (общее периферическое сопротивление сосудов).



Переходная зона



Зона декомпенсации патофизиологических изменений микроциркуляции при иммерсии

Переходная зона

Зона компенсации патофизиологических изменений микроциркуляции при иммерсии

Диаграмма отражает распределение показателей кардиоваскулярной системы по зонам в зависимости от состояния микроциркуляции в условиях непродолжительной субгравитации.



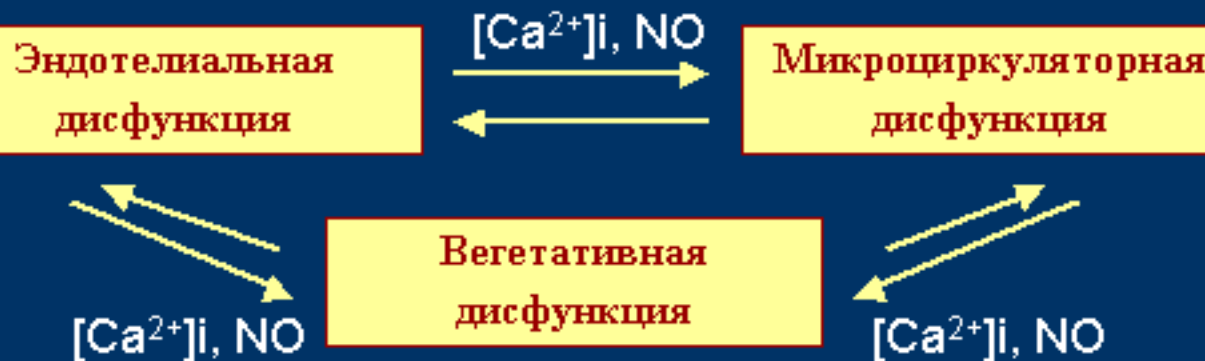
Ключевое звено сердечно-сосудистого континуума: ремоделирование сердца и сосудов



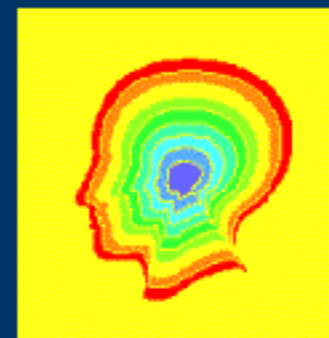
Ремоделирование камер сердца –
диастолическая дисфункция сердца

Редукция суточного профиля АД –
hyperbarik stress / ремоделирование сосудов
макроциркуляции

Эндотелиальная дисфункция –
shear flow stress / ремоделирование сосудов
микроциркуляции

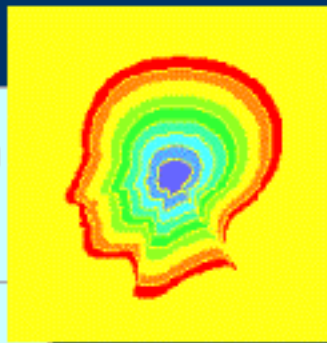


Детренированность рецепторных зон опорно-мышечного аппарата в условиях субгравитации способствует нарушению циркадианной организации медиаторного звена ВНС и изменению нейрогуморальных влияний на сердце.



Динамика циркадианного индекса в группах: 1 (иммерсия без проведения профилактических мероприятий) и 2 (компенсатор опорной разгрузки).



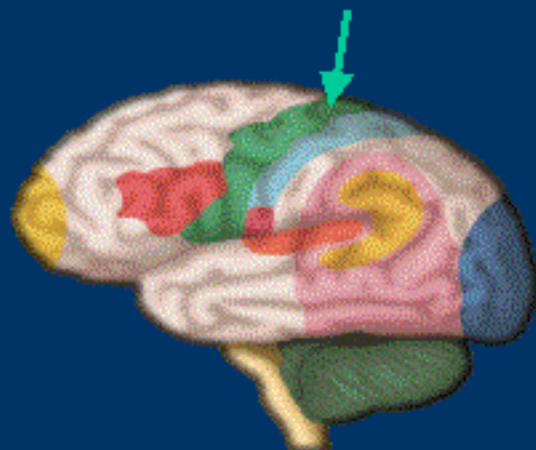


M±m	Исходно Before	Иммерсия Immersion	После иммерсии After
Группа 1 Контроль			
SDANN, ms	216,5	80,5 (-62,8%)	181,5 (-16,2%)
pNN50%	40,5	↑ 55,6 (+37,3%)	41,1 (+1,4%)
Группа 2 / КОР			Риск-фактор
SDANN, ms	119,8	81,3 (-32,2%)	155,8 (+30,1%)
pNN50%	35,5	35,3 (-1%)	30,9 (-13%)

Динамика показателей ВСР в группах:

- 1 (иммерсия без проведения профилактических мероприятий) и
- 2 (компенсатор опорной разгрузки).





Проприорецепторы:

- ориентация в положении конечностей,
- восприятие собственных движений,
- оценка сопротивления совершаемым движениям



Застойные нарушения в микроциркуляторном русле миокарда по всей видимости зависят от афферентно-эфферентных связей “ЦНС – мышечные волокна”, страдающих в условиях безопорности.

Именно на это указывают полученные принципиальные различия в характере геометрического ремоделинга камеры левого желудочка: повышение диастолического объема левого желудочка с растяжением его стенок в группе КОР и снижение размеров левого желудочка при лабильном повышении толщины стенок в группе некорректируемого иммерсионного воздействия, обусловленного так называемой “ложной гипертрофией” – наличием интерстициального отека миокарда.



Функциональная система антигравитации



Цереброспинальные пути:
кортикоспинальный,
руброспинальный,
вестибулоспинальный,
ретикулоспинальный

Кортикальный уровень

Сенсомоторная кора



Спиноцеребральные пути:
проприоцептивный,
спиноталамический,
спинномозжечковые



Спинальный уровень

Афферентные пути

Мышечные
веретена

Сухожильные
органы
Гольджи

Тельца
Пачини

Проприорецепторы

Нарушение
микроциркуляции



*“... как постоянное лежание в постели для здоровых может
быть вредным,
так и пребывание их в среде без тяжести.
... отсутствие тяжести настолько же вредно или полезно,
как и лежащее положение.”*

К.Э. Циолковский



*“Понимаемые в глубоком смысле
физиология и медицина не отделимы.*

*Если врач в действительности, и тем более в идеале,
есть механик человеческого организма, то всякое новое
физиологическое приобретение рано или поздно непременно
образом увеличивает власть врача над его чрезвычайным
механизмом – власть сохранять и чинить этот механизм.”*

И. П. Павлов

