

УДК 615.828:[616.8-092+616.1]

<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-4-93-103>

© А. В. Перешеин, С. В. Кузнецова,

Д. А. Петрова, Т. Е. Потёмина, 2023

Патофизиологические аспекты микрогравитации и гравитационной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях

А. В. Перешеин, С. В. Кузнецова, Д. А. Петрова, Т. Е. Потёмина*

Приволжский исследовательский медицинский университет

603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1



Проблематика последствий современного малоподвижного образа жизни, постельного режима и изменений, наблюдаемых в пожилом возрасте, демонстрирует сходные механизмы развития с явлениями детренированности в космосе из-за гравитационной депривации, которые трактуются как нарушения механотрансдукции и многими авторами рассматриваются в свете патофизиологии неподвижности. Теория тенсегрити может быть основой понимания значения внешних и внутренних механических сил, влияющих на биологический контроль на молекулярном и клеточном уровнях в условиях, связанных с резким и устойчивым исчезновением сигнала гравитационного вектора. Микрогравитация вызывает серьезную потерю плотности костей и силы скелетных мышц, ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы, ослабление иммунной системы и другие нарушения. Воздействие на организм человека с лечебной и профилактической целью различными по величине параметрами искусственной силы тяжести является современной и высокоэффективной технологией восстановительной медицины. Целью лекции является обобщение наиболее важных выводов об эффектах и патогенетических механизмах гравитационной терапии различных заболеваний, в основном сосудистых патологий, по данным научной литературы.

Ключевые слова: микрогравитация, гравитационная терапия, тенсегрити, реабилитация, механические сигналы, механосенситивность, механотрансдукция

Источник финансирования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила: 12.12.2022

Статья принята в печать: 29.09.2023

Статья опубликована: 31.12.2023

* Для корреспонденции:

Татьяна Евгеньевна Потёмина

Адрес: 603005 Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
Приволжский исследовательский
медицинский университет
E-mail: tat_potemina@mail.ru

* For correspondence:

Tatyana E. Potemina

Address: Privolzhsky Research Medical University,
bld. 10/1 sq. Minin and Pozharsky,
Nizhny Novgorod, Russia 603005
E-mail: tat_potemina@mail.ru

Для цитирования: Перешеин А. В., Кузнецова С. В., Петрова Д. А., Потёмина Т. Е. Патофизиологические аспекты микрогравитации и гравитационной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях. Российский остеопатический журнал. 2023; 4: 93–103. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-4-93-103>

For citation: Pereshein A. V., Kuznetsova S. V., Petrova D. A., Potemina T. E. Pathophysiological aspects of microgravity and gravity therapy in cardiovascular diseases. Russian Osteopathic Journal. 2023; 4: 93–103. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-4-93-103>

UDC 615.828:[616.8-092+616.1]
<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2023-4-93-103>

© Andrey V. Pereshein, Svetlana V. Kuznetsova,
Dar'ya A. Petrova, Tatyana E. Potemina, 2023

Pathophysiological aspects of microgravity and gravity therapy in cardiovascular diseases

Andrey V. Pereshein, Svetlana V. Kuznetsova, Dar'ya A. Petrova, Tatyana E. Potemina*

Privolzhsky Research Medical University
bld. 10/1 sq. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, Russia 603005

Deconditioning in space from gravity deprivation, the problems of the consequences of modern sedentary lifestyle, bed rest and changes observed in sedentary aging demonstrate similar mechanisms of development, which are interpreted as disorders of mechanotransduction. Tensegrity theory provides the framework for understanding how external and internal mechanical forces influence biological control at the molecular and cellular levels in conditions associated with a sharp and steady disappearance of the gravitational vector signal. Microgravity causes pathologies such as severe loss of bone density and skeletal muscle strength, loss of functional capacity of the cardiovascular system, immune system and other disorders. The effect on the human body for therapeutic and preventive purposes with various parameters of artificial gravity is a modern and highly effective technology of restorative medicine. The aim of this lecture is to summarize the most important findings about the effects of gravitational therapy in different, mainly vascular based pathologies according to literary sources.

Key words: *microgravity, gravity therapy, tensegrity, rehabilitation treatment, mechanical signals, mechanosensitivity, mechanotransduction*

Funding. The study was not funded by any source.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was received 12.12.2022

The article was accepted for publication 29.09.2023

The article was published 31.12.2023

Введение

Космическая эра, начавшаяся в конце 50-х гг. прошлого столетия, впервые сделала возможными исследования роли гравитации в физиологии человека, позволяя людям жить в среде, где гравитация (G) снижена до уровня, который, по-видимому, ниже ее физиологического порога и составляет 10^{-5} G. Изучение изменений, происходящих в условиях микрогравитации космоса, в результате привели к пониманию роли гравитации в условиях земной физиологии.

Как справедливо утверждают М. Panigada и L. Berra [1] в своем исследовании, посвященном профилактике развития пневмонии у интубированных пациентов: «Гравитация — это не просто хорошая идея. Это — закон».

Изменения организма при действии гравитации в настоящее время ложатся в основу развития гравитационной медицины. Гравитационная терапия относится к числу современных и высокоэффективных технологий восстановительной медицины, это метод воздействия на организм человека с лечебной и профилактической целью различными по величине параметрами искусственной силы тяжести, отличающимися от естественной земной силы тяжести.

Для исследования патогенетических точек воздействия гравитационной терапии созданы наземные приборы, позволяющие имитировать невесомость. К таковым относят левитацию в магнитном поле, двухмерные и трёхмерные клиностаты, сосуды с вращающимися стенками и машины случайного позиционирования (random positioning machine, RPM), которые широко используют

для исследования влияния гравитации на клеточные культуры кардиомиоцитов, обеспечивая постоянное и случайное изменение вектора гравитации, что при длительном воздействии приводит к снижению воздействия вектора гравитации до нуля [2].

Для человека микрогравитацию моделируют с помощью перманентного постельного режима под углом к горизонту -6° (антиортостатическая гипокинезия) в условиях стационара [2, 3]. Физиологические изменения в космосе и антиортостатическая гипокинезия удивительно схожи [4]. Метод вызывает смещение жидкостей по направлению к голове вместо привычного вектора веса G_z , обращенного к стопам, исключает изменение позы, приводит к разгрузке тела и, возможно, также к малоподвижности [5–7]. Влияние вектора силы тяжести проявляется только в поперечном направлении относительно грудной клетки по оси G_x . Моделируя многие изменения, наблюдаемые в космическом полете, антиортостатическая гипокинезия предоставляет собой средство отображения временного хода этих изменений и изучения механизмов в более контролируемых условиях [4, 7, 8].

Микрогравитация вызывает серьезную потерю плотности костей и силы скелетных мышц, ухудшение состояния сердечно-сосудистой системы, ослабление иммунной системы [8–10], изменение морфологического строения мозга, снижение когнитивных функций и другие нарушения [11–13].

Теория тенсегрити

С самого рождения механические воздействия, создаваемые в первую очередь гравитацией, имеют решающее значение для нормального развития и эволюции внеклеточного матрикса, поддерживающего в соединительной ткани. Увеличивается как масса тела, так и его вес — функция гравитации, в которой мы живем. Костно-мышечная ткань и внеклеточные структуры адаптируются для обеспечения возросших механических требований [8].

Важнейшие механочувствительные молекулы и клеточные компоненты, такие как интегрины, ионные каналы, активируемые растяжением, и цитоскелетные филаменты вносят вклад в процесс, посредством которого клетки преобразуют механические сигналы в биохимический ответ [14]. При этом представление о том, как они функционируют в структурном контексте живых клеток, тканей и органов, вызывая организованные изменения в поведении клеток в ответ на стресс, еще недостаточно сформировано.

Система представлений, описывающих самонапряженные конструкции, определяется как тенсегрити (tensegrity, tensional integrity, то есть напряженная целостность). Теория и исследование тенсегрити, предпринятое D. E. Ingber, обеспечивает основу понимания того, как внешние и внутренние механические силы влияют на биологический контроль на молекулярном и клеточном уровнях. Предполагается, что в организме используются структурные иерархии (системы внутри систем), состоящие из взаимосвязанных сетей внеклеточного матрикса и цитоскелетных сетей, которые простираются от макромасштабных до наноразмерных, что позволяет клеткам и тканям воспринимать внешние механические стимулы и немедленно реагировать на них, направляя и фокусируя силы на конкретных молекулах-механотрансдукторах [15].

Таким образом, на разных уровнях нашего тела прослеживается принцип тенсегрити, направляющий передачу механической силы от макроуровня к микроуровню. Это облегчает преобразование механических сигналов в изменение потока ионов, кинетику молекулярного связывания, передачу сигналов, транскрипцию генов, перепрограммирование клеток и формирование паттернов развития. Ключевой особенностью этих сетей является то, что они находятся в состоянии изометрического напряжения (то есть испытывают предварительное растягивающее напряжение), что гарантирует одновременность действия и согласованность ответа различных механизмов механохимической трансдукции на молекулярном уровне. Такие особенности организации живой материи, видимо, базируются на тех же принципах, которые управляют архитектурой тенсегрити, и основанные на них математические модели начинают

предоставлять новые и полезные описания живых (структур) материалов, включая организм человека [15].

Исследование D. E. Ingber показывает, что «молекулы, клетки, ткани, органы и все части нашего тела используют архитектуру тенсегрити для механической стабилизации своей формы и плавной интеграции структуры и функций во всех масштабах». Таким образом, подтверждается факт, что на механистическом уровне прерывистые механические силы, приложенные извне, такие как вибрация [16, 17], движение или физические упражнения [18, 19], вращение на центрифуге [20], толчок, тяга или прерывистое натяжение [21], могут влиять на рост клеток и тканей, их биохимические и физиологические реакции [8].

Микрогравитация

Как и в космосе, механическая нагрузка, механические силы и их связь с клеточными событиями, связанными с подавлением механохимической трансдукции, влияют на развитие, созревание и старение внеклеточного матрикса. Число потенциальных факторов, эффекторов и путей, на которые влияет внешняя механическая нагрузка, очень велико. Эти изменения являются результатом снижения уровня факторов роста и гормонов, а также снижения активации системы фосфорных реле, контролирующей деление клеток, экспрессию генов и синтез белка [22].

Патологические изменения у здоровых людей во время их адаптации к микрогравитации космоса характеризуются появлением признаков преждевременного старения. Механоскелетные и вестибулярно-нервно-мышечные стимулы, которые находятся ниже порогового значения в космосе, индуцируют и ускоряют атрофию мышц и костей в условиях космического полета и создают проблемы с равновесием и координацией по возвращении на Землю. Аналогичным образом, потеря функциональных возможностей сердечно-сосудистой системы происходит в 10 раз быстрее, чем при старении [8].

Детренированность в космосе из-за гравитационной депривации привлекла внимание к медицинской проблематике последствий малоподвижного образа жизни в пожилом возрасте. Как адаптация к пространству, так и старение не просто идут параллельно, а сходятся в точке нарушения механотрансдукции, при этом происходит подавление механохимической трансдукции [8].

Таким образом, недостаток механической нагрузки как при микрогравитации, так и при гипокинезии, гиподинамией, иммобилизации, детренированности имеют аналогичные механизмы и сходны с ускоренными механизмами старения.

Гравитационная физиология приводит к полезным выводам относительно целесообразности и перспективности исследований воздействия гравитационных сил и ее возможных практических приложений в медицине.

Механизмы гравитационной чувствительности клеток сердечно-сосудистой системы

Фибробласты плода, подвергшиеся воздействию микрогравитации, индуцированной RPM, показывают значительно сниженную активность каспазы-3, играющей центральную роль в фазе исполнения клеточного апоптоза; эндотелиальные клетки имеют эксцентричные ядра, признаки дезорганизации цитоскелета, большую проницаемость клеточных мембран [23, 24]. Исследования демонстрируют инициированное микрогравитацией ремоделирование гладкомышечных клеток [25].

Кардиомиоциты также изменяются в условиях микрогравитации. При ее воздействии на линию кардиомиоцитов HL-1 в клиностате наблюдали атрофию кардиомиоцитов и изменение спонтанной передачи сигналов, опосредованной кальцием. Уже после 48 ч микрогравитации отмечено значительное уменьшение размеров миокардиальных клеток по сравнению с контрольной группой, а также повышенное фосфорилирование Ca^{2+} /кальмодулинзависимой протеинкиназы II (Thr287) и гистондеацетилазы 4 [26].

Как известно, кальций является важнейшим регулятором сердечной деятельности, ионы кальция необходимы для сокращения кардиомиоцитов. При мышечном сокращении концентрация внутриклеточного кальция вначале возрастает, затем снижается до фоновых значений. При нарушении механизма утилизации избыточный кальций начинает накапливаться в клетке, что приводит к апоптозу [27].

Избыточный кальций не только вызывает ремоделирование миокарда, но и способен быть причиной нарушения ритма сердца. Доказано, что избыток кальция в кардиомиоцитах вызван повышенным фосфорилированием рианодиновых рецепторов типа 2 (RyR2). В условиях микрогравитации эти каналы вызывают утечку ионов кальция из саркоплазматического ретикулула в цитоплазму [28].

Не только кальций является причиной ремоделирования и повреждения сердечной мышцы. Исследование, проведенное на клеточной линии H9C2, полученной из миокарда эмбрионов крыс, показало, что под воздействием микрогравитации наблюдается значительное накопление активных форм кислорода в цитозоле клеток [2].

Принципы гравитационной терапии

Гравитационная терапия имеет три направления развития. Первым является медико-техническое, целями которого стали разработки современных моделей лечебного оборудования и биомеханическое обоснование его применения в медицинской практике. Примером развития данного направления, в частности, является созданная центрифуга короткого радиуса, действующим физическим фактором которой является повышенная гравитация с направленностью действия перегрузок (от головы к ногам — положительные, от ног к голове — отрицательные) [29].

Наиболее распространенными методиками гравитационной терапии (ГТ) являются: механостимуляция стоп, принцип действия которой сводится к стимуляции кожных рецепторов стоп в режиме естественных локомоций; применение тренировочно-нагрузочных костюмов, восстанавливающих функциональные связи за счет дозированного афферентного проприорецептивного потока от связок, суставов и мышц, находящихся под нагрузкой; миостимуляция за счет подачи электрического тока к двигательным точкам определенных мышц; метод «сухой» иммерсии, моделирующий состояние невесомости с использованием водной среды, но при этом исключается непосредственный контакт человека с водой; инверсионный стол, представляющий собой роботизированную кровать, осуществляющую возвратно-поступательные движения в двух плоскостях [30].

Следующим направлением развития ГТ является клинко-экспериментальное, целью которого является изучение механизма лечебного действия данного метода. Методы ГТ могут подразумевать использование как гипергравитации, так и гипогравитации. Под влиянием гипергравитации такие ткани, как кровь, лимфа перемещаются легче, другие растягиваются, а третьи могут деформироваться и сжиматься [29]. Специфика лечебного фактора заключается в том, что первичным эффектом является перераспределение циркулирующей крови, обладающей наибольшей возможностью к смещению. Степень перераспределения крови и обусловленные им общие сдвиги в гемодинамике определяются главным образом направлением действия ускорений. Наибольшие изменения общей гемодинамики происходят при действии продольных $\pm G_z$, а наименьшие — при поперечных $\pm G_z$ -ускорениях, что объясняется расположением магистральных кровеносных сосудов вдоль продольной оси тела. При действии перегрузок от головы к ногам ($+G_z$) происходит перемещение массы крови из сосудов, расположенных в верхней части тела, в сосуды брюшной полости и нижних конечностей [31].

Вторичный же эффект проявляется в том, что в результате такого перераспределения крови изменяется кровяное давление: в сосудах, расположенных ниже уровня сердца, оно повышается, а в расположенных выше — понижается. В этих условиях приток крови по венам к сердцу будет затруднен, уменьшается количество выбрасываемой сердцем крови. При действии инерционных

сил в направлении от таза к голове ($-G_z$) перемещение крови происходит в обратном направлении, что приводит к увеличению артериального и венозного давления в сосудах, расположенных выше уровня сердца [31]. Поскольку большинство паренхиматозных органов обладает чрезвычайно богатой трехмерной сетью сосудов, перемещение крови в пределах того или иного органа будет возникать при любом направлении инерционных сил [31].

Со стороны дыхательной системы можно отметить учащение дыхания, повышение потребления кислорода; со стороны вегетативной нервной системы наблюдается изменение функционального влияния на деятельность внутренних органов с преобладанием парасимпатического отдела.

Исследование влияния управляемого центробежного ускорения на организм человека при различных патологиях

ГТ является и этиотропной, и патогенетической, и симптоматической. Ее применение показало сосудорасширяющий эффект, оцененный с помощью цифровой фотоплетизмографии, через 5, 15, 30 и 60 мин после вращения человека на центрифуге у пациентов и здоровых добровольцев. Этот эффект устранялся при использовании ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ), таких как аспирин (500 мг/8 ч) или индометацин (25 мг/8 ч), начиная с 72 ч до центрифугирования [32, 33]. Полученные первоначальные результаты послужили основанием для изучения уровня 6-кетопростагландина F1 альфа, активного и стабильного метаболита простаглицина [34]. Было отмечено, что гипергравитация оказывает сосудорасширяющее действие, зависящее от синтеза и высвобождения простаглицина. Кроме того, ГТ имеет другие важные биологические эффекты, учитывая такие свойства простаглицина, как ингибирование агрегации тромбоцитов или адгезии лейкоцитов [35].

Данные фундаментальных исследований, связанных с космическими полетами, показывают, что использование центрифуги короткого радиуса, обеспечивающее умеренную гипергравитацию ($1-2 + G_z$), приводит к гравитационно-индуцированному повышению трансмурального давления, представляющего разницу между давлением внутри и вне сосуда. Это вызывает сужение резистивных сосудов, которые способствуют поддержанию среднего артериального давления, а также скопление крови в микрососудах, способствующее увеличению емкости сосудистого русла мягких тканей нижних конечностей [36, 37]. Хотя острый эффект вазоконстрикции в нижних конечностях возникает во время фазы ускорения (акселерации) при воздействии $+G_z$ из-за высоких трансмуральных давлений, в фазах замедления и реадaptации кровотока в микрососудах восстанавливается и даже усиливается, что было продемонстрировано с помощью метода цифровой фотоплетизмографии в разное время после воздействия на организм человека управляемым центробежным ускорением [33]. Следует отметить, что эндотелий, выстилающий мелкие и крупные кровеносные сосуды, очень чувствителен к напряжению сдвига и/или механической стимуляции при гипергравитации, а также во время фазы реадaptации при лечении. Таким образом, было высказано предположение, что эндотелиальные клетки могут играть центральную роль в наблюдаемом терапевтическом эффекте [34]. Возможно, что увеличение гемодинамических сил, создаваемых ГТ, будет индуцировать синтез и высвобождение других биологически активных веществ, таких как оксид азота [34], повышенную экспрессию факторов роста и цитокинов и модуляцию экспрессии эндотелиальных генов по аналогии с воздействием напряжения сдвига на эндотелий [38, 39].

Другим возможным механизмом может быть явление вазомоторики и лежащие в его основе процессы в мелких артериях. Сосудодвигательные реакции модулируются изменениями трансмурального давления в мелких кровеносных сосудах [40]; лимфатические сосуды также демонстрируют вазомоторику, связанную с индуцированным лимфой трансмуральным давлением и скоростью кровотока [41, 42]. На молекулярном уровне возможные модуляции на пути фосфорилирования тирозина, участвующего в клеточной передаче сигналов при миогенном сужении

артериол [43], могут иметь отношение к эффектам ГТ. Возможно, белковые тирозинкиназы играют определенную роль в ГТ, поскольку они являются известными участниками в патогенезе системного склероза [9, 44].

Приоритет применения центрифуги короткого радиуса принадлежит космической медицине, которая накопила значительный теоретический и экспериментальный материал о состоянии человека в среде искусственной гравитации [45–47].

ГТ в виде физиотерапевтических процедур, заключающихся в воздействии управляемым центробежным ускорением, создаваемым короткорADIUSНОЙ центрифугой в направлении голова–ноги, приводит к усилению или восстановлению кровообращения в конечностях, нарушенного в связи с различными заболеваниями или травмами, а также длительным пребыванием в состоянии гипокинезии и гиподинамии.

Получены успешные результаты при лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, которым была проведена гравитационная перегрузка 2–3 G, выполненная в центрифуге короткого радиуса в направлении голова–таз [48].

Исследования реакций сердечно-сосудистой системы на гравитационную нагрузку показали, что для оценки состояния и выявления закономерностей периферического кровообращения рекомендуется измерять артериальное давление по двухточечной системе сердце–лодыжка [48].

ГТ улучшала состояние пациентов с заболеванием периферических артерий, устраняя мышечную ишемическую боль и восстанавливая функциональную способность за счет увеличения коллатерального кровообращения [49].

ГТ также изучалась у пациентов с ИБС с середины 1970-х гг., показывая значительное улучшение функциональной способности и толерантности к физической нагрузке, а также уменьшение проявлений стенокардии [50]. ГТ вызывает устойчивую вазодилатацию, способствует обновлению эндотелия и формированию коллатерального кровообращения.

В 1980-х гг. Центр гравитационной терапии (Gravitational Therapy Center, GTC) в Монтевидео (Уругвай) начал исследование возможного влияния сеансов вращения на центрифуге у больных с лимфатическим отеком [51]. Гипергравитацию применяли как механический стимул, который улучшал лимфатический дренаж и включал механизм, связанный с синтезом простагландинов [52, 53]. Взаимосвязь между эндотелиальными простаноидами и модуляцией лимфатического тонуса, сопротивлением кровотоку и лимфатической функцией была отмечена и в других работах [54, 55].

При ГТ у пациентов с первичной или вторичной лимфедемой наблюдали уменьшение отека, улучшение подвижности, снижение частоты эпизодов рожистого воспаления, улучшение качества кожи и чувствительности отеочных конечностей [56, 57]. Хотя лимфостаз не может быть полностью излечен, ГТ значительно уменьшает отек и функциональную неспособность конечности, улучшая качество жизни этих пациентов.

ГТ также оказывает благоприятное терапевтическое воздействие на пациентов, страдающих комплексным региональным болевым синдромом [58, 59]. При одном из вариантов этого синдрома, ранее известном как рефлекторная симпатическая дистрофия, отмечается боль, непропорциональная провоцирующему этиологическому фактору, связанная с вегетативной дисфункцией, отеком, дистрофическими изменениями кожи, тугоподвижностью, функциональными нарушениями и, в конечном итоге, с атрофией. При этом поражаются опорно-двигательный аппарат, нервные и сосудистые структуры, возможны проявления в виде аллодинии или гипералгезии, изменения перфузии кожи, нарушения регуляции деятельности слюнных желез, а также расстройства терморегуляции и изменения сосудистого тонуса [60, 61].

ГТ оказывает благотворное влияние на течение сосудистых заболеваний, вызывая устойчивую вазодилатацию за счет высвобождения простаглицлина и обновления эндотелия [34], таким образом, может быть полезна для пациентов с системным склерозом.

Заключение

С учетом как патогенетического, так и симптоматического позитивного воздействия, гравитационная терапия имеет большой лечебный и реабилитационный потенциал, который может быть использован при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Гравитационная терапия является высокоэффективной технологией восстановительной медицины, а также может быть средством профилактики заболеваний, ассоциированных с современным образом жизни и с возрастом.

Вклад авторов:

А.В. Перешеин — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов, написание статьи

С.В. Кузнецова — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов, написание статьи

Д.А. Петрова — обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ материалов, написание статьи

Т.Е. Потемина — научное руководство исследованием, участие в анализе собранных данных, редактирование статьи

Все авторы одобрили финальную версию статьи для публикации, согласны нести ответственность за все аспекты работы и обеспечить гарантию, что все вопросы относительно точности и достоверности любого фрагмента работы надлежащим образом исследованы и решены.

Authors' contributions:

Andrey V. Pereshein — review of publications on the topic of the article, collection and analysis of materials, writing the text of the article

Svetlana V. Kuznetsova — review of publications on the topic of the article, collection and analysis of materials, writing the text of the article

Dar'ya A. Petrova — review of publications on the topic of the article, collection and analysis of materials, writing the text of the article

Tatyana E. Potemina — scientific management of the research, participation in the analysis of the collected data, editing the text of the article

All authors have approved the final version of the article for publication, and agree to be responsible for all aspects of the work and to ensure that all questions regarding the accuracy and reliability of any fragment of the work are properly investigated and resolved.

Литература/References

1. Panigada M., Berra L. Gravity. It's not just a good idea. It's the law. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77 (2): 127–128.
2. Метелкин А.А., Соколовская А.А., Сергеева Е.А., Зыбин Д.И., Попов М.А. Физиологическая адаптация клеток сердечно-сосудистой системы к условиям микрогравитации. Патогенез. 2022; 20 (2): 4–10.
[Metelkin A.A., Sokolovskaya A.A., Sergeeva E.A., Zybin D.I., Popov M.A. Physiological adaptation of cardiovascular system cells to microgravity. *Pathogenesis.* 2022; 20 (2): 4–10 (in russ.)]. <https://doi.org/10.25557/2310-0435.2022.02.4-10>
3. Meck J.V., Dreyer S.A., Warren L.E. Long-duration head-down bed rest: project overview, vital signs, and fluid balance. *Aviat. Space Environm. Med.* 2009; 80 (5 Suppl.): A1–8. <https://doi.org/10.3357/asem.br01.2009>
4. Pavy-Le Traon A., Heer M., Narici M.V., Rittweger J., Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). *Europ. J. Appl. Physiol.* 2007; 101 (2): 143–194. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0474-z>
5. *Space Physiology and Medicine* / Eds. A. E. N. Nicogossian, C. L. Huntoon, S. L. Pool. Philadelphia: Lea and Febiger; 1994: 481 p.
6. *Space Physiology and Medicine* / Eds. A. E. Nicogossian, J. F. Parker. Washington: NASA; 1982: 324 p.
7. Sandler H., Vernikos J. Inactivity: physiological effects. New York: Academic Press; 1986; 222 p.
8. Vernikos J., Schneider V. S. Space, Gravity and the Physiology of Aging: Parallel or Convergent Disciplines? A Mini-Review. *Gerontology.* 2010; 56 (2): 157–166. <https://doi.org/10.1159/000252852>
9. Isasi E., Isasi M.E., van Loon J.J.W.A. The application of artificial gravity in medicine and space. *Front. Physiol.* 2022; 13: 952723. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.952723>

10. Pierson D.L., Mehta S.K., Stowe R.P. Reactivation of latent herpes viruses in astronauts / In: Psychoneuroimmunology (Vol. 1) / Ed. R. Ader. Amsterdam: Elsevier; 2008: 851-868.
11. Martin Paez Y., Mudie L.I., Subramanian P.S. Spaceflight Associated Neuro-Ocular Syndrome (SANS): A Systematic Review and Future Directions. *Eye Brain*. 2020; 12: 105–117. <https://doi.org/10.2147/EB.S234076>
12. Roberts D.R., Albrecht M.H., Collins H.R., Asemani D., Chatterjee A.R., Spampinato M.V., Zhu X., Chimowitz M.I., Antonucci M.U. Effects of Spaceflight on Astronaut Brain Structure as Indicated on MRI. *New Engl. J. Med.* 2017; 377 (18): 1746–1753. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705129>
13. Stepanek J., Blue R.S., Parzynski S. Space medicine in the era of civilian spaceflight. *New Engl. J. Med.* 2019; 380 (11): 1053–1060. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1609012>
14. Потехина Ю.П., Филатова А.И., Трегубова Е.С., Мохов Д.Е. Механосенситивность различных клеток: возможная роль в регуляции и реализации эффектов физических методов лечения (обзор). *Современные технологии в медицине*. 2020; 12 (4): 77–90.
[Potekhina Yu.P., Filatova A.I., Tregubova E.S., Mohov D.E. Mechanosensitivity of cells and its role in the regulation of physiological functions and the implementation of physiotherapeutic effects (review). *Modern Technol. Med.* 2020; 12 (4): 77–90 (in russ.)]. <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.4.10>
15. Ingber D.E. Tensegrity-Based Mechanosensing from Macro to Micro. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 2008; 97 (2–3): 163–179. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2008.02.005>
16. Rubin C., Turner A.S., Muller R., Mittra E., McLeod K., Lin W., Qin Y.X. Quantity and quality of trabecular bone in the femur are enhanced by a strongly anabolic, noninvasive mechanical intervention. *J. Bone Miner Res.* 2002; 17 (2): 349–357. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.2.349>
17. Rubin C.T., Capilla E., Luu Y.K., Busa B., Ceawford H., Nolan D.J., Mittal V., Rosen C.J., Pessin J.E., Judex S. Adipogenesis is inhibited by brief, daily exposure to high frequency, extremely low-magnitude mechanical signals. *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. 2007; 104 (45): 17879–17884. <https://doi.org/10.1073/pnas.0708467104>
18. Arbab-Zadeh A., Dijk E., Prasad A., Fu Q., Torres P., Zhang R., Thomas J.D., Palmer D., Levine B.D. Effect of aging and physical activity on left ventricular compliance. *Circulation*. 2004; 110 (13): 1799–1805. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000142863.71285.74>
19. Bachi N., Baron R., Tschan H., Mossaheb M., Bumba W., Hildebrand F., Knauf M., Witt M., Albrecht R., Kozlovskaya I. et al. Principles of muscle efficiency in weightlessness (in German). *Wien Med. Wochenschr.* 1993; 143: 588–610.
20. Vernikos J. The G-Connection: Harness Gravity and Reverse Aging. Lincoln: iUniverse; 2004; 294 p.
21. Pietramaggiore G., Liu P., Scherer S.S., Kaipainen A., Prsa M.J., Mayer H., Newalder J., Alperovich M., Mentzer S.J., Konerding M.A., Huang S., Ingber D.E., Orgill D.P. Tensile forces stimulate vascular remodeling and epidermal cell proliferation in living skin. *Ann. Surg.* 2007; 246 (5): 896–902. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3180caa47f>
22. Silver F.H., DeVore D., Siperko L.M. Role of mechanophysiology in aging of ECM: effects of changes in mechanochemical transduction. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95 (5): 2134–2141. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00429.2003>
23. Капитонова М.Ю., Кузнецов С.Л., Фромминг Г.Р.А., Муид С., Нор-Ашикин М.Н.К., Отман С., Шахир А.Р.М., Навави Х. Влияние факторов космического полета на морфофункциональные особенности эндотелиальных клеток. *Бюл. экспер. биол. и мед.* 2012; 154 (12): 766–771.
[Kapitonova M.Yu., Kuznecov S.L., Fromming G.R.A., Muid S., Nor-Ashikin M.H.K., Otman S., Shahir A.R.M., Navavi H. Effects of Space Mission Factors on the Morphology and Function of Endothelial Cells. *Bull. Exper. Biol. Med.* 2012; 154 (12): 766–771 (in russ.)]. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2059-7>
24. Versari S., Longinotti G., Barenghi L., Maier J.A., Bradamante S. The challenging environment on board the International Space Station affects endothelial cell function by triggering oxidative stress through thioredoxin interacting protein overexpression: the ESA- SPHINX experiment. *FASEB J.* 2013; 27 (11): 4466–4475. <https://doi.org/10.1096/fj.13-229195>
25. Owens G.K., Kumar M.S., Wamhoff B.R. Molecular regulation of vascular smooth muscle cell differentiation in development and disease. *Physiol. Rev.* 2004; 84 (3): 767–801. <https://doi.org/10.1152/phys-rev.00041.2003>
26. Liu C., Zhong G., Zhou Y., Yang Y., Tan Y., Li Y., Gao X., Sun W., Li J., Jin X., Cao D., Yuan X., Liu Z., Liang S., Li Y., Du R., Zhao Y., Xue J., Zhao D., Song J., Ling S., Li Y. Alteration of calcium signalling in cardiomyocyte induced by simulated microgravity and hypergravity. *Cell Prolif.* 2020; 53 (3): 12783. <https://doi.org/10.1111/cpr.12783>
27. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС; 2002; 320 с.
[Baryshnikov A.Yu., Shishkin Yu.V. Immunological problems of apoptosis. M.: Editorial URSS; 2002; 320 p. (in russ.)].
28. Respress J.L., Gershovich P.M., Wang T., Reynolds J.O., Skapura D.G., Sutton J.P., Miyake C.Y., Wehrens X.H. Long-term simulated microgravity causes cardiac RyR2 phosphorylation and arrhythmias in mice. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176 (3): 994–1000. <https://doi.org/10.1016/j.ij-card.2014.08.138>
29. Яшков А.В. Методологические аспекты гравитационной терапии. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013; 12 (2): 3–6.
[Yashkov A.V. Methodological aspects of gravity therapy. *Russ. J. Physiother. Balneol. Rehab.* 2013; 12 (2): 3–6 (in russ.)].
30. Бируля А.А. Применение гравитационной терапии в медицинской практике. *Воен. мед.* 2020; 3: 78–84.
[Birulya A.A. Application of gravity therapy in medical practice. *Military Med.* 2020; 3: 78–84 (in russ.)].

31. Гафарова Э.А., Гасанова И.Х., Верченко И.А., Кирсанова Н.В. Влияние гравитационных перегрузок на различные органы и системы. Национальная ассоциация ученых (НАУ). 2015; 5–4 (10): 17–20.
[Gafarova E.A., Gasanova I.H., Verchenko I.A., Kirsanova N.V. Effect of hypergravitation on the various organs and systems. NAS. 2015; 5-4 (10): 17–20 (in russ.).]
32. Isasi E.S., Isasi M.E. Human centrifugation machine a physiological stimulator of endogenous prostaglandin synthesis. *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoam.* 1992; 42 (1): 9–12.
33. Isasi M.E., Isasi E.S. Gravitational stress effects on digital pulses in patients with hypertension // In: VI World Congress of Cardiac Rehabilitation. Buenos Aires; 1996: 84–89.
34. Isasi E.S., Cassinelli A., Vignale R., Isasi M.E. Gravitational stress in systemic sclerosis // In: VIIIth World Congress of Cardiology. Rio de Janeiro; 1998: S259.
35. Moncada S. Adventures in vascular biology: A tale of two mediators. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2006; 361 (1469): 735–759. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1775>
36. Watenpaugh D.E., Breit G.A., Buckley T.M., Ballard R.E., Murthy G., Hargens A.R. Human cutaneous vascular responses to whole-body tilting, Gz centrifugation, and LBNP. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96 (6): 2153–2160. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00198.2003>
37. Habazettl H., Stahn A., Nitsche A., Nordine M., Pries A.R., Gunga H.C., Opatz O. Microvascular responses to (hyper-)gravitational stress by short-arm human centrifuge: arteriolar vasoconstriction and venous pooling. *Europ. J. Appl. Physiol.* 2016; 116 (1): 57–65. <https://doi.org/10.1007/s00421-015-3241-6>
38. Ando J., Yamamoto K. Vascular mechanobiology endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ. J.* 2009; 73 (11): 1983–1992. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0583>
39. Davies P.F. Hemodynamic shear stress and the endothelium in cardiovascular pathophysiology. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2009; 6 (1): 16–26. <https://doi.org/10.1038/ncpcardio1397>
40. Gustafsson H. Vasomotion and underlying mechanisms in small arteries. An in vitro study of rat blood vessels. *Acta Physiol. Scand.* 1993 (Suppl.); 614: 1–44.
41. Helden D.F.V., Zhao J. Lymphatic vasomotion. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (12): 1014–1018. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03368.x>
42. von der Weid P.Y. Review article: Lymphatic vessel pumping and inflammation-the role of spontaneous constrictions and underlying electrical pacemaker potentials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001; 15 (8): 1115–1129. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01037.x>
43. Murphy T.V., Spurrell B.E., Hill M.A. Cellular signalling in arteriolar myogenic constriction: Involvement of tyrosine phosphorylation pathways. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29 (7): 612–619. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03698.x>
44. Sacchetti C., Bottini N. Protein tyrosine phosphatases in systemic sclerosis: Potential pathogenic players and therapeutic targets. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2017; 19 (5): 28. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0655-7>
45. Котельников Г.П. Повышенная гравитационная нагрузка в системе реабилитационных мероприятий у травматолого-ортопедических больных // В сб.: VI съезд травматологов-ортопедов России: Тезисы докладов. Н/Новгород; 1997: 820 с. [Kotel'nikov G.P. Increased gravitational load in the system of rehabilitation measures in traumatological and orthopedic patients // In: VI Congress of Traumatologists and Orthopedists of Russia: Abstracts. N/Novgorod; 1997: 820 p. (in russ.).]
46. Котовская А.Р., Шипов А.А., Виль-Вильямс И.Ф. Медико-биологические аспекты проблем создания искусственной силы тяжести. М.: Слово; 1996; 203 с. [Kotovskaya A.R., Shipov A.A., Will-Williams I.F. Medico-biological aspects of the problems of creating artificial gravity. M.: Word; 1996; 203 p. (in russ.).]
47. Белоглазова М.В., Акулов В.А. Информационно-измерительная система для гравитационной терапии. Образовательные ресурсы и технологии. 2015; 3 (11): 66–73.
[Beloglazova M.V., Akulov V.A. Information-measuring system for gravitational therapy. *Educ. Resour. Technol.* 2015; 3 (11): 66–73 (in russ.).]
48. Галкин Р.А., Котельников Г.П., Макаров И.В., Опарин А.Н. Применение гравитационных перегрузок в терапии облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей. *Вестн. хир. им. И.И. Грекова.* 2003; 162 (1): 82–85.
[Galkin R.A., Kotel'nikov G.P., Makarov I.V., Oparin A.N. The use of gravitational overloads in the treatment of obliterating atherosclerosis of the lower extremities arteries. *Grekov's Bull. Surg.* 2003; 162 (1): 82–85 (in russ.).]
49. Isasi M.E., Isasi E.S., Carrera C., Martino J.C., Touya E. Brief and intensive centrifugation treatment in peripheral ischemia evaluation by radionuclide angiography and photoplethysmography: 5th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. *Europ. J. Nuclear Med. Montréal;* 1990: S30.
50. Isasi M.E., Tahmazian N., Isasi E.S. Gravitational stress effects in coronary artery disease: 25th World Congress of Internal Medicine. Cancun; 2000: S16.
51. Isasi M.E., Isasi E.S., Touya E. Evaluation of the treatment of obstructive peripheral arteriopathies with centrifugal force (+Gz) // In: Radionuclide angiography and photoplethysmographic studies. New perspectives in nuclear medicine / Eds. P.H. Cox, E. Touya. New York, London, Paris, Montreaux, Tokyo: Gordon and Breach Science Publishers Inc; 179–186.

52. Isasi E. S., Isasi M. E., Touya E. Human centrifugation: A mechanical stimulus related with prostaglandins liberation. Lymphoscintigraphic evaluation in 5th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. *Europ. J. Nuclear Med.* 1990; S30.
53. Isasi E. S., Isasi M. E., Iribarne S. E. Human centrifugation: New approach in the treatment of diabetic background retinopathy (preliminary communication). *Acta Physiol. Pharmacol. Ther. Latinoamer.* 1992; 42 (1): 1–7.
54. Gashev A. A., Zawieja D. C. Hydrodynamic regulation of lymphatic transport and the impact of aging. *Pathophysiology.* 2010; 17 (4): 277–287. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2009.09.002>
55. Koller A., Mizuno R., Kaley G. Flow reduces the amplitude and increases the frequency of lymphatic vasomotion: Role of endothelial prostanoids. *Amer. J. Physiol.* 1999; 277 (6): R1683–1689. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.277.6.R1683>
56. Isasi M. E., Isasi E. S. Gravitational therapy in lymphedema Heart disease: New trends in research, diagnosis and treatment // In: *Proceedings of the 2nd International Congress on Heart Disease* / Ed. A. Kimchi. Washington D. C., USA: Medimond Medical Publications; 2001: 799–803.
57. Isasi M. E., Isasi E. S. Gravitational stress in the treatment of patients with lymphedema // In: *21st World Congress of Dermatology.* Buenos Aires; 2007: 302–302.
58. Isasi M. E., Isasi E. S., Touya E. The role of human centrifugation in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome // In: *5th World Congress on Nuclear Medicine and Biology.* Montréal; 1990: S29.
59. Isasi M. E., Acuña-Mourin M., Isasi E. S. Gravitational stress in complex pain regional syndrome (CPRS) // In: *9th World Congress on Pain.* Vienna; 1999: 51–53.
60. Neumeister M. W., Romanelli M. R. Complex regional pain syndrome. *Clin. Plast. Surg.* 2020; 47 (2): 305–310. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.12.009>
61. Baron R., Maier C. Reflex sympathetic dystrophy: Skin blood flow, sympathetic vasoconstrictor reflexes and pain before and after surgical sympathectomy. *Pain.* 1996; 67 (2–3): 317–326. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(96\)03136-3](https://doi.org/10.1016/0304-3959(96)03136-3)

Сведения об авторах:

Андрей Владимирович Перешеин,

ассистент кафедры патологической физиологии,
Приволжский исследовательский
медицинский университет
ORCID ID: 0000-0001-9579-2925
eLibrary SPIN: 6747-8801

Светлана Вадимовна Кузнецова, канд. мед. наук,

доцент кафедры патологической физиологии,
Приволжский исследовательский
медицинский университет
ORCID ID: 0000-0003-1211-1720
eLibrary SPIN: 7635-8496

Дарья Алексеевна Петрова,

студентка лечебного факультета,
Приволжский исследовательский
медицинский университет

Татьяна Евгеньевна Потёмина, докт. мед. наук,

профессор, заведующая кафедрой
патологической физиологии,
Приволжский исследовательский
медицинский университет
eLibrary SPIN: 2405-8059
ORCID ID: 0000-0001-7228-344X
Scopus Author ID: 23474598000

Information about authors:

Andrey V. Pereshein,

Assistant of Pathophysiology Department,
Privolzhsky Research Medical University,
ORCID ID: 0000-0001-9579-2925
eLibrary SPIN: 6747-8801

Svetlana V. Kuznetsova, Cand. Sci. (Med.),

Associate Professor of Pathophysiology Department,
Privolzhsky Research Medical University,
ORCID ID: 0000-0003-1211-1720
eLibrary SPIN: 7635-8496

Dar'ya A. Petrova,

student of Medical faculty,
Privolzhsky Research Medical University

Tatyana E. Potemina, Dr. Sci. (Med.), professor,

Head of Pathophysiology Department,
Privolzhsky Research Medical University
eLibrary SPIN: 2405-8059
ORCID ID: 0000-0001-7228-344X
Scopus Author ID: 23474598000