

La conquête spatiale, sans danger pour la santé ?

Notre cœur, toujours aussi performant dans l'espace ?

Notre cœur, l'un des chefs d'orchestre les plus importants de notre corps humain. Celui qu'on entend lorsque l'on se pose sur la poitrine de notre mère ou de notre père. Celui que l'on sent battre quand nous sommes stressés, amoureux ou angoissés. Mais comment fonctionne-t-il ? Il est l'un des principaux organes vitaux de notre corps assurant plusieurs fonctions spécifiques. C'est une véritable machine performante sur Terre. Dans l'espace, le corps s'adapte mais qu'en est-il du cœur et du système cardiovasculaire ? Y sont-ils aussi performants ?

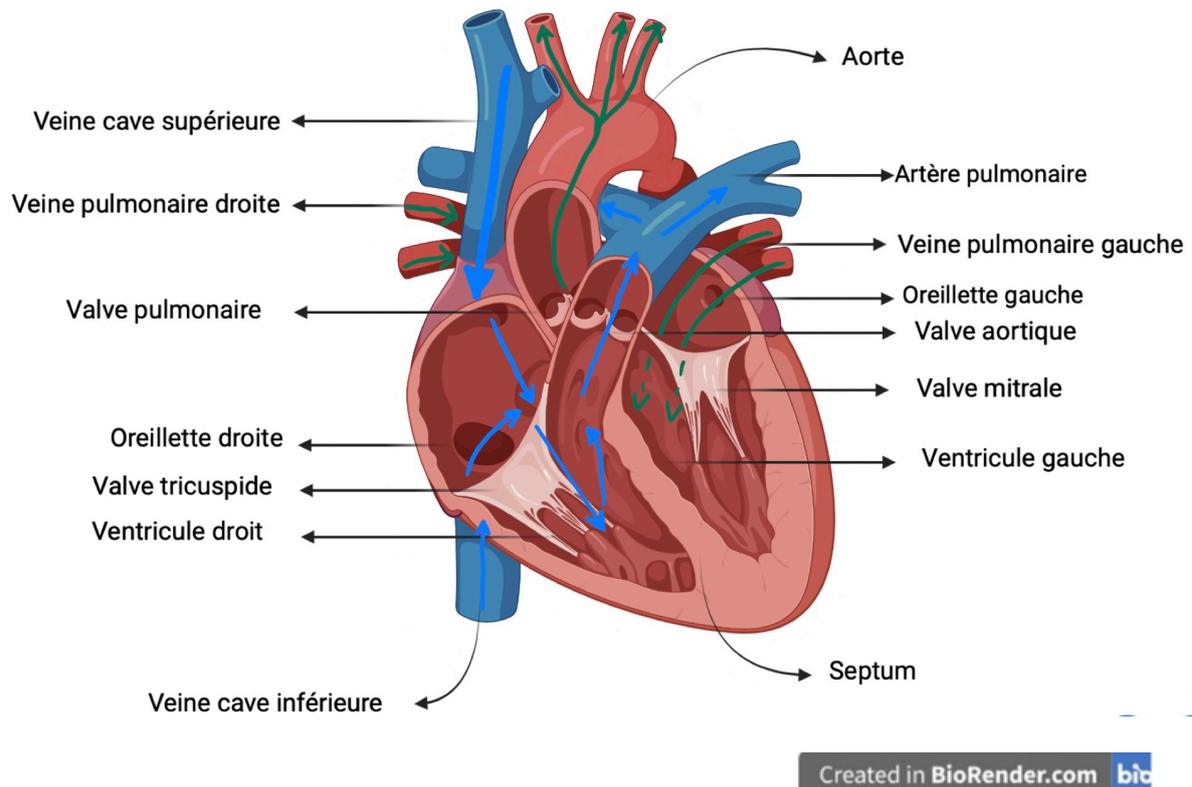
Le cœur

Le cœur est un muscle situé dans la cage thoracique qui fonctionne comme une véritable pompe. La cage thoracique est constituée de différents os : les côtes reliées au sternum en avant et à la colonne vertébrale en arrière. Cette cage protège les organes du thorax [1].

Le rôle du cœur est de faire circuler le sang dans tout l'organisme, ce qui permet la distribution en nutriments, en oxygène (O_2) et le transport des hormones et des globules blancs, composants du système immunitaire aux différents organes de notre corps. Mais d'où vient cet oxygène ? L'oxygène est un gaz retrouvé dans l'air, il en compose 21% [2]. On peut imaginer l'oxygène comme un des nutriments de notre corps pour assurer des fonctions vitales : le corps fait entrer l'oxygène lors de la première étape de l'activité respiratoire. En effet, l'oxygène entre dans notre corps par la bouche et le nez, passe par nos voies respiratoires et rejoint les plus petits vaisseaux sanguins au niveau des organes principaux de la respiration : les poumons. Ces derniers se gonflent lors de l'inspiration et se dégonflent lors de l'expiration comme deux ballons [1,3]. Le CO_2 est libéré de l'organisme lors de l'expiration et provient du métabolisme cellulaire (respiration cellulaire, etc.) [4]. Il est ensuite récupéré via le sang et sera expulsé lors de la seconde étape respiratoire : l'expiration qui se fait via les voies respiratoires. Si le CO_2 n'est pas éliminé, il pourrait s'avérer toxique pour notre organisme. Par conséquent, le cœur assure les transports gazeux (O_2/CO_2) [3].

Le cœur est composé de quatre cavités associées deux à deux : deux oreillettes, collectrices du retour du sang veineux, et deux ventricules, muscles pulsatiles responsables de l'éjection du sang. On distingue le cœur droit destiné à la circulation pulmonaire et le cœur gauche, plus épais, destiné à la circulation systémique (vers tout l'organisme). Les deux circulations sont connectées en série. Les cavités droites et gauches sont séparées les unes des autres par une paroi appelée le septum (Figure 1).

Le sang revient des tissus de l'organisme désoxygéné et riche en CO_2 vers l'oreillette droite. Il est ensuite dirigé vers le ventricule droit dont le rôle est d'éjecter du sang vers les poumons en vue d'éliminer le CO_2 dans l'air expiré et d'enrichir le sang en O_2 contenu dans l'air inspiré. À la sortie des poumons, via les veines pulmonaires, le sang oxygéné est dirigé vers l'oreillette gauche, puis le ventricule gauche qui au moment de sa contraction éjecte le sang oxygéné pour une distribution dans tout l'organisme via l'artère aorte [5]. Afin d'empêcher une circulation du sang à contre sens, le cœur possède quatre valves : des valves entre les oreillettes et les ventricules (valve tricuspide à droite et valve mitrale à gauche) et des valves à la sortie des ventricules (valve pulmonaire à droite et valve aortique à gauche) (Figure 1) [6].



Légende :

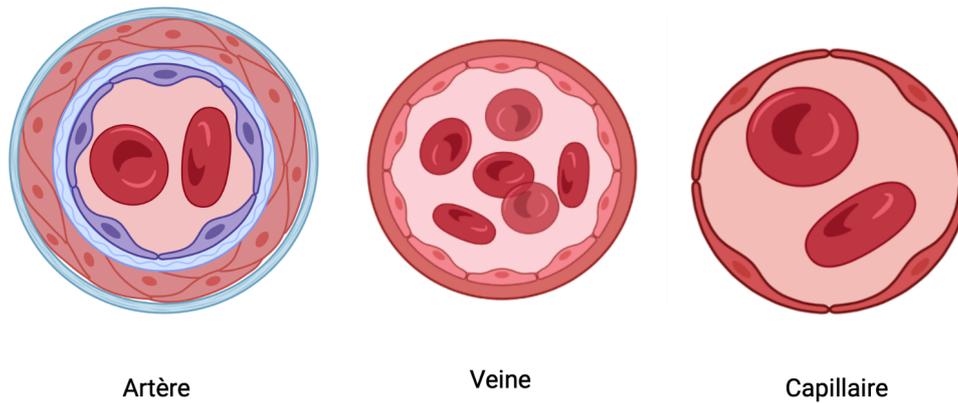
- Sang désoxygénée (riche en CO₂)
- Sang oxygéné (riche en O₂)

Figure 1 : Anatomie du cœur et circulation sanguine dans le cœur.

Le système cardiovasculaire

Le système cardiovasculaire est composé de différents types de vaisseaux sanguins, du cœur et du sang. Ces vaisseaux sanguins (Figure 2) comprennent :

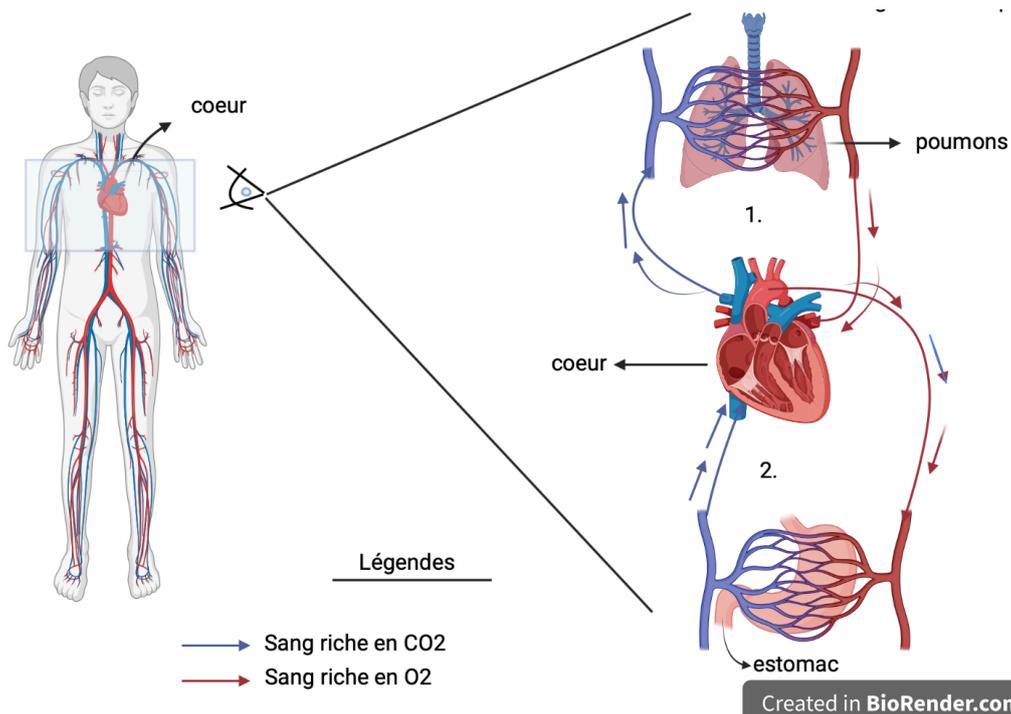
- Les artères allant du cœur vers les capillaires. Leurs parois plus épaisses et élastiques sont aptes à supporter des pressions élevées.
- Les veines ramenant le sang de la périphérie du corps et des poumons vers le cœur. Leurs parois plus fines supportent des pressions moindres.
- Les capillaires (les plus fins) permettant les échanges gazeux au niveau des tissus périphériques et des cellules. Ces échanges gazeux se font via le processus de diffusion. Ce phénomène se traduit par l'existence de mouvements aléatoires des molécules qui traversent la membrane cellulaire soit en empruntant les pores membranaires soit, dans le cas des substances hydrophobes (qui n'aiment pas l'eau), en traversant la matrice lipidique de la membrane. Plus petits, les capillaires sont en plus grand nombre et sont organisés en réseaux [1].



Created in BioRender.com bio

Figure 2 : Représentation des différents vaisseaux sanguins. Les artères ont une paroi épaisse. Les veines une paroi plus fine et les capillaires sont les plus fins vaisseaux.

La circulation du sang est composée de deux circuits (Figure 3). On y retrouve la circulation pulmonaire (1) et la circulation systémique (2).



Created in BioRender.com bio

Figure 3 : Circulation sanguine. Circulation pulmonaire, en charge d'oxygéner le sang et le transporter au cœur (1). Circulation systémique, en charge de distribuer le sang oxygéné aux organes et tissus et de ramener le sang pauvre en O₂ aux poumons (2).

La circulation pulmonaire permet l'oxygénation du sang et l'élimination des déchets. Le sang désoxygéné est envoyé vers les poumons par le ventricule droit. Lors du passage dans les capillaires des poumons, le sang se charge en oxygène. Ensuite, il revient au cœur par les veines pulmonaires. La circulation systémique permet d'apporter le sang oxygéné aux organes périphériques. Le sang est expulsé du ventricule gauche pour atteindre l'entièreté du corps à l'exception des poumons [1].

Le cœur, seul aux commandes ?

Le cœur est un organe pulsatile autonome, néanmoins, son activité est médiée par un centre de commande : le système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome comprend deux parties :

- Le système nerveux (ortho-) sympathique (stimulant l'activité cardiaque)
- Le système nerveux parasympathique (inhibant l'activité cardiaque)

Le terme autonome signifie que ce système échappe à notre volonté. En situation de stress, le système nerveux (ortho-) sympathique est actif afin de préparer notre organisme à une activité physique. Cela conduira à une augmentation de l'activité cardiaque. En revanche, en situation de repos, le système nerveux parasympathique est actif afin de diminuer l'activité cardiaque [1,6].

Quels sont les impacts de la micropesanteur sur le système cardiovasculaire ?

Lors d'un voyage dans l'espace, le corps subit des modifications induites par le changement d'environnement. Ces modifications sont dues à la micropesanteur perçue comme une sensation de chute libre [7]. Cette dernière impacte le système cardiovasculaire et dépend du temps passé dans l'espace [8]. Lorsqu'un astronaute est dans l'espace, son organisme doit donc s'adapter à la micropesanteur.

La réaction du système cardiovasculaire lors de son passage de la pesanteur terrestre à la micropesanteur (dans l'espace) est ce que l'on appelle « le déconditionnement ». Un des effets du déconditionnement dans l'espace est le déplacement des fluides. Ce déplacement est dû à une diminution significative du gradient hydrostatique. Le gradient hydrostatique représente la variation de la pression hydrostatique sanguine et dépend directement de la pesanteur. Si on considère un volume d'eau, la pression à sa surface est égale à la pression atmosphérique. Plus on s'enfonce en dessous de la surface de l'eau, plus la pression augmente. Cette pression est due au poids de l'eau, elle est appelée pression hydrostatique. La pression hydrostatique intervient aussi dans le réseau vasculaire de l'homme du fait du poids du sang. Sur Terre, la présence de ce gradient permet d'équilibrer la distribution des fluides dans notre corps [6].

En effet, notre corps est composé de 40% de masse sèche et de 60% d'eau correspondant pour un adulte moyen de 70 kg à 42 litres d'eau :

- 2/3 soit 28 litres d'eau dans le compartiment intracellulaire (liquide à l'intérieur des cellules).
- 1/3 soit 14 litres dans le compartiment extracellulaire (liquide à l'extérieur des cellules).
 - $\frac{3}{4}$ soit 10,5 litres de liquide interstitiel, liquide présent en dehors des vaisseaux.
 - $\frac{1}{4}$ soit 3,5 litres de plasma, liquide qui est la composante du sang (le compartiment intravasculaire) (Figure 4) [1].

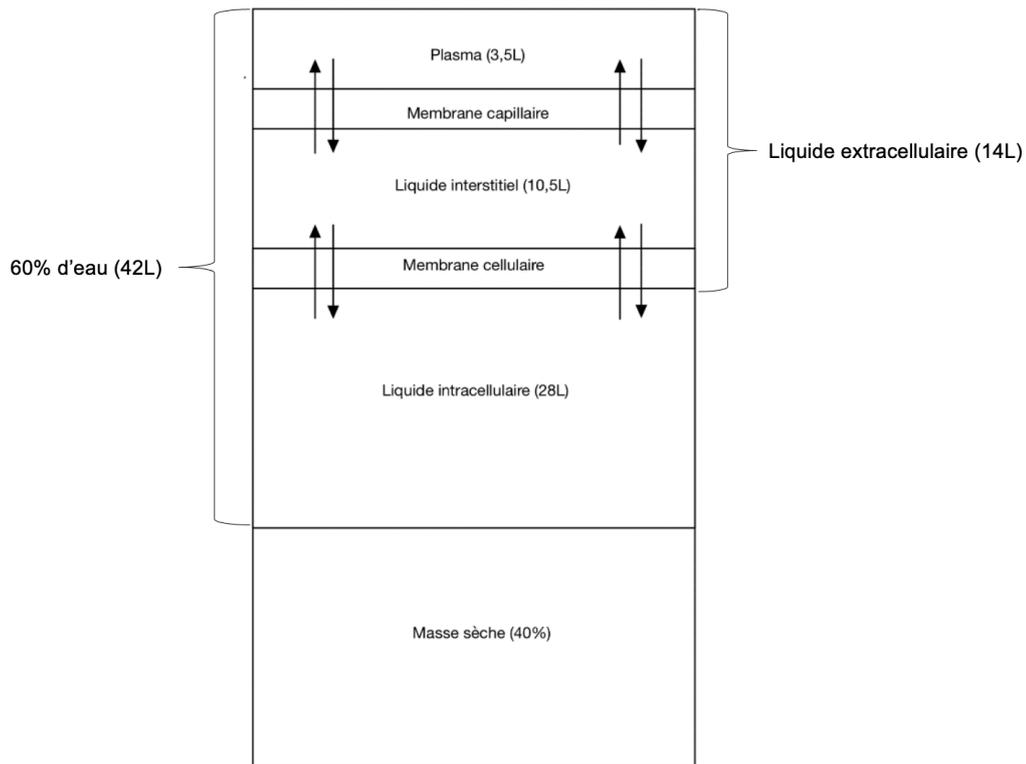


Figure 4 : Composition d'un adulte de 70kg sur Terre. Répartitions de la masse sèche 40% et des 60% de l'eau en liquide intracellulaire et en liquide extravasculaire comprenant le liquide interstitiel et le sang.

La micropesanteur implique donc un déplacement de deux litres de liquide (environ 5% du contenu liquidien de l'organisme) du bas vers le haut du corps en position debout. On peut observer des effets physiques de ce déplacement de liquide. En effet, l'astronaute a le visage gonflé et les veines au niveau de son cou et à la surface de son crâne sont gorgées de sang. On observe également une diminution de l'épaisseur des jambes. On appelle ces symptômes «visage bouffi» et «cuisse de poulet» (Figure 5). Les processus de déplacement des fluides au sein de l'organisme se produisent dans les premières heures de vol et ensuite disparaissent progressivement grâce à la capacité d'adaptation du corps [7].



Figure 5 : Le déplacement des fluides corporels (2 litres). Il induit un gonflement facial « visage bouffi » et une diminution de l'épaisseur des jambes « cuisses de poulet ».

Un deuxième effet du déconditionnement est la modification de la fréquence cardiaque (le nombre de battements du cœur par minute). Le cœur aura donc tendance à battre trop lentement (bradycardie) lors de la première partie du vol ou de façon irrégulière (arythmie). Les arythmies, définies comme toutes anomalies du rythme cardiaque, peuvent être

provoquées par plusieurs facteurs, dont une perturbation de la concentrations en ions régulant la contractilité du cœur, une altération du système nerveux ou une modification de la masse ou des diamètres des cavités du cœur. Ces arythmies peuvent parfois provoquer une diminution de l'efficacité de la pompe cardiaque et peuvent donc diminuer le débit cardiaque. Le débit cardiaque est la quantité de sang expulsée par chacun des ventricules par minute et se mesure en litres/minute [6].

Dans l'espace, lors des premiers jours de vol, il y a une hypervolémie transitoire, c'est-à-dire une augmentation du volume sanguin. Le cœur pompe plus de sang à chaque battement et l'apport de sang aux tissus est plus efficace. En effet, l'augmentation du volume sanguin dans le thorax accroît la pré-charge cardiaque (remplissage du ventricule) de sorte que chaque contraction du cœur pompe davantage de sang. Par conséquent, la fréquence cardiaque diminue [7].

Les astronautes revenus de leur voyage dans l'espace de courte durée (quelques jours à quelques semaines) ont eu différents effets sur leur système cardiovasculaire en comparaison à ceux revenant après une durée plus longue (environ six mois) [7] (Tableau 1). Au vu du faible nombre de voyageurs dans l'espace, des expériences ont été réalisées dans l'espace et sur Terre (avec mise en position couchée, tête inclinée vers le bas) afin de reproduire l'environnement de micropesanteur selon la durée du voyage [9]. Ces expériences ont pour but de démontrer les effets de la micropesanteur sur le système cardiovasculaire, à court et à long terme. Les données obtenues dans l'espace et sur Terre amènent à des conclusions similaires.

Tableau 1 : Impacts de la micropesanteur sur le système cardiovasculaire en fonction de la durée d'exposition [7–11] .Les termes (a), (b), (c) et (d) sont expliqués sous le tableau

Court terme (quelques jours à quelques semaines)	Long terme (environ six mois)
<ul style="list-style-type: none"> • Migration de 2 litres de liquide dont le sang (environ 5% du contenu liquidien de l'organisme) vers le haut du corps (dans les heures suivant le décollage) • Diminution de la pression veineuse étant la pression du sang dans les veines (durant les premières 24 heures) • Diminution de la fréquence cardiaque (a). • Augmentation du volume plasmatique (=hypervolémie qui est un effet direct en moins de 24 heures dû au déplacement des liquides). 	<ul style="list-style-type: none"> • Atrophie du muscle cardiaque (b) • Diminution de 10 à 15% du volume plasmatique causée par : <ul style="list-style-type: none"> - Stimulation des barorécepteurs (c) - Inhibition du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) - Augmentation de la libération des peptides natriétiques • Une diminution du volume plasmatique entraînant une augmentation relative de la concentration en globules rouges (cellules transporteuses d'oxygène) • Diminution de la pression artérielle induite par l'hypovolémie (d) • Diminution du volume d'éjection systolique

Voici une petite explication de quelques termes repris dans le tableau ci-dessus.

- a) La fréquence cardiaque correspond au nombre de battements cardiaques par minute. Nous pouvons établir une mesure précise de la fréquence cardiaque à l'aide d'un électrocardiogramme (ECG), qui mesure l'activité électrique du cœur [12].

- b) Le cœur s'atrophie progressivement parce qu'il travaille à des régimes de pressions et de volumes plus bas que sur terre (du fait de l'hypovolémie avec réduction de la précharge et aussi du manque d'activité physique). L'atrophie du cœur correspond à un mécanisme adaptatif et non pathologique [13].
- c) On observe un *reset* des barorécepteurs (voir Tableau 2) avec le temps. Ceux-ci sont moins stimulés lors d'un séjour dans l'espace que sur Terre. Le *resetting* est un réajustement de la fonction réflexe du barorécepteur lors de modifications de la pression artérielle [14].
- d) Le terme pression artérielle correspond à la force qu'exerce le volume sanguin sur la paroi des artères [1]. Elle est mesurée au moyen d'un brassard électronique [15] ou d'un sphigmo-manomètre (stéthoscope allié à un manchon gonflable) [6]. La tension artérielle se mesure en millimètres de mercure [1]. La pression artérielle ne doit pas être confondue avec la pression veineuse centrale qui correspond à la pression qui règne dans les veines à l'abouchement dans l'oreillette droite [1]. Celle-ci peut être mesurée par l'intermédiaire d'un cathéter (une sorte de « tuyau ») placé au niveau de l'oreillette droite [5, 16]. La diminution de la pression artérielle a pour conséquence une réduction du mécanisme de sa régulation [7].

Les mécanismes de régulation de la pression artérielle sont similaires dans l'espace et sur Terre. Ils sont détaillés ci-dessous (Tableau 2, Figure 6).

Tableau 2 : Mécanismes de régulation de la pression artérielle [6, 17, 18]

Réponse à la diminution de la pression artérielle	Réponse à l'augmentation de la pression artérielle
<ul style="list-style-type: none"> • Système rénine-angiotensine-aldostérone <p>C'est un système permettant de contrôler la pression artérielle ainsi que certains ions sanguins. La rénine est une protéine produite par le rein lorsque la pression dans les artères rénales diminue. La rénine transforme l'angiotensinogène (produite par le foie) en angiotensine I qui sera convertie à son tour en angiotensine II (par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) située dans les poumons). L'angiotensine II (substance active) va augmenter la tension artérielle via deux mécanismes :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Un effet vasoconstricteur (réduction de la lumière des artères par contraction des muscles de paroi des artères). ○ Une stimulation de la sécrétion d'aldostérone par les glandes surrénales. L'aldostérone stimule l'absorption d'eau et sodium par le rein. <ul style="list-style-type: none"> • Chémorécepteurs <p>Ce sont des cellules situées au niveau des grosses artères du cou et du thorax, qui sont sensibles au manque d'O₂ (hypoxie) et à l'excès de CO₂ (hypercapnie). Leurs stimulations provoquent une vasoconstriction causant l'augmentation de la pression artérielle.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Enzyme de reconversion ACE 2 <p>L'ACE 2 est une enzyme de conversion de l'angiotensine 2. Elle appartient au système rénine-angiotensine mais exerce un effet inverse en contre balançant l'effet vasoconstricteur, et en produisant un effet vasodilatateur. L'inhibition de l'ACE et l'activation de l'ACE 2 ont été considérés comme le centre de régulation du système rénine angiotensine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Barorécepteurs <p>Ce sont des terminaisons nerveuses (antennes) situés dans la paroi des artères.</p> <p>Lors de l'augmentation de la pression artérielle, ces récepteurs sont étirés provoquant une vasodilatation (augmentation de la taille des vaisseaux, comme un ballon que l'on gonfle), causant la diminution de la pression artérielle.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Volémie et débit cardiaque <p>L'augmentation de la volémie et du débit cardiaque entraîne une augmentation de la pression artérielle. Les deux dépendent de plusieurs facteurs comme la fréquence et fonction cardiaque, l'état d'hydratation et certains mécanismes hormonaux. Les peptides natriurétiques sont des médiateurs capables de réguler la volémie (le contenu de sang dans les vaisseaux) : ils sont sécrétés suite à une distension des cavités cardiaques en cas d'hypervolémie et provoquent une augmentation de la diurèse (quantité d'urine éliminée sur une journée). Ce système joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle et du volume des fluides corporels par ses effets multiples.</p>

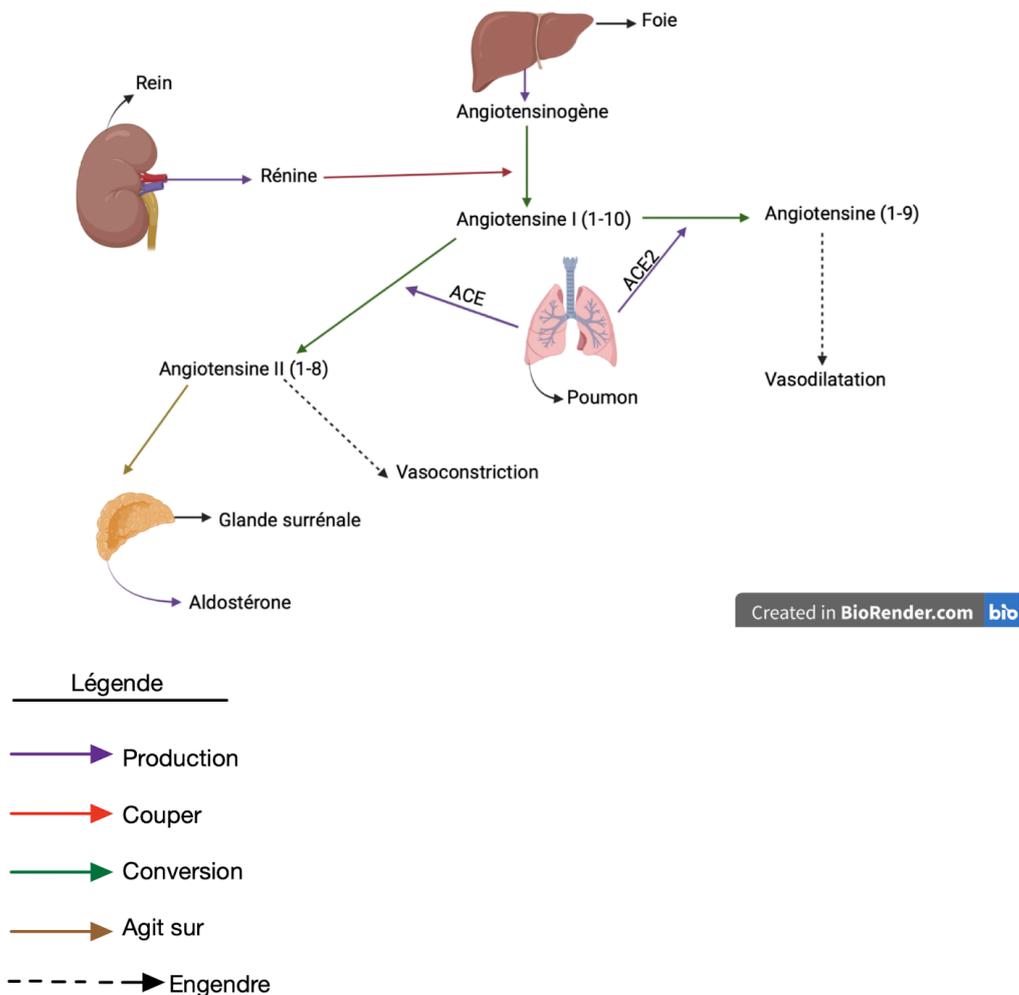


Figure 6 : Le système rénine angiotensine et aldostérone. Mécanisme de régulation de la pression artérielle par les enzymes de conversion ACE et ACE2.

Dans l'espace, ces mécanismes de compensation trouvent un nouvel équilibre : l'augmentation du volume sanguin au niveau des vaisseaux de la partie haute du corps et leur distension provoquent une inhibition des systèmes qui augmentent la pression artérielle (comme le système rénine angiotensine). De plus, ils activent ceux qui favorisent une diminution du volume sanguin dans les vaisseaux, tel que l'augmentation des peptides natriurétiques. Le corps élimine l'eau en excès en partie par l'augmentation de la diurèse mais surtout par la redistribution de cette eau dans les tissus (interstitium : il contient pratiquement les mêmes constituants que le plasma sauf les protéines qui sont en concentration plus faible). Cela conduit à une baisse du volume sanguin total (hypovolémie) [7].

Les astronautes ne sont pas sujet qu'au manque de pesanteur. Il y a une multitude de rayons cosmiques qui vont les impacter. Le système cardiovasculaire y est très sensible. En effet, nous pouvons même citer les nombreux astronautes revenants des missions *Apollo* qui sont décédés suite à des maladies cardiovasculaires. Les voyages étant en dehors de la magnétosphère terrestre, les astronautes sont donc plus exposés aux rayons [19]. Ces rayons sont également responsables d'arythmies, de défauts de la conduction électrique intracardiaque et d'épaississements de la paroi des artères du cou (carotide) dû à l'augmentation de l'expression du gène (information génétique) du collagène (protéine de soutien des tissus) [7, 20].

Lors du retour sur Terre, les fluides sont redistribués pour retrouver un équilibre physiologique. Néanmoins, suite à cette redistribution, le cerveau ne reçoit pas assez de sang, ce qui induit un malaise, des vertiges et une difficulté à passer de la position couchée à la position debout. Ces effets sont regroupés sous le terme d'intolérance orthostatique. Ce phénomène est variable selon la durée d'exposition. 20 à 30% des astronautes subissent l'intolérance orthostatique après un voyage de courte durée (quelques jours à quelques semaines) tandis que 80% des astronautes le subissent après un voyage de longue durée (environ six mois).

De plus, les astronautes ressentent les effets du déconditionnement. Il y a une augmentation de la fréquence cardiaque, des palpitations cardiaques, des capacités physiques réduites ainsi qu'une hypovolémie [7].

Pour limiter ces effets, les entraînements physiques sont essentiels pendant le vol (des séances d'exercices d'une heure et demi par jour sont recommandées). Ces exercices permettent d'éviter l'atrophie musculaire (diminution du volume des muscles) en micropesanteur. Néanmoins, lorsque l'astronaute rentre du voyage, on constate une atrophie du muscle cardiaque (diminution de 12% de la masse du ventricule gauche) [7] (Figure 7).

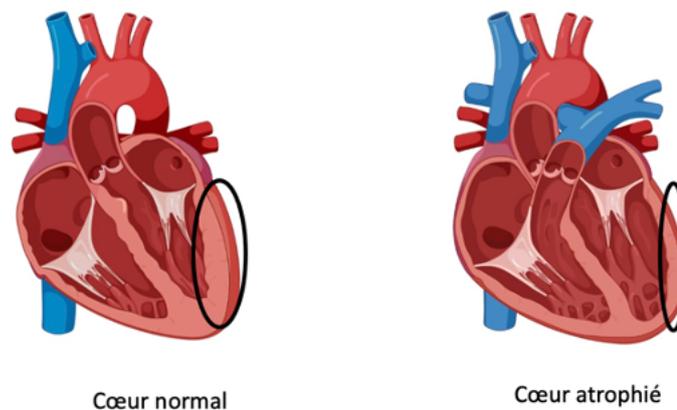


Figure 7 : Atrophie du cœur. Différence entre un cœur normal et un cœur atrophié.

Les exercices physiques ont également un impact sur le système cardiovasculaire en augmentant le flux sanguin vers les muscles utilisés. De cette manière, le système cardiovasculaire fait circuler le sang vers les extrémités inférieures du corps. Il a également été prouvé que l'exercice maximal en vol diminue l'intolérance orthostatique au retour, tout en restaurant le volume sanguin [7] et une vasodilatation [5].

Mais, même si les exercices physiques pendant le vol permettent d'atténuer les effets du déconditionnement, ils ne les annulent pas complètement et les astronautes devront continuer à faire de l'exercice au retour sur la Terre [8].

En conclusion, le cœur est un muscle qui, dans son état normal et sans atteinte significative par les rayons cosmiques, est capable de s'adapter et reste globalement fonctionnel en micropesanteur. En revanche, au retour sur Terre, le système cardiovasculaire a besoin de temps pour se réadapter et les astronautes doivent continuer à s'exercer.

Il serait intéressant dans l'avenir d'étudier un plus grand nombre de voyageurs de l'espace comprenant des profils, des ethnies et des genres différents. Il serait également intéressant d'effectuer ces études sur des périodes d'exposition plus longues que celles déjà réalisées en micropesanteur afin d'en évaluer les conséquences sur le long terme.

Bibliographie :

1. QA International (2002) *Le corps humain comprendre notre organisme et son fonctionnement*. Québec Amérique, Montréal
2. Burrows Andrew (2012) *Chimie3 : introduction à la chimie inorganique, organique et à la chimie-physique*. De Boeck, Bruxelles
3. Clément G Springer Science+Business Media, Microcosm Publishing, (2011) *Fundamentals of space medicine*. Springer : Microcosm Press, New York; El Segundo
4. Gasmi A, Peana M, Arshad M, Butnariu M, Menzel A, Bjørklund G (2021) Krebs cycle: activators, inhibitors and their roles in the modulation of carcinogenesis. *Arch Toxicol* 95(4):1161–1178. <https://doi.org/10.1007/s00204-021-02974-9>
5. Martin V, Vicari F (2004) *Atlas d'anatomie humaine*. *Acta Endosc* 34(4):630–630. <https://doi.org/10.1007/BF03006357>
6. Guyton AC Hall, John E, Dinh Xuan Anh Tuan, Coquery, Sarah, (2003) *Précis de physiologie médicale*. Piccin, Padoue
7. Vernice NA, Meydan C, Afshinnekoo E, Mason CE (2020) Long-term spaceflight and the cardiovascular system. *Precis Clin Med* 3(4):284–291. <https://doi.org/10.1093/pccmedi/pbaa022>
8. Gunga H-C, Ahlefeldt VW von, Appell Coriolano H-J, Werner A, Hoffmann U (2016) The Cardiovascular System in Space. In: Gunga H-C, Ahlefeldt VW von, Appell Coriolano H-J, Werner A, Hoffmann U (eds) *Cardiovascular System, Red Blood Cells, and Oxygen Transport in Microgravity*. Springer International Publishing, Cham, pp 11–34
9. Hoffmann F, Rabineau J, Mehrkens D, et al (2021) Cardiac adaptations to 60 day head-down-tilt bed rest deconditioning. Findings from the AGBRESA study. *ESC Heart Fail* 8(1):729–744. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13103>
10. Gallo C, Ridolfi L, Scarsoglio S (2020) Cardiovascular deconditioning during long-term spaceflight through multiscale modeling. *Npj Microgravity* 6(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-00117-5>
11. Maillet A, Pavy-Le Traon A, Allevard AM, et al (1994) Hormone changes induced by 37.5-h head-down tilt (−6°) in humans. *Eur J Appl Physiol* 68(6):497–503. <https://doi.org/10.1007/BF00599519>
12. Furger P-Michael (2016) *Surf : guidelines : médecine interne générale, [Neuhausen am Rheinflall] : D & F*
13. Tanaka K, Nishimura N, Kawai Y (2017) Adaptation to microgravity, deconditioning, and countermeasures. *J Physiol Sci* 67(2):271–281. <https://doi.org/10.1007/s12576-016-0514-8>
14. Kunze D (1985) Role of baroreceptor resetting in cardiovascular regulation: acute resetting. *Fed Proc* 44(8):2408–2411
15. Bickley LS, Retbi, Jean-Marc., Szilagyi, Peter G., (2014) *Guide de poche pour l'examen clinique et l'interrogatoire*. <http://public.ebookcentral.proquest.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=2065074>
16. Sabiston DC, Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL (2017) *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice, 20th edition*. Elsevier, Philadelphia, PA

17. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F (2012) Three key proteases – angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin – within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* 105(6–7):373–385. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2012.02.010>
18. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K (2019) Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. *Peptides* 111:18–25. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2018.05.012>
19. Delp MD, Charvat JM, Limoli CL, Globus RK, Ghosh P (2016) Apollo Lunar Astronauts Show Higher Cardiovascular Disease Mortality: Possible Deep Space Radiation Effects on the Vascular Endothelium. *Sci Rep* 6(1):29901. <https://doi.org/10.1038/srep29901>
20. Meerman M, Bracco Gartner TCL, Buikema JW, et al (2021) Myocardial Disease and Long-Distance Space Travel: Solving the Radiation Problem. *Front Cardiovasc Med* 8:631985. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.631985>