

DOI: 10.1134/S0869813918110043

НОРМОБАРИЧЕСКАЯ ПЕРИОДИЧЕСКАЯ ГИПОКСИЯ ПОВЫШАЕТ ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ КРЫС ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАННОЙ НЕВЕСОМОСТИ

© Ж. А. Донина,¹ Е. В. Баранова,¹ Н. П. Александрова,¹
В. П. Катунцев,² В. М. Баранов²

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия
E-mail: zdonina@mail.ru

² НИИ космической медицины ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Россия

На крысах линии Вистар исследовали влияние адаптации к нормобарической периодической гипоксии (НПГ) на интенсивность ортостатических реакций после длительного пребывания в условиях моделированной невесомости. Установлено, что предварительная экспозиция животных в гипоксической среде способствует уменьшению степени проявления ортостатической гипотензии и повышению ортостатической устойчивости после моделированной невесомости. Предполагается, что снижение негативных гемодинамических ортостатических реакций является результатом положительной перекрестной адаптации, возникающей вследствие стабилизации центральных механизмов межсистемных рефлекторных процессов, опосредованных хемо- и барорецепторной регуляцией, осуществляемой на новом функциональном уровне.

Ключевые слова: нормобарическая периодическая гипоксия, моделированная невесомость, ортостатическая устойчивость.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 11. С. 1301—1312. 2018

Zh. A. Donina,¹ E. V. Baranova,¹ N. P. Aleksandrova,¹ V. P. Katuntsev,² V. M. Baranov.² PERIODIC NORMOBARIC HYPOXIA INCREASES ORTHOSTATIC TOLERANCE IN RATS AFTER SIMULATED MICROGRAVITY. ¹ I. P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS, St. Petersburg, Russia, e-mail: zdonina@mail.ru; ² Research Institute for Space Medicine of Federal Research Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies. Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia.

The effects of adaptation to periodic normobaric hypoxia (PNH) on the intensity of orthostatic reactions were studied after long-term simulated microgravity in Wistar rats. It was established that exposure of animals to PNH prior to the simulated microgravity attenuates the orthostatic hypotension and increases orthostatic tolerance after simulated microgravity. It was assumed that the decrease in the intensity of hemodynamic orthostatic responses is a result of the positive cross-adaptation that occurs due to stabilization of the central intersystem reflex mechanisms, mediated both chemo- and baroreceptor regulation implemented on the new functional level.

Key words: periodic normobaric hypoxia, simulated microgravity, orthostatic tolerance.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 11. P. 1301—1312. 2018

По мере освоения космического пространства увеличивается продолжительность пребывания человека в условиях невесомости. Невесомость оказывает негативное влияние на ряд физиологических функций, вызывая прежде всего детренированность сердечно-сосудистой системы, следствием которой является снижение ортостатической устойчивости [10, 25, 33]. Снижение ортостатической устойчивости у космонавтов после космических полетов и испытателей после многосуточных экспериментов с моделированием физиологических эффектов невесомости отмечают практически все исследователи [6, 7, 13, 28].

К основным факторам, определяющим уровень ортоустойчивости после пребывания человека в условиях невесомости, относят: исчезновение гидростатического давления крови, перераспределение крови, гиподинамию, значительное изменение регуляции тонуса артериальных и венозных сосудов нижних конечностей, снижение силы и тонуса антигравитационной мускулатуры ног [13, 21, 24]. Актуальность вопроса очевидна, принимая во внимание выраженную пониженную устойчивость циркуляторного аппарата к вертикальной позе по сравнению с предполетным периодом, что в ряде случаев может осложниться ортостатическим коллапсом и потерей сознания после завершения космического полета [7, 29].

Практика космических полетов показывает, что существующая система комплексных профилактических мероприятий не в полной мере решает проблему ортостатической неустойчивости [4, 13, 22], и в связи с этим необходим поиск альтернативных средств профилактики неблагоприятных эффектов невесомости.

В настоящее время адаптация к гипоксии (гипо- и нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка) является хорошо обоснованным методом немедикаментозной коррекции измененного функционального состояния и повышения работоспособности [3, 12]. В результате гипоксических тренировок увеличиваются возможности кардиореспираторной системы по доставке кислорода к тканям [12], совершенствуются биохимические процессы окислительного фосфорилирования [15], анаэробного гликолиза, активизируется синтез белков [12, 15]. В основе повышения неспецифической резистентности лежат структурно-функциональные изменения в системах организма, развивающиеся на фоне дыхания газовыми смесями с умеренно пониженным парциальным давлением кислорода [15, 16]. Воздействие интервальной нормобарической гипоксией успешно применяется в клинической практике, спортивной и авиационной медицине, медицине экстремальных ситуаций [3, 20, 28]. Перспективно применение этого метода и в космической медицине. Для полетов в дальний космос потребуются разработка более совершенной системы профилактики неблагоприятного действия на организм невесомости, реализация которой не должна занимать много полетного времени космонавтов. Согласно мнению ряда ведущих отечественных специалистов (А. М. Генин, В. Б. Малкин, О. Г. Газенко, Н. А. Агаджанян), периодическое создание во время длительного космического полета в жилых отсеках космического аппарата газовой среды с умеренно пониженным содержанием кислорода должно благотворным образом отражаться на состоянии здоровья экипажа, оказывая тренирующее воздействие на кардиореспираторную систему и функциональные резервы космонавтов.

Немногочисленные исследования, проведенные на лабораторных животных и с участием человека, показали, что интервальная гипоксическая тренировка снижает интенсивность ортостатических сдвигов гемодинамики после кратковременного пребывания в антиортостатическом положении в ходе од-

ного эксперимента [9, 14]. Однако влияние долговременной предварительной адаптации к гипоксии в целях повышения ортоустойчивости после длительного пребывания в условиях моделируемой или реальной невесомости практически не исследовано. Для определения целесообразности использования гипоксических тренировок как для предполетной подготовки, так и в условиях космического полета необходима разработка методологии, инвазивная верификация в исследованиях на животных и физиологическое обоснование эффективности режимов.

Цель настоящего исследования состояла в оценке возможности применения предварительного курсового воздействия нормобарической периодической гипоксии для снижения интенсивности ортостатических реакций гемодинамики у крыс после длительного пребывания в условиях моделированной невесомости.

МЕТОДИКА

Работа проведена на животных из биокolleкции «Colleкция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности» Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России.

Эксперименты проведены на 24 лабораторных крысах-самцах линии Вистар массой 250—280 г в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными Европейским научным фондом и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным.

Для воспроизведения нормобарической периодической (прерывистой) гипоксии использовали «Экспериментальный образец лабораторного стенда для проведения исследований на животных», разработанный СКТБ «Биофизприбор» (г. Санкт-Петербург) по техническому заданию НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (г. Москва). Лабораторный стенд предназначен для изучения влияния измененной газовой среды (гипоксия, гиперкапния, гипероксия), температурного режима и влажности на физиологическое состояние лабораторных животных при свободной двигательной активности и в условиях моделирования физиологических эффектов невесомости. На первом этапе эксперимента в условиях нормобарической периодической гипоксии животные находились в свободном двигательном режиме в «жиле» отсеке лабораторного стенда, имели свободный доступ к корму и воде. Продолжительность одной гипоксической экспозиции составляла 5 ч, с ежедневной периодичностью на протяжении 14 суток. Параметры гипоксической среды обитания поддерживались автоматически: содержание кислорода (F_1O_2) — 12 ± 0.3 %, температура — 27 ± 0.5 °C, влажность — 60 ± 2 %, содержание диоксида углерода (F_1CO_2) — не более 0.3 ± 0.01 %.

После экспозиции в гипоксической среде 8 животных переводили в условия моделированной невесомости в нормоксической среде. Для длительного воспроизведения физиологических эффектов невесомости был использован метод антиортостатического «вывешивания» крыс с углом наклона — $-21 \pm 1^\circ$ непрерывно в течение 14 суток. С этой целью были использованы специальные жилеты, снабженные системой фиксации, позволяющие создавать антиортостатическое положение и при этом передвигаться с помощью передних конечностей. В жилет были вмонтированы две металлические пластины, прилегающие к спине крысы, которые предохраняли позвоночник от провисания, поддерживали исходную конфигурацию грудного и брюшного

отдела и позволяли создавать необходимый угол наклона туловища в сторону головного конца [1, 32]. Контрольная группа животных, предварительно не подвергавшаяся нормобарическому гипоксическому воздействию, также находилась в течение 14 суток в условиях моделированной невесомости. После завершения каждого этапа проводили исследование физиологических параметров в соответствии с поставленными задачами.

Для регистрации объемных параметров внешнего дыхания использовали метод пневмотахографии. Интеграция пневмотахографического сигнала с помощью программного обеспечения позволяла автоматически определять дыхательный объем (ДО). Частоту дыхательных движений (ЧД) рассчитывали по колебаниям пневмотахографической кривой. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали как произведение дыхательного объема на частоту дыхания. Внутригрудное (внутриплевральное) инспираторное давление (ВГД), которое является отражением силы сокращений дыхательных мышц, регистрировали методом баллонографии в нижней трети пищевода крыс. Систолическое и диастолическое давление (АДс, АДд) измеряли в общей сонной артерии прямой катетеризацией сосудов, используя преобразователь давления типа ПДП-300 (Россия). Насыщение артериальной крови кислородом регистрировали неинвазивным методом пульсоксиметрии, используя ветеринарный пульсоксиметр типа UT (Zoomed, Россия). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) подсчитывали по электрокардиограмме, зарегистрированной с помощью игольчатых электродов при биполярном отведении сигналов. Для регистрации электрокардиограммы использовали многофункциональный ветеринарный монитор (Zoomed IM-10, Россия). Все перечисленные параметры для последующего анализа вводились в память персонального компьютера IBMPC с помощью аппаратно-программного комплекса «Biograph» (ГУАП, Санкт-Петербург), совмещенного с персональным компьютером IBM PC.

Ортостатические реакции гемодинамики определяли при проведении пассивной ортопробы. Животное фиксировалось в горизонтальном положении на спине на столике с поворотным механизмом, который позволял переводить животное из горизонтального положения в ортостатическое с углом подъема +75°. Горизонтальное положение принимали за «контроль», учитывая, что для четвероногих животных оно является естественным. После перевода крыс из горизонтального в ортостатическое положение в течение 1 мин регистрировали АДс, АДд и ЧСС.

Статистическая обработка первичных данных производилась с использованием программы Microsoft Excel. Вычисляли среднюю величину и ошибку средней регистрируемых показателей. Достоверность различий оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние нормобарической периодической гипоксии (НПГ) в условиях свободного двигательного режима на параметры внешнего дыхания. На 1-м этапе исследования во время пребывания животных в гипоксической среде заметных отклонений в поведении и общем состоянии не происходило, наблюдалась умеренная локомоторная активность, отсутствие двигательного беспокойства и агрессии, груминг, крысы охотно поедали корм. Результаты наблюдений показали, что частота дыхания у крыс при нормоксии составляла

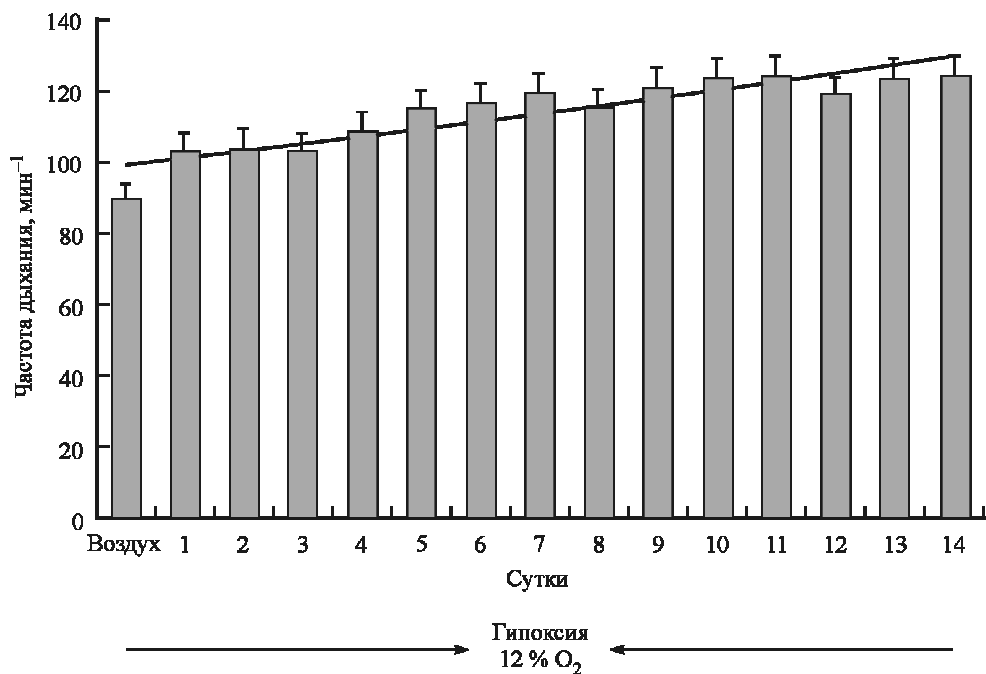


Рис. 1. Влияние нормобарической периодической гипоксии на частоту дыхания крыс (средние значения, $n = 12$).

89 ± 3 в минуту, нормобарическое гипоксическое воздействие вызывало увеличение частоты дыхания уже в первые сутки на $15 \pm 4\%$ ($p > 0.05$), постепенно увеличиваясь, и к 14-м суткам прирост этого показателя составил $39 \pm 6\%$ ($p < 0.05$) по сравнению с дыханием на воздухе (рис. 1).

Результаты исследования показателей кардиореспираторной системы у крыс через 1 сутки после завершения нормобарической периодической гипоксии приведены в табл. 1. Данные, полученные в результате нормобарического гипоксического воздействия, выявили достоверное изменение показателей внешнего дыхания. Было установлено увеличение минутной вентиляции легких (табл. 1), которое происходило как за счет возрастания дыхательного объема, так и частоты дыхания. Как известно, адаптация к гипоксическому воздействию основана на компенсаторных реакциях организма, направленных на уменьшение артериальной гипоксемии путем увеличения минутного объема дыхания как за счет увеличения дыхательного объема, так и учащения дыхания.

Дыхательный объем увеличивался в результате усиления сократительной способности дыхательных мышц, обусловленных повышением внутригрудного давления (табл. 1). Реализация минутного объема дыхания за счет дыхательного объема свидетельствует о повышении резервных возможностей респираторной системы, что указывает на развитие адаптационных реакций. Также было установлено, что у крыс после курсового применения НПГ повысилось насыщение артериальной крови кислородом по сравнению с интактными животными, что было обусловлено компенсаторным ростом минутной вентиляции, направленным на более эффективную доставку кислорода к тканям.

Таблица 1

Основные показатели кардиореспираторной системы крыс до и после сеансов нормобарической периодической гипоксии (НПГ) при свободном двигательном режиме ($n = 12$)

Показатель	Контроль на воздухе	Через сутки после курса НПГ	Δ % по отношению к контролю
Дыхательный объем, мл	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.1	+38*
Частота дыхания, 1/мин	89 ± 3	122 ± 5	+37*
Минутный объем дыхания, мл/мин	86 ± 4	119 ± 6	+38*
Внутригрудное давление, см вод. ст.	0.6 ± 0.05	0.7 ± 0.05	+17
Артериальное систолическое давление, мм рт. ст.	128 ± 5	134 ± 6	+5
Артериальное диастолическое давление, мм рт. ст.	105 ± 3	110 ± 4	+4
Частота сердечных сокращений, 1/мин	246 ± 12	242 ± 17	-2
Насыщение артериальной крови кислородом, %	95 ± 1	98 ± 1	+3

Примечание. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем на воздухе.

Таблица 2

Влияние курсового применения нормобарической периодической гипоксии (НПГ) на интенсивность ортостатических реакций сердечно-сосудистой системы крыс до и после длительного пребывания в условиях моделированной невесомости ($n = 8$)

Показатель	Контроль (виварный)		НПГ (свободный двигательный режим)		АОП (контроль без НПГ)		АОП + НПГ	
	Г	ОП	Г	ОП	Г	ОП	Г	ОП
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст.	120	110 $\Delta - 10$ -8 %	125	120 $\Delta - 5$ -4 %	115	100 $\Delta - 15$ -13 %	125	120 $\Delta - 5$ -4 %
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст.	90	80 $\Delta - 10$ -11 %	95	90 $\Delta - 5$ -5 %	85	80 $\Delta - 5$ -6 %	90	85 $\Delta - 5$ -6 %
Частота сердечных сокращений, уд/мин	324	330 $\Delta + 6$ +1 %	320	335 $\Delta + 15$ +4 %	315	320 $\Delta + 5$ +2 %	320	335 $\Delta + 15$ +4 %

Примечание. НПГ — нормобарическая периодическая гипоксия (свободный двигательный режим); АОП (контроль) — антиортостатическое вывешивание без НПГ; АОП + НПГ — антиортостатическое вывешивание после НПГ; Г — горизонтальное положение; ОП — ортостатическое положение; Δ — обозначает изменения на 60-й секунде ортопробы.

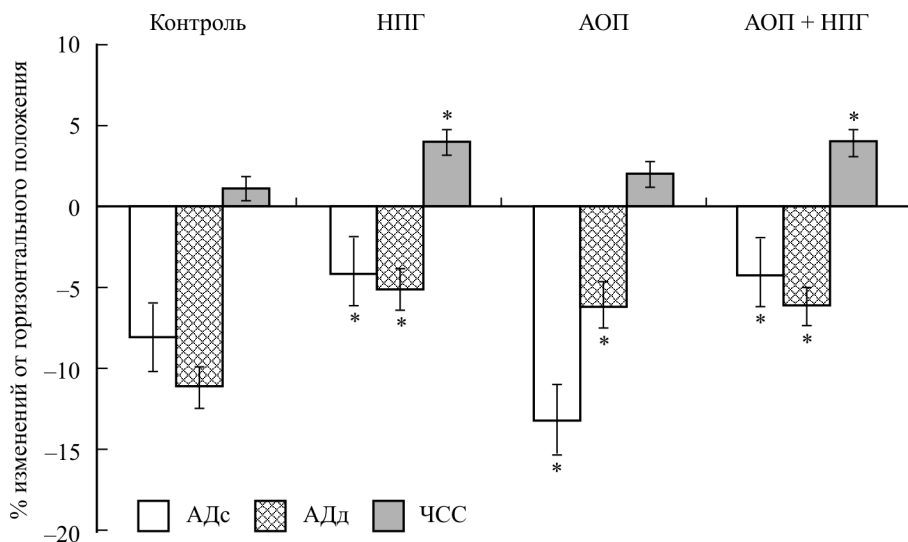


Рис. 2. Изменения систолического и диастолического артериального давлений и частоты сердечных сокращений при ортостатической пробе у контрольной и экспериментальных групп до и после сеансов нормобарического периодического воздействия.

Контроль — интактные животные; НПГ — нормобарическая периодическая гипоксия; АОП — антиортостатическое положение (вывешивание); АОП + НПГ — антиортостатическое положение (моделированная невесомость) с предварительным воздействием НПГ. * $p < 0.05$ по сравнению с контролем.

Влияние курса нормобарической периодической гипоксии на ортостатические реакции гемодинамики после длительного пребывания крыс в условиях моделированной невесомости. Результаты исследования ортостатических реакций сердечно-сосудистой системы у крыс до и после проведения НПГ представлены в табл. 2 и рис. 2. Полученные данные свидетельствуют о том, что пассивная ортостатическая проба у крыс после моделированной невесомости без предварительной НПГ вызвала достоверное снижение систолического артериального давления по сравнению с контрольной группой, при этом менее выраженное снижение диастолического давления и увеличение частоты сердечных сокращений не приводило к компенсации сдвигов систолического давления. Ортопроба, проведенная после гипоксического воздействия, как у крыс, находившихся в свободном двигательном режиме, так и после 14-суточного антиортостатического вывешивания, показала четкое отличие реакций параметров сердечно-сосудистой системы от контрольных животных и крыс после моделированной невесомости без предварительного воздействия НПГ. При этом происходило менее интенсивное снижение систолического и диастолического артериального давления и более значимое компенсаторное увеличение частоты сердечных сокращений. Степень выраженности сдвигов у обеих групп, подвергнутых влиянию НПГ, имела аналогичный характер.

Приведенные данные показывают, что курсовое применение НПГ снижает интенсивность проявлений ортостатических реакций сердечно-сосудистой системы как у крыс при свободном двигательном режиме, так и после длительного пребывания в условиях моделированной невесомости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в настоящей работе результаты свидетельствуют о том, что 14-суточное применение нормобарической периодической гипоксии при свободном двигательном режиме животных вызывало развитие у них компенсаторно-приспособительных изменений параметров внешнего дыхания в ответ на гипоксическое воздействие. В результате активации синокаротидных и аортальных хеморецепторов пониженным PO_2 артериальной крови происходило усиление вентиляторной функции легких. Такая реакция является одним из рефлекторных механизмов срочной компенсации гипоксии, направленной на уменьшение артериальной гипоксемии, путем совершенствования процессов газообмена в легких, мобилизации резервных альвеол, ускорения поступления кислорода из альвеолярного воздуха в кровь, увеличения массопереноса кислорода от легких к тканям [12, 16]. Установлено также, что увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровообращения, повышением перфузионного давления в легочных капиллярах, оптимизацией вентиляционно-перфузионных отношений [8]. Именно такой переход к качественно новому состоянию системы внешнего дыхания способствовал изменению реакций со стороны изучаемых показателей функционирования кардиореспираторной системы в проведенном исследовании. Условием для включения механизмов долговременной адаптации к гипоксии служит повторное или длительно продолжающееся воздействие умеренной гипоксии, вызывающее многократную активацию срочных механизмов адаптации. Периодическая гипоксия характеризуется повторяющимися гипоксическими эпизодами и реоксигенацией, что в некоторой степени аналогично эффекту ишемического прекодиционирования [18]. В итоге реализации этих процессов обеспечивается формирование структурно-функциональной основы для процессов долговременной адаптации к гипоксии, характеризующейся значительным повышением эффективности процессов биологического окисления в клетках. При этом не только влияние гипоксии, но и нормоксические интервалы имеют существенное значение для повышения эффективности гипоксического воздействия, поскольку именно в этот период происходит усиленный транспорт кислорода и субстратов для синтеза органических соединений в клетках, повышается интенсивность окислительных процессов. В этих условиях формируется перераспределение регионарного кровотока, приводящее к увеличению кровоснабжения сердца и мозга при одновременном сужении просвета артериол и уменьшении объема кровотока в других органах и тканях. В соответствии с современными данными в реализации клеточных и системных механизмов адаптации к гипоксии ведущая роль отводится специфическому белковому фактору HIF-1 α , индуцируемому при дефиците кислорода. Показано, что HIF-1 α является главным регулятором экспрессии белков, запускающих реакции, направленные на повышение оксигенации тканей [11, 27].

Как известно, при ортостатическом воздействии формирование компенсаторных механизмов первичных сдвигов гемодинамики зависит от соотношений между сердечным и сосудистым факторами [19]. В ранее проведенном нами исследовании на кроликах было установлено, что интервальная гипоксическая тренировка, проведенная в ходе одного эксперимента во время пребывания в антиортостатическом положении, при последующей ортопробе способствует уменьшению степени артериальной гипотензии. В компенсации ортостатических сдвигов гемодинамики преобладал сосудистый компонент системной реакции, выражающийся в повышении венозного тонуса и способ-

ствующий увеличению венозного возврата к сердцу [9]. Эти данные находятся в хорошем соответствии с результатами других авторов [13, 30], изучавших зависимость переносимости пробы с действием отрицательного давления на нижнюю половину тела от исходного функционального состояния вен нижних конечностей. Высокий риск ортостатической неустойчивости отмечен у лиц со сниженными эластическими свойствами вен нижних конечностей и повышенной их растяжимостью. В настоящем исследовании при длительной адаптации к гипоксии наиболее выраженным оказался сердечный компонент компенсации ортостатической гипотензии, поскольку увеличение ЧСС во время ортопробы у животных, подвергнутых предварительному влиянию гипоксического воздействия, как при свободном двигательном режиме, так и после моделированной невесомости предотвращало падение АД по сравнению с первоначальным значительным снижением в контроле. Обнаруженное нами преобладающее участие сердечного компонента в реализации компенсаторных реакций при ортопробе свидетельствует о повышении функциональных возможностей миокарда в процессе адаптации животных к периодической гипоксии. Данное предположение подтверждается исследованиями ряда авторов, в которых был установлен защитный эффект интервальных гипоксических воздействий на миокард [23, 35], повышение устойчивости кардиомиоцитов к ишемическим повреждениям [28, 31, 34], предотвращение аритмий и увеличение васкуляризации сердца [2, 5, 26].

В последние годы в литературе обсуждаются механизмы активации клеточной сигнализации, в частности синтеза оксида азота (NO), приводящего в условиях гипоксии к расширению коронарных сосудов, повышающего кровоснабжение, сократимость и защиту миокарда [17]. В качестве кардиопротектора рассматривается также белок теплового шока, который продуцируется и накапливается в миокарде у животных при повторяющихся гипоксических воздействиях [18]. Учитывая, что чередующиеся эпизоды гипоксии и реоксигенации положительно влияют на сократительную способность миокарда и устойчивость кардиомиоцитов к ишемии/реперфузии, можно предположить, что в данном случае НПП оказывает кардиопротективное действие, повышающее функциональные возможности сердца и уменьшающее тем самым негативные последствия ортостаза — снижение величин сердечного выброса и ортостатической гипотензии.

Вместе с тем существенную роль в механизме снижения интенсивности гемодинамических проявлений ортостатических реакций представляют суммарные межсистемные рефлекторные процессы, опосредованные хемо- и барорецепторной регуляцией. Гипоксическая стимуляция каротидных рецепторов, повышая активность барорефлекса [24, 26], способствует повышению частоты сердечных сокращений в результате положительной перекрестной адаптации, которая возникает вследствие стабилизации центральных механизмов межсистемных взаимоотношений систем дыхания и кровообращения, осуществляемых на новом функциональном уровне. Помимо этого, адаптация к измененной газовой среде повышает ортостойчивость, что доказывает наличие неспецифической перекрестной резистентности [16]. Крысы, предварительно прошедшие курс нормобарической гипоксии, оказались более устойчивыми к ортостатическому воздействию, что может быть свидетельством стабилизации центральных механизмов регуляции сердечно-сосудистой системы и изменения функциональной активности вегетативной нервной системы в результате нормобарического гипоксического воздействия.

Следует отметить, что использованный режим гипоксического воздействия имел пролонгированный характер, поскольку эффект (структурный след)

последствия сохранялся как минимум в течение 14 суток, что подтверждается результатами проведенного исследования.

Таким образом, результаты исследования и приведенные данные о комплексных адаптивных реакциях, возникающих при гипоксическом воздействии, позволяют говорить о принципиальной возможности использования НППГ в качестве средства поддержания ортостатической устойчивости человека после длительных космических миссий. Однако для окончательного суждения о целесообразности применения нормобарической гипоксии с целью улучшения функционального состояния и повышения резервных возможностей космонавтов необходимо проведение углубленных физиологических исследований с участием испытуемых, поскольку прямая экстраполяция на человека данных, полученных в экспериментах на лабораторных животных, недопустима.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России и программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013—2020 гг. (ГП-14, раздел 65.2).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] *Александрова Н. П., Баранов В. М., Тихонов М. А., Колесников В. И., Кочанов В. С.* Влияние антиортостатической гипокинезии на функциональное состояние диафрагмы у крыс. *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* 91 (11) : 1312—1319. 2005.
- [2] *Балыкин М. В., Сагидова С. А., Жарков А. С., Айзятулова Е. Д., Павлов Д. А., Антипов И. В.* Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1 α и морфофункциональные изменения в миокарде. *Ульянов. мед.-биол. журн. (2)* : 125—134. 2017.
- [3] *Благинин А. А., Жильцова И. И., Михеева Г. Ф.* Гипоксическая тренировка как метод коррекции пограничных функциональных состояний организма операторов сложных эргатических систем. Изд-во Нижневарт. гос. ун-та. Нижневартовск. 2015.
- [4] *Газенко О. Г., Касьян И. И.* Физиологические проблемы невесомости. М. Медицина. 1990.
- [5] *Горячева А. В., Терехина О. Л., Абрамочкин Д. В., Буданова О. П., Белкина Л. М., Смирин Б. В., Дауни Г. Ф., Малышев И. Ю., Манухина Е. Б.* Влияние адаптации к гипоксии на экспрессию изоформ NO-синтазы в миокарде. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 59 (4) : 73—77. 2015.
- [6] *Генин А. М., Пестов И. Д.* Микрогравитация: механизмы и модели. Человек в космическом полете. М. Наука. 1997.
- [7] *Григорьев А. И., Баранов В. М.* Сердечно-сосудистая система человека в условиях космического полета. *Вестн. РАМН.* (12) : 41—45. 2003.
- [8] *Дворецкий Д. П.* Малый круг кровообращения. Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Л. Наука. 1984.
- [9] *Донина Ж. А., Баранов В. М., Александрова Н. П., Ноздрачев А. Д.* Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости. СПб. Наука. 2013.
- [10] *Егоров А. Д.* Механизмы снижения ортостатической устойчивости в условиях длительных космических полетов. *Авиакосмич. и экологич. медицина.* 35 (6) : 3—12. 2011.
- [11] *Кирова Ю. И.* Влияние гипоксии на динамику содержания HIF-1 α в коре головного мозга и формирование адаптации у крыс с различной резистентностью к гипоксии. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* (3) : 51—55. 2012.
- [12] *Колчинская А. З.* Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. Киев. Елта. 2011.

[13] Котовская А. Р., Фомина Г. А. Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы человека в условиях космического полета. Физиология человека. 36 (2) : 78—86. 2010.

[14] Лесова Е. М., Самойлов В. О., Филиппова Е. Б., Савокина О. В. Индивидуальные различия показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок. Вестн. рос. военно-мед. акад. 49 (1) : 57—63. 2015.

[15] Лукьянова Л. Д. Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксических состояний. Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты. М. 2004.

[16] Меерсон Ф. З., Твердохлиб В. П., Боев В. М., Фролов Б. А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М. Наука. 1989.

[17] Манухина Е. Б., Дауни Г. Ф., Маллет Р. Т., Мальшев И. Ю., Ванин А. Ф. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе. Патогенез. 10 (2) : 19—27. 2012.

[18] Маслов Л. Н., Лишманов Ю. Б., Емельянова Т. В., Прут Д. А., Колар Ф., Портниченко А. Г., Подоксенов Ю. К., Халиуллин И. Г., Ванг Х., Пей Ж.-М. Гипоксическое preconditionирование как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. Ангиология и сосудистая хирургия. 17 (3) : 27—36. 2011.

[19] Осадчий Л. И. Положение тела и регуляция кровообращения. Л. Наука. 1982.

[20] Ушаков И. Б., Усов В. М., Дворников М. В., Бухтияров И. В. Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицине. Проблемы гипоксии. М. 2004.

[21] Baevsky R., Baranov V., Funtova I., Diedrich A., Pashenko A., Chernikova A., Drescher J., Jordan J., Tank J. Autonomic cardiovascular and respiratory control during prolonged spaceflight aboard the International Space Station. J. Appl. Physiol. 103 (1) : 156—161. 2007.

[22] Custaud M. A., Millet C., Frutoso J., Maillet A., Gauquelin G., Gharib C., Fortrat J. No effect of venoconstrictive thigh cuffs on orthostatic hypotension induced by head-down bed rest. Acta Physiol. Scand. 170 (2) : 77—85. 2000.

[23] Duenwald T., Bernardi L., Gordin D., Sandelin A., Syreeni A., Fogarty C., Kytö J., Gatterer H., Lehto M., Hörkö S., Forsblom C., Burtcher M., Groop P. Effects of a single bout of interval hypoxia on cardiorespiratory control in patients with type 1 diabetes. Diabetes. 62 (12) : 4220—4227. 2013.

[24] Lizamore C., Hamlin M. The use of simulated altitude techniques for beneficial cardiovascular health outcomes in nonathletic, sedentary, and clinical populations: A literature review. High Altitude Med. Biol. 18 (4) : 305—321. 2017.

[25] Perhonen M., Franco F., Lane L., Buckey J., Blomqvist C., Zerwekh J., Peshock R., Weatherall P., Levine B. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. J. Appl. Physiol. 91 (2) : 645—653. 2001.

[26] Prabhakar N., Peng J., Jacono F., Kumar G., Dick T. Cardiovascular alterations by chronic intermittent hypoxia: importance of carotid body chemoreflexes. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 32 (5—6) : 447—449. 2005.

[27] Semenza G. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology. 24 (97) : 96—106. 2009.

[28] Serebrovskaya T., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp. Biol. Med. 241 (15) : 1708—1723. 2016.

[29] Sides V., Vernikos J., Convertino V., Stepanek J., Tripp L., Draeger J., Hargens A., Kurtidou-Papadeli C., Pavy-LeTraon A., Russomano T., Wong J., Buccello R., Lee P., Nangalia V., Saary M. The Bellagio report: Cardiovascular risks of spaceflight: Implications for the future of space travel. Aviat. Space Environ. Med. 76 (9) : 877—895. 2005.

[30] Skoog J., Lindenberger M., Ekman M., Holmberg B., Zachrisson H., Länne T. Reduced venous compliance: an important determinant for orthostatic intolerance in women with vasovagal syncope. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 310 : 253—261. 2016.

[31] Tuleta I., Franca C., Wenzel D., Fleischmann B., Nickenig G., Werner N., Skowasch D. Intermittent hypoxia impairs endothelial function in early preatherosclerosis. Adv. Exp. Med. Biol. 858 : 1—7. 2015.

[32] *Vyalkina M., Fedorov A., Eskina E., Medvedeva Y., Arkhipova E., Lebedeva M., Khlebnikova N., Baranov M., Karganov M.* Metabolic and morphological changes in rats' eye after 7-days microgravity simulation. *Am. J. Life Sci.* 3 (1—2) : 18—24. 2015.

[33] *Watenpaugh D., O'Leary D., Schneider S., Lee S., Macias B., Tanaka K., Hughson R., Hargens A.* Lower body negative pressure exercise plus brief postexercise lower body negative pressure improve post-bed rest orthostatic tolerance. *J. Appl. Physiol.* 103 (6) : 72. 2007.

[34] *Xu W., Yu Z., Xie Y., Huang G., Shu X., Zhu Y., Zhou Z., Yang H.* Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats. *Basic Res. Cardiol.* 106 : 329—342. 2011.

[35] *Zong P., Setty W., Sun R.* Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Esp. Biol. Med.* 229 : 806—812. 2004.

Поступила 26.10.2017
После доработки 25.09.2018
Принята к публикации 19.11.2018