

© Коллектив авторов, 2020

УДК 612.217

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

Влияние периодической нормобарической гипоксии на функциональные резервы организма крыс в свободном двигательном режиме и при антиортостатической гипокинезии

¹ ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН, 199034, г. Санкт-Петербург, Россия, наб. Макарова, д. 6;² НИИ космической медицины ФГБУ ФНЦ ФМБА России, 115682, г. Москва, Россия, Ореховый бульвар, д. 28

Введение. Снижение работоспособности и ортостойчивости, наблюдаемых у космонавтов на разных этапах космического полета, диктует необходимость поиска новых методов, способствующих улучшению переносимости экстремальных факторов и восстановлению нарушенных функций организма, в реабилитационном периоде. Одним из перспективных направлений, повышающих общую неспецифическую резистентность организма являются гипоксические тренировки. Вместе с тем сведения о применении гипоксического воздействия непосредственно в условиях космического полета для нивелирования неблагоприятных эффектов невесомости отсутствуют. **Цель** исследования – изучение влияния нормобарической периодической гипоксии на кардиореспираторные показатели и резервные возможности организма крыс при свободном двигательном режиме и в условиях антиортостатической гипокинезии (антиортостатическое вывешивание с углом наклона -30°), моделирующей физиологические эффекты невесомости. **Методика.** Проведено 4 серии экспериментов на 48 крысах Вистар, массой 280-300 г. Животные в течение 7 сут находились: в 1-й серии в свободном двигательном режиме с ежедневной 5-часовой нормобарической гипоксией (12% O₂); во 2-й – в условиях антиортостатической гипокинезии после предварительного курса гипоксии; в 3-й – в антиортостатической гипокинезии без предварительной гипоксии (нормоксия 20,9% O₂); в 4-й – в антиортостатической гипокинезии с ежедневной 5-часовой гипоксией. После завершения эксперимента у всех животных регистрировали кардиореспираторные показатели методом пневмотахографии, электрокардиографии, пульсоксиметрии, для оценки физической выносливости крыс использовали тест вынужденного плавания (по Порсолту). **Результаты.** Установлено, что эффективность НПГ в целях повышения функциональных резервов кардиореспираторной системы после длительного пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии достигается только в результате предварительной адаптации (прекондиционирования) к периодической гипоксии в свободном двигательном режиме. **Заключение.** Воздействие нормобарической периодической гипоксии в условиях моделирования невесомости приводит к ухудшению функционального состояния организма и снижению физической выносливости крыс.

Ключевые слова: нормобарическая периодическая гипоксия; кардиореспираторная система; резервные возможности организма; моделированная невесомость.

Для цитирования: Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П., Катунцев В.П., Баранов В.М. Влияние периодической нормобарической гипоксии на функциональные резервы организма крыс в свободном двигательном режиме и при антиортостатической гипокинезии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020; 64(1): 67-75.

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.67-75

Для корреспонденции: Донина Жанна Альбертовна, e-mail: zdonina@mail.ru**Финансирование.** «Работа выполнена при финансовой поддержке ФМБА России и Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013-2020 гг. (ГП-14, раздел 65.2)».**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Поступила** 06.12.2019**Принята к печати** 16.01.2020**Опубликована** 25.02.2020Donina Zh.A.¹, Baranova E.V.¹, Aleksandrova N.P.¹, Katuntsev V.P.², Baranov V.M.²

The effect of intermittent normobaric hypoxia on functional reserves of rats in a free locomotion and anti-orthostatic hypokinesia

¹I.P. Pavlov Institute of Physiology, St. Petersburg, Naberezhnaya Makarova 6, St. Petersburg 199034, Russia;²Research Institute for Space Medicine of the Federal Research Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Biomedical Agency of Russia, Orekhovyi Bld. 28, Moscow 115682, Russia

Introduction. Restoring the physical condition of cosmonauts following a prolonged spaceflight requires new methods for improvement of resistance to extreme factors and recovery during the rehabilitation period. A promising approach to enhancing the general, nonspecific resistance to adverse environmental factors is hypoxic training. However, information about the use of hypoxia effects on the scene of a space flight to neutralize adverse effects of weightlessness is absent. **Aim.** To study the effect of intermittent normobaric hypoxia (INH) on cardiorespiratory parameters and reserve capacity of rats in free locomotion and in head-down tilt of -30° (HDT- 30°), a model of spaceflight. **Methods.** Experiments were performed on 48 Wistar rats weighing 280-300 g. For 7 days the animals were 1) in free locomotion with INH daily for 5-hours (12% O_2); 2) in HDT- 30° under normoxia following prior INH; 3) in HDT- 30° under normoxia; 4) in HDT- 30° in combination with INH. Cardiorespiratory parameters were recorded by pneumotachography, electrocardiography and pulse oximetry. Exercise tolerance was evaluated using the forced swimming test (Porsolt). **Results.** The effect of INH in increasing the cardiorespiratory functional reserve after long-term simulated microgravity is achieved only with prior adaptation (preconditioning) to INH in free locomotion. **Conclusions.** Intermittent normobaric hypoxia used in simulated microgravity leads to impairment of the functional state and decreases physical endurance of rats.

Keywords: intermittent normobaric hypoxia; cardiorespiratory system; reserve capacity; simulated microgravity.

For citation: Donina Zh.A., Baranova E.V., Aleksandrova N.P., Katuntsev V.P., Baranov V.M. The effect of intermittent normobaric hypoxia on functional reserves of rats in a free locomotion and anti-orthostatic hypokinesia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2020; 64(1): 67-75. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2020.01.67-75

For correspondence: Zhanna A. Donina, Doctor of Biological Sciences, Lead Reseacher «I.P. Pavlov Institute of Physiology of the RAS», Russia, 199034 St. Petersburg, nab. Makarova, 6, e-mail: zdonina@mail.ru

Acknowledgements. The study was supported by the FMBA of Russia and the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies in 2013-2020 (GP-14, section 65.2).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about authors:

Donina Zh.A., <https://orcid.org/0000-0002-4451-1270>

Baranova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1234-4575>

Katuntsev V.P., <https://orcid.org/0000-0003-3844-7492>

Baranov V.M., <https://orcid.org/0000-0002-6969-5221>

Received 06.12.2019

Accepted 16.01.2020

Published 25.02.2020

Введение

Космические полеты предъявляют к организму человека повышенные требования в связи со специфическими условиями жизнедеятельности (перегрузки, невесомость, гиподинамия и др.). Оценка функционального состояния космонавтов в пред- и послеполетных периодах включает клинко-физиологическое обследование не только в состоянии покоя, но и в условиях физической нагрузки, которая является адекватным физиологическим тестом, позволяющим выявить резервные возможности организма [1, 2].

Известно, что в условиях земной гравитации физическая работоспособность человека зависит от функции сердечно-сосудистой, дыхательной и двигательной систем [3–5]. В обширных исследованиях было установлено, что космический полет сопровождается функциональными изменениями в физиологических системах, которые связаны с работоспособностью человека [6–8]. Согласно существующей концепции, основной причиной снижения работоспособности космонавтов являются детренированность сердечно-со-

судистой системы и скелетной антигравитационной мускулатуры [9], функциональные изменения респираторной системы обеспечивающей адекватную доставку кислорода к работающим мышцам и элиминацию диоксида углерода [8, 10].

Ухудшение общего физического состояния, снижение работоспособности и ортоустойчивости у космонавтов на разных этапах космического полета диктуют необходимость поиска новых методов, способствующих улучшению переносимости условий космического полета и восстановлению нарушенных функций в реабилитационном периоде. Одним из перспективных направлений, основанных на мобилизации собственных функциональных резервов организма, повышающих общую неспецифическую резистентность к неблагоприятным факторам внешней среды, в настоящее время являются гипоксические тренировки [11–13].

Однако сведения о применении гипоксического воздействия в качестве метода нивелирования неблагоприятных эффектов невесомости и повышения ре-

зervных возможностей организма в условиях космического полета практически отсутствуют.

Цель исследования – изучение влияния периодической нормобарической гипоксии на кардиореспираторные показатели и резервные возможности организма крыс в свободном двигательном режиме и в условиях антиортостатической гипокинезии, моделирующей физиологические эффекты невесомости.

Методика

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

Эксперименты проведены на 48 лабораторных крысах (самцах) Wistar массой 250–280 г., в соответствии с этическими принципами и нормативными документами, рекомендованными европейским научным фондом и Хельсинской декларацией о гуманном отношении к животным. 9 крыс составляли контрольную группу. Работа одобрена этическим комитетом ФГБУН института физиологии им. И.П. Павлова.

Нормобарическую периодическую (прерывистую) гипоксию (НПГ) создавали с использованием «Экспериментального образца лабораторного стенда для проведения исследований на животных», разработанного СКТБ «Биофизприбор» (Санкт-Петербург) по техническому заданию НИИ космической медицины ФНКЦ ФМБА России (Москва). Параметры гипоксической среды обитания поддерживались автоматически: содержание кислорода (F_1O_2) – $12 \pm 0,3\%$, температура – $27 \pm 0,5$ °C, влажность – $60 \pm 2\%$, содержание диоксида углерода (F_1CO_2) – не более $0,3 \pm 0,01\%$.

Для воспроизведения физиологических эффектов невесомости использовали метод антиортостатического «вывешивания» крыс с углом наклона $-30^\circ \pm 1^\circ$ (АНОГ-30), описанный ранее [14–16].

Было выполнено 4 серии экспериментов в жилом отсеке экспериментального стенда. Контрольная группа ($n=9$) содержалась в виварии в стандартных условиях. В 1-й серии животные ($n=12$) находились 7 сут в свободном двигательном режиме (обычная локомоторная активность) в условиях нормоксии ($pO_2 = 21\%$) с ежедневным 5-часовым воздействием нормобарической периодической гипоксии (НПГ, $pO_2 = 12\%$). Во 2-й серии крыс ($n=9$) после предварительного гипоксического воздействия в 1-й серии переводили в условия антиортостатической гипокинезии (АНОГ), с постоянным 7-суточным пребыванием в нормоксической среде. В 3-й ($n=9$) – интактные крысы, без

предварительного гипоксического воздействия 7 сут находились в условиях АНОГ в нормоксической среде. В 4-й ($n=9$) – интактные крысы в течение 7 сут содержались в условиях антиортостатического вывешивания в нормоксической среде с ежедневным 5-часовым гипоксическим воздействием (НПГ $12\%O_2$).

После завершения каждой серии экспериментов животных наркотизировали (уретан, 1000 мг/кг) и исследовали физиологические параметры в соответствии с поставленными задачами. После завершения опыта проводили эвтаназию животных передозировкой уретана.

Для регистрации объемно-временных параметров внешнего дыхания применяли метод пневмотахографии. С помощью программного обеспечения определяли дыхательный объем (ДО) и частоту дыхательных движений (ЧД). Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали как произведение дыхательного объема на частоту дыхания, внутригрудное давление (ВГД) регистрировали баллонографическим методом. Систолическое и диастолическое давление (АДс, АДд) измеряли в общей сонной артерии прямой катетеризацией сосудов, используя преобразователь давления типа ПДП-300 (Россия). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) подсчитывали по электрокардиограмме (ЭКГ), зарегистрированной при биполярном отведении сигналов. Для регистрации ЭКГ использовали многофункциональный ветеринарный монитор (Zoomed IM-10, Россия). Для мониторинга насыщения артериальной крови кислородом ($SpO_2\%$) использовали ветеринарный пульсоксиметр типа UT (Zoomed, 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.

Для оценки реактивных возможностей организма использовали тест с физической нагрузкой – модифицированный метод «принудительного плавания» (тест Порсолта с грузом) [17]. Оценивали в секундах длительность активного плавания с энергичными движениями, пассивного плавания – поддержание тела на плаву и отсутствие плавательных движений (иммобилизация).

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Microsoft Excel. Статистическую значимость различий оценивали с помощью t-критерия по Стьюденту. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Как показали результаты эксперимента, нормобарическое гипоксическое воздействие в свободном дви-

гательном режиме вызывало увеличение ЧД уже в 1-е сут на $15 \pm 4\%$ ($p > 0,05$), постепенно увеличиваясь и к 7-м сут прирост ЧД составил $39 \pm 6\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с дыханием на воздухе (рис. 1). В условиях АНОГ воздействие НПГ увеличивала ЧД только на 11% ($p > 0,05$). Следовательно, гипоксическое воздействие ($12\% O_2$), чередуемое с нормоксией в свободном двигательном режиме, вызывало ответную реакцию, в то время как в условиях АНОГ влияние НПГ не сопровождалось компенсаторной реакцией ЧД на гипоксическое воздействие. Принимая во внимание постепенное и умеренное нарастание ЧД по мере увеличения количества сеансов у животных при обычной локомоции, можно полагать, что данное воздействие является достаточным для развития и закрепления адаптационных сдвигов в организме и не вызывает тяжелых гипоксических состояний.

Результаты влияния периодической нормобарической гипоксии (НПГ) в свободном двигательном режиме и в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) на показатели внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы представлены в табл. Как видно из табл., НПГ в свободном двигательном режиме приводило к статистически значимому изменению показателей внешнего дыхания, прирост МОД происходил как за счет возрастания ДО, так и ЧД. 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 [11, 12]. Увеличение ДО явилось результатом повышения ВГД на $27 \pm 5\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об усилении сократительной способности дыхательных мышц. Компенсаторный рост МОД указывает на развитие адаптационных реакций и повышении резервных возможностей респираторной системы. После курсового применения НПГ в обычном двигательном режиме насыщение артериальной крови кислородом несколько превышало контрольные значения, что было обусловлено компенсаторным ростом минутной вентиляции легких, направленным на повышение доставки кислорода к тканям.

Как видно из приведенных данных, после курсового воздействия НПГ при обычной локомоции наблюдалась слабо выраженная тенденция к повышению АДс, АДд и незначительное урежение ЧСС. Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии негативного влияния гипоксической гипоксии на регуляцию системного артериального давления. Согласно данным литературы, признаком значительного напряжения механизмов регуляции гемодинамики является

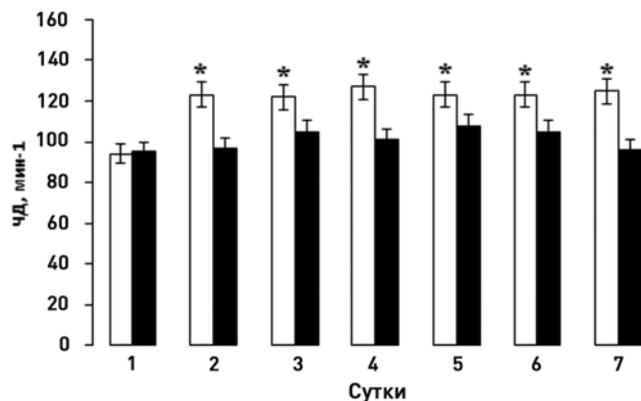


Рис. 1. Влияние 7-суточной нормобарической периодической гипоксии на частоту дыхания крыс при обычной локомоторной активности (белые столбики) и в условиях антиортостатической гипокинезии (черные столбики) ($n=21$). * – $p < 0,05$.

Таблица

Влияние периодической нормобарической гипоксии (НПГ) в свободном двигательном режиме и в условиях антиортостатической гипокинезии (АНОГ) на показатели внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы

Показатели	Контроль (интактные)	1-я серия	2-я серия	3-я серия	4-я серия
Дыхательный объем, мл	$0,8 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1$	$0,9 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2^\#$
Частота дыхания, мин ⁻¹	89 ± 3	$122 \pm 5^*$	85 ± 3	$90 \pm 3^\#$	$83 \pm 4^\#$
Минутный объем дыхания, л/мин	72 ± 4	$134 \pm 6^*$	$60 \pm 2^*$	$82 \pm 4^\#$	$58 \pm 2^*$
Артериальное давление систолическое, мм рт.ст	120 ± 5	125 ± 4	115 ± 3	125 ± 3	$148 \pm 10^\#$
Артериальное давление диастолическое, мм рт.ст	90 ± 3	95 ± 2	85 ± 3	90 ± 4	100 ± 5
Частота сердечных сокращений, уд/мин	324 ± 12	320 ± 10	315 ± 11	320 ± 11	310 ± 10

Примечание. 1-я серия – после НПГ в свободном двигательном режиме, 2-я – АНОГ без предварительной НПГ, 3-я – АНОГ с предварительной НПГ, 4-я – сочетанное влияние АНОГ и НПГ. *) $p < 0,05$ по сравнению с контролем; #) $p < 0,05$ по сравнению с АНОГ без предварительной НПГ.

повышение АДс на 20-30 мм рт.ст., АДд на 5-10 мм рт.ст. Повышение АД, не выходящее за рамки физиологической нормы, указывает на оптимальный характер применяемого режима НПГ [18].

Как следует из представленных в таблице данных, влияние НПГ в свободном двигательном режиме приводило к увеличению МОД на 85% по сравнению с контролем. В группах с АНОГ как без предварительного гипоксического воздействия, так и при НПГ в условиях АНОГ наблюдалось снижение МОД на 17% и 20% ($p > 0,05$, соответственно). У животных с предварительной НПГ при АНОГ (3-я серия) снижения МОД не происходило, а наблюдалось его незначительное (на 13%) повышение. В этих условиях прирост МОД происходил за счет увеличения ДО и ЧД, следовательно, в данной серии сохранялся эффект предварительной адаптации к гипоксии. Влияние гипоксии непосредственно в условиях АНОГ не вызывало компенсаторного роста минутной вентиляции легких. В этой же группе было выявлено статистически значимое повышение АД и существенное снижение насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) по сравнению с группой животных, находившихся в условиях АНОГ, после предварительного гипоксического воздействия. Как видно из рис 2, во всех проведенных сериях экспериментов SpO_2 имело прямую зависимость от уровня МОД, как при обычном двигательном режиме, так и в условиях антиортостатической гипокинезии (рис. 2).

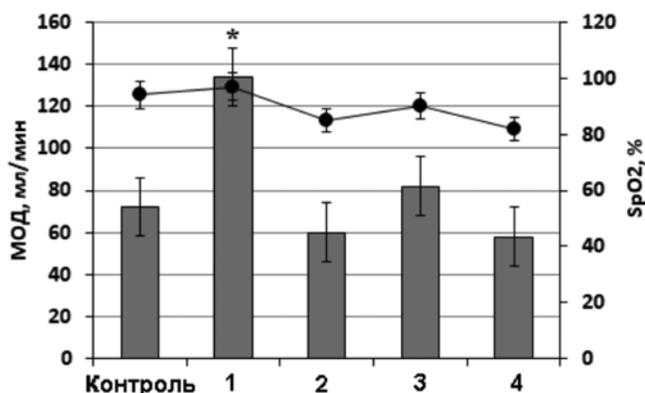


Рис. 2. Зависимость насыщения артериальной крови кислородом (SpO_2) от уровня легочной вентиляции (МОД) в исследуемых группах. По оси абсцисс: экспериментальные группы – контроль, 1 – после НПГ в свободном двигательном режиме, 2 – АНОГ без предварительной НПГ, 3 – АНОГ с предварительной НПГ, 4 – сочетанное влияние АНОГ и НПГ.

По оси ординат: левая ось – минутный объем дыхания (мл/мин), правая ось – насыщение артериальной крови кислородом (%). * – $p < 0,05$.

Тестирование физической выносливости показало, что после воздействия НПГ у крыс в свободном двигательном режиме наблюдалась незначительная тенденция к повышению всех структурных параметров плавательного теста: время активного, пассивного плавания и иммобилизации по сравнению с контрольными животными, не подвергавшихся НПГ (рис. 3). Влияние антиортостатической гипокинезии в условиях нормоксии приводило к значительному снижению всех исследованных параметров. Так, время активного плавания составляло 45%, пассивного 40%, иммобилизации 15% от контрольных значений. Характеристики плавательного теста у крыс после пребывания в условиях АНОГ с предварительной НПГ приближались к исходным значениям контрольной группы и уровню показателей в группе с НПГ в свободном двигательном режиме.

При сочетанном влиянии АНОГ и НПГ была выявлена внутригрупповая вариабельность в показателях физической выносливости. Так у 3 из 9 крыс при погружении в воду полностью отсутствовали активные движения передних и задних конечностей, животные опускались на дно, после чего тестирование прекращалось. У остальных крыс существенно уменьшилось время активного и пассивного плавания.

При анализе механизмов снижения функциональных возможностей организма при сочетанном влиянии гипоксического воздействия и антиортостатиче-

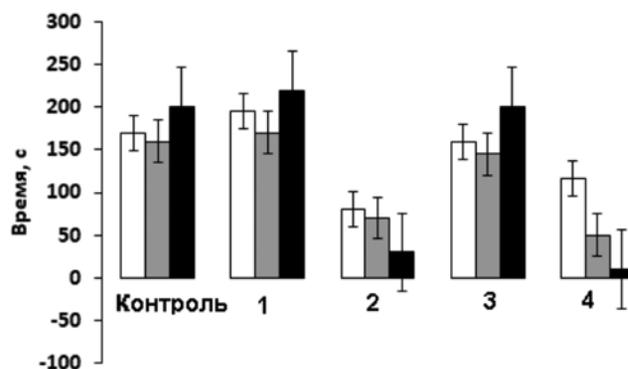


Рис. 3. Влияние НПГ в свободном двигательном режиме и сочетанной с АНОГ на характеристики плавательного теста. По оси абсцисс: контроль, 1 – после НПГ в свободном двигательном режиме, 2 – АНОГ без предварительной НПГ, 3 – АНОГ с предварительной НПГ, 4 – сочетанное влияние АНОГ и НПГ. По оси ординат: время в секундах. Белые столбики – активное плавание, серые – пассивное плавание, черные – иммобилизация.

ской гипокинезии следует учитывать, что одним из основных критериев, характеризующих адаптационные сдвиги при гипоксии, является увеличение минутной вентиляции легких. В ранее проведенных нами исследованиях по оценке вентиляторного ответа на гипоксическую стимуляцию при кратковременном антиортостатическом положении у крыс было установлено снижение прироста легочной вентиляции и чувствительности дыхательного центра к гипоксии [19]. В качестве одной из причин более низкого вентиляторного ответа рассматривалось увеличение сопротивления дыханию, обусловленного увеличенным кровенаполнением легких, снижением их растяжимости и сужением просвета дыхательных путей. Снижение вентиляторной реакции на хеморецепторные стимулы при повышенном сопротивлении дыханию в настоящее время достаточно хорошо известно [20]. Как следует из полученных результатов, при сочетанном действии гипоксии и антиортостатической гипокинезии статистически значимо повышается артериальное давление. Следовательно, можно предполагать, что усиление активности барорецепторов могло явиться еще одной причиной отсутствия прироста легочной вентиляции в ответ на гипоксическую стимуляцию. Выдвинутое предположение подтверждается данными, из которых следует, что увеличение импульсации от барорецепторов, поступающей в сосудодвигательный центр, подавляет дыхательную функцию и угнетает вентиляторную реакцию на гипоксию. В невесомости и при 21-часовой антиортостатической гипокинезии также было выявлено ослабление вентиляторной реакции на гипоксию в результате совместного влияния каротидных баро- и хеморецепторов [14, 21]. Кроме того, в антиортостатическом положении в результате изменения гидростатического компонента давления усиливается кровоток в области каротидного тельца, что в свою очередь приводит к снижению афферентной активности синусного нерва [22]. Показано, что повышение давления на уровне каротидного синуса даже в незначительной степени (10 мм рт.ст.) вызывает угнетение вентиляторной реакции более чем на 30% [23].

Наряду с указанными возможными причинами, лежащими в основе снижения функциональных резервов, после пребывания в условиях моделируемой невесомости как без предварительного гипоксического воздействия, так и при сочетанном влиянии гипоксии и антиортостатической гипокинезии нельзя не принимать во внимание кислородное обеспечение организма. Наблюдаемое снижение насыщения артериальной крови кислородом у этих экспериментальных групп

находилось в прямой зависимости от уровня легочной вентиляции, поскольку минутный объем дыхания является наиболее существенным приспособительным механизмом, обеспечивающим адекватный транспорт кислорода в ткани [12, 24]. Снижение напряжения кислорода в крови было выявлено и у космонавтов в условиях невесомости. Анализ возможных причин гипоксемии в невесомости указывает на нарушение вентиляционно-перфузионных отношений, а именно на наличие альвеолярных шунтов и частичного сброса венозной крови в артериальное русло (венозное примешивание) [25].

Важно отметить, что респираторные мышцы являются поперечно-полосатой мускулатурой, по морфологическим характеристикам они аналогичны скелетным и являются гравитационно-зависимыми структурами. Поскольку функция дыхательных мышц связана с постоянным преодолением эластических сил грудной клетки и легких, массы органов грудной и брюшной полости, то отсутствие веса этих структур в невесомости нарушает оптимальные соотношения длины и пространственной ориентации дыхательных мышц. В результате изменяется биомеханика дыхания, что может способствовать гиповентиляции, ухудшению газообменных процессов, развитию утомления дыхательной мускулатуры и ослаблению проприоцептивного влияния на дыхательный центр [26].

Результаты многочисленных наблюдений, проведенных как в условиях моделирования невесомости, так и после полетов различной продолжительности, свидетельствуют о снижении физической работоспособности космонавтов и астронавтов. Установлено: после 4-недельной антиортостатической гипокинезии снижается максимальная аэробная работоспособность, что обусловлено изменением деятельности сердечно-сосудистой системы, нарушением адекватного транспорта кислорода и снижением функциональных резервов респираторной системы. Предполагается, что в основе выявленных сдвигов лежит утомление дыхательной мускулатуры в результате детренирующего влияния гипокинезии [27, 28]. Результаты исследования влияния 120-суточной антиортостатической гипокинезии, подтверждают предположения о развитии детренированности инспираторных мышц, что ухудшало вентиляторную и газообменную функцию, что в конечном итоге явилось причиной снижения аэробной физической работоспособности [10, 29]. После пребывания в условиях 21-суточной антиортостатической гипокинезии было установлено снижение общего функционального резерва дыхательной мускулатуры, что связано, прежде всего,

с ослаблением сократительной активности инспираторных мышц грудной клетки [30].

Таким образом, роль дыхательных мышц в приспособлении к мышечной нагрузке очевидна, в связи с чем их дисфункция может оказаться лимитирующим фактором для поддержания достаточного уровня физического состояния и работоспособности операторов в условиях космических полетов, в том числе в ситуациях, связанных с интенсивной мышечной работой, таких как внекорабельная деятельность.

Заключение

Из представленных результатов следует, что наибольшая эффективность гипоксического воздействия в целях повышения функциональных резервов кардиореспираторной системы после длительного пребывания в условиях антиортостатической гипокинезии достигается только в результате предварительной адаптации (прекондиционирования) к периодической гипоксии в свободном двигательном режиме. В основе полученных эффектов, по-видимому, лежит положительная перекрестная адаптация, которая возникает вследствие стабилизации центральных механизмов межсистемных взаимоотношений систем дыхания и кровообращения, осуществляемых на новом функциональном уровне. Известно, что адаптация к одному экстремальному воздействию повышает устойчивость организма к другим факторам, что доказывает наличие неспецифической перекрестной резистентности [24].

Сочетанное применение нормобарической периодической гипоксии и антиортостатической гипокинезии не предотвращало ухудшения функции кардиореспираторной системы и снижения физической работоспособности, вызванных длительным пребыванием в условиях гипокинезии и гравитационного перераспределения жидких сред организма в краниальном направлении.

Таким образом, проведенное исследование показало, что предварительная адаптация к нормобарической периодической гипоксии в свободном двигательном режиме способствует улучшению функционального состояния организма крыс после пребывания в условиях моделирования невесомости. Воздействие ежедневной 5-часовой нормобарической гипоксии в течение 7-суточной антиортостатической гипокинезии приводит к снижению физической выносливости организма крыс.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Баранов В.М., Катунцев В.П., Дони́на Ж.А.

Сбор и обработка материала — Баранова Е.В., Дони́на Ж.А.

Статистическая обработка — Баранова Е.В., Дони́на Ж.А.

Написание текста — Дони́на Ж.А., Катунцев В.П.

Редактирование — Дони́на Ж.А., Баранов В.М., Александрова Н.П.

Литература

1. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. *Руководство по клинической физиологии дыхания*. Л.; Медицина; 1980.
2. Чучалин А.Г. *Функциональная диагностика в пульмонологии*. М.; Издательский холдинг «Атмосфера»; 2009.
3. Попов Д.В. Виноградова О.Л., Григорьев А.И. *Аэробная работоспособность человека*. М.; Наука; 2012.
4. Rakobowchuk M., Harris E., Taylor A. et al. Moderate and heavy metabolic stress interval training improve arterial stiffness and heart rate dynamics in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2013; (4): 839–49.
5. Williams A.M., Paterson D.H., Kowalchuk J.M. High-intensity interval training speeds the adjustment of pulmonary O₂ uptake, but not muscle deoxygenation, during moderate-intensity exercise transitions initiated from low and elevated baseline metabolic rates. *J. Appl. Physiol.* 2013; 114(11): 1550–62.
6. Козловская И.Б., Ярманова Е.Н. Фомина Е.В. Российская система профилактики: настоящее и будущее. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2013; 47(1): 13–20.
7. Котовская А.Р. Фомина Г.А. Особенности адаптации и дезадаптации сердечно-сосудистой системы человека в условиях космического полета. *Физиология человека*. 2010; 36(2): 78–86.
8. Prisk, G.K. Microgravity and the respiratory system. *The European Respiratory Journal*. 2014; 43(5): 1459–71.
9. Grigoriev A.I., Kotovskaya A.R., Fomina G.A. The human cardiovascular system during space flight. *J. Acta Astronautica*. 2011; 68: 1495–500.
10. Баранов В.М., Тихонов М.А., Котов А.Н. и др. Профилактика детренированности дыхательных мышц и снижения аэробной работоспособности в условиях длительной невесомости и гипокинезии. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 1998; 32(6): 36–42.
11. Благинин А.А., Жильцова И.И., Михеева Г.Ф. *Гипоксическая тренировка как метод коррекции пограничных функциональных состояний организма операторов сложных эргатических систем*. Нижневартовск: Изд. Нижневарт. гос. университета; 2015
12. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. *Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте*. М.; Медицина; 2003.
13. 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*. В кн.: *Проблемы гипоксии*. Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. М.; 2004; 170–200.
14. Дони́на Ж.А., Баранова Е.В., Александрова Н.П. и др. Нормобарическая периодическая гипоксия повышает ортостатическую резистентность крыс после моделированной невесомости. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018; 104(11): 1301–12.
15. Ильин Е.А., Новиков В.Е. Стенд для моделирования физиологических эффектов невесомости в лабораторных эксперимен-

- тах с крысами. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1980; 14(3): 79-80.
16. Vyalkina M., Fedorov A., Eskina E. et al. Metabolic and morphological changes in rats' eye after 7-days microgravity simulation. *American Journal of Life Sciences*. 2015; 3(1-2): 18-24.
 17. Porsolt R.D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 1977; 229: 327-36.
 18. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. *Гипокситерапия*. СПб; ООО «ОЛБИ-СПБ»; 2003.
 19. Александрова Н.П., Донина Ж.А., Данилова Г.А. и др. Вентиляторный ответ на изокапническую гипоксию в антиортогостатических условиях. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2008; 94(12): 1414-9.
 20. Milic-Emili J., Zin W. Breathing responses to imposed mechanical loads. In: *Handbook of Physiology*, sect.3. The Respiratory System, part 2, Control of Breathing, ed. Cherniack N.S., and Widdicombe J.C. American Physiology Society, Waverly Press, Bethesda, MD, USA. 1986; 751-69.
 21. Баранов В.М., Попова Ю.А., Ковалев А.С., Баранов М.В. Изменения чувствительности центрального дыхательного механизма в условиях 21-часовой антиортогостатической гипоксении. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2011; 45(4): 35-8.
 22. Whalen W.J., Nair P. Some factors affecting tissue O₂ in the carotid body. *J. Appl. Physiol*. 1975; 39(4): 562-6.
 23. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J. Clin. Invest*. 1991; 87: 1953-7.
 24. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике М.; Наука; 1989.
 25. Баранов В.М. Физиологический анализ возможных причин гипоксемии в невесомости. *Физиология человека*. 2011; 37(4): 1-7.
 26. Баранов В.М. *Газоэнергообмен человека в космическом полете и модельных исследованиях*. М.; Наука; 1993.
 27. Шульженко Е.Б., Гоголев К.И., Беляев С.М. Толерантность к физической нагрузке после воздействия водной иммерсии. *Космическая биология и авиакосмическая медицина*. 1983; 17(1): 40-5.
 28. Convertino V., Keil L., Bernauer E.M., Greenleaf J. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *J. Appl. Physiol*. 1981; 50(1): 123-8.
 29. Joyner M., Casey D. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. *Physiol. Rev*. 2015; 95(2): 549-601.
 30. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P., Donina Z.A., et al. Effect of simulated microgravity and lunar gravity on human inspiratory muscle function: 'Selena-T' 2015 study. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2016; 934(25): 31-40.
 3. Popov D.V. Vinogradova O.L., Grigor'ev A.I. Human aerobic performance. [*Aerobnaya rabotosposobnost cheloveka*]. Moscow; Nauka; 2012. (in Russian)
 4. Rakobowchuk M., Harris E., Taylor A. et al. Moderate and heavy metabolic stress interval training improve arterial stiffness and heart rate dynamics in humans. *European Journal of Applied Physiology*. 2013; (4): 839-49.
 5. Williams A.M., Paterson D.H., Kowalchuk J.M. High-intensity interval training speeds the adjustment of pulmonary O₂ uptake, but not muscle deoxygenation, during moderate-intensity exercise transitions initiated from low and elevated baseline metabolic rates. *Journal of Applied Physiology*. 2013; 114(11): 1550-62.
 6. Kozlovskaya I.B., Yarmanova E.N. Fomina E.V. Russian system of countermeasures: the present and future. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2013; 47(1): 13-20. (in Russian)
 7. Kotovskaya A.R. Fomina G.A. Kotovskaya A.R. Fomina G.A. Features of adaptation and maladaptation of the human cardiovascular system in space flight conditions. *Fiziologiya Cheloveka*. 2010; 36 (2): 78-86. (in Russian)
 8. Prisk, G.K. Microgravity and the respiratory system. *The European Respiratory Journal*. 2014; 43 (5): 1459-71.
 9. Grigoriev A.I., Kotovskaya A.R., Fomina G.A. The human cardiovascular system during space flight. *Acta Astronautica*. 2011; 68: 1495-500.
 10. Баранов В.М., Тихонов М.А., Котов А.Н. et al. Prevention of respiratory muscles deconditioning and deterioration of aerobic working capacity in prolonged weightlessness and hypokinesia. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 1998; 32(6): 36-42. (in Russian)
 11. Blaginina A.A., Zhil'cova I.I., Miheeva G.F. Hypoxic training as a method for correcting the functional states of the operators of complex ergatic systems.
 12. [*Gipoksicheskay trenirovka kak metod korrektsii pogranichnykh phynktSIONalnykh sostoyaniy organizma operatorov slozhnykh ergaticheskikh system*]. Nizhnevartovsk: Izd. Nizhnevartovskogo Gosudarstvennogo universiteta; 2015. (in Russian)
 13. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports. [*Normobaricheskaya intervalnaya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte*]. Moscow; Meditsina; 2003. (in Russian)
 14. Ushakov I.B., Usov V.M., Dvornikov M.V., Bukhtiyarov I.V. Modern aspects of the problem of hypoxia in the theory and practice of high-altitude physiology and aviation medicine. In the book: Problems of hypoxia. Ed. L.D. Lukyanova, I.B. Ushakov.
 15. [*Sovremennye aspekty problemy gipoksii v teorii i praktike vysoynoy fiziologii i aviatsionnoy meditsine*]. Pod. red. L.D. Lukyanovoi, I.B. Ushakova. Moscow; 2004. (in Russian)
 16. Donina Zh.A., Baranova E.V., Aleksandrova N.P. et al. Periodic normobaric hypoxia increases orthostatic tolerance in rats after simulated microgravity. *Rossiyskiy Fiziologicheskii Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2018; 104(11): 1301-12. (in Russian)
 17. Il'in E.A., Novikov V.E. Device for modeling the physiological effects of weightlessness in laboratory experiments with rats. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina*. 1980; 14(3): 79-80. (in Russian)
 18. Vyalkina M., Fedorov A., Eskina E. et al. Metabolic and morphological changes in rats' eye after 7-days microgravity simulation. *American Journal of Life Sciences*. 2015; 3(1-2): 18-24.
 19. Porsolt R. D., Bertin A., Jalfre M. Behavioural despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 1977; 229: 327-36.

References

1. Shik L.L., Kanaev N.N. *Guidelines for the clinical physiology of respiration*. [*Rukovodstvo po klinicheskoy fiziologii dykhanaiy*]. Leningrad; Meditsina; 1980. (in Russian)
2. Chuchalin A.G. Functional diagnostics in pulmonology. [*Phunkcionalnaya diagnostika v pulmonologii*]. Moscow; «Atmosfera»; 2009. (in Russian)

20. Goranchuk V.V., Sapova N.I., Ivanov A.O. Hypoxytherapy. [*Gipoksiterapiya*]. Saint-Petersburg: «OLBI-SPB»; 2003 (in Russian)
21. Aleksandrova N.P., Donina Zh.A., Danilova G.A. et al. The ventilatory response to isocapnic hypoxia during head-down tilt. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2008; 94(12): 1414-9. (in Russian)
22. Milic-Emili J., Zin W. *Breathing responses to imposed mechanical loads*. In: *Handbook of Physiology, sect. 3. The Respiratory System, part 2, Control of Breathing*, ed. Cherniack N.S., and Widdicombe J.C. American Physiology Society, Waverly Press, Bethesda, MD, USA. 1986; 751-69.
23. Baranov V.M., Popova Yu.A., Kovalev A.S., Baranov M.V. Change in sensitivity of the central respiration mechanism in the 21-hour bedrest conditions. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina*. 2011; 45(4): 35-8. (in Russian)
24. Whalen W.J., Nair P. Some factors affecting tissue O₂ in the carotid body. *Journal of Applied Physiology*. 1975; 39(4): 562-6.
25. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87: 1953-7.
26. Meerson F.Z., Tverdokhlib V.P., Boyev V.M., Frolov B.A. Adaptation to periodic hypoxia in therapy and prevention. [*Adaptatsia k periodicheskoy gipoksii v terapii I profilaktike*]. Moscow; Nauka; 1989. (in Russian)
27. Baranov V.M. The physiological analysis of the possible reasons of hypoxemia in weightlessness. *Fiziologiya Cheloveka*. 2011; 37(4): 1-7. (in Russian).
28. Baranov V.M. Human gas and energy exchange in space flight and simulation research. [*Gasoenergoobmen cheloveka v kosmicheskoy polete I modelnykh issledovaniyakh*]. Moscow; Nauka; 1993. (in Russian)
29. Shul'zhenko E.B., Gogolev K.I., Beliaev S.M. Physical exertion tolerance after water immersion. *Kosmicheskaya Biologiya i Aviakosmicheskaya Meditsina*. 1983; 17(1): 40-5. (in Russian)
30. Convertino V., Keil L., Bernauer E.M., Greenleaf J. Plasma volume, osmolality, vasopressin, and renin activity during graded exercise in man. *Journal of Applied Physiology*. 1981; 50(1): 123-8.
31. Joyner M., Casey D. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: A hierarchy of competing physiological needs. *Physiological Reviews*. 2015; 95(2): 549-601.
32. Segizbaeva M.O., Aleksandrova N.P., Donina Z.A., et al. Effect of simulated microgravity and lunar gravity on human inspiratory muscle function: 'Selena-T' 2015 study. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2016; 934(25): 31-40.

Сведения об авторах:

Донина Жанна Альбертовна, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. физиологии дыхания ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН», e-mail: zdonina@mail.ru

Баранова Елизавета Владимировна, мл. науч. сотр. лаб. физиологии дыхания ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»;

Александрова Нина Павловна, доктор биол. наук, зав. лаб. физиологии дыхания ФГБУН «Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН»;

Катуницев Владимир Петрович, доктор мед. наук, проф., зам. директора «НИИ космической медицины» ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

Баранов Виктор Михайлович, доктор мед. наук, проф., акад. РАН, директор «НИИ космической медицины» ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.