ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК НА ОРТОСТАТИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ ЧЕЛОВЕКА ДО И ПОСЛЕ МОДЕЛИРОВАННОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ

В. П. Катунцев ✉, Т. В. Сухоставцева, А. Н. Котов, М. В. Баранов

Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Снижение ортостатической устойчивости (ОУ) является актуальной проблемой космической медицины. Целью работы было оценить влияние интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на ОУ человека до и после воздействия трехсуточной антиортостатической гипокинезии (АНОГ) как модели микрогравитации. При участии 16 мужчин-добровольцев в возрасте 18–40 лет проведены две серии исследований с 11- и 21-суточным курсом ежедневных ИГТ. В первой ИГТ концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси составляла 10%, во всех последующих — 9%. Оценку ОУ выполняли до и после АНОГ проведением 20-минутной ортопробы (ОП). Развитие ортостатической неустойчивости до АНОГ наблюдали у трех, а после АНОГ у девяти из 16 обследуемых ($p < 0,05$). Во время ОП после АНОГ среднее значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) превышало контрольные значения на 26,8% ($p < 0,01$). После 11- и 21-суточных ИГТ отмечена тенденция к снижению числа случаев с развитием ортостатической неустойчивости. По сравнению с контролем при ОП до АНОГ после 11-суточного курса ИГТ наблюдали менее выраженный прирост ЧСС, а при увеличении курса ИГТ до 21 суток — менее выраженные реакции со стороны ЧСС, систолического, диастолического и среднего артериального давления (АД). При ОП после АНОГ в серии с 11-суточным курсом ИГТ имело место достоверно меньшее увеличение ЧСС при стабильном уровне АД. В серии с 21-суточным курсом ИГТ наблюдали меньшие сдвиги ЧСС и систолического АД ($p < 0,05$). Таким образом, проведение ИГТ приводило к уменьшению риска ортостатических нарушений и менее выраженным сдвигам показателей сердечно-сосудистой системы во время постуральных воздействий.

Ключевые слова: интервальные гипоксические тренировки, ортостатическая устойчивость, антиортостатическая гипокинезия, артериальное давление, частота сердечных сокращений

Благодарности: авторы выражают благодарность всем добровольцам, принимавшим участие в настоящем исследовании в качестве обследуемых лиц.

Вклад авторов: В. П. Катунцев — концепция и дизайн исследования, написание текста; Т. В. Сухоставцева — сбор и обработка материала, статистическая обработка, редактирование; А. Н. Котов — сбор и обработка материала, статистическая обработка; М. В. Баранов — сбор и обработка материала, редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФНКЦ ФМБА России (протокол № 1 от 7 февраля 2019 г.), проведено в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях. Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Владимир Петрович Катунцев
ул. Душинская, д. 14, кв. 82, г. Москва, 111024; vpkat@yandex.ru

Статья получена: 07.10.2020 **Статья принята к печати:** 23.11.2020 **Опубликована онлайн:** 13.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.022

EFFECT OF INTERMITTENT HYPOXIC TRAINING ON ORTHOSTATIC TOLERANCE IN HUMANS BEFORE AND AFTER SIMULATED MICROGRAVITY

Katuntsev VP ✉, Sukhostavtseva TV, Kotov AN, Baranov MV

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA, Moscow, Russia

Reduced orthostatic tolerance (OT) is a serious concern facing space medicine. This work sought to evaluate the effects of intermittent hypoxic training (IHT) on OT in humans before and after 3 days of head-down bed rest (HDBR) used to model microgravity. The study was carried out in 16 male volunteers aged 18 to 40 years and included 2 series of experiments with 11-day and 21-day IHT administered on a daily basis. During the first IHT session, the concentration of oxygen in the inspired gas mixture was 10%; for other sessions it was adjusted to 9%. OT was assessed by a 20-minute-long orthostatic tilt test (OTT) conducted before and after HDBR. Before HDBR, orthostatic intolerance was observed in 3 participants, while after HDBR, it was observed in 9 of 16 volunteers ($p < 0.05$). During OTT conducted after HDBR, the heart rate (HR) exceeded control values by 26.8% ($p < 0.01$). Preexposure to any of the applied IHT regimens led to a reduction in the number of volunteers with orthostatic intolerance. After the 11-day IHT program, there was a less pronounced increase in HR during OTT before HDBR; with the extended IHT regimen, less pronounced changes were observed for HR, systolic, diastolic and mean blood pressure (BP). The increase in HR during OTT after HDBR was significantly lower in the group that had completed the 11-day IHT program, while BP remained stable. The changes in HR and systolic BP were less pronounced in the group that had completed the 21-day IHT program than in the control group ($p < 0.05$). Thus, IHT reduced the risk of orthostatic disorders and mitigated changes in cardiovascular parameters during the orthostatic test.

Keywords: intermittent hypoxic training, orthostatic tolerance, head-down bed rest, blood pressure, heart rate

Acknowledgement: the authors thank all volunteers who participated in this study.

Author contribution: Katuntsev VP conceived and designed the study, wrote the manuscript; Sukhostavtseva TV collected and analyzed the obtained data, performed statistical analysis and edited the manuscript; Kotov AN collected and analyzed the obtained data and performed statistical analysis; Baranov MV collected and analyzed the obtained data and edited the manuscript.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of Federal Research Clinical Center of FMBA (Protocol № 1 dated February 7, 2019) and conformed with the principles of biomedical ethics laid out in the Declaration of Helsinki (the 1964 version and subsequent updates); voluntary informed consent was obtained from each study participant.

✉ **Correspondence should be addressed:** Vladimir P. Katuntsev
Dyshinskaya,14, kv. 82, Moscow, 111024; vpkat@yandex.ru

Received: 07.10.2020 **Accepted:** 23.11.2020 **Published online:** 13.12.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.022

Воздействие на организм реальной и моделированной микрогравитации приводит к развитию детренированности основных физиологических систем, ответственных за механизмы поддержания вертикальной позы при переходе к условиям земной гравитации. Одно из серьезных проявлений синдрома детренированности — снижение ортостатической устойчивости (ОУ). С этой проблемой специалисты столкнулись уже на ранних этапах развития пилотируемой космонавтики [1, 2]. После завершения кратковременных полетов по программе Space Shuttle примерно 20% астронавтов не были способны полностью выполнить 10-минутную ортостатическую пробу (ОП) в виду прогрессивного снижения у них артериального давления и развития преколлаптоидного состояния [3]. Число американских астронавтов с ортостатической неустойчивостью после длительных полетов на борту орбитального комплекса «Мир» [3] и Международной космической станции (МКС) оказалось гораздо большим, а процесс восстановления астронавтов МКС более длительным, чем астронавтов Space Shuttle [4].

Действующая комплексная система профилактики негативного влияния микрогравитации на организм человека, основанная на необходимости ежедневного приблизительно 2,5-часового выполнения физических упражнений [5], занимает достаточно много времени космонавтов в орбитальных полетах. Однако она не полностью решает проблему ортостатической неустойчивости в ранний период после возвращения экипажей на Землю [4, 6] Результаты уже первых выполненных в нашей стране экспериментальных исследований по изучению физиологических эффектов моделированной лунной гравитации [7] подчеркивают актуальность этой важной не решенной проблемы применительно к будущим космическим миссиям [8].

Подготовка к пилотируемым полетам за пределы околоземной орбиты к Луне (и далее к Марсу) потребует разработки более совершенной системы профилактики, дополненной новыми передовыми технологиями эффективного противодействия развивающейся детренированности гравитационно-зависимых систем организма в условиях микро- и гипогравитации, сберегающими полетное время экипажа. Наряду с разработкой идеи создания на космических кораблях искусственной силы тяжести как наиболее радикального средства защиты от микрогравитации [9] в качестве дополнительных методов могут быть рассмотрены и методы направленного физиологического действия [10], в частности такие, как адаптация организма к гипоксической гипоксии [11].

В наши дни адаптацию организма к гипоксической гипоксии путем проведения интервальных гипо- и нормобарических гипоксических тренировок (ИГТ) широко используют в клинической практике, спортивной и авиакосмической медицине как метод немедикаментозной коррекции функционального состояния организма, повышения физической работоспособности, устойчивости к воздействию профессионально вредных факторов и терапии [12, 13]. В отдельных исследованиях было отмечено также, что гипоксические тренировки способны снизить интенсивность гемодинамических сдвигов при ортостатических тестах [14, 15]. Как показали эксперименты на крысах, 14-суточная экспозиция животных в условиях гипоксической среды способствует уменьшению степени проявления ортостатической артериальной гипотензии и повышению ортостатической резистентности животных после двухнедельного пребывания в антиортостатическом положении как модели микрогравитации [16]. Полученные в этой работе данные послужили основанием для проведения экспериментальных исследований с участием добровольцев. Их целью было оценить влияние ИГТ на ортостатическую устойчивость человека до и после пребывания в условиях трехсуточной моделированной микрогравитации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали в качестве испытателей 16 практически здоровых, некурящих и профессионально не занимающихся спортом мужчин-добровольцев, в возрасте от 18 до 40 лет (средние значения возраста — 26,4 ± 1,5 лет; массы тела — 76,8 ± 2,6 кг; длины тела — 177 ± 1,9 см). Критерии включения добровольцев в исследование: успешное прохождение врачебно-экспертной комиссии, ознакомление с его программой, подписание информированного согласия на участие в данной работе. За двое суток до начала эксперимента и проведения фоновых исследований испытателей помещали в условия стационара. В этот адаптационный период они находились под наблюдением медицинского персонала на спокойном двигательном режиме и стандартном четырехразовом рационе питания. На период ночного отдыха отводилось время с 23 ч вечера до 8 ч утра. С целью изучения физиологических эффектов микрогравитации использовали метод антиортостатической гипокинезии (АНОГ) с углом наклона тела человека по отношению к горизонту –6° [17]. Продолжительность пребывания испытателей в условиях АНОГ составляла трое суток.

Для проведения ИГТ использовали установку для гипокситерапии «БИО-НОВА-204» (НТО «БИО-НОВА»; Россия). Дыхание гипоксической газовой смесью осуществляли в положении сидя через плотно прижимаемые к лицу специальные маски в нормобарических, хорошо вентилируемых условиях лабораторного помещения, предназначенного для проведения физиологических исследований с участием человека. ИГТ проводили ежедневно, каждая продолжительностью по 60 мин, чередующимися друг за другом шестью циклами. Каждый цикл состоял из 5-минутного периода дыхания гипоксической газовой смесью и следующего за ним 5-минутного периода дыхания окружающим воздухом. При выполнении первой ИГТ концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FIO_2) составляла 10%. Для второй и всех последующих ИГТ была использована величина FIO_2, равная 9%. Во время ИГТ проводили постоянное наблюдение за состоянием здоровья обследуемых лиц, через каждые 3 мин контролировали уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

Оценку ОУ проводили в день перед началом АНОГ и сразу после ее окончания на специальном поворотном стенде переводом обследуемого в вертикальное положение с углом наклона тела +70° как максимум на 20 мин. До начала ортостатического воздействия на каждой нечетной минуте ОП, а также после ее завершения проводили регистрацию ЧСС, систолического и диастолического АД. Оценивали субъективные и объективные показатели общего состояния здоровья испытателей. Исходные показатели перед ОП до гипокинезии регистрировали в горизонтальном положении обследуемых лиц, после гипокинезии — в положении АНОГ –6°.

Таблица. Влияние трехсуточной АНОГ на переносимость человеком ортостатической пробы

Показатели выполнения ортопробы	До АНОГ	После АНОГ
Число полностью выполненных ОП / общее число проведенных ОП	13/16	7/16*
Средняя продолжительность ОП, мин	18,6 ± 0,8	13,8 ± 1,6*
Среднее время ОП до предколлапса, мин	12,7 ± 1,6	9,0 ± 1,4*

Примечание: ОП — ортопроба; * — $p < 0,05$.

Для регистрации физиологических параметров во время проведения ИГТ и ОП использовали прикроватный монитор PVM-2703 (Nihon Kohden Corporation; Япония), снабженный пульсоксиметром, каналами для измерения АД и ЭКГ. Уровень среднего АД вычисляли как сумму величин диастолического АД + 1/3 пульсового АД. Показанием для преждевременного прекращения ОП было прогрессивное снижение у испытателя АД, возникновение брадикардии, появление головокружения, тошноты, повышенной потливости, ощущения «пелены перед глазами» и других признаков развивающегося коллаптоидного состояния. Выполнены две серии исследований. Продолжительность курса ИГТ в первой серии составляла 11 дней, во второй — 21 день. В первой серии приняли участие шесть испытателей, во второй — десять.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Microsoft Excel (версия 2016 (16.0.5071.1000), Microsoft Corporation/USA/). Статистическую значимость различий определяли при вычислении непараметрического Т-критерия Уилкоксона, *U*-критерия Манна–Уитни и φ-критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. В таблице и на рисунках представлены средние величины изучаемых показателей и ошибка средней арифметической (M ± *m*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Переносимость испытателями ИГТ

В период дыхания гипоксической газовой смесью самочувствие всех испытателей оставалось хорошим, дискомфортных ощущений не возникало. SpO_2 снижалось в среднем с 97,0 ± 0,5% до 77,6 ± 2,6%, ЧСС увеличивалась с 71,7 ± 4,0 мин$^{-1}$ до 89,0 ± 4,3 мин$^{-1}$ ($p < 0,05$). Достоверных изменений АД не наблюдалось. После перехода на дыхание обычным воздухом значения SpO_2 и ЧСС к началу следующего цикла гипоксической тренировки возвращались к исходным величинам.

Влияние трехсуточной АНОГ на ортостатическую устойчивость

Результаты оценки переносимости испытателями ОП до и после трехсуточной АНОГ представлены в таблице. Воздействие АНОГ приводило к уменьшению числа полностью выполненных ОП (с 13 до 7) и увеличению в 3 раза (с 3 до 9) числа преждевременно завершенных ОП ввиду возникновения признаков преколлаптоидного состояния ($p < 0,05$). Среднее для группы время переносимости ОП после АНОГ по сравнению с контролем достоверно уменьшилось на 4,8 мин ($p < 0,05$). Помимо увеличения числа случаев возникновения преколлаптоидных реакций время от перевода испытателей в вертикальное положение до их возникновения имело отчетливую тенденцию к уменьшению на 3,7 мин.

После пребывания в условиях трехсуточной АНОГ во время ОП (рис. 1) среднее значение ЧСС превышало контрольные значения на 26,8%, составляя 119,8 ± 2,6 мин$^{-1}$ против 94,6 ± 0,9 мин$^{-1}$ до АНОГ ($p < 0,01$). Более того, после АНОГ ЧСС была достоверно выше, чем в контроле на всем протяжении ОП (рис. 2). Значительное увеличение ЧСС сопровождалось небольшим (около 5%), но достоверным снижением среднего для группы значения систолического АД с 123,8 ± 2,2 до 118,8 ± 1,3 мм рт. ст.,

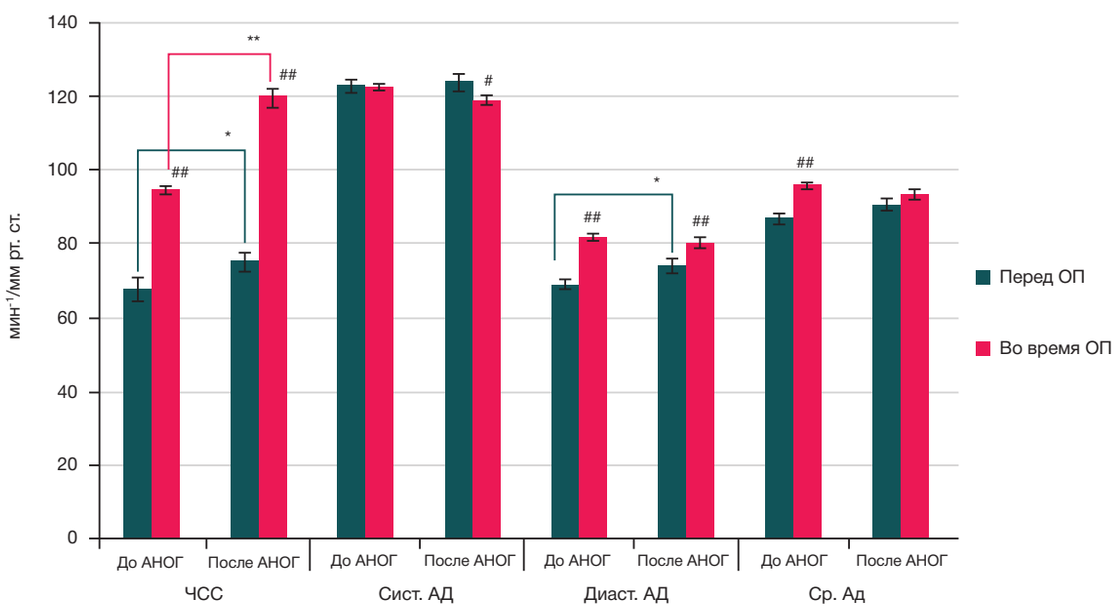

Рис. 1. Влияние трехсуточной АНОГ на ортостатические реакции сердечно-сосудистой системы. # (при p < 0,05) и ## (при $p < 0,01$) — различия во время ортопробы по сравнению с данными в положении лежа перед ортопробой; * (при $p < 0,05$) и ** (при $p < 0,01$) — различия до и после АНОГ

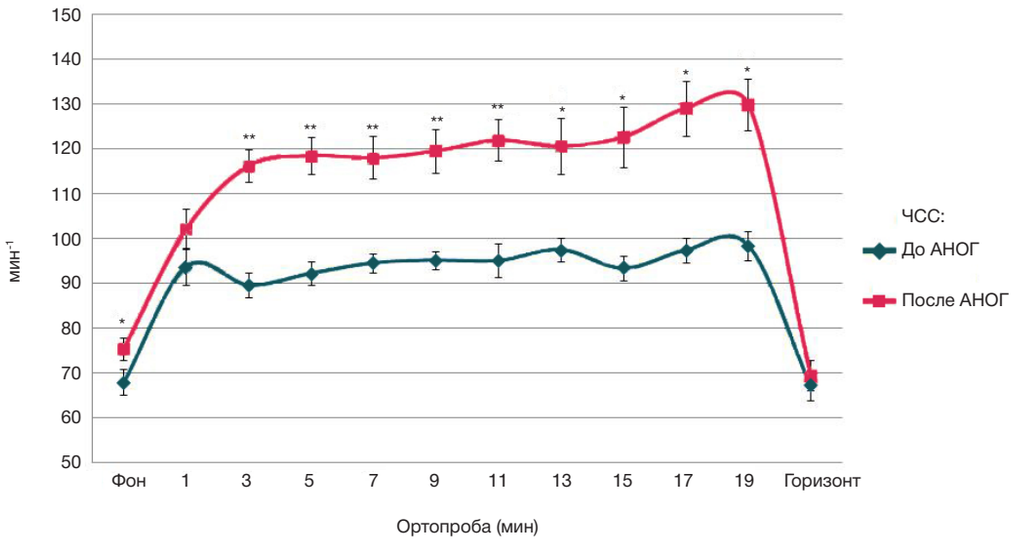

Рис. 2. Динамика ЧСС во время ортопробы до и после трехсуточной АНОГ. * (при p < 0,05) и ** (при *p* < 0,01) — различия до и после АНОГ

менее выраженным, чем в контроле повышением диастолического АД: на 8,9% (с 73,9 ± 1,6 до 80,5 ± 1,2 мм рт. ст.) против 18,5% в контроле (с 69,2 ± 1,4 до 82 ± 0,6 мм рт. ст.) и отсутствием достоверного повышения среднего АД (см. рис. 1). Следует также отметить, что абсолютные значения ЧСС и диастолического АД, зарегистрированные в горизонтальном положении испытателей перед контрольной ОП, были более низкими, на 11 и 6,8% соответственно, чем перед ОП после АНОГ, зарегистрированные в антиортостатическом положении (*p* < 0,05).

Влияние 11-суточного курса ИГТ на ортостатическую устойчивость

При выполнении контрольных ОП (до и после АНОГ) в первой серии исследований группа испытателей состояла из шести человек. Однако в дальнейшем один испытатель по собственному желанию выбыл из эксперимента. В связи с этим на этапе проведения гипоксических тренировок и оценки их влияния на переносимость ортостатического воздействия (до и после АНОГ) участвовала группа из пяти испытателей и данные по выбывшему испытателю не учитывали.

До АНОГ фоновое ортовоздействие успешно выполнили четыре (80%) из пяти человек, а после курса ИГТ — все пять (100%) участвовавших испытателей. Из пяти фоновых ОП, проведенных после АНОГ, три ОП, т. е. 60% тестов, были завершены преждевременно ввиду появления у испытателей преколлаптоидных реакций, а после курса ИГТ возникновение преколлаптоидных реакций имело место только в одном случае из пяти проведенных ОП, т. е. в 20%. Среднее время выполнения ОП имело отчетливую направленность к увеличению с 13,4 ± 3,5 до 18,6 ± 6 мин.

Данные о влиянии 11-суточного курса ИГТ на показатели сердечно-сосудистой системы при ортостатическом воздействии представлены на рис. 3. Предварительное проведение ИГТ по сравнению с фоновой ОП до АНОГ приводило к менее выраженному увеличению ЧСС (на

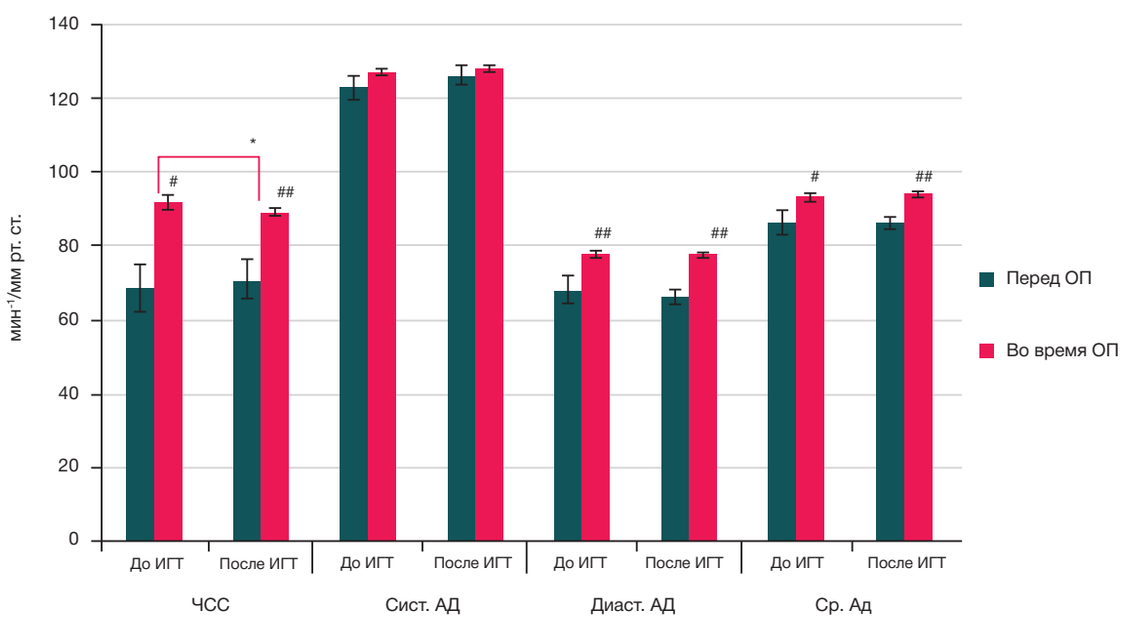

Рис. 3. Влияние 11-суточного курса ИГТ на ортостатические реакции сердечно-сосудистой системы до АНОГ. # (при *p* < 0,05) — различия во время ортопробы по сравнению с данными перед ортопробой; * (при p < 0,05) и ** (при *p* < 0,01) — различия до и после ИГТ

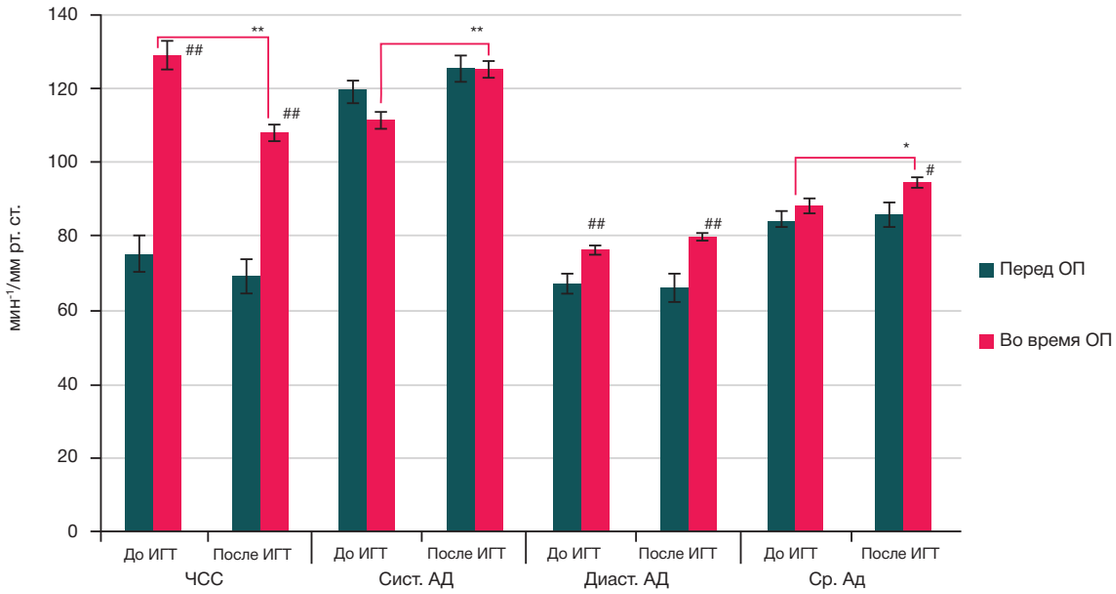

Рис. 4. Влияние 11-суточного курса ИГТ на ортостатические реакции сердечно-сосудистой системы после АНОГ. # (при $p < 0,05$) — различия во время ортопробы по сравнению с данными перед ортопробой; * (при $p < 0,05$) и ** (при $p < 0,01$) — различия до и после ИГТ

3%; $p < 0,05$). Из особенностей эффекта ИГТ после АНОГ (рис. 4) при ОП по сравнению с контролем отмечен значительно меньший прирост ЧСС (на 16,1%; $p < 0,05$), стабильный уровень систолического АД при более высоком уровне среднего артериального АД (на 7,2%; $p < 0,05$).

Влияние 21-суточного курса ИГТ на ортостатическую устойчивость

Из 10 испытателей, участвовавших во второй серии эксперимента, фоновую ОП до АНОГ удалось успешно завершить восьми (80%) испытателям, а после ИГТ девяти (90%) испытателям. В двух случаях до ИГТ и в одном случае после ИГТ ортостатическое воздействие было преждевременно завершено в связи с развитием у испытателей признаков надвигающегося коллаптоидного состояния. В результате применения ИГТ среднее время переносимости ОП незначительно увеличилось с 18,2 ± 1,2 до 19,1 ± 0,9 мин (на 4,9%).

При фоновой ОП после АНОГ четыре (40%) испытателя выполнили всю программу теста в полном объеме, а после курса ИГТ шесть (60%) из 10 испытателей. В шести случаях до ИГТ и в четырех случаях после курса ИГТ ввиду появления у испытателей симптомов преколлаптоидного состояния ортостатическое воздействие было прекращено досрочно. В исследованиях с применением ИГТ по сравнению с контролем отмечена тенденция к увеличению времени переносимости ОП с 13,4 ± 2,1 до 14,7 ± 2,2 мин (на 9,7%).

Результаты влияние курса ИГТ на показатели гемодинамики при ортостатическом воздействии до АНОГ представлены на рис. 5. По сравнению с контролем после проведения курса ИГТ при ОП наблюдали менее выраженное увеличение ЧСС на 5,4%, диастолического на 6,3% и на 5,1% среднего АД ($p < 0,01$). Систолическое

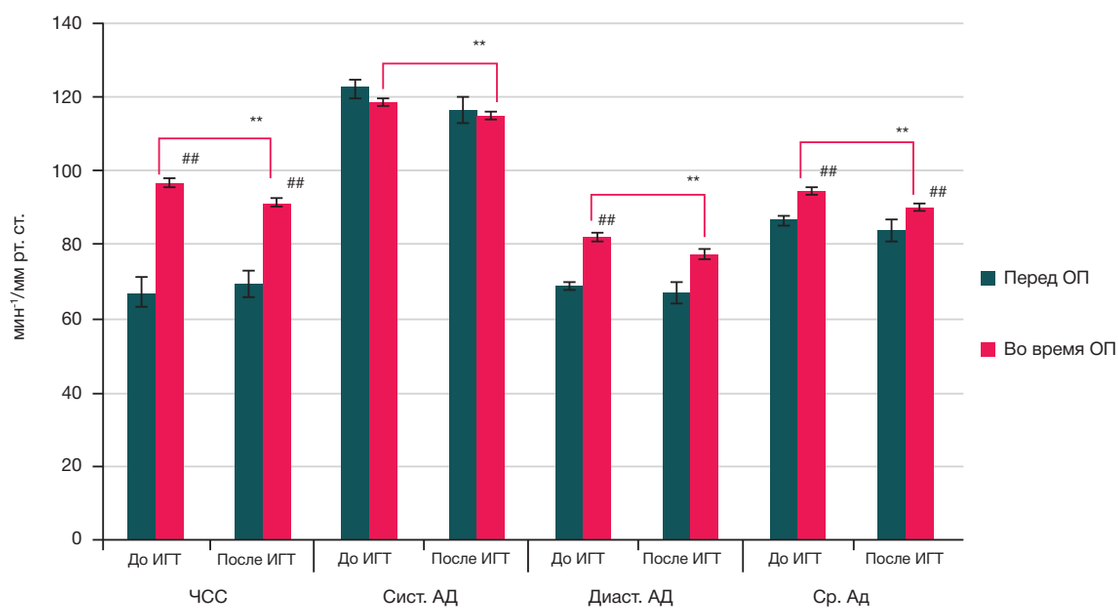

Рис. 5. Влияние 21-суточного курса ИГТ на ортостатические реакции сердечно-сосудистой системы до АНОГ. # (при $p < 0,05$) и ## (при $p < 0,01$) — различия во время ортопробы по сравнению с данными перед ортопробой; ** (при $p < 0,01$) — различия до и после АНОГ

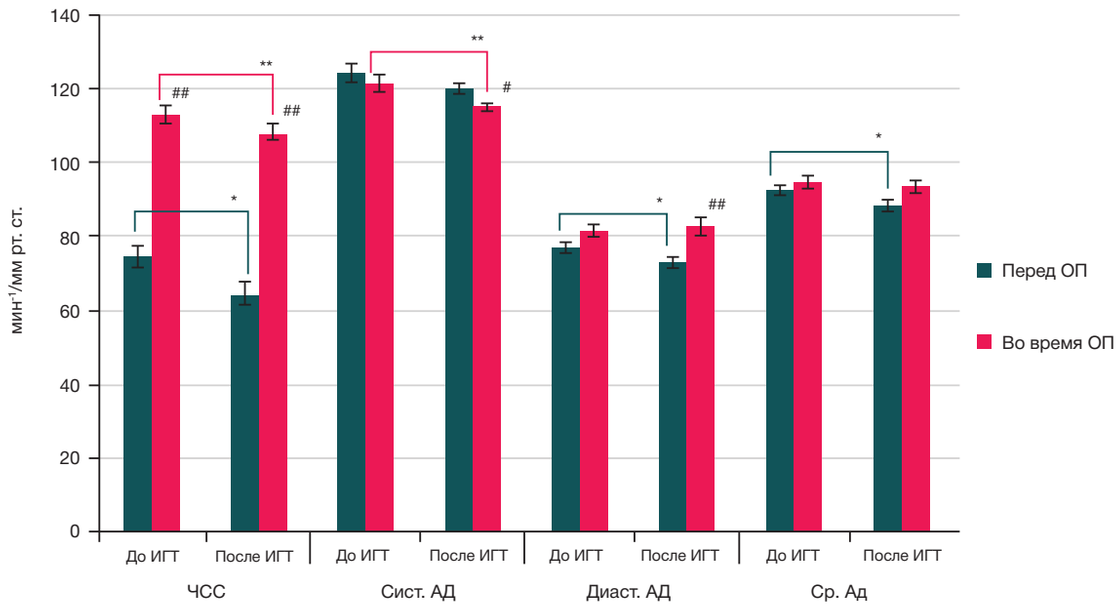

Рис. 6. Влияние 21-суточного курса ИГТ на ортостатические реакции сердечно-сосудистой системы после АНОГ. # (при $p < 0{,}05$) и ## (при $p < 0{,}01$) — различия во время ортопробы по сравнению с данными перед ортопробой; * (при $p < 0{,}05$) и ** (при $p < 0{,}01$) — различия до и после ИГТ

АД при ОП изменялось незначительно, но по уровню оно было ниже (на 3,3%), чем до ИГТ ($p < 0{,}01$).

При ОП, проводимой по завершении АНОГ (рис. 6), после курса ИГТ наблюдали также менее выраженное увеличение ЧСС на 4,6% и более низкие значения на 5,8% систолического АД ($p < 0{,}05$). Перед началом ОП в положении лежа после ИГТ отмечены более низкие, чем в контроле, значения ЧСС на 14,5%, диастолического на 5,1% и среднего АД на 4,3% ($p < 0{,}05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что трехсуточное пребывание человека в условиях АНОГ приводит к снижению переносимости ортостатического воздействия. Это выражается в достоверном увеличении числа случаев с неполным выполнением программы ОП в результате возникновения у большего числа испытателей симптомов преколлаптоидного состояния и тенденции к более раннему появлению этих симптомов после перевода испытателей в вертикальное положение. Развитие ортостатической неустойчивости после трехсуточной АНОГ обнаружено у девяти из 16 наших испытателей (56,3% от всех обследованных). Полученные данные дополняют результаты других авторов. Так, после четырех суток АНОГ неполное выполнение программы ортостатического теста было отмечено у пяти из восьми обследуемых лиц, т. е. в 63% случаев [18, 19]. Имеются также указания на возможность развития ортостатической неустойчивости даже спустя гораздо более короткие экспозиции в АНОГ [20]: после 4 ч АНОГ признаки преколлаптоидного состояния во время проведения ОП авторы наблюдали у шести из восьми участников эксперимента (в 75% случаев).

Встречающиеся в литературе различия в статистической оценке частоты ортостатической неустойчивости при АНОГ, на наш взгляд, во многом могут быть обусловлены использованием авторами неодинаковой методики проведения ортостатического воздействия, различным углом наклона ортостатического стола (от 60 до 80°), продолжительностью теста (от 10–20 до 60 мин), дополнительным применением после ОП отрицательного давления на нижнюю половину тела, неодинаковыми критериями оценки ортоустойчивости (по времени ОП, до развития преколлаптоидного состояния), различиями в уровне индивидуальной переносимости ОП обследуемыми лицами [21, 22].

Решающее значение в поддержании системного АД и кровообращения головного мозга при постуральных воздействиях имеет функциональное состояние сердечно-сосудистой системы [23]. Характерной особенностью ортостатических гемодинамических реакций после АНОГ в наших исследованиях были развитие более выраженной тахикардии и снижение систолического АД, что согласуется с опубликованными данными полетных исследований [24] и экспериментов с антиортостатической гипокинезией [25].

Более высокую степень тахикардии, наблюдаемую у испытателей во время ОП после АНОГ, следует рассматривать как одно из проявлений детренированности сердечно-сосудистой системы, развивающейся вследствие гипокинезии. Известно, что воздействие АНОГ с углом наклона –6° приводит к перераспределению крови и жидких сред организма в краниальном направлении и увеличению объема крови в сосудах торакальной области [26]. Увеличение венозного притока к правому предсердию индуцирует секрецию предсердного натрийуретического пептида [27]. Это приводит к последующему уменьшению реабсорбции воды, усилению диуреза, натрийуреза и в итоге к снижению объема плазмы. Через двое суток пребывания в условиях АНОГ центральный объем крови снижается приблизительно на 11% [28], а уменьшение объема плазмы составляет около 6,1% [29]. Установление нового уровня функционирования системы кровообращения и взаимосвязанных с ней систем обычно наступает через 2–4 суток АНОГ, для которого характерно урежение сердечного ритма и небольшое снижение АД [30]. Полученные нами более высокие уровни ЧСС и диастолического АД в антиортостатическом положении перед ОП после трехсуточной АНОГ по сравнению со значениями этих показателей в горизонтальном положении перед контрольной ОП, вероятно, свидетельствуют о еще не завершенном процессе перехода на адекватный новым условиям водно-электролитный баланс организма.

На фоне умеренной гиповолемии через одну неделю АНОГ и космического полета регистрируют пониженные значения конечно-диастолического объема левого желудочка, ударного объема и размеров сердца [31]. Наряду со сниженным ударным объемом сердца дополнительным фактором, увеличивающим риск ортостатических нарушений, является развивающаяся в условиях АНОГ и космического полета повышенная растяжимость вен нижних конечностей, что при постуральных воздействиях приводит к перемещению большего объема крови в венозные сосуды ног и затрудняет поддержание в вертикальном положении адекватной величины сердечного выброса [32].

Важнейшую часть нейрогенного контура регуляции кровообращения представляет барорефлекторный механизм с рецепторов каротидных синусов и дуги аорты. Барорефлекторная регуляция АД главным образом осуществляется посредством модуляции ЧСС и уровня вазомоторной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС) [33]. Было установлено наличие положительной корреляции у молодых мужчин между уровнем вазомоторной активности СНС и величиной общего сосудистого сопротивления [34], значение которого в отличие от изменения показателей центральной гемодинамики и ЧСС в другом исследовании [35] оказалось решающим в поддержании АД у астронавтов при ОП после коротких (9–14 суточных) космических полетов. Эти результаты хорошо коррелируют с другими данными [36], согласно которым предварительным приемом мидодрина, повышающим констрикторную реакцию сосудов, авторам удалось избежать развития ортостатических коллаптоидных реакций у всех участвовавших в исследовании пяти астронавтов после завершения ими космических полетов. В условиях АНОГ и последующей ОП отмечено ослабление барорефлекторного контроля вазомоторной активности СНС [21]. Согласно современным представлениям, снижение чувствительности барорефлекса рассматривают в качестве одной из главных причин снижения переносимости постуральных воздействий в условиях гипокинезии и микрогравитации [21, 25, 30].

Предварительное проведение ИГТ приводит к снижению риска ортостатических нарушений. Это проявляется менее выраженными сдвигами показателей сердечно-сосудистой системы во время постуральных воздействий и тенденцией к уменьшению числа случаев с развитием коллаптоидных реакций как до, так и после АНОГ. По сравнению с контролем при ОП до АНОГ после 11-суточного курса ИГТ отмечен меньший прирост ЧСС, а при увеличении курса ИГТ до трех недель — менее выраженные реакции со стороны ЧСС, систолического, диастолического и среднего АД. При ОП после АНОГ в серии с 11-суточным курсом ИГТ имело место достоверно меньшее увеличение ЧСС при стабильном уровне систолического АД. В серии с трехнедельным курсом ИГТ наблюдали меньшие значения ЧСС и систолического АД. При этом исходные значения ЧСС, диастолического и среднего АД были ниже, чем до ИГТ, что указывает, по-видимому, на более быструю адаптацию к условиям АНОГ.

Согласно имеющимся в литературе данным, наблюдаемые в настоящем исследовании позитивные эффекты ИГТ могут быть следствием определенных изменений в функциональном состоянии вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем, наступающих при адаптации организма к повторным гипоксическим воздействиям [11]. Механизмы срочной адаптации к гипоксии обеспечивает, в основном, симпатическая активация компенсаторных реакций кардиореспираторной системы, направленных на уменьшение артериальной гипоксемии и увеличение доставки кислорода к тканям [16]. Многократное повторение эпизодов умеренной гипоксии и реоксигенации приводит к формированию структурно-функциональной основы процессов долговременной адаптации к гипоксии, в итоге реализации которых повышается эффективность утилизации кислорода в митохондриях [37]. Долговременные эффекты курсовых ИГТ проявляются в повышении мощности парасимпатического звена регуляции кровообращения, а также эффективности баро- и хеморецепторной регуляции сердечного ритма и тонуса сосудов [38]. При этом наблюдается перераспределение регионарного кровотока с увеличением кровоснабжения головного мозга и сердца. Установлено также положительное влияние ИГТ на васкуляризацию и сократительную способность миокарда [39]. С учетом этих данных есть основание предполагать, что в настоящем исследовании курсовые ИГТ могли также оказывать кардиопротекторное действие, повышающее функциональные возможности миокарда и нивелирующие, в известной степени, главные негативные эффекты ортостаза в виде значительного снижения АД.

ВЫВОДЫ

Более высокую степень тахикардии при ортопробе после АНОГ следует рассматривать как проявление детренированности сердечно-сосудистой системы, наступающей в результате ограничения физической активности в период гипокинезии. Предварительное курсовое применение ИГТ приводит к менее напряженному функционированию сердечно-сосудистой системы при ортостатическом воздействии как до, так и после трехсуточной АНОГ. Снижается риск развития ортостатических коллаптоидных реакций. Раскрытие конкретных механизмов влияния ИГТ на состояние и соотношение кардиальных и сосудистых компонентов, участвующих в поддержании циркуляторного гомеостаза организма в условиях ортостаза, требует проведения дальнейших исследований.

Литература

1. Газенко О. Г., Григорьев А. И., Егоров А. Д. Реакции организма человека в условиях космического полета. В книге: Газенко О. Г., Касьян И. И., редакторы. Физиологические проблемы невесомости. М., 1990; с. 15–48.
2. Charles JB, Bungo MW, Fortner GW. Cardiopulmonary function. In: Nicogossian AE, Huntoon CL, Pool S, editors. Space Physiology and Medicine. 3rd ed. Lea & Febiger. A Waverly Company; 1994. Section III, Chart.14, p. 286–304.
3. Meck JV, Reyes CJ, Perez SA, Goldberger AL, Ziegler MG. Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. Psychosom Med. 2001; 63: 865–73.

4. Lee SMC, Feiveson AH, Stein S, Stenger MB, Platts SH. Orthostatic intolerance after ISS and Space Shuttle missions. Aerosp Med Hum Perform. 2015; 86 (12 Suppl.): A54–67.
5. Козловская И. Б., Ярманова Е. Н., Егоров А. Д., Степанцов В. И., Фомина Е. В., Томиловская Е. С. и др. Развитие российской системы профилактики неблагоприятных влияний невесомости в длительных полетах на МКС. В книге: Григорьев А. И., редактор. Международная космическая станция. Российский сегмент. М.: Учреждение РАН Государственный научный центр РФ — Институт медико-биологических проблем, 2011; 1: 63–98.
6. Котовская А. Р., Фомина Г. А. Сердечно-сосудистая система человека. В книге: Григорьев А. И., Ушаков И. Б., редакторы. Космическая медицина и биология: сборник научных статей. Воронеж: ИПЦ «Научная книга», 2013; с. 306–20.
7. Баранов В. М., Катунцев В. П., Баранов М. В., Шпаков А. В., Тарасенков Г. Г. Вызовы космической медицине при освоении человеком Луны: риски, адаптация, здоровье, работоспособность. Ульянов. мед-биол. журнал. 2018; 3: 109–23.
8. Котов А. Н., Захаров С. Ю., Руденко Е. А., Баранов В. М. Влияние многосуточной антиортостатической и ортостатической гипокинезии на ортоустойчивость человека. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 25–9.
9. Орлов О. И., Колотева М. И., Шипов А. А. Исследования на установках медленного вращения. В книге: Григорьев А. И., Ушаков И. Б., редакторы. Космическая медицина и биология: сборник научных статей. Воронеж: ИПЦ «Научная книга», 2013; с. 562–9.
10. Солопов И. Н. Подготовка человека к длительному космическому полету в условиях моделирования экстремальных ситуаций. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 71–5.
11. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973; 360 с.
12. Ушаков И. Б., Бухтияров И. В., Шишов А. А., Оленев Н. И. Гипобарическая интервальная гипоксия как метод для повышения устойчивости к воздействию профессионально вредных факторов. Вестник Рос. академии мед. наук. 2010; 12: 3–7.
13. Serebrovskaya T, Xi L. Intermittent hypoxic training as non-pharmacological therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp Biol Med. 2016; 241 (15): 1708–23.
14. Лесова Е. М., Филиппова Е.Б., Голубев В. Н., Дергачёв В. Б. Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели гемодинамики при ортостатической нагрузке. Вестн. Росс. военн.-мед. акад. 2015; 3 (51): 109–13.
15. Донина Ж. А. Роль гипоксического воздействия в снижении ортостатических расстройств после пребывания в условиях моделированной невесомости. Медицина экстремальных ситуаций. 2016; 1: 63–70.
16. Донина Ж. А., Баранова Е. В., Александрова Н. П., Катунцев В. П., Баранов В. М. Нормобарическая периодическая гипоксия повышает ортостатическую резистентность крыс после моделированной невесомости. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2018; 104 (11): 1301–12.
17. Генин А. М., Пестов И. Д. Микрогравитация: механизмы и модели. В книге: Антипов В. В., Григорьев А. И., Лич Хантун К., редакторы. Человек в космическом полете. М.: Наука, 1997; с. 460–80.
18. Pavy-Le Traon A, Sigaudo D, Vasseur P, Fortrat JO, Güell A, Hughson RL, et al. Orthostatic tests after a 4-day confinement or simulated weightlessness. Clinical Physiology. 1997; 17: 41–55.
19. Arbeille P, Sigaudo D, Pavy Le Traon A, Herault S, Porcher M, Gharib C. Femoral to cerebral arterial blood flow redistribution and femoral vein distension during orthostatic tests after 4 days in the head-down tilt position or confinement. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 1998; 78: 208–18.
20. Butler GC, Xing H, Northey DR, Hughson RL. Reduced orthostatic tolerance following 4 h head-down tilt. Eur J Appl Physiol. 1991; 62: 26–30.
21. Barbic F, Heusser K, Minonzio M, Shiffer D, Cairo B, Tank J et al. Effects of prolonged head-down bed rest on cardiac and vascular baroreceptor modulation and orthostatic tolerance in healthy individuals. Frontiers in Physiology. 2019; 10. Article 1061.
22. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). Eur Journal of Applied Physiology. 2007; 101: 143–94.
23. Осадчий Л. И. Положение тела и регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1982; 145 с.
24. Norsk P, Asmar A, Damgaard M, Christensen NJ. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. J Physiol. 2015; 593 (3): 573–84.
25. Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL, Fritsch JM, Vernikos-Danellis J. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. J Appl Physiol. 1990; 68 (4): 1458–64.
26. Катков В. Е., Честухин В. В., Николаенко Э.М., Румянцев В. В., Гвоздев С. В. Центральное кровообращение здорового человека во время 7-суточной антиортостатической гипокинезии и декомпрессии различных областей тела. Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1984; 1: 80–90.
27. Maillet A, Pavy-Le Traon A, Allevard AM, Sigaudo D, Hughson RL, Gharib C, et al. Hormone changes induced by 37.5-h head-down tilt (-6). J Appl Physiol. 1994; 68: 497–503.
28. Lobachik VI, Abrosimov SV, Zhidkov VV, Endeka DK. Hemodynamic effects of microgravity and their groundbased simulations. 8th IAA Man in space symposium. Acta Astronaut. 1991; 23: 35–40.
29. Johansen LB, Gharib C, Allevard AM, Sigaudo D, Christensen NJ, Drummer C. et al. Haematocrit, plasma volume and noradrenaline in humans during simulated weightlessness for 42 days. Clin Physiol. 1997; 17: 203–10.
30. Amirova L, Navasiolava N, Rukavishvikov I, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Kozlovskaya I, et al. Cardiovascular system under simulated weightlessness: head-down bed rest vs. dry immersion. Frontiers in Physiology. 2020: 11. Article 3952020.
31. Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N, Herault S. Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short-and long-term headdown tilt and spaceflights. Europ J Appl Physiol. 2001; 86: 157–68.
32. Котовская А. Р., Фомина Г. А., Сальников В. А. Исследования состояния вен голени космонавтов в повторных 6-месячных космических полетах на РС МКС. Авиакосмич. и экологич. мед. 2019; 53 (1): 44–8.
33. Taylor CE, Witter T, Sayed K, Hissen SL, Johnson AW, Macefield VG. Relationship between spontaneous sympathetic baroreflex sensitivity and cardiac baroreflex sensitivity in healthy young individuals. Physiol Rep. 2015; 3 (11): 1–10.
34. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, Charkoudian N. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 298: H816–22.
35. Buckey JC, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. J Appl Physiol. 1996; 81 (1): 7–18.
36. Platts SH, Ziegler MG, Waters WW, Meck JV. Hemodynamic effects of midodrine after space flight in astronauts without orthostatic hypotension. Aviat Space Environ Med. 2006; 77: 429–33.
37. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215 с.
38. Бобылева О. В., Глазачев О. С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки. Физиология человека. 2007; 33 (2): 81–9.
39. Балыкин М. В., Сагидова С. А., Жирков А. С., Айзятулова Е. Д., Павлов Д. А., Антипов И. В. Влияние прерывисной гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1α и морфофункциональные изменения в миокарде. Ульянов. мед-биол. журнал. 2017; (2): 125–34.

References

1. Gazenko OG, Grigoriev AI, Egorov AD. Reakcii organizma cheloveka v uslovijah kosmicheskogo poleta. V knige: Gazenko OG, Kasjan II, redaktory. Fiziologicheskie problemy nevesomosti. M., 1990; s. 15–48. Russian.
2. Charles JB, Bungo MW, Fortner GW. Cardiopulmonary function. In: Nicogossian AE, Huntoon CL, Pool S, editors. Space Physiology and Medicine. 3rd ed. Lea & Febiger. A Waverly Company; 1994. Section III, Chart.14, p. 286–304.
3. Meck JV, Reyes CJ, Perez SA, Goldberger AL, Ziegler MG. Marked exacerbation of orthostatic intolerance after long- vs. short-duration spaceflight in veteran astronauts. Psychosom Med. 2001; 63: 865–73.
4. Lee SMC, Feiveson AH, Stein S, Stenger MB, Platts SH. Orthostatic intolerance after ISS and Space Shuttle missions. Aerosp Med Hum Perform. 2015; 86 (12 Suppl.): A54–67.
5. Kozlovskaya IB, Yarmanova EN, Egorov AD, Stepantsov VI, Fomina EV, Tomilovskaya ES i dr. Razvitie rossijskoj sistemy profilaktiki neblagoprijatnyh vlijanij nevesomosti v dlitel'nyh poletah na MKS. V knige: Grigor'ev A. I., redaktor. Mezhdunarodnaja kosmicheskaja stancija. Rossijskij segment. M.: Uchrezhdenie RAN Gosudarstvennyj nauchnyj centr RF — Institut mediko-biologicheskih problem, 2011; 1: 63–98. Russian.
6. Kotovskaya AR, Fomina GA. Serdechno-sosudistaya sistema cheloveka. In: Grigoriev AI, Ushakov IB, redaktory. Kosmicheskaja medicina i biologija: sbornik nauchnyh statej. Voronezh: IPC «Nauchnaja kniga», 2013; s. 306–20. Russian.
7. Baranov VM, Katuntsev VP, Baranov MV, Shpakov AV, Tarasenkov GG. Vyzovy kosmicheskoj medicine pri osvoenii chelovekom Luny: riski, adaptacija, zdorov'e, rabotosposobnost'. Ul'janov. med-biol. zhurnal. 2018; 3: 109–23. Russian.
8. Kotov AN, Zakharov SYu, Rudenko EA, Baranov VM. Vlijanie mnogosutochnoj antiortostaticheskoj i ortostaticheskoj gipokinezii na ortoustojchivost' cheloveka. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2016; 1: 25–9. Russian.
9. Orlov OI, Koloteva MI, Shipov AA. Issledovaniya na ustanovkakh medlennogo vrashcheniya. In: Grigorev AI, Ushakov IB, redaktory. Kosmicheskaja medicina i biologija: sbornik nauchnyh statej. Voronezh: IPC «Nauchnaja kniga», 2013; s. 562–9. Russian.
10. Solopov I. N. Podgotovka cheloveka k dlitel'nomu kosmicheskomu poletu v uslovijah modelirovanija jekstremal'nyh situacij. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2016; 1: 71–5. Russian.
11. Meerson F. Z. Obshhij mehanizm adaptacii i profilaktiki. M.: Medicina, 1973; 360 s. Russian.
12. Ushakov IB, Bukhtiyarov IV, Shishov AA, Olenev NI. Gipobaricheskaja interval'naja gipoksija kak metod dlja povyshenija ustojchivosti k vozdejstviju professional'no vrednyh faktorov. Vestnik Ros. akademii med. nauk. 2010; 12: 3–7. Russian.
13. Serebrovskaya T, Xi L. Intermittent hypoxic training as non-pharmacological therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. Exp Biol Med. 2016; 241 (15): 1708–23.
14. Lesova EM, Filippova EB, Golubev VN, Dergachev VB. Vlijanie interval'nyh gipoksicheskih trenirovok na pokazateli gemodinamiki pri ortostaticheskoj nagruzke. Vestn. Ross. voenn.-med. akad. 2015; 3 (51): 109–13. Russian.
15. Donina ZhA. Rol' gipoksicheskogo vozdejstvija v snizhenii ortostaticheskih rasstrojstv posle prebyvanija v uslovijah modelirovannoj nevesomosti. Medicina jekstremal'nyh situacij. 2016; 1: 63–70. Russian.
16. Donina ZhA, Baranova EV, Aleksandrova NP, Katuntcev VP, Baranov VM. Normobaricheskaja periodicheskaja gipoksija povyshaet ortostaticheskuju rezistentnost' krys posle modelirovannoj nevesomosti. Ros. fiziol. zhurn. im. IM. Sechenova. 2018; 104 (11): 1301–12. Russian.
17. Genin AM, Pestov ID. Mikrogravitacija: mehanizmy i modeli. V knige: Antipov VV, Grigorev AI, Lich Hantun K, redaktory. Chelovek v kosmicheskom polete. M.: Nauka, 1997; s. 460–80. Russian.
18. Pavy-Le Traon A, Sigaudo D, Vasseur P, Fortrat JO, Güell A, Hughson RL, et al. Orthostatic tests after a 4-day confinement or simulated weightlessness. Clinical Physiology. 1997; 17: 41–55.
19. Arbeille P, Sigaudo D, Pavy Le Traon A, Herault S, Porcher M, Gharib C. Femoral to cerebral arterial blood flow redistribution and femoral vein distension during orthostatic tests after 4 days in the head-down tilt position or confinement. European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology. 1998; 78: 208–18.
20. Butler GC, Xing H, Northey DR, Hughson RL. Reduced orthostatic tolerance following 4 h head-down tilt. Eur J Appl Physiol. 1991; 62: 26–30.
21. Barbic F, Heusser K, Minonzio M, Shiffer D, Cairo B, Tank J et al. Effects of prolonged head-down bed rest on cardiac and vascular baroreceptor modulation and orthostatic tolerance in healthy individuals. Frontiers in Physiology. 2019; 10. Article 1061.
22. Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986–2006). Eur Journal of Applied Physiology. 2007; 101: 143–94.
23. Osadchy LI. Polozhenie tela i reguljacija krovoobrashhenija. L.: Nauka, 1982; 145 c. Russian.
24. Norsk P, Asmar A, Damgaard M, Christensen NJ. Fluid shifts, vasodilatation and ambulatory blood pressure reduction during long duration spaceflight. J Physiol. 2015; 593 (3): 573–84.
25. Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL, Fritsch JM, Vernikos-Danellis J. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. J Appl Physiol. 1990; 68 (4): 1458–64.
26. Katkov VE, Chestukhin VV, Nikolaenko EM, Rumyantsev VV, Gvozdev SV. Central'noe krovoobrashhenie zdorovogo cheloveka vo vremja 7-sutochnoj antiortostaticheskoj gipokinezii i dekompressii razlichnyh oblastej tela. Kosmicheskaja biologija i aviakosmicheskaja medicina. 1984; 1: 80–90. Russian.
27. Maillet A, Pavy-Le Traon A, Allevard AM, Sigaudo D, Hughson RL, Gharib C, et al. Hormone changes induced by 37.5-h head-down tilt (-6). J Appl Physiol. 1994; 68: 497–503.
28. Lobachik VI, Abrosimov SV, Zhidkov VV, Endeka DK. Hemodynamic effects of microgravity and their groundbased simulations. 8th IAA Man in space symposium. Acta Astronaut. 1991; 23: 35–40.
29. Johansen LB, Gharib C, Allevard AM, Sigaudo D, Christensen NJ, Drummer C. et al. Haematocrit, plasma volume and noradrenaline in humans during simulated weightlessness for 42 days. Clin Physiol. 1997; 17: 203–10.
30. Amirova L, Navasiolava N, Rukavishvikov I, Gauquelin-Koch G, Gharib C, Kozlovskaya I, et al. Cardiovascular system under simulated weightlessness: head-down bed rest vs. dry immersion. Frontiers in Physiology. 2020: 11. Article 3952020.
31. Arbeille P, Fomina G, Roumy J, Alferova I, Tobal N, Herault S. Adaptation of the left heart, cerebral and femoral arteries, and jugular and femoral veins during short-and long-term headdown tilt and spaceflights. Europ J Appl Physiol. 2001; 86: 157–68.
32. Kotovskaya AR, Fomina GA, Salnikov VA. Issledovanija sostojanija ven goleni kosmonavtov v povtornyh 6-mesjachnyh kosmicheskih poletah na RS MKS. Aviakosmich. i jekologich. med. 2019; 53 (1): 44–8. Russian.
33. Taylor CE, Witter T, Sayed K, Hissen SL, Johnson AW, Macefield VG. Relationship between spontaneous sympathetic baroreflex sensitivity and cardiac baroreflex sensitivity in healthy young individuals. Physiol Rep. 2015; 3 (11): 1–10.
34. Hart EC, Joyner MJ, Wallin BG, Karlsson T, Curry TB, Charkoudian N. Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity: a nonpharmacological measure of baroreflex sensitivity. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2009; 298: H816–22.
35. Buckey JC, Lane LD, Levine BD, Watenpaugh DE, Wright SJ, Moore WE, et al. Orthostatic intolerance after spaceflight. J Appl Physiol. 1996; 81 (1): 7–18.
36. Platts SH, Ziegler MG, Waters WW, Meck JV. Hemodynamic effects of midodrine after space flight in astronauts without orthostatic hypotension. Aviat Space Environ Med. 2006; 77: 429–33.
37. Lukyanova LD. Signal'nye mehanizmy gipoksii. M.: RAN, 2019; 215 c. Russian.
38. Bobyleva OV, Glazachev OS. Dinamika pokazatelej vegetativnoj reaktivnosti i ustojchivosti k ostroj dozirovannoj gipoksii v kurse

interval'noj gipoksicheskoj trenirovki. Fiziologija cheloveka. 2007; 33 (2): 81–9. Russian.
39. Balykin MV, Sagidova SA, Zhirkov AS, Ayzyatulova ED, Pavlov DA, Antipov IV. Vlijanie preryvisnoj gipobaricheskoj gipoksii na jekspressiju HIF-1α i morfofunkcional'nye izmenenija v miokarde. Ul'janov. med-biol. zhurnal. 2017; (2): 125–34. Russian.