

УДК 616.2-001.8+616.12

Т.В. Серебровская<sup>1</sup>, В.Б. Шатило<sup>2</sup><sup>1</sup>Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев<sup>2</sup>Государственное учреждение «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

# Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обзор

## АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены данные об адаптогенном действии интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на состояние сердечно-сосудистой системы, их кардиопротекторном влиянии при ишемии-реперфузии миокарда. Показана роль снижения продукции активных форм кислорода и повышения синтеза оксида азота в реализации защитных эффектов ИГТ. Отмечено благоприятное влияние ИГТ на углеводный обмен, которое характеризуется как повышением функции бета-клеток островков, так и увеличением инсулиннезависимого поглощения глюкозы тканями. Значительное внимание уделено генетическим и эпигенетическим механизмам адаптации к ИГТ. Проанализированы методики проведения ИГТ. Представлены данные о клинической эффективности применения ИГТ при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (гипертонической болезни, атеросклерозе, ИБС), для коррекции нарушений липидного и углеводного обмена, при подготовке больных к коронарному шунтированию. Представлены данные о возрастных особенностях применения ИГТ, их эффективности и безопасности у пожилых больных с сердечно-сосудистой патологией.

## Ключевые слова:

*интервальные гипоксические тренировки, сердечно-сосудистая система, гипертензия, ишемическая болезнь сердца, старение.*

## I. ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия процессы урбанизации и индустриализации, а также другие изменения образа жизни человека значительно усилили развитие различных заболеваний, среди которых сердечно-сосудистая патология стала основной причиной смерти в промышленно развитых странах. В связи с этим поиск новых эффективных методов профилактики и лечения этих заболеваний является чрезвычайно важным. Одним из таких эффективных немедикаментозных подходов является стимуляция естественной защиты организма посредством адаптации к интервальной гипоксии.

Сегодня интервальные гипоксические тренировки (ИГТ) широко используются для высотной преадаптации, лечения различных заболеваний и в спорте. Количество публикаций, индексированных в PUBMED под ключевым словом «интервальная гипоксия» (intermittent hypoxia) увеличилось с 15 в 1983 г. до 400 в 2014 г., составляя в общем около 3000 статей и обзоров [128, 129]. Широкое использование методов ИГТ вызвало широкую

дискуссию: «Что же такое интервальная гипоксия?» [108]. Все публикации, в которых используется этот термин, можно разделить на четыре основных класса: (1) *гипоксическая гипоксия* (ИГТ с использованием газовых смесей или барокамеры, периодическое пребывание на больших высотах, гипоксическое прекодиционирование стволовых клеток в трансплантационной терапии); (2) *ишемическое прекодиционирование* (сердечное, мозговое и т.д.); (3) *периодическая задержка дыхания* (ныряние, техника йоги Пранаяма, тренировка с дополнительным мертвым дыхательным пространством); (4) *синдром обструктивного апноэ сна (OSA)* и другие заболевания, связанные с нарушениями регуляции дыхания. Три первых класса, как правило, рассматриваются как благотворно воздействующие на организм, тогда как четвертый (который характеризуется аналогичным чередованием гипоксических и нормоксических эпизодов) является примером патологического процесса. Первый класс событий сопровождается гипервентиляцией и, следовательно, гипоканией, в то время как три других

класса связаны с гиперкапнией, ацидозом и накоплением метаболитов.

В последние десятилетия исследования интервальной гипоксии в Западной Европе и Северной Америке в первую очередь были сосредоточены на изучении пагубных влияний хронической прерывистой гипоксии, связанных с OSA [52, 117]. В то же время в странах СНГ ученые и врачи уделяли больше внимания конструктивному, лечебному действию периодической гипоксии. В этом обзоре мы в основном сосредоточимся на кардиопротекторном действии ИГТ и отследим тенденции в изучении и применении прерывистой гипоксии в кардиологии.

## II. МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИГТ

Многочисленные исследования подтвердили, что гипоксическое preconditioning повышает сократительную функцию сердца, поддерживает ритмогенез, предупреждает развитие реперфузионных аритмий, а также значительно снижает риск развития инфаркта миокарда. Однако механизмы этих эффектов еще очень далеки от понимания. В литературе обсуждается роль свободных радикалов и NO, митохондриального НАД-зависимого дыхательного комплекса, переносчиков глюкозы, Ca<sup>2+</sup>- и K<sup>+</sup>-каналов, факторов роста, протеинкиназы и многих других факторов. И, конечно, важное значение принадлежит генетическим механизмам, которые управляют всеми этими многогранными процессами. Однако гармоничной картины событий до сих пор не существует.

Первые наблюдения положительных и отрицательных воздействий гипоксии на сердечно-сосудистую систему были сделаны в горах много лет назад. Классические физиологические ответы на пребывание в высокогорье включают гипервентиляцию, полицитемию, гипоксическую легочную вазоконстрикцию, повышение активности внутриклеточных окислительных ферментов, увеличение плотности капилляров мышечной системы [126]. Вместе с тем на протяжении многих десятилетий хорошо известен лечебный эффект средних высот на пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами [20]. Было показано, что пребывание на средних высотах снижает артериальное давление, уменьшает выведение дофамина и адреналина, активность ренина плазмы [38, 62]. У пациентов с артериальной гипертензией регистрировалось снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления на высотах 1,285–2,650 м [74]. Большое внимание было уделено исследованию барокамерного воздействия на пациентов [57, 94]. Доказанным является благотворное кардиопротекторное влияние предварительной адаптации к гипоксии в условиях развития ишемии миокарда.

В данном обзоре основное внимание будет сосредоточено на работах, посвященных в основном действию интервальной гипоксии. В литературе собрано внушительное количество научной информации – от уровня интегративных систем до ответов на молекулярном и геномном уровне. Большое внимание уделяется роли эпигенетических механизмов в адаптации к ИГТ, сосудис-

того эндотелиального фактора роста (VEGFs), эндотелина-1, эритропоэтина [106]. Роль таких газотрансмиттеров, как оксид азота, диоксид углерода и сероводород, в регуляции дыхания была детально описана Прабхакаром [100]. Повторяющиеся воздействия гипоксии рассмотрены с точки зрения как положительных, так и побочных эффектов.

### 1) Регуляция дыхания и кровообращения

Млекопитающие регулируют доставку кислорода к тканям и его потребление за счет сочетания клеточных и системных процессов. Результаты многих исследований показали, что интервальная гипоксия приводит к ремоделированию функции каротидного тела, что проявляется в повышении сенсорного ответа на гипоксию. Более 20 лет назад было показано, что ИГТ усиливает вентиляторный ответ на гипоксический стимул (hypoxic ventilatory response – HVR) без существенного влияния на гиперкапническую вентиляторную чувствительность (HCVR) [109]. Более поздние работы подтвердили эти результаты [99, 110]. Кроме того, ИГТ увеличивает дыхательный объем и альвеолярный кровоток во время тренировки, улучшает соотношение вентиляции и перфузии легких, увеличивает диффузионную способность легких, приводит к перераспределению периферического кровотока и увеличению ударного объема сердца при физической нагрузке [22, 29, 32].

Существенные изменения в понимании особенностей нервного контроля за частотой сердечных сокращений и артериальным давлением были достигнуты в последние десятилетия. Сейчас хорошо известно, что во время острых эпизодов гипоксии повышается активность симпатической нервной системы (вызвана хеморецепторной стимуляцией), что приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, сердечного выброса, периферического сопротивления и системного артериального давления. В то же время адаптация к прерывистым гипоксическим воздействиям ведет к преобладанию активности парасимпатической нервной системы. Более 35 лет назад Ф.З. Меерсон [30] обнаружил, что воздействие барокамерных тренировок на гипертензивных крыс (высота до 5000 м, 4 ч в день в течение 30 дней) снижает системное артериальное давление. Позже мы провели исследования для уточнения, как ИГТ влияет на состояние вегетативной нервной системы (ВНС) у здоровых людей. Для этого был использован неинвазивный метод спектрального анализа вариабельности сердечного ритма, который позволяет оценить относительный вклад симпатического и парасимпатического отделов ВНС [51]. ИГТ значительно уменьшают прирост частоты сердечных сокращений во время гипоксии. Активация парасимпатической системы при этом была подтверждена экспериментами на животных [26].

Несколько исследований посвящены выяснению роли дофаминергической системы в адаптации к ИГТ. Высвобождение дофамина (DA) из гломусных клеток является важным показателем хеморецепции и может коррелировать со степенью гипоксии. Показано, что двухнедельный курс ИГТ приводит к увеличению синтеза дофамина

у взрослых и старых крыс, а также у животных с экспериментальной болезнью Паркинсона (БП), особенно выраженному в правом стриатуме, а также к восстановлению асимметрии распределения ДА между полушариями мозга, утерянной в процессе старения [49]. Клинические наблюдения доказали благотворное влияние ИГТ на синтез дофамина и его предшественника диоксифенилаланина у пациентов с болезнью Паркинсона [104]. В недавних опытах на животных [102] было показано, что активация тирозингидроксилазы (фермента, регулирующего скорость синтеза катехоламинов) под воздействием ИГТ приводит к увеличению уровня катехоламинов в стволе головного мозга и мозгового вещества надпочечников.

### **2) ИГТ и ишемическая устойчивость миокарда**

ИГТ, которая характеризуется повторяющимися эпизодами гипоксии и реоксигенации, в значительной степени влияет на восприимчивость миокарда к ишемии/реперфузии. Еще в 60-х годах прошлого века была установлена низкая частота развития инфаркта миокарда у людей, живущих на большой высоте. Дальнейшие исследования на животных моделях привели к описанию защитных эффектов прерывистой гипоксии по влиянию на миокард [59, 88]. Было показано, что ИГТ частично напоминает феномен ишемического preconditionирования. Умеренная гипоксия (8 циклов по 5–10 мин 10% FIO<sub>2</sub>, чередующихся с 4-минутными периодами нормоксии в течение 20 дней) вызывала у собак ограничение размера инфаркта и предотвращала желудочковые аритмии во время окклюзии коронарной артерии и последующей реперфузии [79]. Эта же модель была использована, чтобы показать роль эпизодической активации  $\beta_1$ -адренорецепторов в развитии кардиопротекторных эффектов [50]. Способность острой периодической гипоксии (5 циклов чередования 6% FIO<sub>2</sub> в течение 6 мин и 6 мин нормоксии) предотвращать дисфункцию миокарда была также продемонстрирована у мышей [54]. В другом исследовании на крысах [63] было показано, что барокамерная тренировка (5000 м над уровнем моря, 8 ч/сут, 5 дней в неделю, 24–32 дня) уменьшает некроз и улучшает функциональное восстановление желудочка в изолированных сердцах после ишемии/реперфузии.

В противоположность этому, M. Joyeux-Faure et al. [55] показали, что хроническое интермиттирующее воздействие гипоксией может вызвать пагубные последствия при использовании более жестких режимов, чаще встречающихся при OSA: в опытах на крысах ИГТ в течение 35 дней (8 ч/день, циклы по 40 с 5% O<sub>2</sub> и 20 с нормоксии) усиливали склонность миокарда к развитию инфаркта после глобальной ишемии/реперфузии в изолированных сердцах. Таким образом, ИГТ могут оказывать благотворное влияние при использовании циклов гипоксии умеренной интенсивности, однако при более суровых режимах, аналогичных тем, которые возникают у пациентов при OSA, приводят к увеличению восприимчивости сердца к инфаркту.

Другим положительным аспектом адаптации к ИГТ является предотвращение аритмий, вызванных ишеми-

ей/реперфузией [89]. Этот эффект также критически зависит от степени и продолжительности гипоксии. По мнению Yang et al. [101], адаптация к ИГТ может повышать устойчивость кардиомиоцитов к ишемическим повреждениям путем предотвращения электрофизиологического ремоделирования Ca<sup>2+</sup>-каналов. Кроме того, для гипоксической кардиопротекции необходима активация  $\beta_1$ -адренергических рецепторов [50]. Кардиопротекторный эффект в значительной степени зависит от возраста экспериментальных животных [84].

Последние исследования российских и украинских ученых показывают, что среди сигнальных механизмов антиаритмических эффектов гипоксического preconditionирования важным является протеинкиназа C, тогда как PI3-киназы и циклооксигеназы, по-видимому, не вовлечены в эти процессы. Увеличение сердечной электрической стабильности также зависит от открытия mitoK(ATP) и sarcK(ATP) каналов. Кроме того, гипоксическое preconditionирование уменьшает провоспалительный эффект ишемии/реперфузии в миокарде, предотвращая увеличение экспрессии 5-липоксигеназы и тем самым уменьшая повреждение кардиомиоцитов [37].

### **3) Продукция свободных радикалов и оксида азота**

Одним из ключевых механизмов повреждения клеток при гипоксии/реоксигенации является чрезмерное образование активных форм кислорода (АФК) и азота (ROS и RNS) в митохондриях. Эти радикалы вызывают окисление митохондриальных белков, липидов и ДНК, препятствуя нормальной митохондриальной функции и инициируя пути гибели клеток [81]. С другой стороны, широко известна функция АФК как сигнальных молекул в различных физиологических системах [80]. Формирование при прерывистой гипоксии/реоксигенации АФК, способных снизить эндогенный антиоксидантный потенциал до критического уровня, представляется необходимым для развития кардиопротекции [46, 86, 87, 90]. Было показано, что низкий уровень продукции АФК является защитным и может служить в качестве триггера гипоксической адаптации. На клеточном уровне прерывистая гипоксия приводит к перепрограммированию метаболизма митохондрий, что обеспечивает адекватную продукцию АТФ и предотвращает негативные последствия избыточной продукции АФК. Одним из ключевых элементов защиты сердца является также ингибирование открытия митохондриальной поры (mitochondrial permeability transition pore – mPTP), при этом степень набухания митохондрий зависит от тяжести гипоксии [43, 124].

ИГТ также активировать различные другие пути клеточной сигнализации, которые приводят к защите миокарда. Одной из таких общих сигнальных молекул является оксид азота (NO). Это вещество с высокой реакционной способностью и малым периодом жизни в свободном состоянии. NO производится эндотелиальными клетками при окислении L-аргинина в L-цитруллин, катализируемый различными изоформами NO-синтазы (NOS), в частности, индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). Гипоксическое preconditionирование уменьшает

активность и содержание NOS в миокарде, тем самым ослабляя чрезмерное образование АФК при реоксигенации [50, 130]. Следует отметить, что существует оптимальная концентрация NO для защиты: слишком малая или слишком большая продукция может быть одинаково вредной [94]. В крови и тканях NO может быть связан в комплексы, которые стабилизируют молекулу, облегчая его транспортировку и внутриклеточное хранение. ИГТ обеспечивает защиту сердечно-сосудистой системы как от дефицита NO, так и от его перепроизводства. Механизмы этого феномена хорошо описаны в обзоре [78].

В данном обзоре мы можем только упомянуть о других механизмах воздействия на продукцию NO при ИГТ. Среди них – изменение активности и экспрессии многочисленных сигнальных и эффекторных молекул, таких как протеинкиназы, гемоксигеназа-1, антиапоптотические молекулы, АТФ-чувствительные калиевые каналы, белки теплового шока и многие другие адаптивные физиологические реакции [73,83].

Другие предполагаемые антигипертензивные механизмы ИГТ включают гипоксическую стимуляцию продукции NO эндотелием, что приводит к расширению сосудов и открытию резервных капилляров, а также к индукции эндотелиоцитами и моноцитами ангиогенного фактора роста [7]. АФК активируют генную экспрессию этих факторов. Поскольку ИГТ приводят к накоплению АФК в плазме крови человека, авторы решили проверить гипотезу, может ли ИГТ повысить продукцию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF). Они наблюдали два пика повышения концентрации VEGF в сыворотке крови: на 110% на 2-й день ИГТ и на 50% – на 4-й день программы с постепенным возвращением к исходному уровню. Сделано предположение, что первый пик VEGF отражает кратковременное повреждение эндотелиоцитов в результате окислительного стресса при первом сеансе ИГТ, а второй пик был вызван повышением синтеза VEGF. Концентрация VEGF повысилась на 20% в 1-й день ИГТ, а затем возвратилась к исходному уровню на 4-й день. Сочетание стимуляции пролиферации эндотелия и повышения антиоксидантной защиты позволяет рекомендовать применение ИГТ для лечения гипертонической болезни и атеросклероза.

#### **4) Метаболизм глюкозы при гипоксии**

Использование ИГТ для сокращения факторов риска у животных с экспериментальным сахарным диабетом представляется прогрессивным в этой области исследований. Двадцать лет назад украинские ученые Ю.М. Колесник с коллегами [10] показали, что адаптация к прерывистой гипоксии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен у крыс, что проявилось в увеличении уровня инсулина в крови и количества бета-клеток, в ингибировании разрушения островков, в новообразовании бета-клеток в ацинозной ткани, в снижении продукции глюкагона и соматостатина. В обзоре D. Tekin et al. [119] прямо указывают, что украинская лаборатория впервые сообщила о восстанавливающем эффекте ИГТ на функцию эндотелия при экспериментальном сахарном

диабете (СД) [34]. Авторы показали очевидные положительные эффекты действия ИГТ, такие как снижение гипергликемии и нормализация эндотелийзависимой сосудистой реакции. ИГТ привела к увеличению конститутивной NO-синтазы и уменьшению iNOS активности в диабетическом сердце и аорте крыс, а уровень нитрита (показателя NO-синтеза) увеличился в обоих объектах. ИГТ также уменьшила уровни окислительных маркеров стресса, таких как перекись водорода.

Совсем недавно С. Chen и его коллеги исследовали долгосрочный эффект ежедневного 8-часового воздействия умеренной гипоксией (14–15% O<sub>2</sub>) на толерантность к глюкозе и мышечную морфологию крыс [61]. После 8 нед тренировок уровень глюкозы и инсулина в плазме в тесте на толерантность к глюкозе значительно снизился, масса эпидидимального жира и масса тела также были значительно ниже по сравнению с контрольной группой при нормоксии. Плотность капилляров и мышечных волокон в камбаловидной мышце были соответственно на 33 и 35% выше, чем в контрольной группе. Эти данные показывают, что долгосрочная ИГТ умеренной интенсивности уменьшает диффузионное расстояние глюкозы и инсулина до мышечных волокон и уменьшает ожирение у крыс. Все это обеспечивает четкое обоснование дальнейшего изучения использования ИГТ в лечении ожирения и СД 2-го типа. Существуют данные, что периодическая гипоксия способствует поглощению глюкозы тканями без инсулина [122].

Экспериментальные исследования также показали, что проведение ИГТ в течение 2 нед вызывает увеличение площади панкреатических островков крыс на 56% и количества β-клеток на 68% в основном за счет двукратного снижения апоптоза В-эндокриноцитов. Положительный эффект сохраняется по крайней мере в течение 10 дней [21, 36]. Другое исследование на диабетической крысиной модели со стрептозотоцином показало, что ИГТ уменьшает содержание глюкозы в крови на 16%, увеличивает индекс накопления инсулина в поджелудочной железе на 25% и содержание инсулина в крови на 40% [42]. В другом эксперименте краткосрочная гипоксия, которая предшествовала облучению животных, снижала развитие радиационно-индуцированных нарушений углеводного обмена [9].

Одно из последних исследований показывает, что 4-недельный курс ИГТ приводит к улучшению чувствительности тканей человека к инсулину [65]. Теперь нет никаких сомнений, что гипоксическая тренировка повышает активность ферментов гликолиза, увеличивает количество митохондрий и уровень транспортера глюкозы, а также улучшает чувствительность к инсулину. Кроме того, гипоксия повышает уровень серотонина в крови и снижает уровень лептина [82, 122]. Таким образом, воздействие прерывистой гипоксии может рассматриваться как средство снижения массы тела и уменьшения метаболических факторов риска. Этот новый подход может быть полезным и практичным методом для клинического применения у пациентов с ожирением, преддиабетическими нарушениями углеводного обмена и СД 2-го типа.

### 5) *Биоэнергетические эффекты прерывистой гипоксии*

Основные механизмы краткосрочной и долгосрочной адаптации к гипоксии состоят в изменении кинетических свойств ферментов дыхательной цепи, обеспечивающих экономизацию аэробной продукции энергии и ее потребления, тем самым способствуя подъему общей неспецифической резистентности клетки («перекрестный эффект адаптации») [87].

Двумя наиболее информативными параметрами гипоксического воздействия на организм являются уровень оксигенации тканей и тканевое дыхание. На уровне тканей гипоксия активирует транскрипцию нескольких генов, кодирующих ангиогенные факторы роста и цитокины. Результатом является увеличение плотности капиллярной и тканевой перфузии, то есть увеличение оксигенации тканей [33, 116]. На клеточном уровне гипоксия приводит к перепрограммированию метаболизма митохондрий, что обеспечивает адекватную продукцию АТФ и предотвращает негативные последствия избыточного митохондриального накопления АФК.

Исследование тканевых механизмов адаптации к ИГТ началось в 1980-х гг. советскими учеными [23, 27]. Эти работы, а также более поздние исследования [28, 46, 87] показали, что основной молекулярный ответ на любой тип гипоксического воздействия включает митохондриальные ферментные комплексы (MchEC). Существует доказательство того, что энергетический обмен в условиях острой гипоксии изменяется еще до значительного уменьшения потребления кислорода и до того, как происходит снижение активности цитохром-С оксидазы. В каскаде метаболических изменений, вызванных гипоксией, MchEC I наиболее чувствителен к внутриклеточному дефициту кислорода. Обратимое ингибирование MchEC I приводит как к подавлению снижения потока восстановленных эквивалентов через NAD-зависимый участок дыхательной цепи, так и к аварийной активации компенсаторных метаболических путей, в первую очередь сукцинатоксидазного пути окисления. Переключение энергетического метаболизма на этот путь является наиболее эффективным для производства энергии в условиях гипоксии. Усиление степени гипоксии приводит к распространению патологического процесса на цитохромы дыхательной цепи. Этот процесс связан с одновременным развитием новой популяции малых митохондрий.

Недавние исследования выявили механизмы, посредством которых прерывистая гипоксия обратимо инактивирует MchEC I. Изначальная функция гипоксия-индуцируемого фактора HIF-1, по-видимому, включает нахождение оптимального баланса между окислительными и гликолитическими процессами для любой клетки в зависимости от локальной концентрации O<sub>2</sub> [100]. На основе экспериментов на культуре клеток с очень короткими (30 с) воздействиями прерывистой гипоксией S. Khan et al. [92] определили НАДФН-оксидазы и митохондриальный комплекс I как главные источники АФК, опосредующие системные и клеточные реакции на прерывистую гипоксию.

Таким образом, ИГТ инициирует наиболее тонкие, многоступенчатые перегруппировки дыхательной цепи, запускаемые сукцинатзависимыми процессами. Кроме того, митохондрии и цитозоль находятся в очень тесном взаимодействии, где сукцинат играет роль сигнальной молекулы [87]. Этот процесс сопровождается увеличением экономизации стресс-реализующих механизмов, которые ограничивают повреждающее действие стресса.

### 6) *Стволовые клетки и иммунная система при ИГТ*

Гипоксия значительно повышает толерантность и регенеративные свойства стволовых клеток и клеток-предшественниц. В последнее десятилетие было показано, что кратковременные гипоксические воздействия могут мобилизовывать гематопоэтические, мезенхимальные и нейрональные стволовые клетки и увеличивать свое присутствие в периферическом кровообращении [56, 113]. Таким образом, ИГТ может способствовать кардиопротекции и развитию коллатеральных сосудов за счет мобилизации клеток-предшественниц в кровяное русло и поврежденный миокард.

Различная интенсивность и длительность гипоксического воздействия может оказывать противоположные воздействия на развитие стволовых клеток. Для сравнения эффектов прерывистой и острой гипоксии на гемопоэтические стволовые клетки человека (ГСК) и некоторые иммунологические показатели было проведено специальное исследование [113]. Двухнедельная программа ИГТ (5 мин дыхания 10% O<sub>2</sub> и 5 мин воздухом, 4 раза в день) приводила к: (1) снижению количества циркулирующих гемопоэтических стволовых клеток; (2) активации комплемента; (3) повышению фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов при одновременном подавлении стимуляции провоспалительных цитокинов. В отличие от этой программы, один сеанс ИГТ спровоцировал достоверное, хотя и кратковременное увеличение количества циркулирующих ГСК, быстро приходящее к исходному уровню после гипоксической экспозиции. Результаты указывают на то, что ИГТ индуцирует миграцию ГСК из ниш в циркуляторное русло с последующим хомингом и накоплением их в тканях-мишенях при постгипоксическом восстановлении. ИГТ-индуцированное снижение содержания в крови TNF-α с одновременным увеличением IFN-γ может способствовать уменьшению инфекционно-воспалительных процессов.

Эксперименты на крысах подтверждают, что ИГТ защищает иммунную систему от вредных воздействий острой гипоксии, и это связано с регулированием нейроэндокринной функции [66]. Пролонгированное выживание полиморфно-ядерных клеток после воздействия ИГТ демонстрирует важную роль NF-κB, p38MAPK сигнального пути и нижестоящих генов в этом процессе [91].

### 7) *Генетические и эпигенетические механизмы адаптации к ИГТ*

Гипоксия активирует несколько генов с помощью набора специфических факторов транскрипции, которые включают: гипоксия-индуцируемые факторы (HIF-1, HIF-2, HIF-3); ядерный фактор NF-κB, связывающий бе-

лок циклической АМФ (CREB), активирующий белок-1 (AP-1), p53, белок раннего ответа (EGR-1), ядерный фактор для интерлейкина 6 (NF-IL6) [121]. Важная роль HIF-факторов в гипоксическом прекодиционировании обсуждается в ряде обзоров [98, 127]. Тем не менее большинство из них посвящены роли HIFs в развитии OSA.

Одним из наиболее важных и лучше изученных изоформ HIFs является HIF-1 $\alpha$ . Он способствует транскрипции широкого спектра генов, которые могут помочь клетке адаптироваться к низкой концентрации кислорода, в том числе VEGF, эритропоэтин (EPO), ряд гликолитических ферментов, переносчиков глюкозы, регуляторов клеточного цикла, трансферрина, гемоксигеназы-1 и индуцируемой NO-синтазы. Экспрессия HIF-1 $\alpha$  возрастает экспоненциально при уменьшении содержания кислорода. Следовательно, при гипоксии HIF-1 $\alpha$  белок накапливается, но быстро разрушается протеасомной системой после реоксигенации или в нормоксических условиях [105]. Средняя продолжительность жизни HIF-1 составляет менее 5 мин [71]. Недавние исследования показали, что HIF-1 и HIF-2 контролируют экспрессию генов продуктов с противоположными функциями, которые регулируют окислительно-восстановительное состояние [100]. Например, HIF-1 регулирует экспрессию проокислительных ферментов, в том числе NADPH оксидаз, тогда как HIF-2 регулирует экспрессию антиоксидантных ферментов.

T. Drevytska et al. [70] исследовали роль другой субъединицы – HIF-3 $\alpha$  – в адаптации к ИГТ и физической нагрузке. Было показано, что эта субъединица играет негативную роль в адаптации к гипоксии. Экспрессия мРНК HIF-3 $\alpha$  резко возрастала в условиях острой гипоксии в сердце, легких и почках, но не изменилось после 5-недельного ИГТ. Ингибирование экспрессии HIF-3 $\alpha$  приводило к увеличению физической выносливости. Таким образом, каждая HIF-субъединица играет различную роль в ответе на гипоксическую нагрузку. Дальнейшее изучение ансамбля функционирования этих факторов при разных режимах ИГТ (глубины, продолжительности и прерывистости гипоксии) может объяснить механизм переключения адаптивных на неадекватные клеточные и системные ответы на гипоксическое воздействие.

Одним из новых направлений в исследованиях адаптации к гипоксии является эпигенетика – наследственные модификации ДНК, которые не связаны с изменениями в первичной последовательности ДНК [69, 100]. Эпигенетические механизмы могут определить, является ли ген активированным или молчащим. Изменения в экспрессии генов при гипоксическом стрессе тесно связаны с изменениями в структуре хроматина путем модификации гистонов и ремоделирования хроматинных комплексов, которые рассматриваются как эпигенетическая регуляция транскрипционной активности. Данные исследования являются весьма перспективными в этой быстро развивающейся области.

Таким образом, HIFs являются мастер-регуляторами кислородного гомеостаза, контролирующими множество

биологических процессов с раннего эмбрионального периода до взрослой жизни [60]. Однако все вышеупомянутые фундаментальные исследования не могут ответить пока на практический вопрос, какая доза и режим гипоксического воздействия могут быть наиболее полезны для животных и человека.

#### **8) Возможные механизмы противоположных эффектов синдрома сонного апноэ и ИГТ**

Как ранее подчеркивалось, хроническая прерывистая гипоксия при синдроме обструктивного апноэ сна (OSA) вызывает многочисленные проблемы с сердцем, в том числе артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, застойную сердечную недостаточность, легочную гипертензию, инсульты, нарушения сердечного ритма и др. Одной из первых попыток объяснить, почему OSA и ИГТ могут оказывать противоположное воздействие на сердечно-сосудистую систему, была работа T.V. Serebrovskaaya et al. [111], в которой проанализированы некоторые фундаментальные различия между этими двумя явлениями:

1) OSA характеризуется короткими, повторяющимися циклами гипоксии-реоксигенации, обычно продолжительностью менее 60 с. В противоположность этому, в программах ИГТ, которые доказали свою эффективность, используются периоды гипоксии от нескольких минут до часов.

2) При асфиксических эпизодах OSA накапливается CO<sub>2</sub>, который вызывает ацидемию; в то же время системная гипоксия при ИГТ активирует вентиляцию легких, в результате чего развивается гипокапния и алкалоз.

3) Каждое удушье при OSA пробуждает пациента, поэтому сон является фрагментированным и непродуктивным. С другой стороны, люди, проходящие курс ИГТ в обычные часы бодрствования, сохраняют хороший ночной сон.

4) При OSA АФК повышают тонус симпатической нервной системы. В противоположность этому, ИГТ повышает парасимпатическую активность. В умеренных количествах АФК, генерируемые управляемой, терапевтической гипоксией при ИГТ, не вызывают сужение сосудов, а выполняют функции сигнальных молекул, имеющих решающее значение для сердечных и церебральных протекторных адаптаций, вызываемых ИГТ.

5) OSA является провоспалительным стимулятором; воспаление вызывает гипертензию, повреждая эндотелий сосудов, что нарушает эндотелийзависимую вазодилатацию сосудов. Провоспалительные факторы NF- $\kappa$ B и iNOS активируются в условиях OSA.

6) ИГТ активирует экспрессию и синтез цитокина эритропоэтина без увеличения гематокрита, а при OSA этого не наблюдается.

Более поздние работы [93, 95, 119] подтверждают эти основные выводы, при этом приводя некоторые дополнительные механизмы. Например, G. Raghuraman et al. [102] показывают, что прерывистая гипоксия, в зависимости от типа ткани, продолжительности и степени тяжести гипоксии и периодов реоксигенации, по-разному активирует тирозин гидроксилазу – фермент, ограничи-

вающий скорость синтеза катехоламинов за счет увеличения фосфорилирования серина. Эффекты в первую очередь опосредованы активацией посттрансляционных механизмов и не связаны с изменениями в экспрессии белка. Конечно, требуется дальнейшая работа, чтобы лучше понять механизмы, лежащие в основе различия между OSA и ИГТ.

Таким образом, OSA включает комплекс факторов, которые активируют симпатическую нервную систему и системное воспаление, вызывая развитие гипертензии. В отличие от этого, терапевтические сеансы ИГТ минимально активируют или даже гасят эти эффекты. Подобные четкие различия между OSA и ИГТ, скорее всего, и отвечают за различия в этих двух гипоксических парадигмах.

### III. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Идея прекодиционирования в клинической кардиологии пришла из научно-исследовательских лабораторий, в которых изучается состояние сердца после ишемии миокарда. Как упоминалось выше, после быстрой и кратковременной ишемии воздействие последующей ишемической реперфузии может вызвать у подопытных животных меньшую степень повреждения миокарда, чем начальный эпизод без ишемии. Хотя интерес к исследованиям на животных ИГТ в западных странах значительно усилился в течение последнего десятилетия, наибольшие достижения в плане клинического применения ИГТ для лечения и профилактики заболеваний человека были получены в России, Украине и Киргизии. Однако существенные различия в интенсивности гипоксии при ИГТ, продолжительности и числа гипоксических воздействий в одном сеансе, количестве и частоте сеансов значительно осложняют сравнение результатов различных исследований. Тем не менее положительные результаты были показаны для лечения и профилактики многочисленных нарушений в пульмонологии (хронические обструктивные заболевания, бронхиальная астма, хронический ринит и т.д.), гематологии (гипоплазии и железодефицитная анемия, нарушения после излучения и т.д.), неврологии (функциональные неврологические расстройства, болезнь Паркинсона и Альцгеймера, неврозы, синдром вегетативной дистонии, психосоматические расстройства), акушерстве и гинекологии (ювенильные кровотечения, токсикоз беременных, патология климактерического периода и т.д.), гастроэнтерологии (гастроудоденит, язвенная болезнь желудка); для лечения и профилактики метаболических нарушений (сахарный диабет, ожирение), профессиональных заболеваний (пневмокониоз, вибрационная болезнь и др.). Эти достижения хорошо описаны во многочисленных обзорах и монографиях [3, 18, 45, 48, 128, 129]. Эффективность ИГТ была продемонстрирована для улучшения мужской репродуктивной функции и других андрологических расстройств [118], для лечения и профилактики остеопении и остеопороза [4, 120].

В совокупности эффекты ИГТ на сердечно-сосудистую систему человека можно суммировать следующим

образом: 1) улучшение обменных процессов в миокарде; 2) повышение устойчивости миокарда к ишемии/реперфузии (антиишемический эффект); 3) уменьшение пагубного воздействия свободных радикалов; 4) улучшение функции эндотелия и микроциркуляции; 5) повышение инотропной функции сердца; 6) нормализация артериального давления; 7) снижение активности симпатической нервной системы; 8) снижение вязкости крови и агрегации тромбоцитов. Описаны также особенности адаптации к высокогорью, гипобарической гипоксии в барокамерах и к нормобарической гипоксии (вдыхание гипоксических газовых смесей).

#### 1) Горный климат и сердечно-сосудистые заболевания

Антигипертензивные эффекты средних высот известны на протяжении многих десятилетий [20]. У жителей горных районов среднегорья артериальное давление на 10–15 мм рт. ст. ниже, чем у жителей равнин, ишемическая болезнь сердца у них менее распространена и протекает, как правило, с более умеренными клиническими проявлениями [31, 107]. Наряду с этим нельзя забывать о том, что пребывание на большой высоте вызывает отрицательные эффекты начиная от относительно доброкачественной острой горной болезни (AMS) до летального высотного отека легких или головного мозга [126]. Таким образом, в зависимости от высоты, времени пребывания и других факторов сердечно-сосудистые реакции могут привести к адаптивным или дезадаптивным процессам. Дивергентные эффекты горного климата на артериальное давление хорошо проанализированы в обзоре [125].

#### 2) Интервальная гипобарическая терапия

Исторически сложилось так, что первый опыт использования барокамер для тренировки пилотов был получен в СССР перед началом Второй мировой войны [110]. Позже много внимания было уделено гипобарическим воздействиям на пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами. Как правило, использовались многоместные барокамеры с ежедневными сеансами на «высотах» 1500–3500 м. Сеансы обычно длились от 30 мин до 2–3 ч в день в течение 10–30 дней. Благоприятный эффект на артериальное давление был отмечен у 60% пациентов с гипертонической болезнью при использовании «высоты» 2800 м [40]. F.Z. Meerson et al. [89] описали снижение артериального давления во время адаптации к 3500 м (30 мин/день, 5 раз в неделю в течение 3 нед) у пациентов с пограничной артериальной гипертензией.

Однако использование барокамер для лечения и профилактики заболеваний сопряжено с достаточным риском. Чрезмерная симпатическая активация во время быстрого подъема к «большой высоте» может быть вредной, как, например, в случае острой горной болезни [103]. У трети пациентов, подвергнутых гипобарической ИГТ при 2800 м «высоты», наблюдались побочные эффекты, такие как головная боль, стенокардия, нарушения сердечного ритма [40]. Ю.М. Караш и соавт. [18] предполагают, что толерантность человека к гипобарической гипоксии в 4 раза меньше, чем к нормобарической гипоксии. Недостатки метода гипобарических тренировок побудили к

интенсивному изучению эффектов нормобарической гипоксии, которая стала основным способом применения ИГТ в клинической практике.

### 3) Интервальные нормобарические гипоксические тренировки

#### Методы

В настоящее время доступны три основных метода для воспроизведения нормобарической гипоксии [85].

1) Герметичные кабины для нескольких пациентов, где концентрация  $O_2$  снижается до 12–14%. Используют 30–60-минутные сеансы, ежедневно в течение 15–20 дней. Гипоксические газовые смеси готовятся с помощью газоразделения на мембранах или волокнах, но могут быть использованы и другие средства приготовления, например, формирование смесей из сжатых или сжиженных газов. Высокая стоимость таких аппаратов из-за необходимого наличия компрессора, газоанализатора и системы регулирования уровня кислорода в смеси нивелируется возможностью одновременного обслуживания до 8 пациентов.

2) Индивидуальные гипоксические приборы, работающие по принципу открытой системы дыхания. Современные гипоксикаторы в достаточной степени насыщены метрологическими каналами и микропроцессорной техникой. Пациент дышит гипоксической газовой смесью от 10 до 14%  $O_2$  с интервалами от 3 до 10 мин по данным разных авторов. Применяются 3–10 циклов гипоксических воздействий каждый день в течение 15–20 дней.

3) Аутогипоксикаторы, основанные на принципе возвратного дыхания с поглощением углекислого газа. Пациент дышит в спирометр или дыхательный мешок, в котором концентрация  $O_2$  постепенно падает, в то время как  $CO_2$  поглощается натронной известью. Скорость падения кислорода можно регулировать исходным объемом мешка. Возвратное дыхание длится около 5–6 мин с использованием заданной концентрации кислорода или заданной величины насыщения крови кислородом ( $SaO_2$ ), затем пациент дышит комнатным воздухом в течение 5 мин. В приборах предусмотрено поддержание концентрации кислорода на заданном уровне. Сеансы повторяются 3–4 раза в день в течение 2–3 нед. Разработаны подходы к индивидуальному дозированию гипоксических нагрузок [6].

#### Воздействие ИГТ на артериальное давление

Исторически сложилось так, что первые исследования в области применения ИГТ для лечения сердечно-сосудистых заболеваний были проведены в 90-е годы XX в. в странах СНГ. Л.П. Воробьев и соавт. [8] исследовали антигипертензивные эффекты ИГТ у 93 пациентов (26–66 лет) с I и II стадиями эссенциальной гипертензии. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от их гемодинамического профиля: гиперкинетический ( $n=74$ ), эукинетический ( $n=11$ ) или гипокинетический ( $n=8$ ). Во всех трех группах ИГТ вызывала достоверное снижение АД, улучшала состояние здоровья пациентов и физическую работоспособность, нормализовала потребление и транспорт кислорода. Наибольшее снижение АД было зарегистрировано в эукинетической

группе, наименьшее – в гипокинетической группе. Преходящее повышение АД наблюдалось у 46 больных во время программы ИГТ, но к концу программы давление понизилось во всех 3 группах. Гипотензивный эффект сохранялся в течение 6 мес у 80% пациентов и 1 года у 43% больных; 79% пациентов смогли прекратить прием лекарств после курса ИГТ. Не наблюдалось неблагоприятных эффектов. Авторы полагают, что для пациентов с I стадией гипертензии достаточно 16–20 сеансов ИГТ, а для пациентов со II стадией требуется 26–30 сеансов для обеспечения оптимального гипотензивного эффекта. Кроме того, адаптация к ИГТ снижает АД у беременных с гипертонической нейроциркуляторной дистонией и I–II стадиями гипертензии [12]. В.И. Потиевская [38] считает, что стойкое гипотензивное действие ИГТ можно объяснить также изменениями в солевом и водном обмене.

И.С. Амосов и соавт. [41] проанализировали показатели ЭКГ у 22 пациентов с ревматоидным артритом до и после 5-минутной экспозиции 10%  $O_2$ . Амплитуда зубца T значительно увеличилась по сравнению с исходным состоянием и сегмент ST сместился к изоэлектрической линии. Частота сердечных сокращений снизилась с  $74 \pm 2$  до  $68 \pm 1$  в 1 мин, а САД снизилось со  $127 \pm 4$  до  $114 \pm 2$  мм рт. ст. Авторы предположили, что такие изменения могут быть связаны с повышением сердечной парасимпатической активности во время срочной адаптации к гипоксии.

Более поздние исследования подтвердили результаты более ранних работ. Ф.Ю. Мухарлямов и соавт. [14] применили 10-дневную программу ИГТ (10 циклов в день по 5 мин гипоксии 10–14%  $O_2$  чередовали с 5-минутными нормоксическими интервалами) для лечения 56 пациентов с I–II стадиями гипертонической болезни. Эта программа усилила эффект обычных антигипертензивных препаратов в отношении снижения систолического и диастолического АД, частоты сердечных сокращений и периферического сосудистого сопротивления. Авторы рекомендовали проведение таких курсов ИГТ 1–2 раза в год. Тот же режим ИГТ был использован М.В. Балыкиным и соавт. [2] в 2004 г. для изучения изменений кардиореспираторной функции у тучных лиц, подвергшихся воздействию различных комбинаций нормобарической ИГТ и физических упражнений. При сочетанном воздействии ИГТ и упражнений кардиореспираторный функциональный резерв, физическая работоспособность и аэробная емкость увеличились в большей степени, чем при каждом воздействии в отдельности.

В.Б. Симоненко и соавт. [11] исследовали 30 пациентов с артериальной гипертензией, получающих ИГТ в сочетании с антигипертензивными препаратами, и 32 пациента контрольной группы с гипертензией, получавших только препараты. 24-часовое мониторирование АД выявило более выраженное его снижение в группе ИГТ, в частности, уменьшение ночных и дневных подъемов АД. При комбинированной терапии нормализовался суточный профиль АД, увеличилось количество пациентов с адекватным снижением ночного АД, и уменьшилось количество и продолжительность гипертонических кризов.

Э.С. Карпова и соавт. [19] проводили 20-дневную ИГТ пациентам с I стадией артериальной гипертензии (от 4 до 10 циклов 3 мин гипоксии (10% O<sub>2</sub>) и 3 мин периодов дыхания комнатным воздухом). Авторы обнаружили, что такие воздействия усиливают синтез NO и снижают АД до уровня у здоровых лиц. Были обнаружены значительные обратные корреляции между продукцией NO и длительностью заболевания, систолическим и диастолическим АД. Гипоксическое кондиционирование приводило к повышению синтеза NO, особенно заметному у пациентов с длительностью заболевания более 5 лет. Снижение АД сохранялось не менее 3 мес. Авторы пришли к выводу, что гипокситерапию можно рассматривать как альтернативный нефармакологический способ лечения пациентов с 1-й степенью артериальной гипертензии.

Недавние исследования показали, что применение гипобарической гипокситерапии (2,5 ч на высотах от 1285 до 2650 м, 4 нед) для лечения пациентов со стабильной гипертензией привело к снижению систолического и диастолического АД на 26 и 13 мм рт. ст. соответственно. Тем не менее значительных изменений показателей артериального давления у здоровых людей при ИГТ не наблюдалось [125].

#### **ИГТ и атеросклероз**

Есть много свидетельств тому, что прерывистая гипоксия, сопровождающая OSA, вызывает атеросклероз или создает условия, предрасполагающие к развитию атеросклероза, в том числе эндотелиальной дисфункции, дислипидемии, окислительного стресса, системного воспаления, гиперкоагуляции [53, 67, 76]. С другой стороны, ряд исследований показали парадоксальный антиатеросклеротический профилактический и лечебный эффект, что можно объяснить использованием хорошо подобранных режимов тренировки/кондиционирования, чаще всего умеренного уровня гипоксии [119]. По мнению авторов, адаптация к ИГТ приводит к улучшению общего состояния больных, снижению АД и концентрации натрия в сыворотке крови, улучшению микроциркуляции и оксигенации тканей. Снижение общего холестерина и индекса атерогенности были также обнаружены у пациентов с гиперхолестеринемией. Эти положительные результаты влияния ИГТ на два основных фактора риска атеросклероза, артериальную гипертензию и гиперхолестеринемию свидетельствуют о целесообразности применения ИГТ при лечении атеросклероза.

Инновационная концепция терапевтического воздействия ИГТ на атеросклероз и его факторы риска была доказана и расширена многими независимыми исследовательскими лабораториями в разных странах.

#### **ИГТ и ишемическая болезнь сердца**

Клинические и функциональные последствия десятидневного курса ИГТ оценивали у 30 пациентов с ишемической болезнью сердца по сравнению с 30 пациентами контрольной группы, которые не подвергались воздействию гипоксической тренировки [13]. Курс ИГТ начинали с гипоксической пороговой нагрузки, приводящей к кратковременной ишемии миокарда (ЭКГ-критерии, приступ стенокардии). Последующие тренировки прово-

дились с постепенным снижением содержания кислорода в гипоксической смеси, но при уровне SaO<sub>2</sub> не ниже 80%. В результате курса ИГТ антиангинальный эффект наблюдался у 70% пациентов. Количество приступов стенокардии уменьшилось с 5,00±0,35 до 2,60±0,48 за сутки (p<0,05) при значительном сокращении суточной дозы нитроглицерина для купирования стенокардии (с 6,8±1,8 до 1,5±0,6 таблетки) и снижении требуемой суточной дозы бета-блокаторов (от 60,9±10,4 до 15,3±0,7 мг метопролола). При стандартной физической нагрузке ЧСС достигала 97,4±7,3 в 1 мин после тренировки, в то время как перед тренировкой – 126,12±11,6 в 1 мин (p<0,05). Потребление кислорода миокардом снизилось с 120,9±8,4 до 80,6±11,3 в покое и от 249,1±21,2 до 170,7±16,2 при стандартной нагрузке (p<0,05). Таким образом, эти данные свидетельствуют о развитии энергосберегающего эффекта ИГТ на функционирование миокарда. Было зарегистрировано улучшение качества жизни, самооценки состояния здоровья, душевного спокойствия, сексуальной активности.

Важное исследование было проведено учеными Алтайского государственного медицинского университета в России [15]. В исследовании приняли участие пациенты с ИБС (атеросклероз коронарных артерий, стенокардия напряжения ФК I–II) в возрасте 51,2±3,9 года с анамнезом суправентрикулярной и желудочковой аритмии у 54% больных. Контрольная группа состояла из 28 человек в возрасте 46,4±3,2 года без хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта, бронхолегочной и эндокринной систем в анамнезе. Трехнедельная программа ИГТ с помощью гипоксикатора Био-Нова-204 (экспозиция 10–12% O<sub>2</sub> от 1 до 5 мин с 1–5-минутными перерывами дыхания комнатным воздухом в течение 1 ч) вызвала значительное снижение частоты приступов стенокардии, повышение физической работоспособности с сокращением количества эпизодов ишемии и общей продолжительности ишемии. Наблюдалась положительная динамика показателей эхокардиографии: увеличение фракции выброса, максимальной скорости потока в фазу раннего и позднего наполнения левого желудочка, уменьшение гипертрофии стенок и полостей, особенно левого желудочка. Наряду с положительными сдвигами показателей антиоксидантного статуса, ИГТ уменьшали в 1,3 раза количество желудочковых аритмий, ассоциированных с ИБС.

В исследовании V. del Pilar Valle et al. [75] было показано, что ИГТ также улучшает перфузию миокарда. Авторы исследовали 6 мужчин в возрасте старше 53 лет с тяжелой стабильной ишемической болезнью сердца, которые прошли 14-дневный курс прерывистой гипобарической гипоксии (эквивалент моделируемой высоты 4200 м). После курса ИГТ значительно улучшилась перфузия миокарда. Не было зарегистрировано никаких доказательств ухудшения перфузии миокарда ни у одного пациента. Авторы пришли к выводу, что воздействие прерывистой гипобарической гипоксии может использоваться для лечения пациентов с хронической ишемической болезнью сердца.

### **Применение ИГТ для коррекции метаболических нарушений**

Эта сторона вопроса хорошо описана в обзоре D. Tekin et al. [119]. Авторы описывают исследования, в которых были повторно независимо проанализированы данные обследования 46 мужчин с ишемической болезнью сердца, прошедших курс ИГТ в гипобарической камере. Общий уровень холестерина снизился на 7% по окончании курса и на 9% через 3 и 6 мес после ИГТ. Уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 12% через 3 мес после ИГТ и оставался на высоком уровне до 6 мес. И наоборот, уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) снизился по завершении курса и оставался ниже на 13% через 3 мес и на 11% через 6 мес. Аналогичные изменения были обнаружены в уровнях липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов. Положительный эффект был более выражен у пациентов с более высокими исходными показателями сывороточных липидов. Авторы пришли к выводу, что применение гипобарической интервальной гипоксии у пациентов с ишемической болезнью сердца и нарушением липидного обмена может привести к благоприятным изменениям липидного профиля крови, которые сохраняются до 6 мес после ИГТ.

В одной из последних работ [65] рассматривается влияние различных периодов гипоксической тренировки на уровень глюкозы в крови. Испытуемые прошли 2- или 4-недельный курс ИГТ ( $\text{FiO}_2$  15%). Масса жировой ткани или жира в брюшной области после ИГТ не изменилась. Максимальное потребление кислорода увеличилось в обеих группах, в то время как уровень среднего АД снизился. Не наблюдалось никаких изменений уровня глюкозы в крови в ответ на прием глюкозы, однако площадь под кривой изменения концентрации инсулина в сыровотке после приема глюкозы значительно уменьшилась в группе, прошедшей 4-недельный курс ИГТ ( $6910 \pm 763$  по сравнению с  $5812 \pm 872$   $\mu\text{IU ml}^{-1}$  120 min;  $p \leq 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что гипоксическая тренировка снижает АД независимо от длительности тренировки. Вместе с тем, более длительный период тренировки приводит к улучшению чувствительности к инсулину по сравнению с более коротким периодом. Поэтому гипоксические программы тренировки длительностью более 4 нед могут оказаться более эффективными для повышения чувствительности к инсулину.

### **Предоперационная подготовка к коронарному шунтированию больных**

Важные исследования в этом направлении были проведены в Беларуси [16]. Авторы изучали эффективность ИГТ в качестве метода предоперационной подготовки к операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) у больных с ишемической кардиомиопатией, осложненной хронической сердечной недостаточностью. В исследование были включены 60 пациентов мужского пола, по 30 чел. в основной и контрольной группах. Курс ИГТ проводили с использованием установки «Био-Нова-204С1». После курса ИГТ в предоперационный период в основной группе отмечен

сдвиг вегетативного баланса в сторону преобладания тонуса парасимпатической нервной системы, уменьшение общего числа желудочковых нарушений ритма на фоне улучшения процессов микроциркуляции. Площадь миокарда с умеренной и выраженной гипоперфузией уменьшилась с 35,6 до 30,2% и с 16,5 до 14,2% соответственно. Достоверно улучшились параметры системного кровотока: диаметр плечевой артерии после пробы с реактивной гиперемией увеличился с  $4,51 \pm 0,12$  до  $4,88 \pm 0,12$ , регистрировалось увеличение индекса пульсации Гослинга на 26,36%, достоверно снизились уровни эндотелина-1 с  $2,74 \pm 0,18$  до  $1,98 \pm 0,16$ , фактора некроза опухоли альфа ( $\text{ФНО-}\alpha$ ) – с  $24,31 \pm 3,7$  до  $13,21 \pm 3,2$ , гомоцистеина – с  $15,69 \pm 1,2$  до  $12,33 \pm 0,9$ . Основная группа характеризовалась более благоприятным течением периоперационный период: достоверно реже наблюдалась фибрилляция желудочков в ходе восстановления сердечной деятельности после ИК, значительно реже использовалась длительная инотропная поддержка. В основной группе значительно реже диагностировался периоперационный инфаркт миокарда, а также уменьшилась частота встречаемости желудочковых нарушений ритма (ЖНР) и ЖНР высоких градаций в ранний послеоперационный период. У пациентов основной группы в послеоперационный период сохранилась положительная динамика функционального состояния эндотелия по сравнению с группой контроля. Таким образом, использование ИГТ у пациентов с ишемической кардиомиопатией, осложненной хронической сердечной недостаточностью, при подготовке к операции коронарного шунтирования (при условии наличия достаточной массы жизнеспособного миокарда в бассейне реваскуляризуемых артерий) позволяет улучшить функциональное состояние эндотелия и процессы микроциркуляции, способствует снижению прогностически неблагоприятной желудочковой эктопической активности. Все это обеспечивает более благоприятное течение периоперационного периода и прогноз у этой категории пациентов.

ИГТ также используется в России для подготовки к операции больных с онкологической патологией [35], а также у беременных перед плановым родоразрешением путем кесарева сечения для увеличения неспецифической резистентности [96].

### **Противопоказания**

Согласно инструкции Республиканского научно-практического центра «Кардиология» (Минск) по применению ИГТ [39] противопоказаниями для проведения ИГТ являются:

1. Острая стадия соматических заболеваний (инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 мес, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения в течение последних 6 мес и др.).
2. Острые инфекционные заболевания и состояния, сопровождающиеся лихорадкой и/или требующие традиционной интенсивной терапии.
3. Хронические заболевания с исходом в декомпенсацию (хроническая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, декомпенсация сахарного диабета, инсулин-

зависимый сахарный диабет, хроническое легочное сердце и др.).

4. Артериальная гипертензия III ст. с частыми гипертоническими кризами.
5. Гемодинамически значимые нарушения кровотока в экстракраниальном отделе.
6. Врожденные аномалии сердца и крупных сосудов.
7. Тромботические состояния и тромбоэмболические осложнения.
8. Первичный и вторичный эритроцитоз.
9. Индивидуальная непереносимость гипоксии.
10. Интеллектуально-мнестические нарушения.

#### IV. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИГТ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

В процессе старения в организме происходят определенные дегенеративно-дистрофические изменения, которые создают предпосылки к возможному развитию тканевой гипоксии [5]. Многие исследователи и клиницисты предполагали, что ИГТ не будут безопасными и эффективными у лиц пожилого возраста в связи с возрастными изменениями и снижением надежности стареющего организма. Например, А. Колчинская и соавт. [22] утверждали, что старость сама по себе вызывает хроническую гипоксию, поэтому использование ИГТ может быть опасным и неэффективным. Кроме того, О.В. Коркушко и соавт. [5] описали повышение активности симпатoadrenalовой системы во время гипоксического стресса у пожилых субъектов. Гемодинамические факторы, такие как снижение сердечного выброса и изменение периферического кровообращения и микроциркуляции, играют важную роль в развитии гипоксии в пожилом возрасте. Капилляроскопия кожи и бульбарной конъюнктивы пожилых людей обнаруживает зоны отсутствия капиллярных петель из-за их полной облитерации, довольно часто наблюдается перикапиллярный отек, замедление кровотока и возникновение сладж-синдрома. Наблюдается склонность периферических сосудов к спастическим реакциям.

С увеличением возраста все большую роль в возникновении циркуляторной гипоксии играют увеличение вязкости крови и ухудшение функции эндотелия сосудистой стенки [47]. Из-за сокращения деятельности многих ферментных систем и изменения механизмов их регулирования снижается интенсивность потребления кислорода, замедляется образование АТФ в клетках. Уменьшается число митохондрий, утолщаются мембраны, возникает обезвоживание тканей, нарушаются процессы окисления субстратов. В связи с компенсаторным усилением реакций гликолиза повышается образование лактата и других недоокисленных продуктов обмена веществ. С возрастом также снижаются жизненная емкость легких и вентиляторный ответ на гипоксический стимул. Вместе с тем большинство пожилых людей желают вести активный образ жизни, несмотря на неизбежное снижение физиологических функций и резервов. Существует немало свидетельств, что пожилые люди могут легко акклиматизироваться к умеренным

высотам [68,72,114] и, следовательно, могут хорошо переносить короткие периоды умеренной гипоксии при ИГТ.

М. Burtscher et al. [77] обследовали пожилых мужчин возрастной группы 50–70 лет с и без предшествующего инфаркта миокарда, которые получили 15 ежедневных сеансов прерывистой гипоксии. Каждая сессия состояла из 3–5 гипоксических экспозиций (14–10% FiO<sub>2</sub>), каждая по 35 мин, с 3-минутными нормоксическими интервалами. По сравнению с контрольной группой, режим ИГТ немного повысил уровень гематокрита и гемоглобина, наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений, увеличение потребления O<sub>2</sub> и снижение накопления лактата в крови во время субмаксимальной физической нагрузки при повышении уровня SaO<sub>2</sub>. Авторы пришли к выводу, что такие краткосрочные гипоксические воздействия увеличивают аэробную способность и толерантность к физической нагрузке не только у здоровых пожилых людей, но и у пациентов с ишемической болезнью сердца.

О.В. Коркушко и соавт. [25] обследовали 29 пожилых пациентов с гипертонической болезнью II стадии, которые получали базисную терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента эналаприлом, до и после 10-дневного курса ИГТ. Отмечено дополнительное снижение систолического АД в состоянии покоя (на 5,8%) и на высоте стандартной физической нагрузки 50 Вт (на 18,8%). Достигнутый эффект сохранялся в течение 2 мес.

В других исследованиях авторы изучали безопасность и эффективность ИГТ у 45 пожилых пациентов со стабильной стенокардией I и II ФК [17, 24, 64]. Схемы проведения ИГТ разрабатывались индивидуально для каждого больного в зависимости от реакции на дозированный гипоксический тест (12% кислорода). Курс ИГТ, которые проводили с помощью автоматизированного комплекса «Гипотрон», состоял из 10 сеансов. Во время каждого сеанса чередовались периоды дыхания гипоксической смесью (12–14% кислорода) в течение 5 мин с 5-минутными периодами дыхания атмосферным воздухом. В каждом сеансе использовались 4 цикла. Было отмечено, что ИГТ хорошо переносились большинством больных (97%) при условии индивидуального подбора режима тренировки и тщательного контроля за состоянием испытуемых. ИГТ привели к уменьшению клинических симптомов стенокардии и продолжительности ишемии миокарда в течение суток, к увеличению толерантности к физической нагрузке и нормализации липидного состава сыворотки крови.

Кроме того, установлено, что у пожилых больных с ИБС ИГТ оказывали благоприятное влияние на показатели гемодинамики и функции эндотелия микрососудов [64]. Полученные результаты также продемонстрировали снижение эффективности ИГТ с увеличением возраста больных [6, 123]. Было доказано, что ИГТ приводят к уменьшению функционального возраста сердечно-сосудистой системы у пожилых людей с ускоренным старением [115, 123].

В совокупности эти исследования подтверждают безопасность и терапевтическую эффективность нормобарических ИГТ, отдельно или в сочетании с фармакологическими препаратами, для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных пожилого возраста. Описанные положительные эффекты ИГТ, как правило, противоположны тем возрастным изменениям, которые происходят при старении. Применение ИГТ уменьшает гипоксию тканей, повышает устойчивость организма к воздействию гипоксии. Тем не менее, вопросы использования ИГТ у людей старше 60 лет требуют дальнейшего изучения в большем количестве исследований. Необходимо сосредоточить особое внимание на разработке более точных критериев индивидуального выбора режима тренировок, постоянного контроля за состоянием организма во время их проведения, что обеспечит поддержание высокого уровня безопасности.

#### **V. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИГТ**

В последние годы в литературе и на конференциях поднимаются многочисленные споры об этической стороне диагностического и терапевтического применения гипоксии у людей. Режим гипоксического воздействия имеет решающее значение для определения положительного или отрицательного воздействия ИГТ. Небольшое снижение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе может быть недостаточным стимулом для мобилизации адаптивных механизмов, в то время как выраженная или длительная гипоксия способна спровоцировать опасные патологические процессы.

Хотя работы, посвященные этой проблеме, получили одобрение соответствующих медико-этических комитетов, в них отсутствуют свидетельства об оценке соотношения «риск/польза». Анализ такого соотношения и создание стандартизированных правил для применения ИГТ являются сложными из-за различий в критериях индивидуального дозирования и используемых методов. Одной из попыток решить эту проблему было использование нового математического метода – «Метод Экспертных Оценочных Шкал» (МЭОШ) – для оценки безопасности применения ИГТ в клинической практике [112]. МЭОШ расширяет возможности традиционного вероятностного анализа безопасности и позволяет определить степень опасности на самом раннем этапе своего развития и выполнить своевременные действия для предотвращения опасности. Метод включает в себя описание: а) причинных факторов опасности; б) ситуации в виде набора значений причинных факторов; в) влияния отдельных факторов на происхождение базисных событий; г) совместное влияние факторов на вероятности базисных событий. Методология предусматривает формирование системы показателей, характеризующих риск негативных последствий ИГТ и определение легитимных областей изменения основных физиологических параметров; создание системы классификации, позволяющей установить индивидуальную кардиореспираторную реактивность, и на этой основе сделать выбор надлежащего режима ИГТ для каждого класса реактивности. Такой

подход поможет уменьшить роль человеческого фактора в назначении режимов ИГТ и упростить этические проблемы. Однако это только один из первых шагов к разработке конкретных методических рекомендаций.

#### **VI. ДРУГИЕ ПОДХОДЫ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ГИПОКСИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК**

В последнее время в экспериментальную и клиническую практику внедряется новый режим адаптивной тренировки, который сочетает в себе периоды гипоксии и гипероксии [1, 46]. Новый принцип ИГТ, включающий изменения уровня кислорода от гипо- до гипероксии, обоснован теоретически и экспериментально. Исследования подтверждают точку зрения, что умеренная периодическая генерация свободнорадикального сигнала во время гипоксических/гипероксических периодов вызывает большую индукцию антиоксидантной ферментной системы, чем гипоксически/нормоксические экспозиции, что может быть важным толчком к специфическим адаптациям.

Другое новое направление в применении ИГТ – это гипоксическое посткондиционирование [44, 58]. В то время как прекодиционирование используется до начала экспериментального инсульта, ишемическое посткондиционирование выполняется после реперфузии, что ослабляет проявления черепно-мозговой травмы. Клинические исследования свидетельствуют о кардиопротекторном воздействии посткондиционирования у пациентов с острым инфарктом миокарда и у кардиохирургических больных.

Некоторые работы посвящены применению гипоксически-гиперкапнических прерывистых воздействий в клинической практике. Этот вопрос освещен в обзоре Pokorski & Serebrovskaya [97]. CO<sub>2</sub> является признанным сосудорасширяющим стимулом для кровеносных сосудов миокарда, он способен существенно повысить мозговой кровоток и увеличить оксигенацию тканей. Как ни парадоксально, гиперкапнический ацидоз может иметь благотворное влияние в случаях тяжелых респираторных заболеваний и полиорганной недостаточности вследствие ишемии. Это подводит нас к использованию «терапевтической гиперкапнии». Гипоксия и гиперкапния, используемые в тандеме, могут усилить лечебное воздействие друг друга. Потенциал прерывистой гиперкапнии только начинает реализовываться. Безусловно, в этом направлении нужны дальнейшие серьезные исследования.

#### **VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Лечение с помощью интервальной гипоксии представляет собой многообещающую область в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали эффективные, даже удивительные результаты использования ИГТ. Краткие гипоксические стимулы, даже по несколько минут в день в течение нескольких недель, вызывают изменения, которые длятся много недель и месяцев, поскольку ИГТ влияет на множество физиологических функций, прерывая патологические цепочки.

Чтение обзора может привести к мысли, что прерывистая гипоксия является универсальной панацеей. Но доставка кислорода и потребление кислорода также являются универсальными механизмами человеческой жизни. Таким образом, если разумно регулировать эти процессы в соответствии с индивидуальными особенностями субъекта, можно получить удивительные результаты. Правильный выбор уровня гипоксии в зависимости от реактивности индивида, его резервных возможностей должен помочь избежать негативных последствий и увеличить благоприятные эффекты. Мы видим большие перспективы использования ИГТ в быстро развивающейся области персонализированной превентивной медицины.

### Список литературы

- Архипенко Ю.В. Адаптация к периодической гипоксии и гипероксии восстанавливает резистентность мембранных структур сердца, печени и мозга / Ю.В. Архипенко, Т.Г. Сазонтова, А.Г. Жукова // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 3. – С. 278–281.
- Балькин М.В. Влияние нормобарической гипоксии и физической нагрузки на функциональные показатели кардиореспираторной системы у людей с избыточным весом / М.В. Балькин, С.Н. Виноградов, Т.П. Геннин // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2004. – № 1. – С. 18–21.
- Березовский В.А. Физиологические предпосылки и механизмы норализующего действия нормобарической гипоксии и оротерапии / В.А. Березовский, М.И. Левашов // Физиологический журнал. – 1992. – Т. 38, № 5. – С. 3–12.
- Березовський В.А. Вплив нормобаричної гіпоксії на стан кісткової тканини лабораторних щурів різного віку за умов гіпокінезії / В.А. Березовський, О.Г. Чака, П.В. Лахін // Проблеми остеології. – 2003. – Т. 6, № 12. – С. 55–56.
- Вікові особливості реакції кардіореспіраторної системи на гіпоксію / О.В. Коркушко, А.В. Писарук, В.Ю. Лишневская [та ін.] // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 11–17.
- Вибір оптимальних режимів для проведення інтервальних нормобаричних гіпоксичних тренувань в медичній практиці та спортивній медицині / О.В. Коркушко, Т.В. Серебровська, В.Б. Шатило [та ін.]. – Методичні рекомендації. – К., 2010. – 30 с.
- Влияние интервальной гипоксической гипоксии на концентрацию сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов в периферической крови / С.А. Ельчанинова, Н.А. Кореняк, Л.И. Павловская [и др.] // Физиология человека. – 2004. – Т. 30. – С. 93–95.
- Воробьев Л.П. Возможности использования периодической нормобарической гипоксии для лечения гипертонии / Л.П. Воробьев, А.Я. Чижов, В.И. Потиевская // Терапевт. арх. – 1994. – Т. 66, № 8. – С. 12–15.
- Вплив гіпоксичного тренування на вуглеводний обмін та процеси перекисного окислення ліпідів у тканинах щурів у різні терміни після одноразового опромінення / Є.М. Горбань, Н.О. Утко, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко // Клінічна та експериментальна патологія. – 2012. – № 4. – С. 53–55.
- Вплив періодичного гіпоксичного тренування на ендокринну функцію підшлункової залози у тварин з цукровим діабетом / Ю.М. Колесник, Ю.М. Орестенко, М.М. Середенко [та ін.] // Фізіол. журн. – 1994. – Т. 40, № 5–6. – С. 87–95.
- Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различной вариабельностью артериального давления / В.Б. Симоненко, А.Л. Ермолаев, В.И. Потиевская [и др.] // Клиническая медицина. – 2003. – Т. 81, № 11. – С. 35–38.
- Евгеньева И.А. Профилактическое использование прерывистой нормобарической гипоксии у беременных женщин с высоким риском развития позднего токсикоза / И.А. Евгеньева, Ю.М. Караш, А.Я. Чижов // Акушерство и гинекология. – 1989. – № 6. – С. 50–53.
- Елизаров А.Н. Метод гипоксической адаптации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / А.Н. Елизаров, Т.А. Князев, В.А. Бадтиева // Кремлевская медицина. – 2007. – № 4. – С. 32–35.
- Интервальные гипоксические тренировки при артериальной гипертонии / Ф.Ю. Мухарлямов, М.И. Смирнова, С.А. Бедритский [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2006. – № 2. – С. 5–6.
- Использование длительных гипоксических тренировок для вторичной профилактики ишемической болезни сердца / А.Г. Калачев, С.А. Ельчанинова, А.Г. Филиппова [и др.] // Вестник аритмологии. – 2004. – № 35 (приложение). – С. 30–31.
- Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией / Л.В. Рачок, Т.А. Дубовик, А.Г. Булгак [и др.] // Кардиология в Беларуси. – 2011. – № 17. – С. 28–45.
- Ищук В.А. Безопасность и эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых больных с ишемической болезнью сердца / В.А. Ищук // Журнал АМН Украины. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 374–384.
- Караш Ю.М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации / Ю.М. Караш, Р.Б. Стрелков, А.Ю. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 352 с.
- Карпова Э.С. Ишемическое прекодиционирование и его кардиопротективный эффект в программах кардиореабилитации больных с ишемической болезнью сердца после чрескожных коронарных вмешательств / Э.С. Карпова, Е.В. Котельникова, Н.П. Лямина // Рос. кардиол. журн. – 2012. – № 4. – С. 104–108.
- Клинико-инструментальная характеристика первичной высокогорной артериальной легочной гиперто-

- нии / М.М. Миррахимов, Р.И. Руденко, Т.М. Мураталиев [и др.] // Кардиология. – 1976. – № 10. – С. 56–61.
21. Колесник Ю.М. Вплив переривчастих гипоксичних тренувань на функціональний стан кортиколіберин- і β-ендорфінсинтезуючих нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів / Ю.М. Колесник, Є.В. Каджарян, А.В. Абрамов // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 25–29.
22. Колчинская А. Кислородная недостаточность – деструктивное и конструктивное действие / А. Колчинская, Б. Хацуков, М. Закусило. – Нальчик: Кабардино-Балкарский научный центр, 1999. – 208 с.
23. Кондрашова М.Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в клетке как механизм адаптации к гипоксии / М.Н. Кондрашова // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний. – М., 1989. – С. 51–70.
24. Коркушко О.В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых больных с ишемической болезнью сердца / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 476–482.
25. Коркушко О.В. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых больных с гипертонической болезнью / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.А. Ищук // Бюллетень гигиены и эпидемиологии. – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 14–17.
26. Кургалюк Н.М. Рецепторна регуляція окислювального фосфорилювання мітохондрій печінки за адаптації щурів до періодичної нормобаричної і гострої гіпоксії / Н.М. Кургалюк, Т.В. Серебровська, Є.Е. Колеснікова // Укр. біохім. журн. – 2002. – Т. 74, № 6. – С. 111–116.
27. Лукьянова Л.Д. Кислородзависимые процессы клетки и ее функционирование / Л.Д. Лукьянова, Б.С. Балмуханов, А.Т. Уголев. – М.: Наука, 1982. – 300 с.
28. Лукьянова Л.Д. Сигнальная роль митохондрий при адаптации к гипоксии / Л.Д. Лукьянова // Фізіол. журн. – 2013. – Т. 59, № 6. – С. 141–154.
29. Малюта В. Использование интервальной нормобарической гипоксии для реабилитации высококвалифицированных спортсменов-футболистов / В. Малюта, М.И. Левашов // Фізіол. журн. – 2001. – Т. 47, № 1, ч. 2. – С. 66–71.
30. Меерсон Ф.З. Механизмы фенотипической адаптации и принципы ее использования для предупреждения сердечно-сосудистых нарушений / Ф.З. Меерсон // Кардиология. – 1978. – Т. 18, № 10. – С. 18–29.
31. Мейманалиев Т.С. Распространенность ишемической болезни сердца и ее диагностических признаков в популяции горцев / Т.С. Мейманалиев // Здоровье населения Киргизии. – 1979. – № 6. – С. 13–17.
32. Метаболические и энергетические эффекты использования интервальных тренировок и гипоксической гипоксии / Н.И. Волков, Е.А. Коваленко, В.В. Смирнов [и др.] // Интервальные гипоксические тренировки, эффективность, механизмы действия. – К.: ЭЛТА, 1992. – С. 4–5.
33. Механізми адаптації м'язової тканини до гіпоксії навантаження за умов дії інтервальної гіпоксичної гіпоксії / І.М. Маньковська, Б.Л. Гавенаускас [та ін.] // Спортивна медицина. – 2005. – № 1. – С. 3–11.
34. Нормализующий эффект прерывистых гипоксических тренировок на функцию эндотелия при экспериментальном сахарном диабете / О.Д. Присяжна, А.В. Коцюруба, С.О. Таланов [и др.] // Физиол. журнал. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 3–7.
35. Нудельман Л.М. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в предоперационной подготовки пациентов / Л.М. Нудельман // Нормобарическая гипокситерапия в онкологии. – М.: Бумажная Галерея, 2003. – С. 61–69.
36. Переривчаста гіпоксія як фактор стимуляції панкреатичних островців у щурів / А.В. Абрамов, Т.В. Іваненко, Ю.М. Колесник [та ін.] // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 52.
37. Портниченко А.Г. Гипоксическое preconditionирование предотвращает индукцию и активацию 5-липосигеназы при ишемии и реперфузии сердца крысы / А.Г. Портниченко, М.И. Василенко, А.А. Мойбенко // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 21–29.
38. Потиевская В.И. Механизмы терапевтического и профилактического действия адаптации к гипоксии при артериальной гипертензии / В.И. Потиевская // Физиол. журн. – 1993. – Т. 39, № 2–3. – С. 94–107.
39. Применение метода интервальных гипоксических тренировок у больных с ишемической кардиомиопатией при подготовке к аортокоронарному шунтированию / А.Г. Булгак, Й.П. Островский, Л. Крустацин [и др.] // Республиканский научно-практический центр «Кардиология». – Минск, 2010.
40. Рафибекова И.С. Лечение гипертонической болезни гипобарической барокамерной гипоксией и среднегорным климатом / И.С. Рафибекова, А.С. Джумангулова, Н.Н. Усубалиев // XIX Всесоюзный съезд терапевтов. – Тез. докл. и сообщ. – Ташкент, 1987. – Ч. 3. – С. 29–30.
41. Реакция миокарда и вентиляторный ответ легких на ингаляцию газовой гипоксической смеси ГГС-10 у пациентов с ревматоидным артритом / И.С. Амосов, З.А. Коробченко, Р.Г. Никитина [и др.] // Терапевт. арх. – 1989. – Т. 61. – С. 62–64.
42. Самогенное влияние многодневных гипоксических тренировок на эндокринную функцию панкреатических островков крыс с экспериментальным сахарным диабетом / Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов, Т.В. Иваненко [и др.] // Фізіол. журн. – 2012. – Т. 58, № 4. – С. 67.
43. Участь вільнорадикальних процесів у ФАО-індукованому відкритті мітохондріальної пори в серці щурів в умовах різних режимів інтервальних гіпоксичних тренувань / Г.Л. Вавілова, Т.В. Серебровська, О.В. Рудик [та ін.] // Фізіол. журн. – 2005. – Т. 51, № 4. – С. 3–12.

44. Феномен ишемического посткондиционирования сердца / Л.Н. Маслов, А.Г. Мрочек, Л. Ганус // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*. – 2012. – Т. 98, № 8. – С. 943–961.
45. Фесенко М.С. Підхід до використання гіпоксичної стимуляції при затяжних та рецидивуючих бронхітах у дітей раннього віку / М.С. Фесенко, Т.О. Лисяна // *Фізіол. журн.* – 1992. – Т. 38, № 5. – С. 31–33.
46. Adaptation to intermittent hypoxia/hyperoxia enhances efficiency of exercise training / T.G. Sazontova, A.V. Bolotova, I.V. Bedareva [et al.] // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases* / Springer, UK, 2012, Chapter 16, p. 191–205.
47. Age-related changes in endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and nitric oxide dependent vasodilation: evidence for a novel mechanism involving sphingomyelinase and ceramide-activated phosphatase 2A / A.R. Smith, F. Visioli, B. Frei, T.M. Hagen // *Aging Cell*. – 2006. – Vol. 5, N 5. – P. 391–400.
48. Basovich S.N. Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases / S.N. Basovich // *BioScience Trends*. – 2013. – Vol. 7, N 1. – P. 23–32.
49. Belikova M.V. Intermittent Hypoxia and Experimental Parkinson's Disease / M.V. Belikova, E.E. Kolesnikova, T.V. Serebrovskaya // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*. – Springer, UK, 2012. – P. 147–153.
50. Beta1-Adrenergic receptor antagonism abrogates cardioprotective effects of intermittent hypoxia / R.T. Mallet, M.G. Ryou, A.G. Williams [et al.] // *Basic Res. Cardiol.* – 2006. – Vol. 101, N 5. – P. 436–446.
51. Bernardi L. Interval hypoxic training / L. Bernardi // *Adv Exp Med Biol*. – 2001. – Vol. 502. – P. 377–399.
52. Birkbak J. The Effect of Sleep Disordered Breathing on the Outcome of Stroke and Transient Ischemic Attack: A Systematic Review / J. Birkbak, A.J. Clark, N.H. Rod // *J. Clin. Sleep Med*. – 2014. – Vol. 10, N 1. – P. 103–108.
53. Borissoff J.I. The hemostatic system as a modulator of atherosclerosis / J.I. Borissoff, H.M. Spronk, H. ten Cate // *N. Engl. J. Med*. – 2011. – Vol. 364. – P. 1746–1760.
54. Cai Z. Hearts from rodents exposed to intermittent hypoxia or erythropoietin are protected against ischemia-reperfusion injury / Z. Cai, D.J. Manalo, G. Wei [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108, N 1. – P. 79–85.
55. Chronic intermittent hypoxia increases infarction in the isolated rat heart / M. Joyeux-Faure, F. Stanke-Labesque, B. Lefebvre [et al.] // *J. Appl. Physiol*. – 2005. – Vol. 98, N 5. – P. 1691–1696.
56. Combined intermittent hypoxia and surface muscle electrostimulation as a method to increase peripheral blood progenitor cell concentration / G. Viscor, C. Javierre, T. Pagès [et al.] // *J. Transl. Med*. – 2009. – Vol. 29. – P. 7–91.
57. Contrasting effects of intermittent hypoxia on myocardial ischemic tolerance / E. Belaidi, A. Ramond, M. Joyeux-Faure [et al.] // *Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications*. – Nova Science Publishers, Inc, New York, 2009. – P. 3–18.
58. Delayed hypoxic postconditioning protects against cerebral ischemia in the mouse / C. Leconte, E. Tixier, T. Freret [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40, N 10. – P. 3349–3355.
59. Effects of adaptation to intermittent high altitude hypoxia on ischemic ventricular arrhythmias in rats / G. Asemu, J. Neckar, O. Szarszoi [et al.] // *Physiol. Res*. – 2000. – Vol. 49, N 5. – P. 597–606.
60. Effect of chronic intermittent hypoxia on hypoxia inducible factor-1 alpha in mice / X.Y. Chen, Y.M. Zeng, Z.Y. Huang [et al.] // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. – 2005. – Vol. 28. – P. 93–96.
61. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK-PGC-1alpha signaling / C.Y. Chen, Y.L. Tsai, C.L. Kao [et al.] // *Chin. J. Physiol*. – 2010. – Vol. 53, N 1. – P. 62–71.
62. Effect of two durations of short-term intermittent hypoxia on ventilatory chemosensitivity in humans / K. Katayama, K. Ishida, K.I. Iwasaki, M. Miyamura // *Eur. J. Appl. Physiol*. – 2009. – Vol. 105, N 5. – P. 815–821.
63. Effects of mitochondrial KATP modulators on cardioprotection induced by chronic high altitude hypoxia in rats / J. Neckar, O. Szarszoi, L. Kotten [et al.] // *Cardiovasc. Res*. – 2002. – Vol. 55, N 3. – P. 567–75.
64. Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men / V.B. Shatilo, O.V. Korkushko, V.A. Ischuk [et al.] // *High Alt. Med. Biol*. – 2008. – Vol. 9. – P. 43–52.
65. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity / T. Morishima, Y. Hasegawa, H. Sasaki [et al.] // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*. – 2014. – doi: 10.1111/cpf.12133 (Epub ahead of print).
66. Effects of chronic intermittent hypobaric hypoxia on immune function in rat / M. Shi, F. Cui, C.Y. Yang [et al.] // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. – 2009. – Vol. 25, N 4. – P. 433–438.
67. Foster G.E. Intermittent hypoxia and vascular function: implications for obstructive sleep apnoea / G.E. Foster, M.J. Poulin, P.J. Hanly // *Exp. Physiol*. – 2007. – Vol. 92, N 1. – P. 51–65.
68. Geriatric men at altitudes: hypoxic ventilatory sensitivity and blood dopamine changes / T.V. Serebrovskaya, I.N. Karaban, E.E. Kolesnikova [et al.] // *Respiration*. – 2000. – Vol. 67. – P. 253–260.
69. Gluckman P.D. Epigenetics and metabolism in 2011: Epigenetics, the life-course and metabolic disease / P.D. Gluckman // *Nat. Rev. Endocrinol*. – 2011. – Vol. 8, N 2. – P. 74–76.
70. HIF-3 $\alpha$  mRNA expression changes in different tissues and their role in adaptation to intermittent hypoxia and physical exercise / T. Drevytska, B. Gavenauskas, S. Drozdovska [et al.] // *Pathophysiology*. – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 205–214.
71. Hirota K., Semenza G.L. Regulation of hypoxia sensing / K. Hirota, G.L. Semenza // *Curr. Opin. Cell Biol*. – 2001. – Vol. 13. – P. 167–171.

72. How well do older persons tolerate moderate altitude? / R.C. Roach, C.S. Houston, B. Honigman [et al.] // *West J. Med.* – 1995. – Vol. 162. – P. 32–36.
73. Impact of the phosphatidylinositide 3-kinase signaling pathway on the cardioprotection induced by intermittent hypoxia / G. Milano, P.M. Abruzzo, A. Bolotta [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 10. – e76659.
74. Improvement of metabolic syndrome markers through altitude specific hiking vacations / S. Greie, E. Humpeler, H.C. Gunga [et al.] // *J. Endocr. Invest.* – 2006. – Vol. 29, N 6. – P. 8.
75. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia / V. del Pilar, F. Garcia-Godos, O.O. Woolcott [et al.] // *J. Nucl. Cardiol.* – 2006. – Vol. 13, N 1. – P. 69–74.
76. INOS Is a Mediator of the Heat Stress-Induced Preconditioning Against Myocardial Infarction in Vivo in the Rat / C. Arnaud, D. Godin-Ribuot, S. Bottari [et al.] // *Cardiovasc Res.* – 2003. – Vol. 58. – P. 118–125.
77. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease / M. Bartscher, O. Pachinger, I. Ehrenbourg [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 96. – P. 247–254.
78. Intermittent hypoxia-induced cardio- and vasoprotection: role of NO stores / E.B. Manukhina, A.F. Vanin, I.Yu. Malyshev [et al.] // *Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications.* – Nova Science Publishers, Inc, New York, 2009. – P. 79–112.
79. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction / P. Zong, W. Setty, R. Sun [et al.] // *Esp. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 229. – P. 806–812.
80. Intermittent hypobaric hypoxia improves postischemic recovery of myocardial contractile function via redox signaling during early reperfusion / Z.H. Wang, Y.X. Chen, C.M. Zhang [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301, N 4. – P. H1695–H1705.
81. Ischemic Preconditioning Alters the Epigenetic Profile of the Brain from Ischemic Intolerance to Ischemic Tolerance / J.W. Thompson, K.R. Dave, J.I. Young, M.A. Perez-Pinzon // *Neurotherapeutics.* – 2013. – Jul 19. [Epub ahead of print].
82. Kayser B., Verges S. Hypoxia, energy balance and obesity: from pathophysiological mechanisms to new treatment strategies / B. Kayser, S. Verges // *Obes. Rev.* – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 579–592.
83. Kimura W., Sadek H.A. The cardiac hypoxic niche: emerging role of hypoxic microenvironment in cardiac progenitors / W. Kimura, H.A. Sadek // *Cardiovasc. Diagn. Ther.* – 2012. – Vol. 2, N 4. – P. 278–289.
84. La Padula P., Costa L.E. Effect of sustained hypobaric hypoxia during maturation and aging on rat myocardium. I. Mechanical activity / P. La Padula, L.E. Costa // *J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 98, N 6. – P. 2363–2369.
85. Lopata V.A. Hypoxicators: Review of the Operating Principles and Constructions / V.A. Lopata, T.V. Serebrovskaya // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 281–289.
86. Lukyanova L.D. Novel approaches to understanding of molecular mechanisms of adaptation / L.D. Lukyanova // *Adaptation Biology and Medicine. Vol. 4: Current concepts.* New Delhi: Narosa Publ. House, 2005. – P. 1–19.
87. Lukyanova L.D. Ergotropic Effects of Intermittent Hypoxia: Role of Succinate-Dependent Signaling / L.D. Lukyanova, Yu.I. Kirova, E.I. Germanova // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* Springer, UK, 2012. – P. 239–252.
88. Meerson F.Z. Adaptation to high altitude hypoxia as a factor preventing development of myocardial ischemic necrosis / F.Z. Meerson, O.A. Gomzakov, M.V. Shimkovich // *Am. J. Cardiol.* – 1973. – Vol. 31, N 1. – P. 30–34.
89. Meerson F.Z. Adaptation to stress increases the heart resistance to ischemic and reperfusion arrhythmias / F.Z. Meerson, I. Malyshev // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1989. – Vol. 21, N 3. – P. 299–303.
90. Mitochondrial reactive oxygen species – Which ROS signals cardioprotection? / A.O. Garlid, M. Jaburek, J.P. Jacobs [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2013. – Vol. 305. – P. H960–H968.
91. Molecular pathways of spontaneous and TNF- $\alpha$ -mediated neutrophil apoptosis under intermittent hypoxia / L. Dyugovskaya, A. Polyakov, D. Ginsberg [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45, N 1. – P. 154–162.
92. NADPH oxidase 2 mediates intermittent hypoxia-induced mitochondrial complex I inhibition: relevance to blood pressure changes in rats / S.A. Khan, J. Nanduri, G. Yuan [et al.] // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol. 14. – P. 533–542.
93. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis / P. Lévy, J.L. Pépin, C. Arnaud [et al.] // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 51. – P. 400–410.
94. Ostadal B. Cardiac adaptation to chronic high-altitude hypoxia: beneficial and adverse effects / B. Ostadal, F. Kolar // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2007. – Vol. 158, N 2–3. – P. 224–236.
95. Phillips C.L. Hypertension and obstructive sleep apnea / C.L. Phillips, D.M. O'Driscoll // *Nat. Sci. Sleep.* – 2013. – Vol. 10, N 5. – P. 43–52.
96. Pilyavskaya A.N. Interval hypoxic training in preparation to planned abdominal delivery. 2. Effect of the free radical-mediated oxidation parameters in blood plasma of pregnant women, in umbilical blood and in placenta / A.N. Pilyavskaya, A.I. Adiyatullin, E.I. Tkachouk // *Hypoxia Medical Journal.* – 1997. – Vol. 5. – P. 14–17.
97. Pokorski M. Intermittent Hypercapnia. In: *Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications* / M. Pokorski, T. Serebrovskaya. – Nova Science Publishers, 2009. – P. 297–310.
98. Prabhakar N.R. Adaptive and maladaptive cardio-respiratory responses to continuous and intermittent

- hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2 / N.R. Prabhakar, G.L. Semenza // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92. – P. 967–1003.
99. Prabhakar N.R. Ventilatory changes during intermittent hypoxia: importance of pattern and duration / N.R. Prabhakar, D.D. Kline // *High Alt Med Biol.* – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 195–204.
  100. Prabhakar N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics / N.R. Prabhakar // *J. Physiol.* – 2013. – Vol. 591, Pt 9. – P. 2245–2257.
  101. Protective Effects of Chronic Intermittent Hypoxia Against Myocardial Ischemia / Reperfusion Injury / Yang Huang-Tian, Yi Zhang, Zhi-Hua Wang, Zhao-Nian Zhou // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 47–58.
  102. Raghuraman G. Differential regulation of tyrosine hydroxylase by continuous and intermittent hypoxia / G. Raghuraman, N.R. Prabhakar, G.K. Kumar // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 758. – P. 381–385.
  103. Reeves J.T. Chronic mountain sickness. A view from the crow's nest / J.T. Reeves, J.V. Weil // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2001. – Vol. 502. – P. 419–37.
  104. Role of dopamine in peripheral mechanisms of respiration / E.E. Kolesnikova, T.V. Serebrovskaya, I.N. Karaban [et al.] // *Neurophysiology.* – 1999. – Vol. 31, N 1. – P. 18–22.
  105. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain / M. Bergeron, J.M. Gidday, A.Y. Yu [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2000. – Vol. 48. – P. 285–296.
  106. Role of Oxidative Stress Induced Endothelin Converting Enzyme Activity in the Alteration of Carotid Body Function by Chronic Intermittent Hypoxia / Y.J. Peng, J. Nanduri, G. Raghuraman [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2013. – Aug 2. [Epub ahead of print].
  107. Ruiz L. Altitude and hypertension / L. Ruiz, D. Penaloza // *Mayo Clin. Proc.* – 1977. – Vol. 52. – P. 442–445.
  108. Semenza G.L. Foreword / G.L. Semenza. – *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* Springer, UK, 2012. – P. 5.
  109. Serebrovskaya T.V. Comparison of respiratory and circulatory human responses to progressive hypoxia and hypercapnia / T.V. Serebrovskaya // *Respiration.* – 1992. – Vol. 59, N 1. – P. 35–41.
  110. Serebrovskaya T.V. Intermittent Hypoxia Research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States (CIS): History and Review of the Concept and Selected Applications / T.V. Serebrovskaya // *High Alt. Med. Biol.* – 2002. – Vol. 3, N 2. – P. 205–221.
  111. Serebrovskaya T.V. Intermittent Hypoxia: Cause of or Therapy for Systemic Hypertension? / T.V. Serebrovskaya, E.B. Manukhina, M.L. Smith [et al.] // *Exp. Biol. Med. (Maywood).* – 2008. – Vol. 233, N 6. – P. 627–650.
  112. Serebrovsky A. Models and algorithms for the assessment of intermittent hypoxia application safety and efficacy in medical practice / A. Serebrovsky, T. Serebrovskaya // *Hypoxia and Consequences: From Molecule to Malady.* – New York, March 12–14, 2009, Book of Abstracts, Session II, abstract # 25.
  113. Serebrovskaya T.V. Intermittent hypoxia mobilizes hematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adult men / T.V. Serebrovskaya, I.S. Nikolsky, V.V. Nikolska // *High Alt. Med. Biol.* – 2011. – Vol. 12, N 3. – P. 243–252.
  114. Serebrovskaya T.V. Individualized Intermittent Hypoxia Training: Principles and Practices / T.V. Serebrovskaya, L. Xi // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 281–290.
  115. Shatilo V.B. Intermittent hypoxia training decreases functional age of cardiovascular system in elderly people with accelerated aging / V.B. Shatilo, V.A. Ishchuk, T.V. Serebrovskaya // VII European Congress «Healthy and Active Aging for all Europeans», Bologna, Italy, April 14–17, 2011.
  116. Significant molecular and systemic adaptations after repeated sprint training in hypoxia / R. Faiss, B. Léger, J.M. Vesin [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, N 2. – e56522.
  117. Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment / D. Gozal, L. Kheirandish-Gozal, Yang Wang [et al.]. – eBook ISBN 9781420020885, 2011. – 570 p.
  118. Swanson R.J. Intermittent hypoxia remedies male subfertility / R.J. Swanson, Z.A. Serebrovskaya // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 221–227.
  119. Tekin D. Intermittent hypoxia and atherosclerosis / D. Tekin, E. Chou, L. Xi // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 29–45.
  120. The effect of chronic long-term intermittent hypobaric hypoxia on bone mineral density in rats: role of nitric oxide / I. Guner, D.D. Uzun, M.O. Yaman // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013. – Vol. 154, N 2. – P. 262–267.
  121. Transcriptional responses to intermittent hypoxia / J. Nanduri, G. Yuan, G.K. Kumar [et al.] // *Respir. Physiol. Neurobiol.* – 2008. – Vol. 164, N 1–2. – P. 277–281.
  122. Urdampilleta A. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity / A. Urdampilleta, P. González-Muniesa, J.A. Martínez // *J. Physiol. Biochem.* – 2012. – Vol. 68, N 2. – P. 289–304.
  123. Use of intermittent normobaric hypoxia trainings in elderly people / O.V. Korkushko, V.B. Shatilo, V.A. Ishchuk, M.I. Tourta // *Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications.* – Nova Science Publishers, Inc, New York, 2009. – P. 537–548.
  124. Vavilova G. Role of Mitochondrial Permeability Transition Pore in Intermittent Hypoxia-Induced Cardiac and Neuronal Protection. / G. Vavilova, T. Shimanskaya, N. Strutynska // *Intermittent Hypoxia and Human Diseases.* – Springer, UK, 2012. – P. 59–69.
  125. Wee J. Hypoxic training: Clinical benefits on cardiometabolic risk factors / J. Wee, M. Climstein // *J. Sci. Med. Sport.* – 2013. – Oct 31. pii: S1440-2440(13)00478-7.

126. West J.B. High-altitude medicine / J.B. West // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 186, N 12. – P. 1229–1237.
127. Xanthine oxidase mediates hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  degradation by intermittent hypoxia / J. Nanduri, D.R. Vaddi, S.A. Khan [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 10. – e75838.
128. Xi L. Intermittent Hypoxia and Human Diseases / L. Xi, T. Serebrovskaya. – Springer, UK, 2012. – 316 p.
129. Xi L. Intermittent Hypoxia: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications / L. Xi, T. Serebrovskaya. – Nova Science Publishers, Inc., 400 Oser Avenue, 2009. – 615 p.
130. Xi L. Intermittent hypoxia induces cardioprotection via iNOS-dependent signaling mechanism / L. Xi, D. Tekin // Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications. – Nova Science Publishers, Inc, New York, 2009. – P. 53–78.

### **Досвід використання інтервальної гіпоксії для попередження та лікування захворювань серцево-судинної системи. Огляд**

Т.В. Сereбровська, В.Б. Шатило

**РЕЗЮМЕ.** Узагальнено дані щодо адаптогенної дії інтервальних гіпоксичних тренувань (ІГТ) на стан серцево-судинної системи, їхнього кардіопротекторного впливу при ішемії-реперфузії міокарда. Показано роль зниження утворення активних форм кисню та підвищення синтезу оксиду азоту в реалізації захисних ефектів ІГТ. Відзначено сприятливий вплив ІГТ на вуглеводний обмін, що проявляється як у підвищенні функціональної активності бета-клітин острівців, так і у зростанні інсуліннезалежного споживання глюкози тканинами. Значна увага зосереджена на генетичних та епігенетичних механізмах адаптації до ІГТ. Проаналізовано методики проведення ІГТ. Представлено дані щодо клінічної ефективності застосування ІГТ при захворюваннях серцево-судинної системи (гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ІХС), для корекції порушень ліпідного та вуглеводного обміну, при підготовці хворих до коронарного шунтування. Наведено дані про вікові особливості курсового застосування ІГТ, їхню ефективність та безпеку у хворих похилого віку з патологією серцево-судинної системи.

**Ключевые слова:** інтервальні гіпоксичні тренування, серцево-судинна система, гіпертензія, ішемічна хвороба серця, старіння.

### **Experience of using interval hypoxia in prevention and treatment of cardiovascular diseases: Review**

T.V. Serebrovskaya, V.B. Shatilo

**SUMMARY.** The published data and our own findings about adaptogenic effects of interval hypoxic trainings (IHT) on the cardiovascular system and their cardio-protective action during ischemia-reperfusion of the myocardium are reviewed. Role of the decreased production of reactive oxygen species and an increased nitrogen oxide synthesis in the realization of protective IHT effects has been demonstrated. IHTs produce favorable influences on carbohydrate metabolism that can be seen both in the increased functional activity of beta-cells of the islets and in the greater insulin-independent glucose consumption by tissues. In the reviewed published works the authors paid much attention to the genetic and epigenetic mechanisms of adaptation to IHTs. We analyzed the methods of IHT performance. Specifically we have reviewed the data concerning clinical efficacy of IHTs at cardio-vascular diseases like arterial hypertension, atherosclerosis and coronary artery disease, and correction of lipid and carbohydrate metabolism. Of a particular interest may be our discussion in the given review of the course use, effects and safety of interval hypoxic trainings in the elderly patients with cardio-vascular pathology.

**Key words:** interval hypoxic trainings, cardiovascular system, hypertension, coronary artery disease, aging.

### **Адрес для переписки:**

Шатило Валерий Брониславович  
ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины»  
04114, Киев, ул. Вышгородская, 67