

DOI 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72
EDN FLEOKUОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Индивидуальная толерантность к гипоксии: индикаторы, прикладное значение и методы определения

А.А. Венерин^{id}✉, М.А. Запара^{id}, А.С. Михалищина^{id},
Д. Пупо Мачарашвили^{id}, О.С. Глазачев^{id}

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, г. Москва, Российская Федерация
✉ venerin.andrey@gmail.com

Аннотация. *Актуальность.* Устойчивость человека к гипоксии является важнейшей характеристикой организма, определяющей его работоспособность, риск развития и тяжесть течения сердечно-сосудистых, пульмонологических и нейродегенеративных заболеваний. Гипоксия, являясь типовым патологическим процессом, представляет одно из ключевых звеньев патогенеза многих острых и хронических состояний, приводящих к отсроченным последствиям и существенно снижающих качество жизни пациентов. Гипоксическая устойчивость определяется множеством факторов, включая генетические особенности, физиологические механизмы и внешние условия. Для определения индивидуальной толерантности к гипоксии используются различные методы, такие как гипоксические тесты, функциональные пробы и др. Эти методы позволяют оценить степень устойчивости организма к гипоксии и определить оптимальные режимы тренировок и лечения. Изучение корреляций между показателями индивидуальной чувствительности и гипоксической устойчивостью широко освещено в литературе, однако в большинстве случаев авторы уделяют внимание одному или нескольким аспектам данных взаимодействий, без проведения комплексного анализа различных показателей. *Цель исследования* — актуализирование и структурирование имеющейся информации об индикаторах индивидуальной чувствительности к гипоксии, применяемых методах объективной оценки устойчивости человека к гипоксии, а также прикладном значении данной характеристики организма человека для клинической медицины и смежных наук. *Методы исследования.* Коллективом авторов был проведен контент-анализ отечественных и зарубежных научных публикаций в российских и международных базах данных. *Результаты и обсуждение.* Представлен последовательный структурный анализ имеющихся актуальных данных об индикаторах гипоксической устойчивости и их взаимосвязи с гипоксической резистентностью. Рассмотрены вариации методик определения гипоксической устойчивости, применяемых в настоящий момент в клинической практике. *Выводы.* Обзор литературы по теме индивидуальной толерантности к гипоксии показывает, что изучение этого феномена является актуальным и многогранным направлением современной науки. Комплексная оценка индикаторов индивидуальной чувствительности к гипоксии позволит еще до проведения

© Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пупо Мачарашвили Д., Глазачев О.С., 2025



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

инструментального обследования достаточно точно спрогнозировать реакцию организма пациента на гипоксию, а также позволит переосмыслить современные инструментальные методики оценки и повышения резистентности организма к гипоксии, широко используемые в клинической и спортивной медицине

Ключевые слова: гипоксия, сатурация, когнитивные функции, реабилитация, гипоксическое кондиционирование, индивидуальная устойчивость, адаптация

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Вклад авторов. Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пуло Мачарашвили Д., Глазачев О.С. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, обзор по теме публикации, написание работы, окончательное утверждение версии для публикации. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Этическое утверждение — неприменимо.

Благодарности — неприменимо.

Информированное согласие на публикацию — неприменимо.

Поступила 03.06.2024. Принята 16.09.2024.

Для цитирования: Венерин А.А., Запара М.А., Михалищина А.С., Пуло Мачарашвили Д., Глазачев О.С. Индивидуальная толерантность к гипоксии: индикаторы, прикладное значение и методы определения // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2025. Т. 29. № 1. С. 57—72. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72. EDN FLEOKU

Individual tolerance to hypoxia: indicators, application and methods of determination

Andrey A. Venerin  , Maxim A. Zapara , Alina S. Mikhlishchina ,
David Pupo Macharashvili , Oleg S. Glazachev 

Sechenovskiy University, Moscow, Russian Federation
 venerin.andrey@gmail.com

Abstract. Relevance. Human resistance to hypoxia is the most important characteristic of the organism that determines its performance, risk of development and severity of cardiovascular, pulmonological and neurodegenerative diseases. Hypoxia, being a typical pathological process, is one of the key links in the pathogenesis of many acute and chronic conditions, leading to delayed consequences and significantly reducing the quality of life of patients. Hypoxic tolerance is determined by many factors, including genetic features, physiological mechanisms and external conditions. Various methods such as hypoxia tests, functional tests, etc. are used to determine individual tolerance to hypoxia. These methods make it possible to assess the degree of the organism's tolerance to hypoxia and to determine optimal training and treatment regimes. The study of correlations between individual sensitivity indices and hypoxic resistance is widely covered in the literature, but in most cases, authors pay attention to one or several aspects of these interactions, without conducting a comprehensive analysis of various indicators. *The purpose of the study* is to actualize and structure

the available information on the indicators of individual sensitivity to hypoxia, methods of objective assessment of human hypoxia resistance, as well as the applied significance of this characteristic of the human organism for clinical medicine and related sciences. *Research Methods.* The team of authors conducted a content analysis of domestic and foreign scientific publications in Russian and international databases. *Results and Discussion.* A consistent structural analysis of the available current data on indicators of hypoxic resistance and their relationship with hypoxic resistance is presented. Variations in the methods of hypoxic resistance determination currently used in clinical practice are considered. *Conclusion.* The literature review on the topic of individual hypoxia tolerance shows that the study of this phenomenon is an actual and multifaceted direction of modern science. Complex evaluation of individual hypoxia tolerance indicators will allow to predict the patient's organism reaction to hypoxia accurately enough before the instrumental examination, and also will allow to rethink modern instrumental methods of evaluation and increase of organism resistance to hypoxia, widely used in clinical and sports medicine.

Keywords: hypoxia, saturation, cognitive functions, rehabilitation, hypoxic conditioning, individual resistance, adaptation

Funding. The authors claim that there is no funding for the preparation of the article.

Author contributions. Venerin A.A., Zapara M.A., Mikhilishchina A.S., Pupo Macharashvili D., Glazachev O.S. — collecting material, processing, and analyzing material, writing text. All authors made a significant contribution to the development of the concept and writing the article, read and approved the final version before publication.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval — not applicable.

Acknowledgements — not applicable.

Consent for publication — not applicable.

Received 03.06.2024. Accepted 16.09.2024.

For citation: Venerin AA, Zapara MA, Mikhilishchina AS, Pupo Macharashvili D, Glazachev OS. Individual tolerance to hypoxia: indicators, application and methods of determination. *RUDN Journal of Medicine*. 2025;29(1):57—72. doi: 10.22363/2313-0245-2025-29-1-57-72. EDN FLEOKU

Введение

Гипоксия — типовой патологический процесс, детально изученный на системном, клеточном и генетическом уровнях [1–5]. Подробно изучены молекулярно-клеточные, рецепторные механизмы восприятия гипоксии, транскрипционные факторы и каскады активации генов-мишеней гипоксической стимуляции (семейство гипоксия-индуцированных факторов транскрипции (HIFs), Nrf2, NF-κB, активные формы кислорода и азота), пути метаболического ремоделирования, антиоксидантной, противовоспалительной активации и др. [6–8]. Интерес к данному процессу обусловлен тем, что гипоксия фигурирует в качестве звена патогенеза большинства хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), когнитивных нарушений, оказывает

влияние на вегетативную нервную систему (ВНС), а также считается одним из факторов старения [3, 9–11]. При этом неоднократно было установлено, что гипоксия по-разному влияет на организм человека и животных в зависимости от индивидуальных особенностей. Индивидуальность чувствительности к гипоксическим условиям детерминирована целым рядом факторов, которые фрагментарно представлены в литературе [12, 13]. В работах отечественных авторов представлены отдельные аспекты индивидуальной чувствительности к условиям гипоксии у человека и животных, однако системного описания всех возможных детерминант такой чувствительности в литературе нет [14].

Признанным методом объективизации индивидуальной чувствительности организма к гипоксии

является гипоксический тест (ГТ), проводимый по разным методикам и протоколам [15]. Объективная оценка устойчивости организма конкретного человека к гипоксии необходима в целом ряде обстоятельств. Так, например, высокий порог гипоксической толерантности может служить положительным прогностическим признаком при оценке интервенционных рисков для пациента, а также может быть использован при процессе подбора спортсменов и специалистов, работающих в стрессорных климатических условиях и с интенсивными физическими нагрузками [16, 17]. Определение уровня чувствительности организма к гипоксии также может быть использовано для формирования индивидуальных программ гипоксических тренировок, направленных на повышение устойчивости организма к условиям гипоксии [18]. Данная характеристика может являться достоверным прогностическим фактором исхода заболевания, скорости реабилитации, а также отсроченных эффектов и осложнений длительного воздействия гипоксии на организм, включая когнитивные функции и психологическое состояние пациента, что является особо актуальным в концепции персонализированной медицины [19–21]. Для решения этих и многих других прикладных задач проведение ГТ является обязательной процедурой, позволяющей получить необходимую информацию о человеке. Однако вариативность ГТ, а также отсутствие информации об оценке степени воспроизводимости его результатов говорят о несовершенстве этого метода, который тем не менее является достаточным для решения многих задач в клинической медицине и смежных отраслях. Исследование индикаторов индивидуальной чувствительности к гипоксии позволит еще до проведения инструментального обследования достаточно точно спрогнозировать реакцию организма пациента на гипоксию, а также позволит переосмыслить современные инструментальные методики оценки и повышения резистентности организма к гипоксии, широко используемые в клинической и спортивной медицине [22, 23].

Цель исследования

Целью данного обзора является представление актуальной информации об индикаторах индивидуальной чувствительности к гипоксии, применяемых методах объективной оценки устойчивости человека к гипоксии, а также прикладном значении данной характеристики организма человека для клинической медицины и смежных наук.

Методы и организация исследования

Проведение контент-анализа отечественных и зарубежных научных публикаций в российских и международных базах данных. В обзор включены 63 источника, включая экспериментальные и обзорные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах.

Результаты и обсуждение

Детерминанты индивидуальной устойчивости к гипоксии

Одним из важных прогностических критериев высокой переносимости гипоксического воздействия является гендерная принадлежность [24, 25]. Ряд проведенных исследований показывают, что женщины обладают большей способностью адаптироваться к гипоксии, чем мужчины [26]. Гормональные изменения, влияние менструального цикла и вариации в механике дыхания могут частично лежать в основе этих различий [27]. В другом исследовании предположено, что стероиды яичников могут влиять на экспрессию кислородзависимых генов, таких как эритропоэтин (ЭПО), фактор роста эндотелия сосудов (EDGF), синтаза оксида азота (iNOS) и HIF-1 [28]. Прогестерон и эстрадиол являются мощными стимуляторами вентилиции, действующими как на дыхательный центр, так и на периферические хеморецепторы. В недавнем обзоре, посвященном рекомендациям для женщин, занимающихся горными видами спорта и тренирующихся в условиях гипоксии, описана важность циклического колебания половых гормонов и их роли в регуляции выработки ЭПО в условиях гипок-

сии [26]. Сообщается о том, что в течение менструального цикла происходит значительное изменение содержания эстрадиола, являющегося ингибитором ЭПО, который, в свою очередь, изменяет вызванный гипоксией эритропоэтический ответ. По мнению авторов, возможные защитные эффекты эстрогенов и прогестерона от окислительного повреждения также могут играть роль в половых различиях при переносимости гипоксии и последующих гематологических адаптациях. С другой стороны, ряд исследований сообщает о более выраженной гипоксемии у женщин по сравнению с соответствующими по возрасту мужчинами при одном и том же уровне экзогенной гипоксии, что связано с различиями в транспорте кислорода и в дыхательной системе, включая менее благоприятные отношения суммарного диаметра бронхиального дерева к альвеолярной поверхности [29]. В другом обзоре сказано, что в среднем абсолютный объем легких у мужчин больше, чем у женщин, даже если они соответствуют росту, однако относительные объемы и емкости легких у разных полов одинаковы. Например, соотношение функциональной остаточной емкости (ФОЕЛ) и общей емкости легких (ОЕЛ) одинаково у мужчин и женщин [24]. Данные проанализированной литературы очень скудны и местами противоречивы, что указывает на перспективность изучения корреляций между половыми различиями и гипоксической устойчивостью.

Другим фактором, обуславливающим степень чувствительности организма к гипоксии, является возраст человека. Доказано, что чувствительность к гипоксии обратно пропорциональна возрасту. Связано это, вероятно, с более высокой скоростью метаболизма в детском возрасте, и, соответственно, более высокой потребностью тканей в кислороде у детей [30]. С возрастом изменяется функционирование органов и тканей, в том числе уменьшается их васкуляризация, снижается доставка кислорода, нарушается диффузия O_2 и его утилизация в митохондриях, что в конечном итоге приводит к развитию тканевой гипоксии и снижению функционального резерва и адаптационных возможностей организма. Исследования HIF-обусловленных каскадных

«ответов» на гипобарическую гипоксию выявили обратную зависимость между активностью HIF и возрастом, что свидетельствует о снижении регуляторных возможностей системы HIF у пожилых людей, и, следовательно, снижении гипоксической устойчивости [11].

Текущий статус нейро-вегетативной регуляции и уровень автономной реактивности также являются значимым маркером устойчивости к гипоксии, в то же время зависимым от пола и возраста обследуемых [30]. Анализ вариабельности сердечного ритма (BCP) широко применяется в качестве метода оценки вегетативного статуса. Оценить вегетативные регуляторные перестройки при действии гипоксии можно по динамике изменения спектральных характеристик BCP (LF/HF — показатель, выражающийся в отношении низкочастотных колебаний (Low Frequency) к высокочастотным (High Frequency) и отражающий вегетативный баланс между симпатическим (LF) и парасимпатическим (HF) отделами), проводимых в исходном состоянии, периоде гипоксического воздействия и периоде восстановления. Показано, что исходные преобладания парасимпатической активности в регуляции кардио-респираторных функций способствуют более высокой гипоксической резистентности при моделировании нормобарической гипоксии [30]. У лиц, имеющих высокую гипоксическую устойчивость, реакция на десатурацию чаще всего обусловлена исключительно снижением парасимпатической активности без чрезмерной симпатической стимуляции [31].

В недавно опубликованном метаанализе было показано, что, хотя у здоровых женщин глобальная вегетативная активность ниже, чем у мужчин, соответствующих по возрасту, в покое, у женщин сохраняется значительно большая мощность HF и меньшая мощность LF, что отражается в более низком соотношении LF/HF, что вновь указывает на важность гендерных различий [32]. Отсюда следует, что мужчины предположительно имеют меньшую гипоксическую устойчивость в отличие от женщин. Схожий вегетативный статус характерен для спортсменов, при этом преобладание парасим-

патического отдела в покое в данном случае будет обусловлено высокой устойчивостью к физическим нагрузкам. С другой стороны, у нетренированных людей, вне зависимости от пола, реакция на гипоксию будет реализовываться через преобладание симпатических влияний, выражающихся в увеличении ЧСС и повышении LF/HF. При этом сама мощность параметров во время гипоксии будет уменьшаться. На основании всего вышесказанного можно заключить, что, несмотря на высокую точность получаемых результатов ВСР при действии гипоксии, всегда стоит учитывать, большой спектр дополнительных факторов (пол, сфера деятельности и др.), которые могут повлиять на вегетативную регуляцию. Таким образом, в рамках комплексной оценки гипоксической устойчивости метод ВСР может дать ценные намеки о предполагаемой резистентности организма к гипоксии.

Еще одним предиктивным компонентом индивидуальной чувствительности человека к гипоксии являются генетические и эпигенетические его характеристики. Генетический полиморфизм вносит значительный вклад в разнообразие устойчивости к гипоксии. Так, известно, что некоторые популяции в высокогорных регионах (Тибет, Анды) выработали генетические адаптации, которые повышают их способность проживать в условиях гипобарической гипоксии. Исследователи выявили конкретные гены EPAS1 и EGLN1, связанные с высотной адаптацией, что дает ценное представление о генетической основе устойчивости к гипоксии [33]. Исследования также выявили эпигенетические изменения, связанные с адаптацией к гипоксии и влияющие на экспрессию генов, участвующих в восприятии и утилизации кислорода. Например, TET 1 вызывает деметилирование ДНК, приводящее к индукции генов-мишеней в условиях гипоксии; G9a и GLP осуществляют метилирование HIF-1 α , что приводит к ингибированию транскрипционной активности HIF-1 α ; SIRT1 путем деацетилирования HIF-1 α тем самым снижает экспрессию генов-мишеней HIF-1 α ; SIRT6 деацетилирует HIF-2 α , вызывая активацию генов эритропоэтина. Изучение эпигенетических марке-

ров может дать вспомогательную информацию для понимания устойчивости человека к гипоксии [34].

Дополнительным индикатором индивидуальной устойчивости к гипоксии могут быть психологические характеристики человека, в первую очередь темперамент. Описана взаимосвязь психофизиологических особенностей человека и их реакции на гипоксическое воздействие: лица холерического темперамента характеризуются продолжительным временем восстановления сатурации к исходному уровню в сравнении с сангвиниками [35]. Авторы также отмечают, что лица, имеющие более высокую личностную тревожность, обладают меньшей гипоксической устойчивостью. Кроме этого, независимо от возраста люди с высокой силой нервных процессов с латенцией реагируют на изменение концентрации кислорода в организме по отношению к субъектам с низкой силой возбуждения. Ключевую роль в реакции организма на гипоксическое воздействие имеет подвижность психических процессов: чем она выше, тем медленнее осуществляется восстановление сатурации до исходного уровня [30]. Помимо этого, важным предиктором гипоксической устойчивости является род деятельности человека, его профессия и образ жизни. Например, по результатам оценки гипоксического индекса у различных групп спортсменов более высокие значения имели те, чья профессиональная деятельность непосредственно связана с постоянными гипоксическими воздействиями — альпинисты и фридайверы [16]. Принимая во внимание адаптационные кросс-эффекты при действии повторяющихся стресс-стимулов умеренной интенсивности, можно также предположить, что более устойчивыми к гипоксии будут являться те индивидуумы, чей род деятельности будет связан с высокой физической активностью [23].

Таким образом, группа факторов, являющихся прямыми или косвенными детерминантами индивидуальной чувствительности организма человека к условиям гипоксии, достаточно широка и включает в себя гендерные, возрастные, генетические, психофизиологические и поведенческие признаки. Их анализ может с определенной точно-

стью спрогнозировать устойчивость конкретного индивида к гипоксическому воздействию, однако объективная оценка возможна исключительно с помощью инструментального обследования.

Методики диагностики индивидуальной устойчивости к гипоксии

Общепринятым подходом к объективной оценке гипоксической устойчивости человека является гипоксический тест (ГТ). Общий принцип проведения ГТ подразумевает дыхание обследуемого гипоксической газовой смесью через лицевую маску или нахождение в гипоксической камере до момента достижения уровня сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2), соответствующего определенной степени гипоксии, либо ограниченное по времени — 10–30 минут, и затем дыхание атмосферным воздухом до восстановления исходного уровня сатурации с фиксацией времени десатурации и реоксигенации (восстановления сатурации гемоглобина кислородом). ГТ в разных вариациях распространен в практике оценки степени тренированности спортсменов, чувствительности детей и взрослых к гипоксии и др. [18, 36, 37]. Одной из первых и классических работ с использованием гипоксического теста является работа Г. Гонга [15]. Авторы моделировали пребывание пациентов с легочной патологией на различных высотах над уровнем моря. Так, высоте 1524 метра соответствовала подача гипоксической смеси 17.1 % O_2 , 2438 м — 15.1 % O_2 и 3048 м 1 = 13.9 % O_2 . После подачи гипоксической смеси пациенты получали газовую смесь с 20.9 % содержанием кислорода. Оценка устойчивости к гипоксии в данном исследовании проводилось с помощью исследования парциального давления кислорода в крови PaO_2 . По результатам работы были определены значения парциального давления кислорода в крови, позволяющие пациенту адаптироваться к гипоксии без дополнительной кислородной поддержки, а также значения, которые являются пороговыми для начала дополнительной кислородной поддержки в условиях нормобарической гипоксии.

В настоящее время ГТ проводится в нескольких вариациях и с целью использования результатов оценки в разных областях.

Гипоксический тест в спорте

Помимо проведения ГТ в покое в спортивной медицине активно применяется методика ГТ с физической нагрузкой. В исследовании Ф. Луисьер и соавторов ГТ сочетает в себе проведение велоэргометрического нагрузочного титрования в условиях дозированной гипоксии [38]. Исследуемые подвергались гипоксическому воздействию с имитацией нахождения на высоте 4800 м над уровнем моря при выполнении субмаксимальной нагрузки (30 % от максимального потребления кислорода, измеренного в нормоксии), концентрация O_2 в гипоксической газовой смеси соответствовала $FiO_2 = 0,115$, в нормоксической — $FiO_2 = 0,209$. Регистрируемые параметры респираторного ответа на гипоксию (HVRe — ventilatory response to hypoxia at exercise) и кардиального ответа на гипоксию (HCRе — cardiac response to hypoxia at exercise) соответствовали кардиореспираторной реакции организма на физическую нагрузку в условиях гипоксии, а ΔSae (arterial oxygen saturation induced by hypoxia at exercise) отражала динамику снижения насыщения артериальной крови O_2 в условиях гипоксии при физической нагрузке. В исследовании делается вывод о том, что HVRe и HCRе являются надежными и воспроизводимыми параметрами, которые могут быть использованы для оценки индивидуальной хемочувствительности к гипоксии.

Данные показатели позволяли вычислить общий балл шкалы SHAI — шкала оценки риска возникновения горной болезни в условиях высокогорья. Помимо вышеупомянутых показателей для расчета необходимы данные о возрасте, поле, наличии симптомов горной болезни в анамнезе, регулярности тренировок на выносливость. Общий балл по шкале SHAI 5 и более ассоциируется с высоким риском возникновения горной болезни в условиях высокогорья, до 3 баллов — средним и менее 3 баллов — низким [39]. Результаты подобного обследования спортсменов ценны возможностью персонализации

тренировочного процесса и улучшения физической формы тренирующихся, что сказывается на соревновательных результатах.

Гипоксический тест в клинической практике

Один из вариантов проведения ГТ представлен в работе В. Шатило и соавторов, где проводилась оценка пациенток с преддиабетом. Исходно, в течение 5 минут до ГТ участнику проводится измерение кардиореспираторных показателей: SpO_2 , ЧСС, ЧД, САД и ДАД. После этого в течение 20 минут испытуемому предлагается дышать через маску гипоксической газовой смесью (12 % O_2 и 88 % N_2). По истечении 20 минут обследуемого переводят на дыхание комнатным воздухом. Во время гипоксии и в течение 5 минут восстановительного периода проводится мониторинг кардиореспираторных параметров [40]. Похожий протокол проведения ГТ содержится в переработанных рекомендациях британского торакального сообщества от 2011 года: дыхание 15 % смесью O_2 (в смеси с азотом) в нормобарических условиях через маску в течение 20 минут или до стабилизации SpO_2 на протяжении 1 минуты [36]. Однако в обращении Dr. Almeer и соавторов приводятся доводы, свидетельствующие о недостаточной точности и валидности такого варианта ГТ и необходимости его обновления [41]. С другой стороны, в проведенном сравнительном исследовании нескольких методов оценки «готовности» организма человека к гипоксии показано, что наибольшей валидностью обладает именно данный вариант проведения ГТ. Оценивались показатели PaO_2 и SpO_2 , на основании которых исследователям удалось прогнозировать необходимость кислородной поддержки в условиях сниженного содержания кислорода в окружающей среде [42].

Гипоксический тест также применялся для оценки толерантности к гипоксии у детей с бронхиальной астмой, перенесших коронавирусную инфекцию, в целях выделения группы пациентов со сниженной устойчивостью для дополнения курса реабилитации процедурами персонализированных интервальных гипоксических экспозиций [43].

Гипоксический тест для гипоксического преко кондиционирования

Методика ГТ применялась для определения анаэробного порога путем оценки в динамике параметров объема потребления кислорода (VO_2) и объема выделения углекислого газа (VCO_2). Исходно в состоянии покоя регистрируются данные VO_2 и VCO_2 при дыхании комнатным воздухом (O_2 21 %). Затем с помощью гипоксикатора содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси снижается с «шагом» 2 % (т.е. до 19 %, затем — 17 %, 15 % и т.д.). При этом в каждой точке снижения O_2 производится повторное измерение показателей. В данном варианте ГТ фиксировалась концентрация кислорода во вдыхаемой смеси при достижении анаэробного порога (по соотношениям динамики потребления O_2 и выделения CO_2), что в дальнейшем использовалось для индивидуального дозирования гипоксических стимуляций. Такой протокол ГТ применялся в проводимом исследовании для выбора протокола гипоксического преко кондиционирования перед обширным оперативным вмешательством. Если концентрация O_2 при достижении анаэробного порога была >14 %, то во время гипоксического преко кондиционирования использовалась газовая смесь с 14 % O_2 , если же значение O_2 составляло от 10 до 14 % — пациент дышал 12 % O_2 , а если концентрации была < 10 % — пациенту давали 10 % O_2 во время процедур гипоксического преко кондиционирования [44].

Одним из наиболее часто применяемых вариантов проведения гипоксического теста является дыхание гипоксической газовой смесью (10–12 % O_2) через маску в положении сидя в покое в течение 10 минут, а при достижении целевого значения SpO_2 в 80 % или истечении времени теста (10 минут), дальнейшее дыхание осуществляется атмосферным воздухом до восстановления исходных значений SpO_2 . В процессе проведения ГТ регистрируется время десатурации и реоксигенации, минимальное и максимальное значение ЧСС и SpO_2 [18]. На основании полученных результатов ГТ можно выделить

фенотипы устойчивости к гипоксии (низкая, средняя, высокая) в зависимости от динамики десатурации/реоксигенации, ЧСС и гипоксического индекса (ГИ) как отношения времени десатурации к времени реоксигенации [18]. Корреляция между значениями ГИ и компенсаторным потенциалом организма в условиях гипоксии позволяет использовать его для оценки специальной физической работоспособности спортсмена [45].

Д. Малеев и соавторы на основании анализа динамики десатурации гемоглобина выявили зависимость уровня гипоксической устойчивости от скорости процессов снижения уровня кислорода в крови и восстановления организма после гипоксической нагрузки в тесте, что позволило прогнозировать физическую работоспособность при соревновательных нагрузках [46]. В соответствии с аналогичным протоколом проводил свое исследование чешский физиолог М. Botek [31]. Испытуемые исходно дышали комнатным воздухом в течение 7 минут без маски, затем в течение 10 минут получали через маску газовую смесь с пониженным содержанием O_2 в нормобарических условиях ($FiO_2 = 9.6\%$), в завершении теста испытуемые вновь дышали без маски 7 минут. Важным дополнением к процедуре ГТ в данной работе являлась регистрация кардиоинтервалограммы (КИГ). По данным анализа ВСР отмечены три фазы при проведении ГТ: Предварительная, переходная (начинается через 1 минуту после начала теста и продолжается 6 минут), стабильная гипоксическая (начинается спустя 5 минут после начала дыхания через маску и длится 5 минут); фаза восстановления (через 1 минуту после снятия маски и длится 6 минут). При записи КИГ выдерживали паузу в 1 минуту для стабилизации состояния для предварительной и восстановительной фаз соответственно. По итогам исследования авторы делают выводы о важности соотношения низкочастотной и высокочастотной компонент спектра ВСР при анализе устойчивости исследуемого к гипоксии, а также большем вкладе симпатического отдела ВНС в обеспечение адаптации организма к гипоксии.

Ниже представлена сравнительная таблица, в который нами сделана попытка структурировать имеющиеся данные о вариантах проведения ГТ (табл.).

Несмотря на значительное количество исследований, опирающихся на вышеописанные методики проведения ГТ, остаются неустановленными степень надежности и точности разных подходов к оценке устойчивости человека к гипоксии. Предполагаем, что проведение исследований по уточнению протоколов проведения ГТ с учетом индивидуальных особенностей чувствительности к гипоксии, а также оценки качества новых протоколов в части воспроизводимости, позволит существенно повысить эффективность применения ассоциированных с гипоксией процедур в клинической практике и смежных направлениях.

Прикладное значение

Представленная информация о детерминантах индивидуальной чувствительности к гипоксии и методах объективного определения устойчивости к гипоксическому воздействию является актуальной для целого ряда направлений и конкретных процедур: для подготовки пациента к терапии или реабилитации, спортсмена — к тренировкам и соревнованиям в условиях среднегорья, а специалиста — к экстремальным/субэкстремальным условиям труда. Первоочередное значение исследований данных факторов наиболее существенно для клинической практики применения гипоксической стимуляции как самостоятельной реабилитационной/лечебной процедуры.

В большинстве работ отмечено, что в зависимости от дозы и паттерна гипоксической стимуляции могут индуцироваться как отрицательные, маладаптивные, так и положительные эффекты (эффекты гормезиса) влияния периодической гипоксии на организм человека [19, 47]. Таким образом, крайне важен индивидуальный подбор дозы гипоксической стимуляции в зависимости от особенностей конкретного организма, врожденных и приобретенных факторов устойчивости к гипоксии.

Таблица

Вариации гипоксического теста

Гипоксия	Фон	Реоксигенация	Регистрируемые параметры	Результат	Источник
FiO ₂ : 0,171; 0,151; 0,139 Продолжительность периодов: до достижения «устойчивого» состояния на каждом уровне (стабилизация показателей в пределах SpO ₂ ± 2%, ЧСС ± 5 уд/мин, VO ₂ ± 10 % в течение 2 минут)	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: до достижения исходных показателей	Парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO ₂)	Номограмма, обеспечивающая быстрый и простой метод прогнозирования PaO ₂ на высоте 1524 м и 2438 м на основании исходного значения PaO ₂	[15]
FiO ₂ : 0,115 (гипоксия покоя и гипоксия с нагрузкой в 30 % от максимальной) Продолжительность: 4 минуты каждый период	FiO ₂ : 0,209 (нормоксия покоя) Продолжительность: 4 минуты	FiO ₂ : 0,209 (нормоксия с нагрузкой 30 % от максимальной) Продолжительность: 4 минуты	Десатурация при физической нагрузке (ΔSaе); вентилиционная реакция при физической нагрузке (HvRe)	ΔSaе: 22 % и HvRe: 0,78 л/мин/кг — предикторы тяжелой высотной болезни	[38]
FiO ₂ : 0,120 Продолжительность: 20 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: 5 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: 5 минут	ЧСС, ЧДД, SaO ₂ , концентрация глюкозы и инсулина в плазме крови	Значительно большее падение SaO ₂ во время ГТ у людей с нарушенным углеводным метаболизмом, несмотря на больший прирост ЧДД и ЧСС	[40]
FiO ₂ : 0,15 Продолжительность периодов: 20 минут	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периодов: 5 минут	PaO ₂ , SpO ₂	PaO ₂ > 50 мм.рт.ст. или SpO ₂ ≥ 85 % — кислородная поддержка во время полета не требуется PaO ₂ < 50 мм.рт.ст., SpO ₂ < 85 % — кислородная поддержка во время полета требуется	[37]
FiO ₂ : 0,19, 0,17, 0,15, 0,13 и т.д. (последовательно сменяют друг друга) Продолжительность периодов: до стабилизации показателей и произведенного измерения	Не проводилось	Не проводилось	Анаэробный порог на основании пересечения кривых объема потребления кислорода и объема выделения углекислого газа	Если анаэробный порог регистрировался на уровне: — FiO ₂ > 0,14, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,14–0,10 < FiO ₂ < 0,14, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,12–0,10, в гипоксическом преоксигенированном состоянии использовали газовую смесь с FiO ₂ = 0,10	[44]
FiO ₂ : 0,11 Продолжительность периода: 10 минут или SpO ₂ = 80 %	Не проводилось	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность: до достижения исходных показателей	Гипоксический индекс (ГИ) на основании отношения продолжительности периода гипоксии ко времени реоксигенации	ГИ = 1–3 — низкая гипоксическая устойчивость ГИ = 4–7 — средняя устойчивость к гипоксии ГИ = 8–12 — высокая устойчивость к гипоксии	[18]
FiO ₂ : 0,096 Продолжительность периода: 10 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периода: 7 минут	FiO ₂ : 0,209 Продолжительность периода: 7 минут	ΔLnHF разницы логарифмов мощности высокочастот в исходном периоде и периоде гипоксии ΔLn LF/HF разницы логарифмов соотношения низких и высоких частот в исходном периоде и периоде гипоксии ΔSpO ₂ = SpO ₂ гипоксия — SpO ₂ исходно	ΔLnHF и ΔSpO ₂ положительная корреляция ΔLn LF/HF и ΔSpO ₂ отрицательная корреляция	[31]

Примечание: ЧСС — частота сердечных сокращений, ЧДД — частота дыхательных движений, ГТ — гипоксический тест, ГИ — гипоксический индекс, SpO₂ — сатурация, FiO₂ — фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси, PaO₂ — напряжение кислорода в артериальной крови.

Table

Variations of the hypoxia test

Hypoxia	Resting state	Reoxygenation	Parameters	Results	References
FiO₂: 0.171; 0.151; 0.139 Duration of periods: Until reaching a «steady» state at each level (stabilization of parameters within $SpO_2 \pm 2\%$, $HR \pm 5$ beats/min, $VO_2 \pm 10\%$ within 2 minutes)	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration: until baseline is reached	Partial pressure of oxygen in arterial blood (PaO ₂)	Nomogram providing a quick and easy method for predicting PaO ₂ at 1524 m and 2438 m based on the initial PaO ₂ value	[15]
FiO₂: 0.115 (resting hypoxia and hypoxia with a load of 30% of maximum) Duration: 4 minutes each period	FiO ₂ : 0.209 (resting normoxia) Duration: 4 minutes	FiO ₂ : 0.209 (normoxia with a load of 30% of maximum) Duration: 4 minutes	Exercise desaturation (ΔSa_e); ventilatory response to exercise (HVR _e)	$\Delta Sa_e: 22\%$ and HVR _e < 0.78 l/min/kg are predictors of severe altitude sickness	[38]
FiO₂: 0.120 Duration: 20 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration: 5 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration: 5 minutes	HR, RR, SaO ₂ , plasma glucose and insulin concentrations	Significantly greater fall in SaO ₂ during HT in subjects with impaired carbohydrate metabolism, despite greater increases in RR and heart rate	[40]
FiO₂: 0.15 Duration of periods: 20 minutes	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration of periods: 5 minutes	PaO ₂ , SpO ₂	PaO ₂ > 50 mmHg or SpO ₂ < 85% — no in-flight oxygen support required PaO ₂ < 50 mmHg, SpO ₂ < 85% — oxygen support during the flight is required.	[37]
FiO₂: 0.19, 0.17, 0.15, 0.13, etc. (successive periods) Duration of the periods: until the values stabilise and a measurement is taken	Not held	Not held	Anaerobic threshold based on the intersection of the oxygen consumption volume and carbon dioxide excretion volume curves	If the anaerobic threshold was recorded at: — FiO ₂ > 0.14, a gas mixture with FiO ₂ = 0.14 was used in hypoxic preconditioning — 0.10 < FiO ₂ < 0.14, a gas mixture with FiO ₂ = 0.12 was used in hypoxic preconditioning. — FiO ₂ < 0.10, a gas mixture with FiO ₂ = 0.10 was used in hypoxic preconditioning.	[44]
FiO₂: 0.11 Period duration: 10 minutes or SpO₂ = 80 %	Not held	FiO ₂ : 0.209 Duration: until baseline is reached	Hypoxic index (HI) based on the ratio of hypoxia duration to reoxygenation time	HI = 1–3 — low hypoxic tolerance HI = 4–7 — medium hypoxia tolerance HI = 8–12 — high hypoxia tolerance	[18]
FiO₂: 0.096 Duration of the period: 10 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration of the period: 7 minutes	FiO ₂ : 0.209 Duration of the period: 7 minutes	$\Delta LnHF$ difference of logarithms of power of high frequencies in the baseline period and hypoxia period $\Delta Ln LF/HF$ difference of logarithms of the ratio of low and high frequencies in the baseline and hypoxia periods $\Delta SpO_2 = SpO_2$ hypoxia — SpO ₂ baseline	$\Delta LnHF$ and ΔSpO_2 positive correlation $\Delta Ln LF/HF$ and ΔSpO_2 negative correlation	[31]

Note: HR — heart rate, RR — respiratory rate, HT — hypoxic test, HI — hypoxic index, SpO₂ — Oxygen Saturation, FiO₂ — Fraction of Inspired Oxygen, PaO₂ — partial pressure of arterial blood oxygen.

Так, известны исследования о позитивных эффектах интервальных гипоксических тренировок на когнитивные функции человека [48, 49]. С другой стороны, установлено, что повышенная чувствительность миокарда и ткани головного мозга к условиям нехватки кислорода определяет риск осложнений и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [50]. Принятие во внимание данных особенностей пациента при его терапевтическом ведении, подготовке к операции, а также в постоперационный период становится дополнительным основанием для уточнения клинических рекомендаций и персонализации медицинских подходов, а также модификации протоколов проведения специализированных тренировок для пациентов в клинических специальностях [29]. Применение интервальных гипоксических тренировок/пассивных экспозиций в кардиологии уже нашло свое применение и описано в ряде работ и систематическом обзоре [51–53]. При этом подчеркивается, что чувствительность организма к гипоксии может варьировать в достаточно широких пределах и является индивидуальной характеристикой, что актуализирует объективную оценку гипоксической устойчивости до применения разных вариантов гипоксической стимуляции электрокардиограмма, реорганма, спектрограмма, скаттерграмма и показатели внешнего дыхания при гипоксической нагрузке — дыхании газовой смесью с 10 % содержанием кислорода в азоте в течение 15 мин [30, 54, 55]. Исследовалась физическая работоспособность в аэробном и анаэробном режимах. Выявлены индивидуальные различия насыщения кислородом гемоглобина артериальной крови при гипоксической нагрузке, насыщение кислородом крови у испытуемых, устойчивых к гипоксии (35 % всех обследованных. Низкая устойчивость организма к гипоксии может иметь отдаленные последствия для пациента в части риска развития осложнений основного заболевания, а также эффективности его реабилитации [39, 56].

Использование методик интервальных гипоксических экспозиций в сочетании с гипероксическими (вместо нормоксических) паузами и гипоксических тренировок имеют широкое применение к клини-

ческой практике [57]. Показано, что применение курса интервальных гипоксически-гипероксических стимуляций положительно сказывается на когнитивных функциях, что обосновывает эффективность их применений в лечении и реабилитации пациентов с болезнью Альцгеймера, начальными этапами деменции [49, 58, 59]. Применение процедур ИГГЭ обосновано для реабилитации пациентов в период течения новой коронавирусной инфекции [60]. Уточнение особенностей индивидуальной чувствительности также может быть полезно при адаптации применения гипоксических тренировок у детей и подростков [18, 61].

Отдельным важным направлением для развития представлений об индивидуальной чувствительности человека к условиям гипоксии является высокая потребность в подготовке специалистов отдельных направлений к работе в условиях стресса и тяжелых физических нагрузок [23, 62]. Проведение отбора персонала по медицинскому профилю является обязательным для космонавтов, пилотов, водителей, операторов сложных вычислительных систем, спасателей и многих других профессий. Включение анализа чувствительности кандидата к гипоксии позволит точнее прогнозировать его способность к принятию адекватных профессиональных решений в условиях стресса, а также разрабатывать персональные программы тренировок для подготовки к работе в подобных условиях.

Еще одним приложением для методов оценки индивидуальной чувствительности к гипоксии является ее применение в спорте. Гипоксические тренировки давно вошли в практику применения среди сборных команд многих стран мира, что связано с возможностью повышения спортивной результативности, скорости восстановления после физических нагрузок за счет как гематологических, так и негематологических механизмов, запускаемых гипоксическими стимулами [63]. Распространены тренировки в условиях среднегорья и высокогорья, позволяющие добиться схожего эффекта и требующие глубокого понимания индивидуальной чувствительности спортсмена к условиям гипоксии [64]. Однако детальный анализ индивидуальных

детерминант устойчивости человека к гипоксии позволит, с одной стороны, проводить более точный отбор спортсменов для направленной подготовки к соревнованиям, а также формировать индивидуальную программу тренировок, адаптируя ее к физиологической конституции спортсмена и увеличивая, таким образом, ее эффективность.

Выводы

Индивидуальная устойчивость человека к гипоксии детерминирована как наследственными факторами, к которым относятся гендерная принадлежность, темперамент, полиморфизм генов устойчивости к гипоксии, так и приобретенными факторами: род деятельности, место проживания, прохождение специализированной подготовки и т.д. Индивидуальная устойчивость к гипоксии имеет большое значение для клинической медицины и других наук о человеке, для спортивной медицины и подготовки специалистов, условия труда которых предполагают постоянный стресс и большие физические нагрузки.

Различные протоколы проведения гипоксического теста позволяют при моделируемых условиях дефицита кислорода оценивать компенсаторный потенциал организма и делать выводы о его резистентности к таким условиям. При этом недостаточно изученным остается вопрос о воспроизводимости результатов тестов по определению индивидуальной устойчивости к гипоксии.

Применение для этих целей разных вариантов/протоколов оценки гипоксической устойчивости, мониторингирования различных физиологических и психофизиологических индикаторов существенно затрудняет сопоставительный анализ результатов разных исследований и оценку валидности процедур проведения гипоксического теста, что ограничивает возможности более широкого и обоснованного применения этих процедур для объективной оценки индивидуальной чувствительности человека к гипоксии. Необходимо проведение дополнительных масштабных исследований с оценкой степени воспроизводимости результатов гипоксического теста в разных модификациях, при обследовании

различных категорий пациентов, атлетов и практически здоровых добровольцев.

References/Библиографический список

1. Post TE, Heijn LG, Jordan J, van Gerven JMA. Sensitivity of cognitive function tests to acute hypoxia in healthy subjects: a systematic literature review. *Front Physiol*. 2023;14:1244279. doi:10.3389/fphys.2023.1244279
2. Ravi R, Subhan MMF. The effects of acute hypoxia on cognitive and cardiovascular parameters in healthy subjects. *Acad Biol*. 2023;1—11. doi:10.20935/AcadBiol6070
3. Chen PS, Chiu WT, Hsu PL, Lin SC, Peng IC, Wang CY, Tsai SJ. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases. *J Biomed Sci*. 2020;27(1):63. doi:10.1186/s12929-020-00658-7
4. Brüne B, Zhou J. Nitric oxide and superoxide: Interference with hypoxic signaling. *Cardiovasc Res*. 2007;75(2):275—282. doi:10.1016/j.cardiores.2007.03.005
5. Nourkani-Tutdibi N, Küllmer J, Dietrich S, Monz D, Zemlin M, Tutdibi E. Serum vascular endothelial growth factor is a potential biomarker for acute mountain sickness. *Front Physiol*. 2023;14:1083808. doi:10.3389/fphys.2023.1083808
6. Kumar A, Vaish M, Karuppagounder SS, Gazaryan I, Cave JW, Starkov AA, Anderson ET, Zhang S, Pinto JT, Rountree AM, Wang W, Sweet IR, Ratan RR. HIF1 α stabilization in hypoxia is not oxidant-initiated. *Elife*. 2021;10: e72873. doi:10.7554/eLife.72873
7. Mallet RT, Bartscher J, Pialoux V, Pasha Q, Ahmad Y, Millet GP, Bartscher M. Molecular Mechanisms of High-Altitude Acclimatization. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1698. doi:10.3390/ijms24021698
8. Chrisstop V V., Rummyantseva TA, Nikonorova VG. Typological features of the brain in normal conditions and in cerebral hypoperfusion. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;24(4):345—353. (in Russian) doi:10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353 [Криштон В.В., Румянцев Т.А., Никонорова В.Г. Типологические особенности головного мозга в норме и при церебральной гипоперфузии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. Т. 24. № 4. С. 345—353. doi:10.22363/2313-0245-2020-24-4-345-353]
9. Guseynov NA, Ivashkevich SG, Boyko EM. Physiological features of cells and microvasculature under the local hypothermia influence. *RUDN Journal of Medicine*. 2022;26(1):34—41. (in Russian) doi:10.22363/2313-0245-2022-26-1-34-41 [Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бойко Е.М. Физиологические особенности клеток и микрососудистого русла под влиянием локальной гипотермии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2022. Т. 26. № 1. С. 34—41. doi:10.22363/2313-0245-2022-26-1-34-41]
10. Guicciardi M, Pazzona R, Manca A, Monni A, Scalas LF, Perra F, Leban B, Roberto S, Mulliri G, Ghiani G, Doneddu A, Crisafulli A. Executive Functions and Mood States in Athletes Performing Exercise Under Hypoxia. *Front Psychol*. 2022;13:1—10. doi:10.3389/fpsyg.2022.906336
11. Dzhililova D, Makarova OV. The Role of Hypoxia-Inducible Factor in the Mechanisms of Aging. *Biochem*. 2022;87(9):995—1014. doi:10.1134/S0006297922090115
12. Rybnikova E, Nalivaeva N. Glucocorticoid-Dependent Mechanisms of Brain Tolerance to Hypoxia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7982. doi:10.3390/ijms22157982
13. Mosset IB, Gonchar AL, Kukhtinskaya LV, Mosset NI, Malashevich PN, Semenyakov AV. Genetic markers of organism

- resistance to hypoxia. *Molecular and applied genetics*. 2010;11:74—82. (in Russian) [Моссэ И.Б., Гончар А.Л., Кухтинская Л.В., Моссэ Н.И., Малашевич П.Н., Семенов А.В. Генетические маркеры устойчивости организма к гипоксии // Молекулярная и прикладная генетика. 2010. Т. 11. С. 74—82.]
14. Dzhalilova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines*. 2020;8(10):428. doi:10.3390/biomedicines8100428
15. Gong H, Tashkin DP, Lee EY, Simmons MS. Hypoxia-altitude simulation test. Evaluation of patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(6):980—986. doi:10.1164/arrd.1984.130.6.980
16. Zelenkova IE, Zotkin SV, Korneev PV, Koprov SV, Almyashev DH, Glazachev OS, Grushin AA. Hypoxic tolerance variability in athletes with different training level and sports specialization. *Sport Med Res Pract*. 2016;4:5—10. (in Russian) doi:10.17238/ISSN2223—2524.2016.4.5 [Зеленкова И.Е., Зоткин С.В., Корнеев П.В., Копров С.В., Альмяшев Д.Х., Глазачев О.С., Грушин А.А. Вариативность гипоксической устойчивости у спортсменов различной квалификации и спортивной специализации // Спортивная медицина: наука и практика. 2016. № 4. С. 5—10. doi:10.17238/ISSN2223-2524.2016.4.5]
17. Shiryayeva A, Fateev I, Kuz'min A, Vetryakov O, Shkarupa A. Modern methodological approaches to the assessment of hypoxia tolerance and physical working capacity prediction in the mountains (literature review). *Univ proceedings Volga Reg Med Sci*. 2022;(4). (in Russian) doi:10.21685/2072-3032-2022-4-11 [Ширяева А.И., Фатеев И.В., Кузьмин А.А., Ветряков О.В., Шкарупа А.А. Современные методические подходы к оценке устойчивости к гипоксии и прогнозу физической работоспособности человека в условиях горной местности (обзор литературы) // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2022. № 4. С. 107—124. doi:10.21685/2072-3032-2022-4-11]
18. Glazachev OS, Geppe NA, Timofeev YS, Samarceva VG, Dudnik EN, Zapara MA, Chebysheva SN. Indicators of individual hypoxia resistance — a way to optimize hypoxic training for children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020;65(4):78—84. (in Russian) doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84 [Глазачев О.С., Генне Н.А., Тимофеев Ю.С., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Запара М.А., Чебышева С.Н. Индикаторы индивидуальной устойчивости к гипоксии — путь оптимизации применения гипоксических тренировок у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т. 65. № 4. С. 78—84. doi:10.21508/1027-4065-2020-65-4-78-84]
19. Lefferts WK, Babcock MC, Tiss MJ, Ives SJ, White CN, Brutsaert TD, Heffernan KS. Effect of hypoxia on cerebrovascular and cognitive function during moderate intensity exercise. *Physiol Behav*. 2016;165:108—118. doi:10.1016/j.physbeh.2016.07.003
20. Bartscher J, Niedermeier M, Hüfner K, van den Burg E, Kopp M, Stoop R, Bartscher M, Gatterer H, Millet GP. The interplay of hypoxic and mental stress: Implications for anxiety and depressive disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;138:104718. doi:10.1016/j.neubiorev.2022.104718
21. Bartscher J, Mallet RT, Bartscher M, Millet GP. Hypoxia and brain aging: Neurodegeneration or neuroprotection? *Ageing Res Rev*. 2021;68:101343. doi:10.1016/j.arr.2021.101343
22. Glazachev OS, Lyamina NP, Spirina GK. Intermittent hypoxic conditioning: experience and potential in cardiac rehabilitation programs. *Russ J Cardiol*. 2021;26(5):4426. (in Russian) doi:10.15829/1560-4071-2021-4426 [Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спири-
- на Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации // Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26. № 5. С. 4426. doi:10.15829/1560-4071-2021-4426]
23. Glazachev OS, Kryzhanovskaya SJ. Adaptation medicine: human adaptation to critically changed environment. *Bulletin of the international academy of sciences*. 2019;1:48—55. (in Russian) [Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: приспособление человека к критически измененной окружающей среде // Вестник международной академии наук. Русская секция. 2019. № 1. С. 48—55.]
24. Dominelli PB, Molgat-Seon Y. Sex, gender and the pulmonary physiology of exercise. *Eur Respir Rev*. 2022;31(163):210074. doi:10.1183/16000617.0074-2021
25. Karayigit R, Eser MC, Sahin FN, Sari C, Sanchez-Gomez A, Dominguez R, Koz M. The Acute Effects of Normobaric Hypoxia on Strength, Muscular Endurance and Cognitive Function: Influence of Dose and Sex. *Biology (Basel)*. 2022;11(2):309. doi:10.3390/biology11020309
26. Bartscher J, Raberin A, Brocherie F, Malatesta D, Manferdelli G, Citherlet T, Krumm B, Bourdillon N, Antero J, Rasica L, Bartscher M, Millet GP. Recommendations for Women in Mountain Sports and Hypoxia Training/Conditioning. *Sport Med*. 2023. doi:10.1007/s40279-023-01970-6
27. Albertus-Cámara I, Rochel-Vera C, Lomas-Albaladejo JL, Ferrer-López V, Martínez-González-Moro I. Ventilatory Pattern Influences Tolerance to Normobaric Hypoxia in Healthy Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):4935. doi:10.3390/ijerph20064935
28. Soliz J, Thomsen JJ, Soulage C, Lundby C, Gassmann M. Sex-dependent regulation of hypoxic ventilation in mice and humans is mediated by erythropoietin. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2009;296(6): R1837-R1846. doi:10.1152/ajpregu.90967.2008
29. Mandel IA, Kiselev VO, Podoksenov YK, Svirko YS, Shipulin VM. Hypoxic test as a method of predicting haemotransfusion tactics and the course of early postoperative period in coronary surgery. *Pathology of Circulation and Cardiac Surgery*. 2012;16(2):71—76. (in Russian) doi:10.21688/1681-3472-2012-2-71-76 [Мандель И.А., Киселев В.О., Подоксенов Ю.К., Свирко Ю.С., Шипулин В.М. Гипоксическая проба как метод прогнозирования гемотранфузионной тактики и характера течения раннего послеоперационного периода в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012. Т. 16. № 2. С. 71—76. doi:10.21688/1681-3472-2012-2-71-76]
30. Krivoshechekov SG, Balioz NV, Nekipelova NV, Kapilevich LV. Age, gender, and individually-typological features of reaction to sharp hypoxic influence. *Human Physiology*. 2014;40(6):34—45. doi:10.7868/S013116461406006X (in Russian) [Кривошечиков С.Г., Балиоз Н.В., Некипелова Н.В., Капилевич Л.В. Возрастные, гендерные и индивидуально-типологические особенности реагирования на острое гипоксическое воздействие // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 6. С. 34—45. doi:10.7868/S013116461406006X]
31. Botek M, Krejčí J, De Smet S, Gába A, McKune AJ. Heart rate variability and arterial oxygen saturation response during extreme normobaric hypoxia. *Auton Neurosci Basic Clin*. 2015;190:40—45. doi:10.1016/j.autneu.2015.04.001
32. Botek M, Krejčí J, McKune A. Sex Differences in Autonomic Cardiac Control and Oxygen Saturation Response to Short-Term Normobaric Hypoxia and Following Recovery: Effect of Aerobic

- Fitness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:697. doi:10.3389/fendo.2018.00697
33. Bai J, Li L, Li Y, Zhang L. Genetic and immune changes in Tibetan high-altitude populations contribute to biological adaptation to hypoxia. *Environ Health Prev Med*. 2022;27:22—00040. doi:10.1265/ehpm.22-00040
34. Nam HJ, Baek SH. Epigenetic regulation of the hypoxic response. *Curr Opin Physiol*. 2019;7:1—8. doi:10.1016/j.cophys.2018.11.007
35. Krivoshchekov SG, Kovtun LT, Nekipelova NV. Response of cardiorespiratory system of healthy people to hypoxic exposure depending on psychophysiological characteristics. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. (in Russian) 2010;30(4):14—18. [Кривошечков С.Г., Ковтун Л.Т., Некипелова Н.В. Реакция кардиореспираторной системы здоровых людей на гипоксическое воздействие в зависимости от психофизиологических характеристик // Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии Медицинских Наук. 2010. Т. 30. № 4. С. 14—18.]
36. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, Buchdahl R, Coker RK, Cummin AR, Gradwell DP, Howard L, Innes JA, Johnson AO, Lim E, Lim WS, McKinlay KP, Partridge MR, Popplestone M, Pozniak A, Robson A, Shovlin CL, Shrikrishna D, Simonds A, Tait P, Thomas M; British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax*. 2011;66(Suppl 1): i1-i30. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200295
37. Balfour-Lynn IM. Hypoxic Challenge Test for airflight in children with respiratory disease. *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:62—64. doi:10.1016/j.prrv.2016.05.002
38. Lhuissier FJ, Brumm M, Ramier D, Richalet JP. Ventilatory and cardiac responses to hypoxia at submaximal exercise are independent of altitude and exercise intensity. *J Appl Physiol*. 2012;112(4):566—570. doi:10.1152/jappphysiol.00906.2011
39. Pla R, Brocherie F, Le Garrec S, Richalet J. Effectiveness of the hypoxic exercise test to predict altitude illness and performance at moderate altitude in high-level swimmers. *Physiol Rep*. 2020;8(8): e14390. doi:10.14814/phy2.14390
40. Shatylo VB, Serebrovskaya TV, Gavalko AV, Egorov E, Korkushko OV. Acute Hypoxic Test in Patients with Prediabetes. *High Alt Med Biol*. 2016;17(2):101—107. doi:10.1089/ham.2015.0117
41. Alameeri A, Ur Rasool M, Wynne O, Subramanian A, Moloney E, Lane SJ. Time to improve training for hypoxic pulmonary challenge test. *QJM An Int J Med*. 2019;112(4):309—309. doi:10.1093/qjmed/hcy121
42. Rooney D, Herkenrath S, Priegnitz C, Putzke M, Tremml M, Wenzel J, Aeschbach D, Randerath W. Choosing an Adequate Test to Determine Fitness for Air Travel in Obese Individuals. *Chest*. 2019;156(5):926—932. doi:10.1016/j.chest.2019.07.022
43. Glazachev OS, Geppe NA, Timofeev IS, Shahnazarova MD, Kolosova NG, Samarceva VG, Dudnik EN, Malahov AB, Frolkova EV, Kalinovskaya II. Features of hypoxic resistance in children with bronchial asthma who have undergone a new coronavirus infection. *Pediatr Cons Medicum*. 2021;(2):152—157. (in Russian) doi:10.26442/26586630.2021.2.200881 [Глазачев О.С., Генне Н.А., Тимофеев Ю.С., Шахназарова М.Д., Колосова Н.Г., Самарцева В.Г., Дудник Е.Н., Малахов А.Б., Фролкова Е.В., Калиновская И.И. Особенности гипоксической устойчивости у детей с бронхиальной астмой, перенесших новую коронавирусную инфекцию // Педиатрия. Consilium Medicum. 2021. № 2. С. 152—157. doi:10.26442/26586630.2021.2.200881]
44. Mandel IA, Podoksenov YK, Mikheev SL, Suhodolo IV, Svirko YS, Shipulin VM, Ivanova AV, Yavorovskiy AG, Yaroshetskiy AI. Endothelial Function and Hypoxic-Hyperoxic Preconditioning in Coronary Surgery with a Cardiopulmonary Bypass: Randomized Clinical Trial. *Biomedicines*. 2023;11(4):1044. doi:10.3390/biomedicines11041044
45. Romanov KP, Yusupov RA, Kozlov AV. Load testing as a method of determining athlete's tolerance to the normobaric hypoxia. *Physical culture and health*. 2020;(4):141—144. (in Russian) doi:10.47438/1999-3455_2020_4_141 [Романов К.П., Юсупов Р.А., Козлов А.В. Нагрузочное тестирование как метод определения толерантности организма спортсмена к тренировкам в условиях нормобарической гипоксии // Культура физическая и здоровье. 2020. № 4. С. 141—144. doi:10.47438/1999-3455_2020_4_141]
46. Maleev D. Defining a highly skilled ski-racer's body individual resistance to acute hypoxia. *Bull South Ural State Univ Ser Educ Heal Phys Cult*. 2015;15(4):19—23. (in Russian) doi:10.14529/ozfk150403 [Малеев Д. Определение индивидуальной устойчивости организма лыжников-гонщиков высокой квалификации к острой гипоксии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: образование, здравоохранение, физическая культура. 2015. Т. 15. № 4. С. 19—23. doi:10.14529/ozfk150403]
47. Semenov DG, Belyakov AV, Rybnikova EA. Experimental modeling of damaging and protective hypoxia of the mammalian brain. *Russian journal of physiology*. 2022;108(12):1592—1609. (in Russian) doi: 10.31857/S086981392212010X [Семенов Д.Г., Беляков А.В., Рыбникова Е.А. Экспериментальное моделирование повреждающей и протективной гипоксии мозга млекопитающих // Российский Физиологический Журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 12. С. 1592—1609. doi:10.31857/S086981392212010X]
48. Jung M, Zou L, Yu JJ, Ryu S, Kong Z, Yang L, Kang M, Lin J, Li H, Smith L, Loprinzi PD. Does exercise have a protective effect on cognitive function under hypoxia? A systematic review with meta-analysis. *J Sport Heal Sci*. 2020;9(6):562—577. doi:10.1016/j.jshs.2020.04.004
49. Rybnikova EA, Nalivaeva NN, Zenko MY, Baranova KA. Intermittent Hypoxic Training as an Effective Tool for Increasing the Adaptive Potential, Endurance and Working Capacity of the Brain. *Front Neurosci*. 2022;16:941740. doi:10.3389/fnins.2022.941740
50. Bilo G, Gatterer H, Torlasco C, Villafuerte FC, Parati G. Editorial: Hypoxia in cardiovascular disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:990013. doi:10.3389/fcvm.2022.990013
51. Navarrete-Opazo A, Mitchell GS. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: A matter of dose. *Am J Physiol — Regul Integr Comp Physiol*. 2014;307(10): R1181-R1197. doi:10.1152/ajpregu.00208.2014
52. Glazachev O, Kopylov P, Susta D, Dudnik E, Zagaynaya E. Adaptations following an intermittent hypoxia-hyperoxia training in coronary artery disease patients: a controlled study. *Clin Cardiol*. 2017;40(6):370—376. doi:10.1002/clc.22670
53. Muangritdech N, Hamlin MJ, Sawanyawisuth K, Prajumwongs P, Saengjan W, Wonnabussapawich P, Manimmanakorn N, Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020;120(8):1815—1826. (in Russian) doi:10.1007/s00421-020-04410-9
54. Samoilov VO, Maksimov AL, Filippova EB, Korolev YN, Golubev VN, Golovina AS, Savokina OV, Lesova EM. Characteristics

of individual differences of human functional state in hypoxic hypoxia. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2013;3(43):1—7. (in Russian) [Самойлов В.О., Максимов А.Л., Филиппова Е.Б., Королев Ю.Н., Голубев В.Н., Головина А.С., Савокина О.В., Лесова Е.М. Характеристика индивидуальных различий функционального состояния человека в условиях гипоксической гипоксии // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. Т. 3. № 43. С. 1—7.]

55. Lukyanova LD, Kirova YI, Sukoyan GV. Signalling mechanisms of adaptation to hypoxia and their role in system regulation. *Biological Membranes*. 2012;29(4):238—252. [Лукиянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции // Биологические мембраны. 2012. Т. 29. № 4. С. 238—252.]

56. George PM, Orton C, Ward S, Menzies-Gow A, Hull JH. Hypoxic Challenge Testing for Fitness to Fly with Severe Asthma. *Aerosp Med Hum Perform*. 2016;87(6):571—574. doi:10.3357/AMHP.4543.2016

57. Uzun AB, Iliescu MG, Stanciu LE, Ionescu EV, Ungur RA, Ciortea VM, Irsay L, Motoaşcă I, Popescu MN, Popa FL, Pazara L, Tofolean DE. Effectiveness of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Therapy in Different Pathologies with Possible Metabolic Implications. *Metabolites*. 2023;13(2):181. doi:10.3390/metabo13020181

58. Serebrovska ZO, Serebrovska TV, Kholin VA, Tumanovska LV, Shysh AM, Pashevin DA, Goncharov SV, Stroy D, Grib ON, Shatylo VB, Bachinskaya NY, Egorov E, Xi L, Dosenko VE. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5405. doi:10.3390/ijms20215405

59. Wang H, Shi X, Schenck H, Hall JR, Ross SE, Kline GP, Chen S, Mallet RT, Chen P. Intermittent Hypoxia Training for Treating Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *Am J*

Alzheimer's Dis Other Dementias®. 2020;35:153331751989672. doi:10.1177/1533317519896725

60. Cai M, Chen X, Shan J, Yang R, Guo Q, Bi X, Xu P, Shi X, Chu L, Wang L. Intermittent Hypoxic Preconditioning: A Potential New Powerful Strategy for COVID-19 Rehabilitation. *Front Pharmacol*. 2021;12:643619. doi:10.3389/fphar.2021.643619

61. Arnaud C, Billoir E, de Melo Junior AF, Pereira SA, O'Halloran KD, Monteiro EC. Chronic intermittent hypoxia-induced cardiovascular and renal dysfunction: from adaptation to maladaptation. *J Physiol*. 2023;603(24). doi:10.1113/JP284166

62. Temme LA, Wittels HL, Wishon MJ, St. Onge P, McDonald SM, Hecocks D, Wittels SH. Continuous Physiological Monitoring of the Combined Exposure to Hypoxia and High Cognitive Load in Military Personnel. *Biology (Basel)*. 2023;12(11):1398. doi:10.3390/biology12111398

63. Soo J, Girard O, Ihsan M, Fairchild T. The Use of the SpO₂ to FiO₂ Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. *Front Physiol*. 2020;11:570472. doi:10.3389/fphys.2020.570472

64. Grushin AA, Zelenkova IE, Glazachev OS, Dudnik EN, Zotkin SV, Korneev PV, Koprov SV, Almyashev DH. Assessment of oxidative-antioxidant status and aerobic performance of elite cross-country skiers in the dynamics of training in the natural middle mountains. *Sports medicine science and practice*. 2019;9(4):11—20. (in Russian) doi:10.17238/ISSN2223-2524.2019.4.11 [Грушин А.А., Зеленкова И.Е., Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Зоткин С.В., Корнеев П.В., Копров С.В., Альмяшев Д.Х. Оценка оксидативно-антиоксидантного статуса и аэробной работоспособности элитных лыжников-гонщиков в динамике тренировок в условиях естественного среднегорья // Спортивная медицина наука и практика. 2019. Т. 9. № 4. С. 11—20. doi:10.17238/ISSN2223—2524.2019.4.11]

Ответственный за переписку: Венерин Андрей Андреевич — аспирант кафедры Нормальной физиологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Российская Федерация, 125009, г. Москва, ул. Моховая д. 11, стр. 4. E-mail: venerin.andrey@gmail.com

Венерин А.А. SPIN 8881-1892, ORCID 0000-0002-8960-5772

Запара М.А. SPIN 2025-4697, ORCID 0000-0003-2639-6253

Михалищина А.С. SPIN 2134-6830, ORCID 0000-0003-4028-6405

Пупо Мачарашвили Д. ORCID 0009-0002-4763-5321

Глазачев О.С. SPIN 6168-2110, ORCID 0000-0001-9960-6608

Corresponding author: Andrey A. Venerin — postgraduate student of the Department of Normal Physiology of the N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Educational Establishment of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), 125009, Mokhovaya St., 11, b. 4. Moscow, Russian Federation, E-mail: venerin.andrey@gmail.com

Venerin A.A. ORCID 0000-0002-8960-5772

Zapara M.A. ORCID 0000-0003-2639-6253

Mikhalishchina A.S. ORCID 0000-0003-4028-6405

Pupo Macharashvili D.D. ORCID 0009-0002-4763-5321

Glazachev O.S. ORCID 0000-0001-9960-6608