АДАПТАЦИЯ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ: ДИНАМИКА НАСЫЩЕНИЯ КРОВИ КИСЛОРОДОМ И НЕКОТОРЫХ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

В. П. Катунцев ✉, С. Ю. Захаров, Т. В. Сухоставцева, А. А. Пучкова

Федеральный медицинский биофизический центр имени А. И. Бурназяна, Москва, Россия

Адаптация к гипоксии является одной из актуальных проблем медицины. Целью работы было изучить динамику насыщения крови кислородом (SpO_2), артериального давления (АД), показателей красного ростка крови и уровня эритропоэтина (Эпо) в процессе интервальных гипоксических тренировок (ИГТ). При участии 11 мужчин-добровольцев проведено две серии исследований с 11- и 14-суточным курсом ИГТ при F_IO_2 = 9%. Дыхание воздухом с пониженным PO_2 приводило к уменьшению SpO_2 в среднем на 20,4% ($p < 0,05$), увеличению частоты сердечных сокращений на 22% ($p < 0,05$) и снижению диастолического АД на 4,5% ($p < 0,05$) по отношению к исходным значениям. После 11-суточного курса ИГТ наблюдали увеличение в крови числа ретикулоцитов на 16,6% ($p < 0,05$), тенденцию к увеличению числа эритроцитов ($p > 0,05$) и содержания гемоглобина ($p > 0,05$). Уровень Эпо по сравнению с исходной величиной снижался на 44,2% ($p < 0,05$). Увеличение курса ИГТ до 14 суток привело к повышению числа эритроцитов на 3,9% ($p < 0,05$) и содержания гемоглобина на 4,7% ($p < 0,05$), что сопровождалось уменьшением числа ретикулоцитов до исходного уровня. Двухнедельный курс ИГТ приводит к увеличению в крови числа эритроцитов и содержания гемоглобина, что указывает на повышение кислородной емкости крови. Разработанный протокол ИГТ может быть использован при подготовке специального контингента лиц к работам с повышенной физической нагрузкой в экстремальных условиях окружающей среды.

Ключевые слова: интервальные гипоксические тренировки, насыщение крови кислородом, эритропоэтин, гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, артериальное давление.

Финансирование: работа выполнена в рамках гос. задания ФМБА России без дополнительного финансирования.

Благодарности: авторы выражают благодарность всем добровольцам, принимавшим участие в проведении исследований в качестве обследуемых лиц.

Вклад авторов: В. П. Катунцев — концепция и дизайн исследования; С. Ю. Захаров, Т. В. Сухоставцева, А. А. Пучкова — сбор и обработка материала; Т. В. Сухоставцева — статистическая обработка; В. П. Катунцев — написание текста; С. Ю. Захаров, Т. В. Сухоставцева — редактирование.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом по биомедицинской этике ФНКЦ ФМБА России (протокол № 1 от 7 февраля 2019 г.), проведено в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях; каждый участник исследования подписал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

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

Статья получена: 07.09.2020 **Статья принята к печати:** 17.11.2020 **Опубликована онлайн:** 29.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.019

ADAPTATION TO INTERMITTENT HYPOXIA: DYNAMICS OF BLOOD OXYGEN SATURATION AND SOME HEMATOLOGICAL PARAMETERS

Katuntsev VP ✉, Zakharov SYu, Sukhostavtseva TV, Puchkova AA

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

Adaptation to hypoxia is an important object of medical research. The aim of this study was to investigate the dynamics of blood oxygen saturation (SpO_2), arterial blood pressure (BP), red blood cells, reticulocytes, hemoglobin and erythropoietin (EPO) concentrations during intermittent hypoxic training (IHT). The study was conducted in 11 healthy male volunteers; 2 regimens were tested: 11 and 14 days of IHT at F_IO_2 = 9%. Exposure to the hypoxic gas mixture caused a reduction in SpO_2 by an average of 20.4% ($p < 0.05$), a 22% increase in the heart rate ($p < 0.05$) and a 4.5% decrease in diastolic BP ($p < 0.05$) relative to the initial levels. After 11 days of IHT training, the reticulocyte count was increased by 16.6% ($p < 0.05$), and there was a distinct tendency to elevated red blood cells ($p > 0.05$) and hemoglobin ($p > 0.05$). EPO concentrations declined by 44.2% ($p < 0.05$) relative to the initial level. Extending the regimen to 14 days resulted in a 3.9% increase in red blood cell count ($p < 0.05$) and a 4.7% elevation of hemoglobin concentrations ($p < 0.05$), accompanied by the recovery of the initial reticulocyte count. The applied 2-week IHT regimen resulted in the increased red blood cell count and elevated hemoglobin, suggesting an improvement in the oxygen-carrying capacity of the blood. The proposed regimen can be used to improve physical performance of individuals working in extreme environmental conditions.

Keywords: intermittent hypoxic training, blood oxygen saturation, erythropoietin, hemoglobin, red blood cells, reticulocytes, arterial blood pressure.

Funding: the study was carried out under the State Assignment for FMBA, with no additional funding.

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

Author contribution: Katuntsev VP conceived and designed the study, wrote the manuscript; Zakharov SYu, Sukhostavtseva TV, Puchkova AA collected and analyzed the obtained data; Sukhostavtseva TV performed statistical analysis; Zakharov SYu, Sukhostavtseva TV edited the manuscript.

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

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

Received: 07.09.2020 **Accepted:** 17.11.2020 **Published online:** 29.11.2020

DOI: 10.47183/mes.2020.019

Среди многих актуальных проблем современной медицины особое место занимает проблема воздействия на организм пониженного парциального давления кислорода (PO_2), т. е. гипоксической гипоксии. Известно, что в зависимости от степени снижения PO_2 в окружающей среде гипоксический фактор может стать как причиной развития патологического

состояния, так и средством повышения резервных возможностей организма, способным оказывать на здоровье человека укрепляющий и саногенный эффект [1–10]. В работах Ф. З. Меерсона получен большой экспериментальный материал, свидетельствующий о возможности путем предварительной адаптации к гипоксии повысить устойчивость организма не только к гипоксическим, но и к другим экстремальным условиям внешней среды (холоду, интенсивным нагрузкам), что позволило ему обосновать концепцию о перекрестной адаптации и общем механизме адаптации и профилактики [11, 12].

Большим достижением в биологии последних трех десятилетий стала расшифровка молекулярного механизма поддержания кислородного гомеостаза организма. Ключевая роль в этом механизме принадлежит специфическим факторам транскрипции, индуцируемым гипоксией (hypoxia-inducible factor, HIF) [13]. Одним из наиболее важных и изученных HIF является HIF-1. Он представляет собой гетеродимер, состоящий из O_2-зависимой субъединицы HIF-1α и структурной субъединицы HIF-1β. Концентрация и стабильность HIF-1α, а также активность транскрипции прямо зависят от уровня PO_2 в клетке [14, 15]. В условиях пониженного PO_2 HIF-1α инициирует в организме цепь генноопосредованных клеточных и системных реакций, направленных на адекватную доставку кислорода к тканям и его утилизацию. HIF-1 и HIF-2 инициируют продукцию в почках гормона эритропоэтина (Эпо), регулирующего процесс образования в костном мозге эритроцитов [16] — основных переносчиков кислорода от легких к тканям.

Это теоретическое положение хорошо согласуется с экспериментально установленными данными о том, что длительное пребывание людей на высотах более 2200 м приводит к повышению концентрации Эпо в сыворотке крови [17], а акклиматизация к условиям высокогорья характеризуется развитием полицитемии, увеличением концентрации гемоглобина и кислородной емкости крови [1, 3, 18–20]. Однако при использовании для адаптации к гипоксии интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) взаимосвязь динамики уровня Эпо, изменений показателей красного ростка крови и физиологических эффектов периодических гипоксических воздействий далеко не всегда отчетливо проявляется. Так, в результате использования в качестве тренировки бегунов четырехнедельного курса нормобарических ИГТ (5 мин гипоксия / 5 мин нормоксия по 70 мин 5 дней в неделю при F_IO_2 в первую неделю = 12%, во вторую неделю = 11%, в третью и четвертую недели = 10%) авторам не удалось наблюдать повышение концентрации Эпо, показателей красного роста крови и физической работоспособности [21]. По другим данным, несмотря на двухкратное повышение уровня Эпо в крови спортсменов после четырех недель ИГТ в барокамере (3 ч в день, 5 дней в неделю) при уровне давления, соответствующем давлению на высотах 4000–5500 м, не было найдено существенных изменений со стороны показателей красного ростка крови и массы гемоглобина [22]. У 10 здоровых мужчин-добровольцев, участвовавших в двухнедельном курсе нормобарической ИГТ (5 мин гипоксия / 5 мин нормоксия 4 раза в день), происходила активация комплемента, повышались фагоцитарная активность нейтрофилов и содержание иммуноглобулинов [23]. Однако обнаруженные этими авторами положительные эффекты ИГТ наблюдались при отсутствии изменений со стороны содержания Эпо, числа эритроцитов и уровня гемоглобина. В 12-дневном курсе нормобарических ИГТ в режиме 2 ч/сутки при F_IO_2 ~13% у группы из девяти здоровых мужчин не происходило изменений уровня гематокрита и концентрации гемоглобина [24]. Тем не менее к пятому дню ИГТ возрастало число ретикулоцитов в крови.

В связи с широким использованием в клинической, спортивной и авиакосмической медицине протоколов проведения ИГТ [7, 8, 25–27] на сегодняшний день наиболее актуальными вопросами по проблеме адаптации к интервальной гипоксии остаются вопросы по изучению механизмов и оценке направленности действия на организм различных режимов гипоксических тренировок, сравнительному анализу их эффективности, поиску возможности их оптимизации [28]. Целью настоящей работы было изучение динамики насыщения крови кислородом, артериального давления, показателей красного ростка крови и уровня Эпо в ходе двухнедельного курса ИГТ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали в качестве обследуемых лиц 11 практически здоровых мужчин-добровольцев в возасте 21–32 лет (средние значения: возраста — 25,3 ± 1,5 лет; массы тела — 81,5 ± 3,3 кг; длины тела — 180,4 ± 2,2 см). Критерии включения в исследование: успешное прохождение врачебно-экспертной комиссии и ознакомление с программой эксперимента.

Для проведения ИГТ использовали установку для гипокситерапии «БИО-НОВА-204» (НТО «БИО-НОВА»; Россия), позволяющую выполнять работу одновременно с двумя обследуемыми. Дыхание гипоксической газовой смесью осуществляли в положении сидя через плотно прижимаемые к лицу специальные маски в нормобарических, хорошо вентилируемых условиях лабораторного помещения, предназначенного для проведения

Таблица 1. Значения насыщения крови кислородом (SpO_2), частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического (АДс) и диастолического артериального давления (АДд) у обследуемых при дыхании гипоксической газовой смесью в процессе ИГТ

Этап исследования	SpO_2, %	ЧСС, мин$^{-1}$	АДс, мм рт. ст.	АДд, мм рт. ст.
Перед ИГТ	97,0 ± 0,5	71,7 ± 4,0	127,6 ± 3,1	80,2 ± 1 ,8
ИГТ № 1	75,3 ± 1,3*	89,0 ± 4,3*	125,3 ± 6,1	77,8 ± 1,3
ИГТ № 4	76,5 ± 3,2*	90,6 ± 1,3*	124,7 ± 7,3	80,7 ± 5,4
ИГТ № 8	78,6 ± 2,3*	85,3 ± 4,7*	127,5 ± 7,0	76,7 ± 2,6
ИГТ № 11	78,1 ± 1,9*	84,6 ± 5,5*	123,4 ± 4,8	73,7 ± 1,8*
ИГТ № 14	77,6 ± 2,6*	86,8 ± 4,1*	127,8 ± 4,8	74,2 ± 2,8*

Примечание: ИГТ — интервальная гипоксическая тренировка; * — $p < 0,05$ по сравнению с данными перед ИГТ.

Таблица 2. Показатели красного ростка крови и уровень эритропоэтина в процессе курсового применения ИГТ

Показатель	11-суточный курс ИГТ		14-суточный курс ИГТ	
	До ИГТ	После ИГТ	До ИГТ	После ИГТ
Число эритроцитов, $\times 10^{12}$/л	4,85 ± 0,38	5,0 ± 0,32	5,1 ± 0,17	5,3 ± 0,23*
Содержание гемоглобина, г/л	138,2 ± 5,38	143,8 ± 7,91	150,2 ± 4,2	157,3 ± 5,73*
Уровень эритропоэтина, мМЕ/мл	7,35 ± 2,5	4,1 ± 0,96*	–	–
Гематокрит, %	42,4 ± 2,4	43,3 ± 2,6	45,4 ± 1,13	46,4 ± 1,83
Число ретикулоцитов, $\times 10^{9}$/л	71,7 ± 4,2	83,6 ± 6,7*	73,9 ± 5,2	68,9 ± 3,5

Примечание: * — $p < 0,05$ по сравнению с данными до ИГТ.

физиологических исследований с участием человека. ИГТ проводили ежедневно, каждую продолжительностью по 60 мин, чередующимися друг за другом 6 циклами. Каждый цикл состоял из пятиминутного периода дыхания гипоксической газовой смесью и следующего за ним пятиминутного периода дыхания окружающим воздухом. Таким образом, ежедневный сеанс ИГТ состоял из шести пятиминутных периодов дыхания гипоксической газовой смесью, а общее время ежедневного воздействия на организм испытуемых гипоксической гипоксии достигало 30 мин. При выполнении первой ИГТ F_IO_2 составляла 10%, что соответствует PIO2 ~76 мм рт. ст. Для второй и всех последующих ИГТ использовали более низкую величину F_IO_2, равную 9% (P_IO_2 ~68,5 мм рт. ст.). В первой серии исследования продолжительность ИГТ составила 11 суток (пять обследуемых); во второй серии — 14 суток (шесть обследуемых).

Во время ИГТ осуществляли контроль за состоянием здоровья обследуемых лиц, оценивали их субъективные и объективные реакции на дыхание воздухом с пониженным содержанием кислорода. В исходном состоянии, а также при дыхании гипоксической газовой смесью с помощью монитора PVM-2703 (Nihon Kohden Corporation; Япония), снабженного каналом для измерения артериального давления и пульсоксиметром, периодически проводили регистрацию насыщения крови кислородом (SpO_2), частоты сердечных сокращений (ЧСС), значений систолического (АДс) и диастолического (АДд) артериального давления.

Для гематологических исследований использовали образцы крови из локтевой вены, забираемой у обследуемых в утренние часы натощак. Морфологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе XN-3000 (Sysmex Corporation; Япония) в фоновом периоде, после завершения 11-суточного и 14-суточного курсов ИГТ. Исследование уровня Эпо в крови выполняли на иммунохимическом анализаторе Immulite 2000 XPi (Siemens; Германия) до и после завершения 11-суточного курса ИГТ.

Для оценки развития адаптивных процессов в организме к действию интервальной гипоксии перед началом 14-суточного курса ИГТ и после его окончания проводили функциональный тест, описанный ранее [29]. Тест включал определение времени снижения SpO_2 от исходных значений до 80% при дыхании газовой смесью с F_IO_2, равной 10% (Тс SpO_2), и времени восстановления SpO_2 по окончании вдыхания этой гипоксической смеси от 80% до исходного уровня (Тв SpO_2).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Mircosoft Excel версии 2016 (16.0.5071.1000) (Microsoft Corporation; США). Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий определяли при вычислении *t*-критерия Стьюдента и непараметрического *T*-критерия Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде M ± *m*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средние значения SpO_2, ЧСС, АДс и АДд, зарегистрированные у обследуемых при дыхании гипоксической газовой смесью в процессе выполнения ИГТ, представлены в табл. 1. Снижение PO_2 во вдыхаемом воздухе приводило к достоверному уменьшению SpO_2 в среднем на 20,4% ($p < 0,05$), увеличению ЧСС на 22% ($p < 0,05$) и снижению АДд на 4,5% ($p < 0,05$) по отношению к исходным данным. Уровень АДс при этом достоверно не изменялся. Используемый протокол ИГТ субъективно легко переносили все обследуемые лица и не приводил к появлению дискомфортных ощущений. При переходе на дыхание окружающим воздухом происходило восстановление значений SpO_2, ЧСС и показателей АД к очередному циклу дыхания гипоксической газовой смесью до исходных величин. В последующем цикле каждой ИГТ описанная выше закономерность по отношению к динамике вышеуказанных физиологических показателей повторялась.

Данные по динамике показателей красного ростка крови и уровня Эпо в процессе курсового проведения ИГТ представлены в табл. 2. В первой серии исследований после завершения 11-суточных гипоксических тренировок наблюдали статистически достоверное увеличение в крови абсолютного числа ретикулоцитов на 16,6% ($p < 0,05$). На фоне повышенного уровня в крови ретикулоцитов была отмечена отчетливая тенденция к увеличению числа эритроцитов и общего содержания гемоглобина ($p > 0,05$). В то же время концентрация Эпо в крови по сравнению с исходной величиной достоверно снижалась на 44,2% ($p < 0,05$). Во второй серии исследований увеличение продолжительности курса ИГТ до 14 суток привело к достоверному повышению числа эритроцитов на 3,9% ($p < 0,05$) и содержания гемоглобина на 4,7% ($p < 0,05$). Однако в отличие от первой серии после 14 суток гипоксических тренировок число ретикулоцитов у обследуемых не было увеличено. Более того, на этом этапе исследования оно существенно не отличалось от исходных значений, а по абсолютным значениям было даже на 6,7% ниже фонового уровня ($p > 0,05$). После завершения курса ИГТ как в первой, так и во второй сериях средние значения гематокрита несколько превышали исходный уровень. Однако изменения этого показателя не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

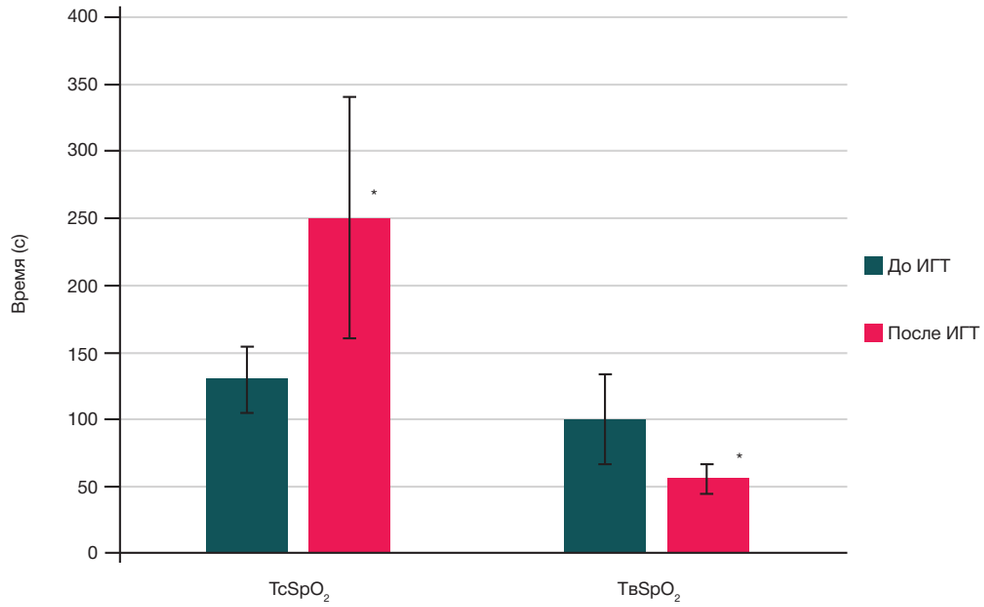

Рис. 1. Величины $TcSpO_2$ и $TвSpO_2$ при пробе с дыханием гипоксической газовой смесью (F_IO_2 = 10%) до и после 14-суточного курса ИГТ. * — $p < 0,05$ по сравнению с данными до ИГТ

Результаты функциональной пробы с дыханием газовой смесью при F_IO_2, равной 10%, представлены на рис. 1. При выполнении этого теста после завершения 14-суточного курса ИГТ найдено статистически значимое увеличение на 93,5% времени снижения SpO_2 до 80% ($p < 0,05$) во время дыхания гипоксической газовой смесью и статистически значимое уменьшение на 44% ($p < 0,05$) времени восстановления SpO_2 до исходных значений после перехода на дыхание окружающим воздухом по сравнению со значениями этих показателей до ИГТ. С учетом обнаруженных сдвигов со стороны красного ростка крови эти данные, вероятно, являются следствием повышения кислородной емкости крови у обследуемых в результате проведенного курса ИГТ и развития в организме адаптационных процессов в ответ на периодическое воздействие гипоксической гипоксии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При проведении ИГТ в нормо- или гипобарических условиях в большинстве протоколах обычно используют величины P_IO_2 от 114 до 76 мм рт. ст. [7, 25, 26, 30–34]. В настоящей работе после первой гипоксической тренировки во время всех последующих уровень P_IO_2 был снижен с 76 мм рт. ст. до 68,5 мм рт. ст. При проведении двухнедельного курса ИГТ в таком режиме самочувствие у всех обследуемых оставалось хорошим, дискомфортных ощущений не возникало. Изменения ЧСС и артериального давления находились в диапазоне референсных значений для данной категории обследуемых лиц, что дает основание сделать заключение о хорошей переносимости практически здоровыми мужчинами используемого протокола ИГТ.

Как видно из полученных данных (см. табл. 1), наиболее выраженные сдвиги со стороны SpO_2 и ЧСС были отмечены в первую половину первой недели гипоксических тренировок. Начиная со второй недели ИГТ, прослеживалась направленность в сторону меньшего снижения SpO_2 и меньшего нарастания ЧСС при достоверном снижении АДд. Согласно имеющимся в литературе данным, полученные результаты могут быть обусловлены относительным повышением активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы при адаптации к интервальной гипоксии [7, 8, 35] и повышением общей толерантности организма к гипоксии [36].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют также о том, что первоначальные, статистически значимые сдвиги со стороны показателей красного ростка крови становятся заметными спустя 1,5 недели после начала проведения ИГТ. Они проявляются в увеличении продукции в костном мозге ретикулоцитов и поступления их в системный кровоток. Согласно современным представлениям, появление повышенного числа ретикулоцитов в крови следует рассматривать как отражение повышенной продукции Эпо — основного регулятора эритропоэза в организме [37]. В условиях пониженного P_IO_2 уровень Эпо в сыворотке крови, по некоторым данным, достигает пиковых значений через 24–48 ч и затем, примерно через неделю, может снижаться до значений, близких к исходным [38]. Эритропоэз — медленно активируемый процесс. Появление ретикулоцитоза становится заметным только спустя 3–4 дня после подъема уровня Эпо в крови [37]. Полученные в нашем исследовании данные находятся в соответствии с приведенными выше данными других авторов по динамике Эпо, а обнаруженный нами пониженный уровень Эпо после завершения 11-суточного курса ежедневных ИГТ при увеличенном количестве ретикулоцитов хорошо согласуется с отсутствием после 14 суток гипоксических тренировок ретикулоцитоза при достоверном повышении у обследуемых лиц числа эритроцитов и содержания гемоглобина.

Помимо выполнения функции основного физиологического фактора, регулирующего эритропоэз, Эпо принимает участие в функционировании структур ствола мозга, которые осуществляют контроль активности дыхательной системы, в частности, играет определенную роль в механизме изменения вентиляторной реакции на гипоксию [39, 40]. Было проведено исследование содержания мРНК Эпо в структурах ствола мозга крыс в ответ на двухнедельное интервальное гипоксическое воздействие при значениях F_IO_2, равных 12 и 7% [41]: содержание мРНК Эпо имело явную тенденцию к уменьшению после курса умеренных гипоксических

воздействий (12% O_2) и падало более чем вдвое после более «жесткого» курса (7% O_2). Уменьшение синтеза Эпо авторы описанной работы предположительно связывают с завершением некоего этапа адаптационного процесса после курса ИГТ. При интерпретации этих данных следует, однако, учитывать, что экспрессия Эпо и интенсивность эритропоэза взаимосвязаны O_2-зависимыми процессами. Имеются основания полагать, что начальное повышение уровня Эпо в крови должно соответствовать периоду, когда продукция Эпо превышает его утилизацию в костном мозге, и начинает снижаться, когда усиленный эритропоэз приводит к увеличению утилизации Эпо в костном мозге [42]. Таким образом, на каждом этапе адаптации к интервальной гипоксии в организме должно возникать и поддерживаться динамическое равновесие между требуемой продукцией Эпо в почках и его утилизацией в костном мозге.

При обсуждении вопроса о гематологических эффектах гипо- и нормобарических ИГТ в научных публикациях часто используют выражение «гипоксическая доза» («hypoxic dose») как показатель используемого протокола интервальной гипоксии, отражающего его возможность и достаточность оказать стимулирующее влияние на эритропоэз путем активации синтеза Эпо [26, 43]. Эта характеристика конкретного протокола ИГТ зависит от величины используемого для дыхания пониженного PO_2, длительности дыхания воздухом с пониженным PO_2 в каждом цикле, периодичности чередования дыхания воздухом с нормальным и пониженным PO_2, частотой гипоксических тренировок в неделю, общей продолжительностью курса ИГТ. Как показали наши исследования, примененный протокол двухнедельного курса ежедневных одночасовых ИГТ с основным рабочим уровнем PO_2 ~ 68,5 мм рт. ст. оказался достаточным для активизации процессов эритропоэза, увеличения числа эритроцитов, содержания гемоглобина и, следовательно, кислородной емкости крови. При использовании относительно короткого по общей продолжительности гипоксического воздействия величина «гипоксической дозы» может оказываться недостаточной для увеличения общей массы гемоглобина [32, 44].

В спортивной медицине ИГТ издавна используют при подготовке спортсменов к соревнованиям с целью повышения максимального потребления кислорода и физической работоспособности [45]. Однако, используя ИГТ, можно повысить физическую работоспособность не только за счет увеличения кислородной емкости крови [46]. Фактор HIF-1, активируемый при пониженном PO_2, первоначально был идентифицирован как фактор, регулирующий транскрипцию гена Эпо [47]. Несколько позже, правда, было установлено, что HIF-1 активирует огромное число генов, запускающих не только адаптивные гематологические реакции [40]. Этот фактор выполняет наиглавнейшую роль в ответных реакциях сердечно-сосудистой и дыхательной систем на гипоксию [48]. HIF-1 инициирует сложные ответные реакции, направленные на увеличение легочной вентиляции, ангиогенез, поддержание pH и кислотно-основного равновесия в мышечной ткани [46], более эффективную утилизацию кислорода в клетках [28]. Вне зависимости от повышения кислородной емкости крови каждый из перечисленных выше негематологических эффектов ИГТ способен внести свой частичный вклад в повышение физической работоспособности организма.

ВЫВОДЫ

Как показали проведенные исследования, апробированный с участием практически здоровых мужчин-добровольцев протокол ежедневных одночасовых нормобарических ИГТ с основным рабочим уровнем PO_2 ~ 68,5 мм. рт. ст. методически легко выполним, субъективно хорошо переносится обследуемыми и сопровождается умеренными, транзиторными сдвигами со стороны параметров кардиореспираторной системы. Проведение двухнедельного курса ИГТ согласно данному протоколу приводит к повышению в крови обследуемых лиц числа эритроцитов и содержания гемоглобина, что указывает на повышение кислородной емкости крови. Разработанный протокол ИГТ может быть использован в процессе подготовки специального контингента лиц к работам с повышенной физической нагрузкой в экстремальных условиях окружающей среды.

Литература

1. Сиротинин Н. Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. Киев: Изд-во АН УССР, 1939; 226 с.
2. Барбашова З. И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. Л.: Наука, 1960, 216 с.
3. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия. М.: Медицина, 1967; 368 с.
4. Агаджанян Н. А., Миррахимов М. М. Горы и резистентность организма. М.: Наука, 1970; 182 с.
5. Коваленко Е. А. Гипоксическая тренировка в медицине. Hypoxia Medical Journal. 1993; 1 (1): 2–4.
6. Березовский В. А., Левашов М. И. Введение в оротерапию. Киев: Изд. Академии проблем гипоксии РФ, 2000; 76 с.
7. Загайная Е. Э., Щекочихин Д. Ю., Копылов Ф. Ю., Глазачев О. С., Сыркин А. Л., Сазонтова Т. Г. Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 6: 28–34.
8. Серебровская Т. В., Шатило В. Б. Опыт использования интервальной гипоксии для предупреждения и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. Обзор. Кровобіг та гемостаз. 2014; 1–2: 16–33.
9. Гридин Л. А. Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. Медицина. 2016; 3: 45–67.
10. Курданова М. Х., Бесланеев И. А., Курданова Мд. Х., Батырбекова Л. М., Курданов Х. А. Системный анализ нейровегетативной регуляции, функции эндотелия и тиреоидного статуса у здоровых лиц в условиях высокогорья. Авиакосмическая и экологическая медицина. 2019; 53 (1): 66–73.
11. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики. М.: Медицина, 1973; 360 с.
12. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981; 78 с.
13. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiological reviews. 2012; 92 (3): 967–1003.
14. Semenza GL. Transcriptional regulation by hypoxia-inducible factor 1. Molecular mechanisms of oxygen homeostasis. Trends in Cardiovascular Medicine. 1996; 6 (5): 151–7.
15. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology. 2008; 24: 97–106.
16. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible

factors. Blood reviews. 2013; 27 (1): 41–53.
17. Weil JV, Jamieson G, Brown DW, Grover RF. The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man: application to patients with chronic obstructive airway disease. The Journal of Clinical Investigation. 1968; 47: 1627–39.
18. Сиротинин Н. Н. Патогенное действие атмосферы. В книге: Горизонтов Н. Д., Сиротинин Н. Н., редакторы. Патологическая физиология экстремальных состояний. М.: Медицина, 1973; с. 36–70.
19. Beall CA, Goldstein MC. Hemoglobin concentration, oxygen saturation and arterial oxygen content of Tibetan nomands at 4850 to 5450 m. In: Sutton JR, Coates GC, Remmers JE. Hypoxia: The Adaptations. Toronto & Philadelphia: B.C. Decker Inc., 1990; p. 59–65.
20. West JB. High-altitude medicine. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012; 186 (12): 1229–37.
21. Colleen GJ, Gore CJ, Randall L, Wilber RL, Daniels JT, Fredericson M et al. Intermittent normobaric hypoxia does not alter performance or erythropoietic markers in highly trained distance runners. Journal of Appl Physiol. 2004; 96: 1800–7.
22. Core CJ, Rodriguez FA, Truijens MJ, Townsend NE, Stray-Gundersen J, Levine BD. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4000-5,500 m). Journal of Appl Physiol. 2006; 101: 1386–93.
23. Серебровская Т. В., Никольский И. С., Ищук В. А., Никольская В. В. Адаптация человека к периодической гипоксии: влияние на гемопоэтические стволовые клетки и иммунную систему. Вестник Международной академии наук (русская секция). 2010; 2: 12–18.
24. Garcia N, Hopkins SR, Power FL. Intermittent vs. continuous hypoxia: effect on ventilation and erythropoiesis in humans. Wilderness & Environmental Medicine. 2000; 11: 172–9.
25. Глазачев О. С., Дудник Е. Н. Медико-физиологическое обоснование применения гипоксически-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре. Адаптивная физическая культура. 2012; 1 (49): 2–4.
26. Faiss R, Girard O, Millet GP. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. Br J Sports Med. 2013; 47: i45–i50.
27. Ушаков И. Б., Усов В. М., Дворников М. В., Бухтияров И. В. Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицине. В книге: Лукьянова Л. Д., Ушаков И. Б., редакторы. Проблемы гипоксии. М., 2004; с. 170–200.
28. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019; 215 с.
29. Тарасова А. С., Водяга В. К., Елизаров А. Н., Коваленко Е. А. К вопросу об использовании гипоксического теста в условиях низкогорного курорта Кисловодск. Hypoxia Medical Journal. 1995; 3: 9–10.
30. Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G, et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Hypertension. 2009; 27: 1648–54.
31. Торчило В. В. Оценка и прогнозирование эффективности гипобарической гипоксии для оптимизации работоспособности операторов авиационного профиля [диссертация]. СПб., 2001.
32. Wilber RL. Application of Altitude. Hypoxic training by elite athletes. Medicine & Science in Sports & eExercise. 2007; 39 (9): 1610–24.
33. Котов О. В. Гипоксическая тренировка и электроимпульсная регуляция в системе медицинской реабилитации после воздействия факторов космического полета [диссертация]. СПб., 2010.
34. Лесова Е. М., Самойлов В. О., Филиппова Е. Б., Савокина О. В. Индивидуальные различия показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015; 1 (49): 57–63.
35. Меерсон Ф. З. Механизмы фенотипической адаптации и принципы ее использования для предупреждения сердечно-сосудистых нарушений. Кардиология. 1978; 18 (10): 18–29.
36. Bernardi L, Passino C, Serebrovskaya Z, Serebrovskaya T, Appenzeller O. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. European Heart Journal. 2001; 22 (10): 879–86.
37. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. The Journal of Physiology. 2011; 589 (6): 1251–8.
38. Hahn AG, Gore CJ. The effect of altitude on cycling performance: a challenge to traditional concepts. Sports Medicine. 2001; 31: 533–57.
39. Soliz J, Soulage C, Hermann DM, Gassmann M. Acute and chronic exposure to hypoxia alters ventilatory pattern but not minute ventilation of mice overexpressing erythropoietin. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2007; 293: R1702–10.
40. Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulations of biosynthesis. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2000; 64: 1775–93.
41. Колесникова Е. Э., Гарматина О. Ю., Древицкая Т. И. Экспрессия мРНК эритропоэтина в стволе мозга крыс при адаптации к интервальной гипоксии. Нейрофизиология. 2009; 41 (3): 226–30.
42. Grover RF, Bartsch P. Blood. In: Hornbein TF, Schoene RD, editors. High altitude. An Exploration of human adaption. New York: Dekar, 2001; p. 493–523.
43. Holliss BA, Fulford J, Vanhatalo A, Pedral CR, Jones AM. Influence of intermittent hypoxic training on muscle energetic and exercise. Journal of Appl Physiol. 2013; 114: 611–19.
44. Levine BD. Intermittent hypoxic training: Fact and fancy. High Altitude Medicine & Biology. 2002; 3 (2): 177–93.
45. Колчинская А. З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений. Спортивная медицина. 2008; 1: 9–25.
46. Core CJ, Clark SA, Saunders PU. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2007; 39 (9): 1600–9.
47. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Molecular and Cellular Biology. 1992; 12 (12): 5447–54.
48. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. Journal of Appl Physiol. 2004; 96: 1173–7.

References

1. Sirotinin NN. Zhizn' na vysotah i bolezn' vysoty. Kiev: Izd-vo AN USSR, 1939; 226 s. Russian.
2. Barbashova ZI. Akklimatizacija k gipoksii i ee fiziologicheskie mehanizmy. L.: Nauka, 1960; 216 s. Russian.
3. Van Lir Je, Stiknej K. Gipoksija. M.: Medicina, 1967; 368 s. Russian.
4. Agadzhanjan NA, Mirrahimov MM. Gory i rezistentnost' organizma. M.: Nauka, 1970; 182 s. Russian.
5. Kovalenko EA. Gipoksicheskaja trenirovka v medicine. Hypoxia Medical Journal. 1993; 1 (1): 2–4. Russian.
6. Berezovskij VA, Levashov MI. Vvedenie v oroterapiju. Kiev: Izd. Akademii problem gipoksii RF, 2000; 76 s. Russian.
7. Zagajnaya EYe, Shhekochihin DYu, Kopylov FYu, Glazachev OS, Syrkin AL, Sazontova TG. Interval'nye gipoksicheskie trenirovki v kardiologicheskoj praktike. Kardiologija i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2014; 6: 28–34. Russian.
8. Serebrovskaya TV, Shatilo VB. Opyt ispol'zovanija interval'noj gipoksii dlja preduprezhdenija i lechenija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. Obzor. Krovobig ta gemostaz. 2014; 1–2: 16–33. Russian.
9. Gridin LA. Sovremennye predstavlenija o fiziologicheskih i lechebno-profilakticheskih jeffektah dejstvija gipoksii i giperkapnii. Medicina. 2016; 3: 45–67. Russian.

10. Kurdanova MH, Beslaneev IA, Kurdanova MdH, Batyrbekova LM, Kurdanov HA. Sistemnyj analiz nejrovegetativnoj reguljacii, funkcii jendotelija i tireoidnogo statusa u zdorovyh lic v uslovijah vysokogor'ja. Aviakosmicheskaja i jekologicheskaja medicina. 2019; 53 (1): 66–73. Russian.
11. Meerson FZ. Obshhij mehanizm adaptacii i profilaktiki. M.: Medicina, 1973; 360 s. Russian.
12. Meerson FZ. Adaptacija, stress i profilaktika. M.: Nauka, 1981; 78 s. Russian.
13. Prabhakar NR, Semenza GL. Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiological reviews. 2012; 92 (3): 967–1003.
14. Semenza GL. Transcriptional regulation by hypoxia-inducible factor 1. Molecular mechanisms of oxygen homeostasis. Trends in Cardiovascular Medicine. 1996; 6 (5): 151–7.
15. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology. 2008; 24: 97–106.
16. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood reviews. 2013; 27 (1): 41–53.
17. Weil JV, Jamieson G, Brown DW, Grover RF. The red cell mass-arterial oxygen relationship in normal man: application to patients with chronic obstructive airway disease. The Journal of Clinical Investigation. 1968; 47: 1627–39.
18. Sirotinin NN. Patogennoe dejstvie atmosfery. V knige: Gorizontov ND, Sirotinin NN, redaktory. Patologicheskaja fiziologija jekstremal'nyh sostojanij. M.: Medicina, 1973; s. 36–70. Russian.
19. Beall CA, Goldstein MC. Hemoglobin concentration, oxygen saturation and arterial oxygen content of Tibetan nomands at 4850 to 5450 m. In: Sutton JR, Coates GC, Remmers JE. Hypoxia: The Adaptations. Toronto & Philadelphia: B.C. Decker Inc., 1990; p. 59–65.
20. West JB. High-altitude medicine. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2012; 186 (12): 1229–37.
21. Colleen GJ, Gore CJ, Randall L, Wilber RL, Daniels JT, Fredericson M et al. Intermittent normobaric hypoxia does not alter performance or erythropoietic markers in highly trained distance runners. Journal of Appl Physiol. 2004; 96: 1800–7.
22. Core CJ, Rodriguez FA, Truijens MJ, Townsend NE, Stray-Gundersen J, Levine BD. Increased serum erythropoietin but not red cell production after 4 wk of intermittent hypobaric hypoxia (4000-5,500 m). Journal of Appl Physiol. 2006; 101: 1386–93.
23. Serebrovskaya TV, Nikolskij IS, Ishhuk VA, Nikolskaya VV. Adaptacija cheloveka k periodicheskoj gipoksii: vlijanie na gemopojeticheskie stvolovye kletki i immunnuju sistemu. Vestnik Mezhdunarodnoj akademii nauk (russkaja sekcija). 2010; 2: 12–18. Russian.
24. Garcia N, Hopkins SR, Power FL. Intermittent vs. continuous hypoxia: effect on ventilation and erythropoiesis in humans. Wilderness & Environmental Medicine. 2000; 11: 172–9.
25. Glazachev OS, Dudnik EN. Mediko-fiziologicheskoe obosnovanie primenenija gipoksicheski-giperoksicheskih trenirovok v adaptivnoj fizicheskoj kul'ture. Adaptivnaja fizicheskaja kul'tura. 2012; 1 (49): 2–4. Russian.
26. Faiss R, Girard O, Millet GP. Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia. Br J Sports Med. 2013; 47: i45–i50.
27. Ushakov IB, Usov VM, Dvornikov MV, Buhtiyarov IV. Sovremennye aspekty problemy gipoksii v teorii i praktike vysotnoj fiziologii i aviacionnoj medicine. V knige: Lukjanova LD, Ushakov IB, redaktory. Problemy gipoksii. M., 2004; s. 170–200. Russian.
28. Lukjanova LD. Signal'nye mehanizmy gipoksii. M.: RAN, 2019; 215 s. Russian.
29. Tarasova AS, Vodjaga VK, Elizarov AN, Kovalenko EA. K voprosu ob ispol'zovanii gipoksicheskogo testa v uslovijah nizkogornogo kurorta Kislovodsk. Hypoxia Medical Journal. 1995; 3: 9–10. Russian.
30. Haider T, Casucci G, Linser T, Faulhaber M, Gatterer H, Ott G, et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Journal of Hypertension. 2009; 27: 1648–54.
31. Torchilo VV. Ocenka i prognozirovanie jeffektivnosti gipobaricheskoj gipoksii dlja optimizacii rabotosposobnosti operatorov aviacionnoj profilja [dissertacija]. SPb., 2001. Russian.
32. Wilber RL. Application of Altitude. Hypoxic training by elite athletes. Medicine & Science in Sports & eExercise. 2007; 39 (9): 1610–24.
33. Kotov OV. Gipoksicheskaja trenirovka i jelektroimpul'snaja reguljacija v sisteme medicinskoj reabilitacii posle vozdejstvija faktorov kosmicheskogo poleta [dissertacija]. SPb., 2010. Russian.
34. Lesova EM, Samojlov VO, Filippova EB, Savokina OV. Individual'nye razlichija pokazatelej gemodinamiki pri sochetanii gipoksicheskoj i ortostaticheskoj nagruzok. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2015; 1 (49): 57–63. Russian.
35. Meerson FZ. Mehanizmy fenotipicheskoj adaptacii i principy ee ispol'zovanija dlja preduprezhdenija serdechno-sosudistyh narushenij. Kardiologija. 1978; 18 (10): 18–29. Russian.
36. Bernardi L, Passino C, Serebrovskaya Z, Serebrovskaya T, Appenzeller O. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. European Heart Journal. 2001; 22 (10): 879–86.
37. Jelkmann W. Regulation of erythropoietin production. The Journal of Physiology. 2011; 589 (6): 1251–8.
38. Hahn AG, Gore CJ. The effect of altitude on cycling performance: a challenge to traditional concepts. Sports Medicine. 2001; 31: 533–57.
39. Soliz J, Soulage C, Hermann DM, Gassmann M. Acute and chronic exposure to hypoxia alters ventilatory pattern but not minute ventilation of mice overexpressing erythropoietin. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2007; 293: R1702–10.
40. Sasaki R, Masuda S, Nagao M. Erythropoietin: multiple physiological functions and regulations of biosynthesis. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2000; 64: 1775–93.
41. Kolesnikova EYe, Garmatina OYu, Drevickaya TI. Jekspressija mRNK jeritropojetina v stvole mozga krys pri adaptacii k interval'noj gipoksii. Nejrofiziologija. 2009; 41 (3): 226–30. Russian.
42. Grover RF, Bartsch P. Blood. In: Hornbein TF, Schoene RD, editors. High altitude. An Exploration of human adaption. New York: Dekar, 2001; p. 493–523.
43. Holliss BA, Fulford J, Vanhatalo A, Pedral CR, Jones AM. Influence of intermittent hypoxic training on muscle energetic and exercise. Journal of Appl Physiol. 2013; 114: 611–19.
44. Levine BD. Intermittent hypoxic training: Fact and fancy. High Altitude Medicine & Biology. 2002; 3 (2): 177–93.
45. Kolchinskaya AZ. Interval'naja gipoksicheskaja trenirovka v sporte vysshih dostizhenij. Sportivnaja medicina. 2008; 1: 9–25. Russian.
46. Core CJ, Clark SA, Saunders PU. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2007; 39 (9): 1600–9.
47. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. Molecular and Cellular Biology. 1992; 12 (12): 5447–54.
48. Semenza GL. O2-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. Journal of Appl Physiol. 2004; 96: 1173–7.