

# АДАПТАЦИЯ К ГИПОКСИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

(аналитический научный обзор эффективности и безопасности адаптации человека к разным режимам интервальной гипоксии, приборов и устройств создания газовых гипоксических смесей)

Д.м.н., профессор Глазачев О.С.

## Оглавление:

1. Введение. Гипоксические тренировки как метод адаптационной медицины
2. Способы и режимы адаптации организма к гипоксии. Клинические эффекты их эффективности
  - 2.1. Режимы длительной акклиматизации к хронической гипоксии среднегорья, «жить в горах, тренироваться на равнине»
  - 2.2. Режим «жить на равнине, тренироваться в горах» - периодические спортивные тренировки, физические упражнения в гипоксических условиях (прерывистые гипоксические тренировки)
  - 2.3. Режим прерывистых гипоксических воздействий в покое или интервальные гипоксические тренировки
3. Способы регулирования дозы гипоксического воздействия, обеспечения безопасности процедур адаптации к гипоксии.
4. Пути повышения эффективности интервальных гипоксических тренировок: новый метод адаптации к гипоксии-гипероксии
5. Список цитируемых источников

## 1. Введение. Гипоксические тренировки как метод адаптационной медицины

В последние годы при внедрении инновационных технологий в область клинической, реабилитационной и спортивной медицины, для первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактики все больше внимания уделяется немедикаментозным способам повышения общей резистентности организма [54, 69, 110]. Теоретическое обоснование этим исследованиям дала адаптационная медицина – направление, занимающееся изучением приспособительных возможностей человека к условиям внешней среды, разработкой методов и средств для повышения этих возможностей [107, 108]. Создано Международное общество адаптационной медицины, каждые 2 года проходят конференции по проблемам адаптационной медицины (<http://www.sast.org.tw/isam2009>).

В основе адаптационной медицины лежит понятие адаптационного синдрома, которое было выдвинуто канадским ученым Гансом Селье в первой половине 20 века. Адаптационный синдром - это совокупность общих защитных реакций, возникающих в организме человека под воздействием интенсивных и длительных внешних и/или внутренних раздражителей – стрессоров и направленных на сохранение и поддержание го-

меостаза.

Как известно, адаптационный синдром включает в себя три стадии: стадию тревоги, стадию сопротивления и стадию истощения. В здоровом организме любая адаптационная реакция должна завершаться на стадии сопротивления, в этом случае повышается резистентность организма при соответствующих позитивных структурно-функциональных перестройках. А адаптация к многократно повторяющемуся умеренному стрессору приводит к повышению приспособительных возможностей организма не только к этому стрессору, но и к другим факторам среды и повреждающим воздействиям (прямые и перекрестные эффекты адаптации, [7, 107]).

В настоящее время пристальное внимание уделяется как фармакологическим, так и немедикаментозным методам стимуляции адаптационного потенциала человека. К ним относятся различные виды адаптации, например, к эмоциональному стрессу, физическим и гипоксическим нагрузкам, изменению температуры окружающей среды. Ведется поиск новых способов адаптации, позволяющих сократить сроки формирования адаптационного ответа, уменьшить побочные реакции клеток, тканей и организма в целом. При этом одним из ключевых терминов моделирования адаптационных реакций является прекондиционирование, обозначающее процедуру, при которой на ткани, орган (организм в целом) несколько раз экспонируется повреждающий стимул, близкий к пороговому для их повреждения, но не вызывающий повреждения. Сразу после или с некоторой латенцией орган (организм) приобретает резистентность к такому же, или более сильному повреждающему стимулу (или даже другим стрессорам, надпороговым по интенсивности, приводящим к формированию патологии). Процедура прекондиционирования экспериментально обоснована и достаточно эффективна для предотвращения в результате последующих экстремальных событий повреждений сердца, мозга, печени и др. тканей [2, 3, 13, 32, 171, 187]. С другой стороны, тренировка адаптационных ресурсов организма может происходить и в режиме посткондиционирования, после пережитого патологического процесса (инфаркт миокарда, инсульт) – с целью ускорения развития компенсации нарушенных функций, повышения устойчивости органа к возможному действию повреждающих факторов в последующем [30, 156, 162].

Одним из факторов, вызывающих умеренную стресс-активацию организма, а при многократных повторных предъявлениях – лечебные и тренирующие гомеостатические функции эффекты, является *гипоксия* - пониженное содержание кислорода в тканях организма, наблюдаемое при его недостатке в воздухе и при некоторых заболеваниях.

Лечебное воздействие горного воздуха известно с незапамятных времен, однако теоретические положения метода были сформированы недавно. Известны методы реабилитации и лечения разных заболеваний человека посредством нахождения человека в условиях среднегорья, на высоте 2000 – 3000 м над уровнем моря [42, 94, 143, 166]. В последние 40 лет моделирование гипоксии с использованием различных устройств и приборов, гипоксические тренировки все шире входят в практику клинической, превентивной и спортивной медицины, военной медицины [16, 26, 101, 134, 165, 171, 185].

С другой стороны, в медицинских руководствах, научных работах и статьях непрерывная или прерывистая гипоксия чаще рассматриваются как типовой патологический процесс, ведущий к провоцированию и формированию различных хронических заболеваний, преждевременному старению [30, 34, 87]. Например, используемый в медицинской литературе термин «прерывистая гипоксия» в основном ассоциируется с развитием синдрома апноэ во сне и связанных с ним негативных эффектов – ремоделированию миокарда и сосудов, прогрессированию атеросклероза, воспалению, как результат – к прогрессированию гипертензии, ишемической болезни сердца, вегетативным расстройствам [22, 87].

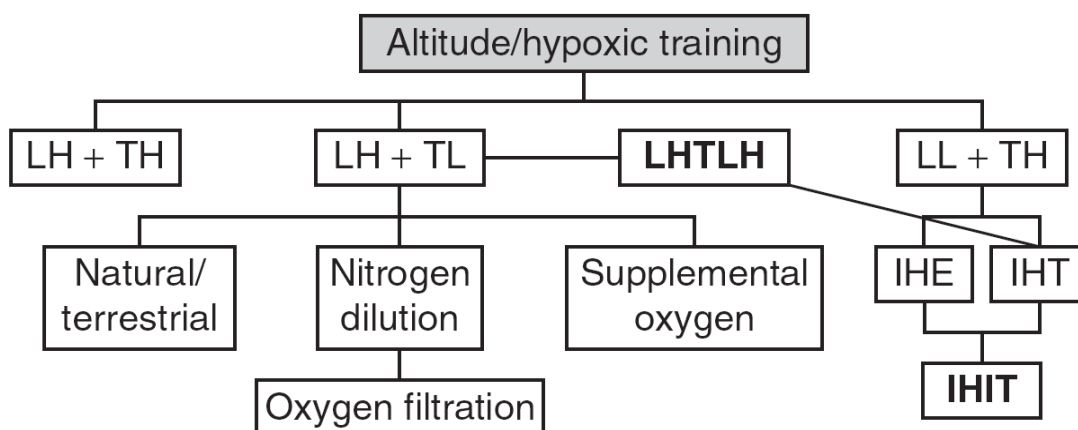
Поскольку кислородное голодание органов и тканей является либо причиной, либо важным механизмом развития патологических состояний, большинства хронических неинфекционных заболеваний, тренировка с целью увеличения функциональных резервов компенсаторных антигипоксических реакций, гипоксическое прекондиционирование должны рассматриваться как один из основных немедикаментозных способов в системе современных методик адаптационной медицины. При этом методика может обозначаться как термином «гипоксическая тренировка», так и «гипокситерапия». Первый используется в случае коррекции состояний здорового человека, повышения его физической работоспособности, выносливости, а второй – при лечении и реабилитации больных.

## 2. Способы и режимы адаптации организма к гипоксии. Клинические эффекты их эффективности

Экспериментально-клиническое обоснование способов и режимов гипоксических воздействий занимает центральное место в методологии гипоксической тренировки. В соответствии с принятой в 1992 г. на Международном рабочем совещании ведущих специалистов в области гипоксии классификацией выделяют три способа создания гипоксии тканей и гипоксемии (снижения напряжения кислорода в крови): естественная гипоксия в горах, с помощью барокамер и в нормобарических условиях с использованием гипоксикаторов, ребризеров или баллонов с гипоксическими газовыми смесями [12, 109, 184].

Различают также три основных режима создания гипоксии и гипоксемии: непрерывный, прерывистый (процедуры продолжительностью от 20-30 мин до нескольких часов проводятся ежедневно или через день) и интервальный (повторяющиеся в течение одной процедуры гипоксических воздействий - циклы по 5-10 мин, чередующиеся с периодами нормоксической респирации по 3-10 мин) [85, 109, 165].

На рисунке 1 представлена схема классификации основных режимов адаптации человека к гипоксии, используемых в настоящее время и эффективность которых доказывается в различных клинических и прикладных исследованиях.



**Рис.1. Классификация режимов и способов адаптации человека к гипоксии** (from: Millet G.P et al. Combining hypoxic methods for peak performance// Sports Med., 2010 Jan 1;40(1):1-25. Wilber R. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes// J. Human Sport&Exercise, 2011; 6: 2): LHTH - *natural altitude adaptation*, высокогорная адаптация; LHTL - *live high + train low*; «жить в горах, тренироваться на равнине»; LLTH - *live low + train high*: периодические гипоксические тренировки; IHE - *intermittent hypoxic exposures*; прерывистые гипоксические воздействия в покое, IHT - *intermittent hypoxic trainings*; периодические физические нагрузки в условиях гипо-

ксии, ИИТ– *interval hypoxic intermittent training; периодические гипоксические интервальные тренировки.*

Попытаемся последовательно дать характеристику каждому из основных режимов гипоксического прекодиционирования.

### **2.1. Режимы длительной акклиматизации к хронической гипоксии среднегорья, «жить в горах, тренироваться на равнине»**

Оба названных режима связаны с относительно длительными экспозициями непрерывной, в течение 2-3 недель гипоксии. Во втором случае - LHITL - режим разработан исключительно для тренировки спортсменов и повышения их спортивных результатов при сохранении и приросте аэробной и анаэробной работоспособности [93, 163]. В ряде исследований показано, что тренировка спортсменов в условиях естественного среднегорья или в моделированных условиях умеренной – выраженной периодической гипоксии (сопоставимо с высотой 2500-4000 м над уровнем моря) приводит к комплексу гематологических «ответов» - росту содержания сывороточного эритропоэтина, ретикулоцитозу, повышению содержания гемоглобина, кислородной емкости крови и, как следствие, росту максимальной аэробной производительности [6, 11, 38, 41, 98, 99, 114, 117, 136].

С другой стороны, высокогорная тренировка активирует множественный каскад негематологических механизмов, включая ангиогенез, повышение капилляризации мышц, миоглобина, активацию транспорта глюкозы, гликолитической мощности, утилизации липидов, регуляцию pH, мощность систем антиоксидантной защиты, повышение буферной емкости мышц, их лактатной толерантности, повышение биоэнергетической эффективности митохондриальной дыхательной цепи, оптимизация иммунного статуса, снижение симпато-адреналовой реактивности на стресс-стимулы, экономизацию работы миокарда, повышение респираторной реактивности и др. [10, 23, 25, 27, 28, 47, 49, 50, 72, 97, 105, 137, 174, 189].

Важным представляется факт повышения экономичности работы спортсменов как в реальных, так и моделируемых условиях выполнения нагрузок – снижение кислородной «стоимости» бега со стандартной скоростью, выполнения тестов субмаксимальной нагрузки [9, 37, 53, 58, 63, 68, 130, 133, 144, 145, 172]. Хотя следует отметить, что не во всех исследованиях отмечается позитивная динамика показателей физической работоспособности и экономичности выполнения спортивных тестов, особенно у квалифицированных, элитных атлетов [24, 88, 95, 124, 125]. Режим «жить в горах, тренироваться на равнине», разработанный Б.Левайном и Дж.Стрей-Гундерсеном считается наиболее приемлемым для спортивной медицины, а его эффективность доказана в многочисленных исследованиях с различными категориями профессиональных спортсменов [92, 163].

Для моделирования условий среднегорья используются, как правило, подвижные или стационарные барокамеры, а также «гипоксические тенты» - устройства, создающие нормобарические гипоксические газовые смеси с задаваемой концентрацией кислорода, подаваемые (нагнетаемые) в специальные герметичные камеры, палатки, тенты, где спортсмен проводит 6-9 часов ночного сна [39, 77, 82, 168, 169]. Разработаны минимальные требования и согласованные регламенты для производства портативных барокамер, гипоксических тентов с компрессорами, режимов длительности нахождения в условиях гипоксии различных групп населения [82, 84, 91]. Так, в согласованном регламенте показано, что работа умеренной интенсивности здоровых людей на высоте 3000-3500 м (эквивалент уровня кислорода во вдыхаемой смеси 12,5 – 13%) как правило, не сопровождается гипоксическими расстройствами и не является фактором

риска для здоровья [1, 85, 86]. В других областях медицины труда также доказано, что повторные экспозиции умеренной гипоксии не приводят к каким-либо существенным побочным эффектам. Для профилактики возможных последствий длительной гипоксии предложен прагматический подход с учетом индивидуальных особенностей работника, но показано, что, в отличие от других профессиональных вредностей повторяющиеся гипоксические экспозиции являются позитивными для развития акклиматизации [83].

Среди ограничений использования этих режимов следует отметить: 1) необходимость длительного нахождения спортсмена (пациента) в условиях естественной или моделируемой гипоксии – 3-4 недели; 2) в случае моделированной гипоксии – применение сложных инженерно-технических комплексов, требующих постоянного технического обслуживания; 3) возможность побочных эффектов при использовании барокамер (вестибулярные расстройства, аэрофагия, баротравмы); 4) возможные побочные эффекты длительной умеренной хронической гипоксии - снижение активности Na/K АТФ-азы скелетных мышц, что сопровождается иммунодепрессией, снижением мышечной массы – для компенсации разработан вариант режима «жить в горах, тренироваться на равнине и в горах», т.е. чередовать спортивные тренировки в гипоксических и нормоксических условиях; 5) высокая стоимость гипоксических тентов, барокамер.

## **2.2. Режим «жить на равнине, тренироваться в горах» - периодические спортивные тренировки, физические упражнения в гипоксических условиях (прерывистые гипоксические тренировки)**

Режим представляет собой сочетание действия на организм субъекта (пациента, спортсмена, военнослужащего) гипоксии физической нагрузки и гипоксической стимуляции (при этом моделируются условия высоты 2000-3500 м. что соответствует – 13-14% O<sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе). Пациент или спортсмен выполняет соответственно умеренные или интенсивные (на уровне ПАНО) физические нагрузки на тредмиле или велоэргометре, находясь одновременно в гипоксической комнате, или получая через маску гипоксическую газовую смесь (ГГС) [65, 75, 160].

В разных исследованиях эффектов такого режима использованы процедуры продолжительностью от 30 до 100 минут в день, повторяющиеся ежедневно или через день от 15 дней до 6 недель [14, 74, 118, 180].

Показано, что у квалифицированных спортсменов использование режима прерывистых гипоксических тренировок (ПГТ) не приводит к повышению концентрации эритропоэтина ЕРО, но, тем не менее, увеличивается кислородная емкость крови (RBC, Hb, Hct) [78, 96; 139], а также активируются негематологические механизмы адаптации к гипоксии: повышение плотности капилляров, содержания миоглобина, цитратсинтазной активности, транспортера глюкозы GLUT-4, карбоангидразы -3 и пр. [43, 67, 113, 120, 141]. Это не всегда сочетается с приростом пиковой физической работоспособности, показателя максимального потребления кислорода - МПК, но приводит к 4-10% росту экономичности выполнения нагрузок, выносливости (прирост времени нагрузки до отказа, вентиляции, ПАНО и др.) [17, 31, 40, 61, 62, 76, 112, 138, 140, 175, 176, 186]. Вновь следует отметить, что эффекты прерывистых гипоксических тренировок на физическую работоспособность, спортивные результаты чрезвычайно вариabельны, зависят от выбранного режима тренировки, интенсивности нагрузок, выполняемых в гипоксической среде, квалификации спортсменов, периода тренировочного цикла, в котором проводятся гипоксические тренировки и пр. [48, 76, 128, 151, 167].

В ряде исследований доказано, что режим ПГТ является довольно эффективным в клинической практике, в осуществлении программ первичной и вторичной профилактики, для реабилитации пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, высоким

риском сердечно-сосудистых заболеваний, метод оптимален для коррекции массы тела и ключевых метаболических и кардиоваскулярных механизмов развития атеросклероза, ожирения, инсулинорезистентности [6, 12, 59, 177].

Так, в исследовании N.C.Netzer с соавт.[119] показано, что умеренные физические нагрузки 90 мин., 3 раза в неделю в условиях нормобарической гипоксии - 15 vol % O<sub>2</sub>, создаваемой в камерах «искусственного климата» в течение 8 недель привели к значимо более выраженному снижению массы тела у пациентов с избыточной массой тела (в сравнении с плацебо-группой).

В других плацебо-контролируемых исследованиях эффектов физических тренировок (ЧСС-75-85%МАХ) в гипоксической среде (FiO<sub>2</sub> – 15%) в течение более короткого временного интервала - 4 недель у практически здоровых нетренированных субъектов отмечено повышение физической работоспособности, снижение концентрации лактата в субмаксимальном тесте, массы тела, триглицеридов, ЛПНП, НОМА-индекса, инсулинореактивности в глюкозотолерантном тесте, гомоцистеина. Предлагается обоснованное применение методики тренировки на выносливость в гипоксической газовой среде для пациентов с высоким кардиометаболическим риском, с ожирением и ортопедической коморбидностью для достижения клинических эффектов при меньшей нагрузке гипоксической среде [59, 120, 123, 159, 173].

Комплексы для создания гипоксических смесей и дыхания ими при выполнении физических нагрузок или комнаты искусственного климата выпускаются рядом компаний, например - компании США «Hypoxico altitude training systems» (<http://www.hypoxico.com>) или «Colorado altitude training» (<http://altitudetraining.com>), описаны минимальные технические, экологические, технологические, медицинские требования к производству и применению гипоксических комнат (тентов) - [www.theuiaa.org/actual\\_medical.html](http://www.theuiaa.org/actual_medical.html).

К возможным ограничениям применения режима прерывистых гипоксических тренировок можно отнести: 1) клаустрофобию – при использовании закрытых камер, тентов; 2) необходимость соблюдения требований пожарной безопасности – при работе с газовыми баллонами для создания газовых сред с заданными свойствами; 3) ограничения применения режима для пациентов с ортопедическими проблемами, с хроническими субкомпенсированными заболеваниями сердца, легких, когда сочетание гипоксии нагрузки и гипоксической гипоксии может дать негативные эффекты, спровоцировать обострение заболевания.

### **2.3 Режим прерывистых гипоксических воздействий в покое или интервальные гипоксические тренировки**

Этот режим адаптации к гипоксии заключается в искусственном (с использованием различных методов и приборов) моделировании гипоксических условий для нахождения в них пациента в состоянии покоя, лежа или сидя, без физической активности. Поскольку термин «периодическая гипоксия» часто используется в клинической практике для обозначения состояний, сопровождающих синдром апноэ во сне и его негативных последствий, для обозначения тренирующих периодических и индивидуально дозированных воздействий предложено использовать термин «интервальные гипоксические тренировки» - ИГТ.

В практической деятельности режим ИГТ предполагает: 1) возможность более высокой интенсивности гипоксической стимуляции пациента (ГГС 14-10% O<sub>2</sub>, что соответствует высоте 4000-6400 м над уровнем моря); 2) длительность процедуры 60-180 мин/день, всего 14-30 процедур 3) использование всего периода процедуры для дыха-

ния ГГС или организация процедуры в циклическом режиме – дыхание через маску ГГС в течение 5-7 минут, а затем дыхание обычным нормоксическим воздухом – 3-5 минут, с повторением таких циклов 4-7 раз [20, 23, 69].

В практике спортивной медицины режим ИГТ не нашел широкого применения, поскольку в ряде работ показано, что у спортсменов высокой квалификации при использовании ИГТ менее выражен гематологический «ответ», прирост работоспособности (чем при ПГТ, режиме «жить в горах, тренироваться на равнине»), не стабильны эффекты адаптации скелетной мускулатуры, прирост МПК незначителен, в пределах 2,5 – 3,5 %. Исключение составляет исследование Hellemans J. (1999), в котором показаны гематологические позитивные эффекты - увеличение содержания гемоглобина, ретикулоцитоз после прохождения 10 элитными спортсменами 20-дневной программы ИГТ, 2-ы в день по 70 минут [56, 60].

В то же время, в клинических и прикладных исследованиях, выполненных в последние 20-25 лет, именно режим ИГТ с дыханием гипоксической газовой смесью в циклическом режиме получил значительное распространение, прежде всего благодаря исследованиям в России, Украине, а также в ряде Европейских стран, в Австралии [7, 18, 21, 33, 106, 115, 165].

Оказалось, что важным моментом в случае применения режимов интервальной нормобарической гипоксической тренировки в циклическом варианте является чередование периодов дозированной гипоксии (когда наблюдается активация всех механизмов транспорта и утилизации  $O_2$ ) и реоксигенации (когда происходит восстановление исходного уровня кислородного снабжения организма на фоне повышенной активности механизмов его транспорта и утилизации). При этом уровень кислорода при периодах нормоксии является относительно повышенным для организма, только что перенесшего влияние гипоксии [3, 147]. Как известно, в момент реоксигенации в клетке происходит индукция активных форм кислорода (АФК), которая способна оказать повреждающее действие и/или запустить каскад редокс-сигнального пути в клетке, что приводит к формированию адаптационного ответа и повышению резистентности [29]. Периоды реоксигенации индуцируют продукцию АФК, которые запускают сигнальные каскады синтеза защитных внутриклеточных факторов, в том числе с антиоксидантной функцией.

Помимо известной роли избыточного уровня АФК в развитии патологических состояний, образование АФК и инициация свободнорадикальных процессов являются физиологическими процессами, постоянно протекающим в организме. Главными физиологическими функциями АФК являются: а) окисление различных поврежденных молекул с целью их дальнейшей утилизации [146] б) синтез молекул мессенджерного типа, например, эйкозаноидов при свободнорадикальном окислении ПНЖК фосфолипидов [147] и в) участие в редокс-сигнализации и внутриклеточной системе передачи внешнего сигнала к клеточному ядру с, последующим синтезом белков [142, 149, 153]. Важнейшим следствием инициации редокс-сигнализации является активация факторов транскрипции: NF- $\kappa$ B, AP-1, HIF-1 $\alpha$ , HIF-3 $\alpha$  [104, 153, 191], индуцирующих защитные белки, среди которых - ферменты антиоксидантной защиты, белки семейства HSP, Феррегулирующие белки, ферменты репарации, пероксиредоксины [51, 102, 103, 122, 131, 190]. В результате клетки насыщаются протекторными молекулами, причем сформированная эндогенно защита эффективней внешней, при экзогенных добавках [148]. Повторная, ограниченная генерация АФК является механизмом повышения резистентности организма при стрессе [150], физической тренировки [131], холодовой адаптации [43], введении адаптогенов [81, 157], или интервальной гипоксии [3, 35, 46].

Описанные экспериментально полученные факты во-многом объясняют позитивные клинические эффекты адаптации пациентов к интервальной гипоксии.

Многие компании в мире выпускают приборы, предназначенные для отпуска процедур ИГТ – упомянутые ранее компании США, в России – компании «Био-нова» ([www.Bionova.ru](http://www.Bionova.ru)), «Климби» ([www.Climby.ru](http://www.Climby.ru)), «Гипоксия Медикал Академия» ([www.Hypoxia.ru](http://www.Hypoxia.ru)), фирма Limited TradeM ([www.ma21.hut.ru](http://www.ma21.hut.ru)) и др.), в Австралии - BIOMEDTECH (<http://www.go2altitude.com>, <http://www.altipower.com>). Во многих из таких приборов программно предусмотрена возможность установки длительностей периодов гипоксии и нормоксии, контроль степени гипоксической стимуляции пациента – по уровню сатурации гемоглобина кислородом (пульсоксиметрия) и пр. Как правило, это приборы, не использующие сжатые газы в баллонах, а основаны на принципе мембранного газоразделения, короткоциклового абсорбции или респирации [135, 160, 165].

В выполненных плацебо-контролируемых исследованиях на разных категориях пациентов, а также здоровых добровольцах показаны эффекты ИГТ в терминах клинической медицины с их медико-физиологической интерпретацией и систематизацией, например, в обзоре M.Burtcher et al., 2009 [21].

В этих работах показано, что адаптация к ИГТ приводит к прогрессивному повышению легочной вентиляции, повышению мощности гемопозитических, нейрогуморальных и кардиоваскулярных механизмов, что улучшает транспорт и утилизацию кислорода тканями. Эти процессы – повышение стресс-устойчивости и улучшение утилизации кислорода – являются базовыми в повышении устойчивости организма к физическим нагрузкам. А этот факт является чрезвычайно важным для многих категорий пациентов, поскольку хорошо известно, что повышение физической толерантности является предиктором снижения смертности пациентов зрелого и пожилого возрастов от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний [54, 110, 11, 115, 132].

Показано, что 2-4 недельные курсы ИГТ приводят к повышению максимальной или субмаксимальной физической работоспособности, причем эти эффекты более выражены у пожилых людей, пациентов с ИБС или ХОБЛ в сравнении со здоровыми молодыми добровольцами [19, 20]. У пациентов с ИБС улучшения физической толерантности сопровождалось повышением уровня гемоглобина, снижением сердечно-сосудистых реакций и повышением легочной вентиляции и SaO<sub>2</sub> при нагрузках, а у больных с ХОБЛ повышение переносимости нагрузок было связано с улучшением диффузионной способности легких, снижением вентиляторного эквивалента для O<sub>2</sub>, повышением общей массы гемоглобина. Более того, у пациентов с ИБС после курса ИГТ отмечено снижение уровня холестерина, ЛПНП и триглицеридов, и повышение ЛПВП в крови [20, 173].

Известно, что острая гипоксия приводит к активации симпатической регуляции, что ведет к повышению ЧСС, АД, сердечного выброса и МОК, региональной вазоконстрикции, в то же время улучшается микрогемоциркуляция [15]. Однако при акклиматизации, приспособлении к ИГТ отмечаются противоположные эффекты – снижение ЧСС покоя и при нагрузке, несмотря на сохраняющиеся повышенные концентрации катехоламинов в периферической крови, что отражает снижение реактивности симпатической нервной системы, чувствительности бета-адренорецепторов и (или) повышение парасимпатической активности, что в целом также повышает переносимость физических нагрузок [21, 15]. При этом сниженная симпатическая активность после ИГТ сопровождается повышением чувствительности барорефлекса в контроле АД, а также снижением продукции лактата, что снижает вентиляторный «запрос» (степень прироста вентиляции легких на определенную величину повышения потребляемого кислорода) у пациентов с ХОБЛ и ИБС.

В других исследованиях показано, что ИГТ приводит к активации гипоксического вентиляторного ответа у пациентов с ХОБЛ, повышая хеморецепторную чувствительность, что ведет к снижению десатурации крови кислородом и тоже вносит вклад в по-



вышение физической толерантности [18, 20, 155, 161]. Однако стабильность этих эффектов после ИГТ изучена недостаточна [55, ], а данные о продолжительности сохранения полученных эффектов противоречивы.

Наконец, важными являются индуцированные ИГТ адаптивные сдвиги на тканевом, мышечном уровнях. Показано, что эти адаптивные изменения очень вариабельны, противоречивы. Тем не менее, отмечено, что ИГТ приводит к активации АМРК-зависимых сигнальных путей и повышению транспорта глюкозы в скелетных мышцах, емкости гликогена, плотности белков-переносчиков глюкозы GLUT4, улучшению энергетического метаболизма (снижение АДФ и повышение АТФ, креатинфосфата) [129, 152]. Описанные эффекты могут иметь существенное значение в обосновании использования ИГТ для пациентов с сахарным диабетом [132].

Важным в прикладном плане представляются результаты оценки переносимости пациентами процедур интервальной гипокситерапии – побочные эффекты (одышка, сердцебиения при прохождении первых процедур, головокружение) наблюдались у единичных пациентов, а при небольшом повышении концентрации O<sub>2</sub> в ГГС субъективно неприятные ощущения и негативные симптомы исчезали. При этом гипоксические процедуры на провоцировали ангиальных приступов у пациентов с ИБС, после перенесенного ИМ, хорошо переносились даже пожилыми пациентами (65-75 лет) [19, 71, 158].

В целом, несмотря на разные протоколы гипоксического прекодиционирования, степень создаваемой гипоксии, возрастно-половые группы пациентов или здоровых участников исследований, нозологические формы заболеваний у пациентов, участвующих в разных исследованиях, можно заключить, что режим интервальных гипоксических тренировок является эффективным для повышения толерантности к физическим нагрузкам, физической работоспособности, коррекции кардиоваскулярных функций, нормализации вегетативного и метаболического состояния у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, пожилых людей. Метод ИГТ, осуществляемый с помощью известных приборов и устройств безопасен, не вызывает осложнений или побочных эффектов, хорошо переносится пациентами.

### **3. Способы регулирования дозы гипоксического воздействия, обеспечения безопасности процедур адаптации к гипоксии.**

При выборе и проведении процедур гипоксических тренировок или гипокситерапии важным является подбор адекватной «дозы» создаваемой гипоксии и гипоксемии в течение одной процедуры, а также «дозы» получаемой пациентом гипоксической стимуляции в течение всего курса процедур. С одной стороны, дозы гипоксии не должны быть слишком малы, т.к. не вызовут адаптивных сдвигов в организме. С другой стороны, гипоксия должна индуцироваться без гиперкапнии [57, 89, 90] (такое сочетание действующих факторов приводит к совершенно иным эффектам), а дозы гипоксии не должны быть чрезмерны, поскольку тяжелые степени даже транзиторной гипоксии и гипоксемии (как в случае синдрома апноэ во сне) сопровождаются чрезмерной активацией сигнальных регуляторных транскрипционных и др. путей, провоспалительными, проапоптотическими сдвигами на уровне клеток, патологическими структурно-функциональными сдвигами на уровне организма [3, 127, 150].

В случае применения барокамер или гипоксических комнат, палаток контролю подлежит, в первую очередь, уровень «подъема» пациентов (спортсменов) – т.е. степень моделируемой гипоксии. Обычно это величина 12-15%O<sub>2</sub>, что соответствует высотам от 3400 до 5000 м над уровнем моря. Учитывая инерцию моделирования «подъемов» и «спусков» в этих устройствах, а также их одновременное использование для 2-

6 человек, точный индивидуальный подбор и коррекция интенсивности гипоксии практически невозможен.

Подобных недостатков лишен способ интервальных гипоксических тренировок, реализуемый с помощью гипоксикаторов индивидуального пользования (примеры фирм-производителей перечислены ранее). Такие приборы генерируют необходимую газовую гипоксическую смесь с задаваемыми характеристиками из атмосферного воздуха для подачи пациенту через рото-носовую маску, портативны, могут перемещаться, не требуют постоянного технического обслуживания, значительно дешевле барокамер и комплексов-гипоксических тентов. Маска фиксируется на лице пациента тонкими резиновыми шнурами или удерживается самим пациентом, так что в любой момент есть возможность освободиться от гипоксической стимуляции.

Известно, что хорошо переносимая эффективная дозированная гипоксия развивается в организме человека при вдыхании газовой гипоксической смеси с 11-12% содержанием кислорода. В этом случае насыщение крови кислородом -  $SaO_2$  снижается ниже 90%, но, как правило, не ниже 77-80%. [26, 79]. Именно этот диапазон гипоксемии и, соответственно, тканевой гипоксии является оптимальным для запуска каскада адаптивных сдвигов, но недостаточен для индукции негативных, повреждающих изменений. В то же время, чувствительность-устойчивость субъекта к гипоксии вариабельна, зависит от многих факторов (гено-фенотипические особенности, степень физической тренированности, возраст, пол, характер, стадия заболевания, состояние функциональных резервов и пр.), что определяет необходимость индивидуального подхода при назначении и проведении процедур ИГТ.

Обобщенный алгоритм проведения ИГТ выглядит следующим образом. Перед назначением гипокситерапии как лечебного метода и выбором его режима проводится осмотр врача и выполняется обычный набор исследований, которые используются для оценки функции при том или ином заболевании (измерение артериального давления, подсчет частоты пульса, ЭКГ, функция внешнего дыхания, анализ крови и пр.). Одним из показателей состояния компенсаторных возможностей организма является проба Штанге – задержка дыхания на вдохе с фиксированием ее продолжительности. Эта простая процедура используется как для установки оптимального начального гипоксического воздействия, так и для дальнейшей коррекции процедур. При величине задержки дыхания до 10 с рационально ограничить время одного гипоксического цикла двумя минутами, от 10 до 20 с – тремя, от 20 до 30 с – четырьмя; при задержке дыхания более 30 с время непрерывного воздействия газовой гипоксической смеси следует установить на 5 минут [165].

Перед началом процедур гипокситерапии пациенту разъясняют ее суть, а также предупреждают о возможности возникновения следующих ощущений: сердцебиения, незначительного затруднения дыхания, повышенного потоотделения, головокружения, ощущения жара, приливов к голове, парестезий конечностей, являющихся физиологической реакцией «нетренированного» организма на гипоксию. Признаками непереносимости гипоксии являются: появление одышки, прирост частоты дыхания более 24, пульса более 120 ударов в минуту, снижение или повышение АД  $\pm$  30 мм рт. ст., появление интенсивного сердцебиения, гипергидроз, головокружение.

Перед процедурами рекомендуется провести гипоксический тест - дыхание пациента через маску гипоксической газовой смесью с 12%  $O_2$  с ежеминутным мониторингом ЧСС и  $SaO_2$ . Фиксируются исходное  $SaO_2$ , минимальное значение  $SaO_2$  и время (минута) его достижения – критерии индивидуальной чувствительности к гипоксии. При назначении процедур ИГТ для конкретного пациента длительность и интенсивность гипоксического периода устанавливаются в соответствии с результатами гипоксического теста. При резком и значительном – ниже 80% снижении  $SaO_2$  в ГТ и (или)

выраженной тахикардии пациентам в последующем проводят «облегченные» гипоксигипоксическую терапию с более «мягкими» параметрами гипоксической смеси и концентрацией кислорода 13-14%.

Лечебную процедуру проводят в циклически-фракционированном режиме – дыхание гипоксической смесью, а затем атмосферным воздухом. В процессе формирования адаптации к гипоксии продолжительность времени дыхания гипоксической смесью постепенно увеличивают. Число таких циклов в течение одной процедуры может варьировать от 5 до 10, а суммарное время дыхания воздухом с пониженным содержанием кислорода составляет от 20 до 45 минут. Стабильный положительный лечебный или оздоровительный эффект появляется через 15-20 сеансов, а продолжается он 3-4 месяца. Обычно используется следующая оптимальная концентрация кислорода в газовой смеси: для мужчин – 11,5%, для детей, женщин и пожилых людей – 12%, для лиц с ИБС – 13-14%.

Продолжительность компонентов гипоксического цикла корректируют исходя из индивидуальной чувствительности и переносимости гипоксии, показателей сатурации кислорода в капиллярной крови (мониторинг при помощи пульсоксиметра), частоты пульса и величины артериального давления. В течение первых сеансов у многих пациентов наблюдается появление транзиторной «адаптационной» тахикардии и плавного снижения давления, но по мере формирования адаптации к гипоксии выраженность этих проявлений постепенно уменьшается. Такой подход особенно важен при лечении больных, страдающих ИБС и артериальной гипертензией, при которых нежелательны значительные колебания АД. У таких пациентов при возникновении тахикардии и/или чрезмерного понижения артериального давления проводят плавное уменьшение продолжительности времени дыхания гипоксической смесью. Допускается некоторое ухудшение самочувствия, возникающее после 4-6 сеансов и проявляющееся обострением заболевания, быстро исчезающим через несколько дней. На период обострения сеансы гипоксигипоксической терапии целесообразно проводить через день до исчезновения нежелательных явлений. После окончания курса проводят повторно ГТ для оценки эффективности адаптации к гипоксии

Как правило, пациенты начинают сеансы гипоксигипоксической терапии на фоне медикаментозного лечения и в зависимости от тяжести и выраженности органического или функционального процесса, многие из них постепенно уменьшают дозы лекарственных средств или переходят на поддерживающий или альтернирующий режимы их приема. Такой феномен часто можно наблюдать при стенокардии напряжения I-II функциональных классов, при вазоспастической и микрососудистой стенокардии, при гипертонической болезни I-II стадии или вегетативной дисфункции, а также при бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, бронхиальной гиперреактивности, бронхиальной астме «физического усиления».

Для более точного индивидуального дозирования длительности и интенсивности гипоксических воздействий предложено использовать несколько способов. Например, описан способ (Патент RU 2197280) прерывистой нормобарической гипоксигипоксической терапии, в котором длительность гипоксического воздействия в каждом цикле определяется значениями периодических, связанных с дыханием колебаний показателя вариабельности сердечного ритма – RMSSD (начало воздействия – при индивидуальном максимальном значении, окончание – минимальное значение RMSSD).

В другом способе (Патент EP 1721 629 A1) аппарат для создания гипоксических газовых смесей снабжен устройством биообратной связи, что позволяет индивидуально дозировать уровень кислорода в подаваемой пользователю газовой смеси: перед процедурой в устройство-компаратор предварительно вводится целевое значение физиологического показателя –  $SaO_2$ , которое должно быть достигнуто пациентом в процедуре, а

в процессе дыхания пользователя гипоксической смесью производится постоянная регистрация этого показателя, текущие значения передаются в компаратор и сравниваются с предустановленным целевым значением. Если текущее значение  $SaO_2$  превышает предустановленное, уровень  $O_2$  в подаваемой газовой смеси снижается, если же значение  $SaO_2$  становится ниже предустановленного, уровень  $O_2$  в подаваемой газовой смеси повышается, таким образом поддерживается индивидуально заданный уровень создаваемой тканевой гипоксии – меньше 90% и не ниже 80-75% варьированием содержанием  $O_2$  во вдыхаемой газовой смеси. Метод по степени гипоксии во вдыхаемом воздухе подбирается индивидуально, однако учитывает только «доза» создаваемой гипоксии в плане интенсивности гипоксического воздействия. Продолжительность же дыхания гипоксической смесью в каждом цикле всей процедуры задается произвольно исходя из опыта врача, состояния пациента.

Таким образом, разработаны, апробированы и успешно используются в клинической практике необходимые критерии и подходы к осуществлению ИГТ с использованием индивидуальных гипоксикаторов, позволяющие обеспечить безопасность процедур и достигать хорошо контролируемых позитивных адаптивных гематологических, нейрогуморальных, кардиореспираторных реакций, улучшающих толерантность к физическим нагрузкам и качество жизни пациентов.

#### **4. Пути повышения эффективности интервальных гипоксических тренировок: новый метод адаптации к гипоксии-гипероксии**

Ранее в обзоре было показано, что одним из ключевых механизмов запуска адаптивных ответов организма на гипоксию является индукция активных форм кислорода – АФК, запускающих транскрипцию многих регуляторных факторов, процессы антиоксидантной защиты, противовоспалительный потенциал, эффективность утилизации кислорода митохондриями и пр. [3, 164, 178]. С другой стороны, индукция АФК зависит от степени создаваемой тканевой гипоксии, однако существуют ограничения в использовании для гипоксического прекондиционирования гипоксических смесей с содержанием кислорода менее 10% (есть лишь единичные исследования применения ГГС с 8-10%  $O_2$  для тренировки элитных спортсменов [179, 182]).

Следовательно, проблема повышения эффективности ИГТ, сокращения времени (кратности) процедур для получения необходимых эффектов является актуальным. Дополнительный интерес вызывают поиск путей ускорения повышения физической толерантности пациентов, работоспособности спортсменов при снижении физиологической «цены» такого повышения, а также - возможно ли сократить длительность курса тренировок и как увеличить положительный эффект адаптации без побочных эффектов?

Ранее было показано, что формирование защитного эффекта за более короткое время требует углубления гипоксии, увеличения АФК-сигнала, что ведет к массивному синтезу защитных белков и, тем не менее, отсутствию ограничения интенсивности АФК - процессов [40]. Для увеличения АФК-сигнала без побочных эффектов, в проведенных экспериментах периоды нормоксии при адаптации к гипоксии были заменены периодами умеренной гипероксии (30%  $O_2$ ), что усилило АФК - сигнал без углубления гипоксической составляющей.

Новый вид адаптации к гипоксии и умеренной гипероксии (Патент RU 2289432) [2], по сравнению с гипоксией-нормоксией, отличается более ранним повышением резистентности мембранных структур [14]. Показана потенциальная способность нового метода адаптации к интервальной гипоксии-гипероксии в защите мембранных структур от АФК-индуцированных повреждений *in vitro* [147], получен положительный эффект нормобарической интервальной гипоксии с дозированной оксигенацией в пульмоноло-

гии [18, 161].

Предварительные экспериментальные исследования показали, что применение для тренировки крыс режима гипоксия – гипероксия (по 5 минут в течение 1 часа) в сравнении с традиционным режимом интервальной гипоксически-нормоксической тренировки оказывает более выраженные мембранстабилизирующие эффекты, более существенно повышает устойчивость клеток печени и мозга к действию активных форм кислорода, повышает гипоксическую устойчивость тканей печени, причем эти эффекты оказываются устойчивыми и развиваются значительно быстрее эффекты оказываются устойчивыми и развиваются значительно быстрее [3, 150].

Нами разработан новый способ гипокситренировок человека, в котором для усиления эффектов постгипоксической реоксигенации используется дыхание гипоксическими газовыми смесями, чередующееся с дыханием гипероксическими (30% O<sub>2</sub>) газовыми смесями – метод интервальной гипоксически-гипероксической тренировки (ИГГТ). Перед началом курса тренировок определяют индивидуальную чувствительность пациента к гипоксии-гипероксии путем проведения 15-минутного гипоксически-гипероксического теста с ежеминутным контролем ЧСС и SaO<sub>2</sub>. Процедуры тренировки начинают с подачи гипоксической смеси с 12%-содержанием кислорода (5 минут), затем следующие 2-3 минуты подают через маску гипероксическую газовую смесь с 30% содержанием кислорода. В течение процедуры проводят 6 таких циклов. После 5 процедур интенсивность гипоксии можно повысить снижением содержания кислорода до 10-11%.

Всего рекомендуется проведение 12-14 процедур через день, тренировку можно продлить до 18 процедур в цикле. Получены Патент РФ на предложенный способ (Патент РФ №2289432, «Способ повышения неспецифических адаптационных возможностей человека на основе гипоксически-гипероксических газовых смесей»), а также Патент РФ на устройство №2414250 «Устройство для создания гипоксических и гипероксических газовых смесей» [80] и Патент на полезную модель Германии № 20 2010 009 330.9 «Einrichtung zur Komplexhypoxietherapie».

Ни одна из известных компаний, производящих гипоксикаторы, не использует для гипоксических тренировок комбинацию «гипоксия – гипероксия» с контролем состояния пациента и сменой экспозиций вдыхаемых газовых смесей на основе обратной связи (по индивидуальным значениям параметров ЧСС и SaO<sub>2</sub>).

В разработанном приборе ГГС создаются известным способом короткоциклового абсорбции, который используется как для создания гипероксических смесей – в кислородных концентраторах (например - <http://www.oxygenplusmedical.com>), так и для генерации гипоксических газовых смесей. Степень моделируемой гипоксии ограничена 10% O<sub>2</sub>, а гипероксии – 35% O<sub>2</sub>, что обеспечивает безопасность пациента и невозможность создания уровня гипоксемии, потенциально опасного или повреждающего физиологические функции или гипероксии, которая могла бы сопровождаться чрезмерной активацией окислительных процессов в организме, депрессией дыхательного центра и пр. осложнениями (что может встречаться при дыхании газовыми смесями с высокими концентрациями кислорода - 70-95% O<sub>2</sub>).

В полученных нами предварительных исследованиях на ограниченной группе пациентов с метаболическим синдромом установлено, что применение 15 процедур ИГГТ в течение 3 недель приводит к значимому снижению массы тела пациентов преимущественно за счет уменьшения жировой массы, что сопровождалось нормализацией липидного «профиля» - достоверным снижением уровня ОХС, ЛПНП, ГПН, оптимизацией исходно повышенных значений артериального давления, повышением гипоксической устойчивости, физической выносливости – значимым приростом пройденной ди-

станции в 6-минутном тесте, снижением ситуативной тревожности, депрессии, повышает психологическую мотивацию пациентов сохранить результаты лечения и их вовлеченность в долгосрочные реабилитационно-профилактические программы []. Ни один из 23 пациентов не отказался от проведения процедур, лишь у двух из них при прохождении первых процедур отмечалась одышка, головокружение, которые прошли при снижении дозы гипоксического стимула [44, 45].

В целом предлагаемый к производству прибор для создания гипоксических и гипероксических газовых смесей, и проведения индивидуально дозированных процедур интервальной гипоксии-гиперокситерапии или интервальных гипоксически-гипероксических тренировок – ИГГТ является безопасным для пациента и медицинского персонала, эффективным в воспроизведении позитивных эффектов гипоксического прекоondicionирования.

## 5. СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Angelini C., Giardini G. Consensus statement of the UIAA medical commission vol. 16: travel to altitude with neurological disorders. Bern, Switzerland. Available at: [www.theuiaa.org/medical\\_advice.html](http://www.theuiaa.org/medical_advice.html).
2. Ara J, Fekete S, Frank M, Golden JA, Pleasure D, Valencia I. Hypoxic-preconditioning induces neuroprotection against hypoxia-ischemia in newborn piglet brain// *Neurobiology of Disease*. 2011
3. Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Tkatchouk E.N., Meerson F.Z. Adaptation to continuous and intermittent hypoxia: role of the active oxygen-dependent system // “Adaptation Biology and Medicine (Vol.1 Subcellular Basis)” (Eds. B.K. Sharma et al.) New Dehli, Narosa Publishing House: 251-259. 1997.
4. Arkhipenko Yu.V., Sazontova T.G., Glazachev O.S., Platonenko V.I. A method for enhancing nonspecific adaptive capacity of human beings based on the use of hypoxic-hyperoxic gas mixtures. RF Patent No. 2289432 dtd 20.12.2006.
5. Bailey D. M., B. Davies. Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factors in men// *Med. Sci. Sports Exerc*. 2000. - Vol. 32, No. 6. - P. 1058-1066.
6. Banfi G. Reticulocytes in sports medicine// *Sports Med*. 2008; 38(3):187-211
7. Basovich S.N. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: A review". *Bioscience Trends*, 2010 Dec.; 4(6):288-296
8. Bassovich O. Method and apparatus for intermittent hypoxic training. – European patent application EP 1721 629 A1
9. Beidleman B.A., Muza S.R., Fulco C.S., Cymerman A., Sawka M.N., Lewis S.F., Skrinar G.S. Seven intermittent exposures to altitude improves exercise performance at 4300 m. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jan;40(1):141-8. PubMed PMID: 18091011.
10. Bender P.R., Groves B.M., McCullough R.E., McCullough R.G., Huang S.Y., Hamilton A.J., Wagner P.D., Cymerman A., Reeves J.T. Oxygen transport to exercising leg in chronic hypoxia.// *J Appl Physiol*. 1988. – P. 2592–2597.
11. Berglund B. High-Altitude Training: Aspects of Haematological Adaptation// *Sports Medicine*. 1992. 14(5) - P. 289-303.
12. Bernardi L, Passino C, Serebrovskaya Z, Serebrovskayab T, Appenzeller O (2001) Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. *Eur Heart J* 22:879–887
13. Bin-Jaliah I., Ammar H.I., Mikhailidis D.P., Dallak M.A., Al-Hashem F.H., Haidara M.A., Yassin H.Z., Bahnasi A.A., Rashed L.A., Isenovic E.R. Cardiac adaptive responses after hypoxia in an experimental model.// *Angiology*. 2010; Feb;61(2):145-56. Epub 2009 Nov 24.
14. Blegen M., Cheatham C., Caine-Bish N., Woolverton C., Marcinkiewicz J., Glickman E. The immunological and metabolic responses to exercise of varying intensities in normoxic and hypoxic environments. *J Strength Cond Res*. 2008 Sep;22(5):1638-44. PubMed PMID: 18714220.
15. Bobyleva O.V., Glazachev O.S. Some peculiarities of microcirculation in healthy individuals under acute hypoxia and after interval hypoxic training. *Human Physiology*. 34(6): 92–99. 2008.
16. Bonetti D.L., Hopkins W.G. Sea-Level Exercise Performance Following Adaptation to Hypoxia: A Meta-Analysis// *Sports Medicine*. 2009. Volume 39. - P. 107-127.

17. Bonetti D.L., Hopkins W.G., Kilding A.E. High-intensity kayak performance after adaptation to intermittent hypoxia. *Int J Sports Physiol Perform.* 2006 Sep;1(3):246-60. PubMed PMID: 19116438.
18. Borukaeva I.Kh. Effectiveness of hypoxic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary Disease.// *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2009; Mar-Apr;(2):16-8.
19. Burtscher M, Pachinger O, Ehrenbourg I et al (2004) Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 96:247–254
20. Burtscher M, Haider T, Domej Wet al (2009) Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 165:97–103
21. Burtscher M., Gatterer H., Szubski C., Pierantozzi E., Faulhaber M. Effects of interval hypoxia on exercise tolerance: special focus on patients with CAD or COPD. *Sleep Breath.* 2009 Aug 18 PubMed PMID: 19688232.
22. Burtscher M., Gatterer H., Faulhaber M., Gerstgrasser W., Schenk K. Effects of intermittent hypoxia on running economy. *International J. Sports Medicine.* 31 (9): 644-650. 2010.
23. Calbet J.A., Robach P., Lundby C. The exercising heart at altitude.// *Cell Mol Life Sci.* 2009 Nov;66(22):3601-13. Epub 2009 Oct 7.
24. Calbet J.A.L., Boushel R., Rådegran G., Søndergaard H., Wagner P.D., Saltin B. Why is  $VO_2$ max after altitude acclimatization still reduced despite normalization of arterial  $O_2$  content?// *Am J Physiol Regul Integr Physiol.* 2003. – P. 304–316.
25. Clark S.A., Aughey R.J., Gore C.J., Hahn A.G., Townsend N.E., Kinsman T.A., Chow C.M., McKenna M.J., Hawley J.A. Effects of live high, train low hypoxic exposure on lactate metabolism in trained humans.// *J Appl Physiol.* 2004: 96: 517–525.
26. Chizhov A.Ya., Potievskaya V.I. Intermittent normobaric hypoxia in prevention and treatment of the hypertensive disease. Moscow: Russian Peoples' University Press, 2002.
27. Consolazio C.F., Nelson R.A., Matoush L.O., Hansen J.E. Energy metabolism at high altitude (3,475 m).// *J Appl Physiol.* 1966: 21: 1732–1740.
28. Cornolo J., Brugiaux J. V., Macarlapu J.-L., Privat C., Leon-Veladre F., Richalet J.-P. Autonomic Adaptations in Andean Trained Participants to a 4220-m Altitude Marathon.// *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2005; 37(12):2148-2153.
29. Das D.K. Redox regulation of cardiomyocyte survival and death. *Antiox. Redox Signal.* 13 (1): 23-37. 2001.
30. Dematteis M., Godin-Ribuot D., Arnaud C. et al. Cardiovascular consequences of Sleep-Disordered Breathing: Contribution of animal models to Understanding of Human Disease// *ILAR Journal*, 2009. V.50; 3: 262-281
31. Dill D.B., Myhre L.G., Phillips E.E., Brown D.K. Work capacity in acute exposures to altitude// *J Appl Physiol* . 1966: 21: 1168–1176.
32. Dirnagl U., Becker K., Meisel A. Preconditioning and tolerance against cerebral ischaemia: from experimental strategies to clinical use // *The Lancet Neurology*, 2009. Vol. 8, Issue 4, P.398 – 412.
33. Donina Zh.A., Lavrova I.N., Tikhonov M.A. Effects of intermittent hypoxic training on orthostatic reactions of the cardiorespiratory system.// *Bull Exp Biol Med.* 2008; Jun;145(6):661-4.



34. Douglas R.M., Haddad G.G. Can O<sub>2</sub> Dysregulation Induce Premature Aging? // *Physiology*, 2008. Vol. 23, No. 6, 333-349
35. El'chaninova S. A., Smagina I.V., Korenyak N. A., Varshavsky B. Ya. Effect of interval hypoxic training on lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes. *Human Physiology (Rus.)*. 29(3): 72–75. 2003.
36. Favier R., Spielvogel H., Desplanches D., Ferretti G., Kayser B., Hoppeler H. Maximal exercise performance in chronic hypoxia and acute normoxia in high altitude natives.// *J Appl Physiol*. 1995; 78: 1868–1874.
37. Franch J., Madsen K., Djurhuus M.S., Pedersen P.K. Improved running economy following intensified training correlates with reduced ventilatory demands.// *Med Sci Sport Exerc*. 1998; 30: 1250–1256.
38. Frese F., Friedmann-Bette B. Effects of Repetitive Training at Low Altitude on Erythropoiesis in 400 and 800 m Runners.// *Int J Sports Med*. 2010; Mar 18.
39. Fricker P. Hypoxic air machines. Commentary. *J Med Ethics*. 2005 Feb;31(2):115. PubMed PMID: 15681682; PubMed Central PMCID: PMC1734099.
40. Friedmann B., Frese F., Menold E., Bärtsch P. Effects of acute moderate hypoxia on anaerobic capacity in endurance-trained runners.// *Eur J Appl Physiol*. 2007; Sep;101(1):67-73.
41. Friedmann B., Frese F., Menold E., Kauper F., Jost J., Bärtsch P. Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite junior swimmers.// *Br J Sports Med*. 2005; Mar;39(3):148-53.
42. Friedmann-Bette B. Classical altitude training. *Scand J Med Sci Sports*. 2008 Aug;18 Suppl 1:11-20. Review. PubMed PMID: 18665948.
43. Gavenauskas B. L., Mankovska I. N., Nosar V. I. Influence Of Endurance Training Connected With Intermittent Hypoxia On Muscle Tissue.// *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009 - Volume 41. – P.142.
44. Glazachev O.S., Zvenigorodskaya L.A. Mischenkova T.V. et al. Platonenko A.V., Combination hypo- and hyperoxic training in obesity associated psychosomatic disorders treatment and prevention// 17th European Congress on Obesity: Proceedings. - Amsterdam, 2009. – pp. 92-93.
45. Glazachev O.S., Zvenigorodskaya L.A., Mischenkova T.V., Metabolic risk-markers and gut hormones in subjects with Metabolic Syndrome: modulation by passive hypoxic preconditioning// Second EASO Björntorp Symposium “Neuroendocrine influencia on the metabolic syndrome”: Abstract Book. - Gutenberg, Sweden, 2011. – P.24.
46. Gonchar O.A., Rozova E.V. Effects of different modes of interval hypoxic training on morphological characteristics and antioxidant status of heart and lung tissues// *Bull Exp Biol Med*. 2007; Aug;144(2):249-52.
47. Gore C.J., Hahn A.G., Aughey R.J., Martin D.T., Ashenden M.J., Clark S.A., Garnham A.P., Roberts A.D., Slater G.J., McKenna M.J. Live high: train low increases muscle buffer capacity and submaximal cycling efficiency.// *Acta Physiol Scand*. 2001; 173: 275–286.
48. Gore C.J., McSharry P.E., Hewitt A.J., Saunders P.U. Preparation for football competition at moderate to high altitude. *Scand J Med Sci Sports*. 2008 Aug;18 Suppl 1:85-95. Review. PubMed PMID: 18665956.

49. Gore C.J., Clark S.A., Saunders P.U. Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure// *Med Sci Sports Exerc.* 2007; 39(9):1600-9.
50. Grassi B., Marzorati M., Kayser B., Bordini M., Colombini A., Conti M., Marconi C., Cerretelli P. Peak blood lactate and blood lactate vs. workload during acclimatization to 5050 m and in deacclimatization.// *J Appl Physiol.* 1996; 80: 685–692.
51. Graven K.K., Zimmerman L.H., Dickson E.W., Weinhouse G.L., Farber H.W. Endothelial cell hypoxia associated proteins are cell and stress specific. *J. Cell. Physiol.* 157 (3): 544-554. 1993.
52. Green H., Roy B., Grant S., Burnett M., Tupling R., Otto C., Pipe A., McKenzie D. Downregulation in muscle Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase following a 21-day expedition to 6194 m.// *J Appl Physiol.* 2000; 88: 634–640.
53. Green H., Roy B., Grant S., Hughson R., Burnett M., Otto C., Pipe A., McKenzie D., Johnson M. Increases in submaximal cycling efficiency mediated by altitude acclimatization.// *J Appl Physiol.* 2000; 89: 1189–1197.
54. Grobbee D.E. The era of preventive cardiology // *Eur. Journal of Preventive Cardiology*, 2012. 19 (1): 3-4.
55. Haider T., Casucci G., Linser T., Faulhaber M., Gatterer H., Ott G., Linser A., Ehrenbourg I., Tkatchouk E., Bartscher M., Bernardi L. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens.* 2009 Aug;27(8):1648-54. PubMed PMID: 19387363.
56. Hamlin, M.J., Hellemans, J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes. *J. Sports Sciences.* 25 (4): 431-441. 2007.
57. Hansel J., Solleder I., Gfroerer W., Muth C.M., Paulat K., Simon P., Heitkamp H.C., Niess A., Tetzlaff K. Hypoxia and cardiac arrhythmias in breath-hold divers during voluntary immersed breath-holds.// *Eur J Appl Physiol.* 2009 Mar;105(5):673-8.
58. Hansen J.E., Vogel J.A., Stelter G.P., Consolazio C.F. Oxygen uptake in man during exhaustive work at sea level and high altitude.// *J Appl Physiol.* 1967; 23: 511–522.
59. Haufe S., Wiesner S., Engeli S., Luft F. C., Jordan J. Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human.// *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 2008 - Volume 40. – P. 1939-1944.
60. Hellemans J. Intermittent hypoxic training: a pilot study. *Proceedings of the Second Annual International Altitude Training Symposium*; 1999 Feb 18-20; Flagstaff (AZ); 145-54
61. Hinckson E. A., Hopkins W. G. Changes in running endurance performance following intermittent altitude exposure simulated with tents// *European Journal of Sport Science.* 2005. Volume 5. P. 15 – 24.
62. Hinckson E.A., Hamlin M.J., Wood M.R., Hopkins W.G. Game performance and intermittent hypoxic training. *Br J Sports Med.* 2007 Aug;41(8):537-9. Epub 2007Feb 20. PubMed PMID: 17311807.
63. Hinckson E.A., Hopkins W.G., Edwards J.S., Pfitzinger P., Hellemans J. Sea-level performance in runners using altitude tents: a field study. *J Sci Med Sport.* 2005 Dec;8(4):451-7. PubMed PMID: 16602174.
64. Hochachka P.W., Stanley C., Mathewson G.O., McKenzie D.C., Allen P.S., Parkhouse W.S. Metabolic and work efficiencies during exercise in Andean natives.// *J Appl Physiol.* 1991; 70: 1720–1730.

65. Hogan M.C., Cox R.H., Welch H.G. Lactate accumulation during incremental exercise with varied inspired oxygen fractions.// *J Appl Physiol*. 1983; 55: 1134–1140.
66. Hopkins W.G. Measures of reliability in sports medicine and science.// *Sport Med*. 2000; 30: 1–15.
67. Hoppeler H., Klossner S., Vogt M. Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports*. 2008 Aug;18 Suppl 1:38-49. Review. PubMed PMID: 18665951.
68. Hughes R.L., Clode M., Edwards R.H.T., Goodwin T.J., Jones N.L. Effect of inspired O<sub>2</sub> on cardiopulmonary and metabolic responses to exercise in man.// *J Appl Physiol*. 1968; 24: 336–347.
69. Ignatenko G.A. Modern-day potentials of adaptive medicine. *Clinical Medicine (Rus.)*. 11(1): 56–57. 2008.
70. Ielisieieva O.P., Semen Kh.O., Cherkas A.P., Kamins'kyi D.V., Kurkevych A.K. Specific mechanisms of individually adjusted interval hypoxic hypercapnic effects on heart rate variability in athletes.// *Fiziol Zh*. 2007;53(4):78-86.
71. Ishchuk V.I. (2007). Safety and efficacy of intermittent normobaric hypoxia training in elderly patients with ischemic heart disease. *J. Ukrainian Acad. Med. Sci*.13:374–384.
72. Juel C., Lundby C., Sander M., Calbet J.A.L, van Hall G. Human skeletal muscle and erythrocyte proteins involved in acid-base homeostasis. Adaptations to chronic hypoxia.// *J Physiol*. 2003; 548: 639–648.
73. Jusman S.W., Halim A., Wanandi S.I., Sadikin M. Expression of Hypoxia-inducible Factor-1alpha (HIF-1alpha) Related to Oxidative Stress in Liver of Rat-induced by Systemic Chronic Normobaric Hypoxia.// *Acta Med Indones*. 2010 Jan;42(1):17-23.
74. Katayama K., Ishida K., Iwasaki K., Miyamura M. Effect of two durations of short-term intermittent hypoxia on ventilatory chemosensitivity in humans. *Eur J Appl Physiol*. 2009 Mar;105(5):815-21. PubMed PMID: 19125287.
75. Katayama K., Matsuo H., Ishida K., Mori S., Miyamura M. Intermittent Hypoxia Improves Endurance Performance and Submaximal Exercise Efficiency.// *High Altitude Medicine & Biology*. 2003, 4(3): 291-304.
76. Katayama K., Sato K., Matsuo H., Ishida K., Iwasaki K., Miyamura M. Effect of intermittent hypoxia on oxygen uptake during submaximal exercise in endurance athletes.// *Eur J Appl Physiol*. 2004; 92: 75–83.
77. Klausen K., Dill B.D., Horvath S.M. Exercise at ambient and high oxygen pressure at high altitude and at sea level.// *J Appl Physiol*. 1970; 29: 456–463.
78. Koistinen P. O., H. Rusko K. I., A. Rajamaki K. P., Sarparanta J. K. Epo, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia.// *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2000 - Volume 32, No. 4, 32(4):800-804.
79. Kolesnikova EE, Safronova OS, Serebrovskaya TV. Age-related peculiarities of breathing regulation and antioxidant enzymes under intermittent hypoxic training.// *J Physiol Pharmacol*. 2003 Sep;54 Suppl 1:20-4.
80. Kostin A.I., Glazachev O.S., Platonenko A.V., Spirina G.K. A system for conducting complex interval normobaric hypoxic-hyperoxic training of human beings. RF Patent No. 2365384 dtd 27.08.2009.

81. Kour K., Sharma N., Chandan B.K., Koul S., Sangwan P.L., Bani S. Protective Effect of *Labisia pumila* on Stress-Induced Behavioral, Biochemical, and Immunological Alterations.// *Planta Med.* 2010 Mar 9.
82. Kupper T, Gieseler U, Milledge J. (2008b) Consensus statement of the UIAA medical commission Vol. 3: portable hyperbaric chambers. Bern, Switzerland Available at [www.theuiaa.org/medical\\_advice.html](http://www.theuiaa.org/medical_advice.html). Accessed 25 November 2010.
83. Kupper T, Milledge JS, Hillebrandt D et al. (2009) Consensus statement of the UIAA medical commission Vol. 15: work in hypoxic conditions. Bern, Switzerland (update 2010). Available at [www.theuiaa.org/medical\\_advice.html](http://www.theuiaa.org/medical_advice.html). Accessed 25 November 2010.
84. Kupper TE, Schoffl V. (2009) Preacclimatization in hypoxic chambers for high altitude sojourns. *Sleep Breath*; 14: 187–191.
85. Kupper T.E., Milledge J.S., Hillebrandt D. Work in Hypoxic Conditions-Consensus Statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom) *Ann. Occup. Hyg.*, Vol. 55, No. 4, pp. 369–386, 2011
86. Kupper Th. Minimal Standards for Hypoxia Rooms for Training, Research and Fire Protection//
87. Lavie L., Lavie P. Oxidative Stress and Sleep Apnoea - A New Research Front // *European Respiratory Disease* 2006, 74-76
88. Lecoultre V., Boss A., Tappy L., Borrani F., Tran C., Schneiter P., Schutz Y. Training in hypoxia fails to further enhance endurance performance and lactate clearance in well-trained men and impairs glucose metabolism during prolonged exercise.// *Exp Physiol.* 2010; Feb;95(2):315-30. Epub 2009 Nov 6.
89. Lemaître F., Bernier F., Petit I., Renard N., Gardette B., Joulia F. Heart rate responses during a breath-holding competition in well-trained divers// *Int J Sports Med.* 2005; Jul-Aug;26(6):409-13.
90. Lemaître F., Joulia F., Chollet D. Apnea: a new training method in sport? *Med Hypotheses.* 2010 Mar;74(3):413-5. Epub 2009 Oct 21. PubMed PMID: 19850416.
91. Levine B.D. Intermittent hypoxic training: fact or fancy.// *High Alt Med Biol.* 2002; 3: 177–193.
92. Levine B.D., Stray-Gundersen J. Dose-response of altitude training: how much altitude is enough? *Adv Exp Med Biol.* 2006;588:233-47. Review. PubMed PMID: 17089893.
93. Levine B.D., Stray-Gundersen J. Living high-training low: effect of moderate-altitude acclimatization with low-altitude training on performance.// *J Appl Physiol.* 1997; 83: 102–112.
94. Loffredo B.M., Glazer J.L. The ergogenics of hypoxia training in athletes. *Curr Sports Med Rep.* 2006 Jun;5(4):203-9. Review. PubMed PMID: 16822343.
95. Lundby C., Calbet J. A. L., Sander M., Hall van G., Mazzeo R. S., Stray-Gundersen J., Stager J. M., Chapman R. F., Saltin B., Levine B. D. Exercise economy does not change after acclimatization to moderate to very high altitude//*Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports.* 2006. Volume 17. – P. 281-291.
96. Lundby C., Nielsen T.K., Dela F., Damsgaard R. The influence of intermittent altitude exposure to 4.100 m on exercise capacity and blood variables.// *Scand J Med Sci Sports.* 2005; 15: 182–187.
97. Lundby C., van Hall G. Substrate utilization in sea level residents during exercise in acute and after 4 weeks acclimatization to 4100 m.// *Acta Physiol Scand.* 2002; 176: 195–201.

98. Mackenzie RW, Watt PW, Maxwell NS. Acute normobaric hypoxia stimulates erythropoietin release.// *High Alt Med Biol.* 2008; Spring;9(1):28-37.
99. Maher J.T., Jones L.G., Hartley L.H. Effects of high-altitude exposure on submaximal endurance capacity of men.// *J Appl Physiol.* 1974; 37: 895–898.
100. Malloy D.C., Kell R., Kelln R. The spirit of sport, morality, and hypoxic tents: logic and authenticity. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Apr;32(2):289-96. Review. PubMed PMID: 17486171.
101. Manzhugetova M.R., Syzdykov M.S., Pak G.D., Dauletova S.A. Adaptive effects of hypoxic training on physical tolerance and central hemodynamics in flight personnel// «Physiology of Adaptation»: Proceedings of the First Russian Scientific and Practical Conference. – Volgograd: 292–296. 2008.
102. Mason S., Johnson R.S. The role of HIF-1 in hypoxic response in the skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2007;618:229-44. Review. PubMed PMID: 18269201.
103. Mason S.D., Rundqvist H., Papandreou I., Duh R., McNulty W.J., Howlett R.A., Olfert I.M., Sundberg C.J., Denko N.C., Poellinger L., Johnson R.S. HIF-1 $\alpha$  in endurance training: suppression of oxidative metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Nov;293(5):R2059-69. PubMed PMID: 17855495.
104. Maulik N., Yoshida T., Das D. K. Regulation of cardiomyocyte apoptosis in ischemic reperfused mouse heart by glutathione peroxidase. *Mol. Cell Biochem.* 196: 13–21. 1999.
105. Mazzeo R.S. Physiological responses to exercise at altitude: an update// *Sports Med.* 2008;38(1):1-8.
106. Melissa L., MacDougall J. D., Tarnopolsky M. A., Cipriano N., Grinn H. J. Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions.// *Medicine & Science in Sports & Exercise.* 1997; 29(2):238-243.
107. Meerson F, Pozharov V, Minyailenko T. Superresistance against hypoxia after preliminary adaptation to repeated stress. *J Appl Physiol* 1994;76:1856– 61.
108. Meerson FZ, Malyshev YI, Zamotrinsky AV. Differences in adaptive stabilisation of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp70 isoforms. *Mol Cell Biochem* 1992;111: 87–95.
109. Millet G. P., Roels B., Schmitt L., Woorons X., Richalet J. P. Combining Hypoxic Methods for Peak Performance Sports Medicine. 2010 - Volume 40. - P. 1-25.
110. *Modern Technologies in Rehabilitation Medicine.* A.I. Trukhanov, Ed. – Moscow: Medica, 2004.
111. Mortimer J. et al. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at altitude. *New England Journal of Medicine*, 1977. 296 (11): 581-585 .
112. Morton J.P., Cable N.T. Effects of intermittent hypoxic training on aerobic and anaerobic performance. *Ergonomics.* 2005 Sep 15-Nov 15;48(11-14):1535-46. PubMed PMID: 16338719.
113. Mounier R., Pialoux V., Roels B., Thomas C., Millet G., Mercier J., Coudert J., Fellmann N., Clottes E. Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Mar;105(4):515-24. Epub 2008 Nov 19. PubMed PMID: 19018560.
114. Mounier R., Pialoux V., Schmitt L., Richalet J.P., Robach P., Coudert J., Clottes E., Fellmann N. Effects of acute hypoxia tests on blood markers in high-level endurance athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Jul;106(5):713-20. PubMed PMID: 19430946.

115. Mukharliamov F.Iu., Smirnova M.I., Bedritskiĭ S.A., Liadov K.V. Interval hypoxic training in arterial hypertension.// *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult.* 2006; Mar-Apr;(2):5-6.
116. Muza S.R. Military applications of hypoxic training for high-altitude operations.// *Med Sci Sports Exerc.* 2007; Sep;39(9):1625-31.
117. Neyra M., Enoki T., Kumai Y., Sugoh T., Kawahara T. The effects of nightly normobaric hypoxia and high intensity training under intermittent normobaric hypoxia on running economy and hemoglobin mass. *J Appl Physiol.* 2007 Sep;103(3):828-34. Epub 2007 Jun 7. PubMed PMID: 17556496.
118. Niess A. M., Fehrenbach H G., Strobel K., Roecker E. M., Schneider J., Buergler S., Fuss R., Northoff L. H.Evaluation of Stress Responses to Interval Training at Low and Moderate Altitudes.// *Med. Sci. Sports Exerc.* 2003 - Vol. 35, No. 2., P. 263-269.
119. Nishiwaki M, Kawakami R, Saito K, Tamaki H, Takekura H, Ogita F. Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. *J Physiol Sci.* 2011 Mar; vol. 61(2) 83-91.
120. Padilla J., Hamilton S.A., Lundgren E.A., McKenzie J.M., Mickleborough T.D. Exercise training in normobaric hypoxia: is carbonic anhydrase III the best marker of hypoxia? *J Appl Physiol.* 2007 Aug;103(2):730; author reply 731-2. PubMed PMID: 17666736.
121. Pedlar C. R., Whyte G.P., Godfrey R. J. Pre-acclimation to exercise in normobaric hypoxia// *European Journal of Sport Science.* 2008. Volume 8. P. 15 – 21.
122. Peng J., Jones G.L., Watson K. Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. *Free Rad. Biol. Med.* 28 (11): 1598 - 1606. 2000.
123. Pescador N., Villar D., Cifuentes D., Garcia-Rocha M., Ortiz-Barahona A., Vazquez S., Ordoñez A., Cuevas Y., Saez-Morales D., Garcia-Bermejo M.L., Landazuri M.O., Guinovart J., del Peso L. Hypoxia promotes glycogen accumulation through hypoxia inducible factor (HIF)-mediated induction of glycogen synthase.// *PLoS One.* 2010; Mar 12;5(3):e9644.
124. Pialoux V., Brugniaux J.V., Rock E., Mazur A., Schmitt L., Richalet J.P., Robach P., Clottes E., Coudert J., Fellmann N., Mounier R. Antioxidant status of elite athletes remains impaired 2 weeks after a simulated altitude training camp. *Eur J Nutr.* 2009 Nov 27. PubMed PMID: 19943078.
125. Pialoux V., Mounier R., Brugniaux J.V., Rock E., Mazur A., Richalet J.P., Robach P., Coudert J., Fellmann N. Thirteen days of "live high-train low" does not affect prooxidant/antioxidant balance in elite swimmers. *Eur J Appl Physiol.* 2009 Jul;106(4):517-24. Epub 2009 Apr 2. PubMed PMID: 19340451.
126. Pialoux V., Mounier R., Rock E., Mazur A., Schmitt L., Richalet J.P., Robach P., Brugniaux J., Coudert J., Fellmann N. Effects of the 'live high-train low' method on rooxidant/antioxidant balance on elite athletes// *Eur. J. Clin. Nutr.* 2008 Apr 9.
127. Pialoux V., Mounier R., Rock E., Mazur A., Schmitt L., Richalet J.P., Robach P., Brugniaux J., Coudert J., Fellmann N. Effects of the 'live high-train low' method on prooxidant/antioxidant balance on elite athletes.// *Eur J Clin Nutr.* 2009; Jun;63(6):756-62.
128. Plant T., Aref-Adib G. Travelling to new heights: practical high altitude medicine.// *Br J Hosp Med (Lond).* 2008 Jun;69(6):348-52. PMID: 16752815
129. Poole D.C., Schaffartzik W., Knight D.R., Derion T., Kennedy B., Guy H.J., Prediletto R., Wagner P.D. Contribution of exercising legs to the slow component of oxygen uptake

- kinetics in humans.// *J Appl Physiol*. 1991; 71: 1245–1260.
130. Povea C., Schmitt L., Brugniaux J., Nicolet G., Richalet J.P., Fouillot J.P. Effects of intermittent hypoxia on heart rate variability during rest and exercise. *High Alt Med Biol*. 2005 Fall;6(3):215-25. PubMed PMID: 16185139.
  131. Powers S.K., Criswell D., Lawler J., Ji L.L., Martin D., Herb R.A., Dudley G. Influence of exercise and fiber type on antioxidant enzyme activity in rat skeletal muscle. *Am. J. Physiol*. 266 (2): 375-380. 1994.
  132. Prysiazhna O.D., Kotsiuruba A.V., Talanov S.O., Sahach V.F. Normalizing effect of intermittent hypoxic training on the function of endothelium in experimental diabetes mellitus.// *Fiziol Zh*. 2007;53(2):3-7.
  133. Pugh L.G.C.E., Gill M.B., Lahiri S., Milledge J.S., Ward M.P., West J.B. Muscular exercise at great altitudes.// *J Appl Physiol*. 1964; 19: 431–440.
  134. Radziievs'kiĭ P.O., Radziievs'ka M.P. Hypoxic training of high qualification sportsmen. // *Fiziol Zh*. 2003; 49(3):126-33.
  135. Ranković G., Radovanović D. [Physiological aspects of altitude training and the use of altitude simulators]. *Srp Arh Celok Lek*. 2005 May-Jun;133(5-6):307-11. Serbian. PubMed PMID: 16392293.
  136. Robach P., Schmitt L., Brugniaux J.V., Roels B., Millet G., Hellard P., Nicolet G., Duvallat A., Fouillot J.P., Moutereau S., Lasne F., Pialoux V., Olsen N.V., Richalet J.P. Living high-training low: effect on erythropoiesis and aerobic performance in highly-trained swimmers. *Eur J Appl Physiol*. 2006 Mar;96(4):423-33. Epub 2005 Dec 3. PubMed PMID: 16328191.
  137. Roberts A.C., Butterfield G.E., Cymerman A., Reeves J.T., Wolfel E.E., Brooks G.A. Acclimatization to 4,300 m altitude decreases reliance of fat as a substrate.// *J Appl Physiol*. 1996; 81: 1762–1771.
  138. Rodríguez F. A., Murio J., Ventura, J L. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia and Altitude Training on Physiological and performance Parameters in Swimmers.// *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2003 - Volume 35. – P. 115.
  139. Rodriguez F.A., Ventura J.L., Casas M., Casas H., Pages T., Rames R., Ricart A., Palacios L., Viscor G. Erythropoietin acute reaction and haematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia.// *Eur J Appl Physiol*. 2002; 82: 170–177.
  140. Roels B., Bentley D.J., Coste O., Mercier J., Millet G.P. Effects of intermittent hypoxic training on cycling performance in well-trained athletes.// *Eur J Appl Physiol*. 2007; Oct;101(3):359-68.
  141. Roels B., Thomas C., Bentley D.J., Mercier J., Hayot M., Millet G. Effects of intermittent hypoxic training on amino and fatty acid oxidative combustion in human permeabilized muscle fibers.// *J Appl Physiol*. 2007; Jan;102(1):79-86.
  142. Ryter S.W., Tyrrell R.M. The heme synthesis and degradation pathway: role in oxidant sensitivity. *Free Radic. Biol. Med*. 8: 289-309. 2000.
  143. Rusko H.K., Tikkanen H.O., Peltonen J.E. Altitude and endurance training. *J Sports Sci*. 2004 Oct;22(10):928-44; discussion 945. Review. PubMed PMID: 15768726.
  144. Saunders P.U., Pyne D.B., Gore C.J. Endurance training at altitude. *High Alt Med Biol*. 2009 Summer;10(2):135-48. Review. PubMed PMID: 19519223.
  145. Saunders P.U., Telford R.D., Pyne D.D., Gore C.J., Hahn A.G. Improved race performance in elite middle-distance runners after cumulative altitude exposure. *Int J Sports*

- Physiol Perform. 2009 Mar;4(1):134-8. PubMed PMID: 19417235.
146. Sazontova T.G. Stress-induced changes in the function of the sarcoplasmic reticulum calcium transport system of the heart and its resistance to endogenous damaging factors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 108: 271–274. 2008.
  147. Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V. The role of free radical proteins in adaptation to changing oxygen levels. *Problems of Hypoxia: Molecular, Physiological and Clinical Aspects.* Lukyanova L.D. and Ushakov I.B., eds. – Moscow: Istoki Press. 2004: 112–137.
  148. Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V., Meerson F.Z. Adaptation to intermittent hypoxia and PUFA n-3-enriched diet as cardioprotective tools increasing the resistance of the myocardial sarcoplasmic reticulum Ca-transport system to free radical oxidation. *Bull. Exp. Biol. Med.* 120 (7): 42–45. 1995.
  149. Sazontova T.G., Zhukova A.G., Anchishkina N.A., Arkhipenko Yu.V. Transcription factor HIF-1 $\alpha$ , urgent response proteins, resistance of membrane structures and their dynamics after acute hypoxia. *Vestnik RAMN (Rus.)*. 2: 17–25. 2007.
  150. Sazontova T. and Arkhipenko Yu. Intermittent Hypoxia in Resistance of Cardiac Membrane Structures: Role of Reactive Oxygen Species and Redox Signaling// *Intermittent Hypoxia: from Molecular Mechanisms to Clinical Applications/* Eds. Ley Xi and T.Serebrovskaya. – 2011. Ch. 15. - P.113-150.
  151. Schmitt L., Hellard P., Millet G.P., Roels B., Richalet J.P., Fouillot J.P. Heart rate variability and performance at two different altitudes in well-trained swimmers. *Int J Sports Med.* 2006 Mar;27(3):226-31. PubMed PMID: 16541379.
  152. Schmutz S., Däpp C., Wittwer M., Durieux A.C., Mueller M., Weinstein F., Vogt M., Hoppeler H., Flueck M. A Hypoxia Complement Differentiates The Muscle Response To Endurance Exercise.// *Exp Physiol.* 2010; Feb 22.
  153. Semenza G.L. Perspectives on oxygen sensing. *Cell.* 98: 281-284. 1999.
  154. Serebrovskaya TV. Intermittent hypoxia research in the former soviet union and the commonwealth of independent States: history and review of the concept and selected applications. *High Alt Med Biol.* 2002 Summer;3(2):205-21.
  155. Serebrovskaya TV, Swanson RJ, Kolesnikova EE. Intermittent hypoxia: mechanisms of action and some applications to bronchial asthma treatment// *J Physiol Pharmacol.* 2003 Sep;54 Suppl 1:35-41. Review.
  156. Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension?// *Exp Biol Med (Maywood).* 2008 Jun;233(6):627-50.
  157. Singh B., Sharma S.P., Goyal R. Evaluation of Geriforte, an herbal geriatric tonic, on antioxidant defense system in Wistar rat. *Ann. NY Acad. Sci.* 717: 170-173. 1994.
  158. Shatilo V.B., Korkushko O.V., Ischuk V.A., Downey H.F., Serebrovskaya T.V. Effects of intermittent hypoxia training on exercise performance, hemodynamics, and ventilation in healthy senior men. *High Alt Med Biol.* 2008 Spring;9(1):43-52. PubMed PMID: 18331220.
  159. Sheel A.W., MacNutt M.J., Querido J.S. The pulmonary system during exercise in hypoxia and the cold.// *Exp Physiol.* 2010; Mar;95(3):422-30. Epub 2009 Oct 23.
  160. Spriggs M. Hypoxic air machines: performance enhancement through effective training-or cheating? *J Med Ethics.* 2005 Feb;31(2):112-3. Review. PubMed PMID: 15681679; PubMed Central PMCID: PMC1734086.



161. Stepanov V.K., Dvornikov M.V., Mayev E.Z., Emelyanov B.N., Kozyrev P.V., Vinogradov N.V., Kozyreva E.P. Normobaric interval hypoxic therapy and dosed oxygenation in pulmonology. Intermittent Normobaric Hypoxic Therapy: Proceedings Internat. Acad. Probl. Hypoxia. - Moscow: «Bumazhnaya Galereya». IV: 154–163. 2005.
162. Stowe AM, Altay T, Freie AB, Gidday JM. Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Annals of neurology*. 2011.
163. Stray-Gundersen J., Chapman R.F., Levine B.D. Living high-training low, altitude training improves sea level performance in male and female elite runners.// *J Appl Physiol*. 2001; 9: 1113–1120.
164. Suhr F., Brixius K., de Marées M., Bölck B., Kleinöder H., Achtzehn S., Bloch W., Mester J. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *J Appl Physiol*. 2007 Aug;103(2):474-83. Epub 2007 Apr 19. PubMed PMID: 17446405.
165. Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. Intermittent normobaric hypoxia in prophylactic, treatment and rehabilitation. – Ekaterinburg, 2001.
166. Svedenhag J., Saltin B., Johansson C., Kaijser L. Aerobic and anaerobic exercise capacities of elite middle-distance runners after two weeks of training at moderate altitude.// *Scand J Med Sci Sports*. 1991; 1: 205–214.
167. Tadibi V., Dehnert C., Menold E., Bartsch P. Unchanged Anaerobic and Aerobic Performance after Short-Term Intermittent Hypoxia.// *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2007; 39(5):858-864.
168. Tamburrini C. Hypoxic air machines. Commentary. *J Med Ethics*. 2005 Feb;31(2):114. PubMed PMID: 15681681; PubMed Central PMCID: PMC1734095.
169. Tännsjö T. Hypoxic air machines. Commentary. *J Med Ethics*. 2005 Feb;31(2):113. PubMed PMID: 15681680; PubMed Central PMCID: PMC1734093.
170. Tang Y, Pacary E, Fréret T, Divoux D, Petit E, Schumann-Bard P, Bernaudin M. Effect of hypoxic preconditioning on brain genomic response before and following ischemia in the adult mouse: identification of potential neuroprotective candidates for stroke. *Neurobiol Dis*. 2006 Jan;21(1):18-28. Epub 2005 Jul 22.
171. Tansey E.A. Teaching the physiology of adaptation to hypoxic stress with the aid of a classic paper on high altitude by Houston and Riley. *Adv Physiol Educ*. 2008 Mar;32(1):11-7. Review. PubMed PMID: 18334562.
172. Telford R.D., Graham K.S., Sutton J.R., Hahn A.G., Campbell D.A., Creighton S.W., Cunningham R.B., Davis P.G., Smith J.A., Tumilty D. Medium altitude training and sea level performance.// *Med Sci Sport Exerc*. 1996; 28: 124.
173. Tin'kov A. N., Aksenov V. A. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients.// *High Altitude Medicine & Biology*. 2002. - Volume 3. Number: 3. - P. 277 – 282.
174. Tiollier E., Schmitt L., Burnat P., Fouillot J.P., Robach P., Filaire E., Guezennec C., Richalet J.P. Living high-training low altitude training: effects on mucosal immunity. *Eur J Appl Physiol*. 2005 Jun;94(3):298-304. Epub 2005 Mar 12. PubMed PMID: 15765238.
175. Truijens M.J., Rodríguez F.A., Townsend N.E., Stray-Gundersen J., Gore C.J., Levine B.D. The effect of intermittent hypobaric hypoxic exposure and sea level training on sub-maximal economy in well-trained swimmers and runners. *J Appl Physiol*. 2008 Feb;104(2):328-37. Epub 2007 Nov 29. PubMed PMID: 18048583.

176. Truijens M.J., Toussaint H.M., Dow J., Levine B.D. Effect of high-intensity hypoxic training on sea-level swimming performances.// *J Appl Physiol*. 2003; Feb;94(2):733-43.
177. Urdampilleta A, González-Muniesa P, Portillo MP, Martínez JA. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. *J. Physiol. Biochem*. 2011 Nov 3;
178. Wagner P.D. Skeletal muscle angiogenesis. A possible role for hypoxia.// *Adv Exp Med Biol*. 2001; 502:21-38.
179. Wagner P.D., Araoz M., Bouschel R., Calbet J.A., Jessen B., Radegran G., Spielvogel H., Sondergaard H., Wagner H., Saltin B. Pulmonary gas exchange and acid–base state at 5260 m in high-altitude Bolivians and acclimatized lowlanders.// *J Appl Physiol*. 2002; 92: 1390–1400.
180. Wagner P.D., Gale G.E., Moon R.E., Torre-Bueno J.R., Stolp B.W., Saltzman H.A. Pulmonary gas exchange in humans exercising at sea level and simulated altitude.// *J Appl Physiol*. 1986: 61: 260–270.
181. Wahl P., Bloch W., Schmidt A. Exercise has a positive effect on endothelial progenitor cells, which could be necessary for vascular adaptation processes. *Int J Sports Med*. 2007 May;28(5):374-80. Epub 2006 Nov 16. Review. PubMed PMID: 17111312.
182. West J.B., Boyer S.J., Graber D.J., Hachett P.H., Maret K.H., Milledge J.S., Peters R.M., Pizzo C.J., Samaja M., Sarnquist F.H., Schoene R.B., Winslow R.M. Maximal exercise at extreme altitudes on Mount Everest.// *J Appl Physiol Respirat Environ Exerc Physiol*. 1983: 55: 688–698.
183. Whipp B.A., Rossiter H.B., Ward S.A. Exertional oxygen uptake kinetics: a stamen of stamina.// *Biochem Soc Trans*. 2002: 30: 237–247.
184. Wilber R.L. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes.// *Med Sci Sports Exerc*. 2007; Sep;39(9):1610-24.
185. Wilber R.L. Current trends in altitude training.// *Sports Med*. 2001; 31(4):249-65.
186. Wood M. R.; Dowson M. N., Hopkins W. G. Running performance after adaptation to acutely intermittent hypoxia//*European Journal of Sport Science*. 2006. Volume 6. P. 163 – 172.
187. Yang H.T., Prior B.M., Lloyd P.G., Taylor J.C., Li. Z., Laughlin M.H., Terjung R.L. Training-induced vascular adaptations to ischemic muscle.// *J Physiol Pharmacol*. 2008; Dec;59 Suppl 7:57-70.
188. Young A.J., Sawka M.N., Muza S.R., Bouschel R., Lyons T., Rock P.B., Freund B.J., Waters R., Cymerman A., Pandolf K.B., Valeri R. Effects of erythrocyte infusion on VO<sub>2</sub>max at high altitude.// *J Appl Physiol*. 1996: 81: 252–259.
189. Zhang Y., Hu Y., Wang F. Effects of a 28-day "living high--training low" on T-lymphocyte subsets in soccer players. *Int J Sports Med*. 2007 Apr;28(4):354-8. Epub 2006 Oct 6. PubMed PMID: 17024647.
190. Zolotarjova N., Ho C., Mellgren R.L., Askari A., Huang W.H. Different sensitivities of native and oxidized forms of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase to intracellular proteinases. *Biochim.Biophys.Acta*. 1192 (1): 125-131. 1994.
191. Zhukova A.G., Sazontova T.G. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ : function and biological role. *Hypoxia Med. J*. 3-4: 34-41. 2005.