

## Интервальные гипоксические тренировки в кардиологической практике

Е.Э. ЗАГАЙНАЯ, Д.Ю. ШЕКОЧИХИН, Ф.Ю. КОПЫЛОВ, О.С. ГЛАЗАЧЕВ, А.Л. СЫРКИН, Т.Г. САЗОНТОВА

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова; Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

### Interval hypoxic training in cardiology practice

E.E. ZAGAJNAYA, D.YU. SHCHEKOKHIN, F.YU. KOPYLOV, O.S. GLAZACHEV, A.L. SYRKIN, T.G. SAZONTOVA

I.M. Sechenov First Moscow Medical State University; M.V. Lomonosov Moscow State University

*Ключевые слова:* интервальные гипоксические тренировки, вторичная профилактика, адаптивная медицина.

*Key words:* interval hypoxic training, secondary prevention, adaptive medicine.

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Достижения кардиологии последних десятилетий, особенно в терапии острых коронарных синдромов, совершили настоящий переворот в прогнозе у этих больных. Однако остается недостаточно решенным вопрос о первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Наравне с модификацией классических факторов риска и применением специфических лекарственных средств ( $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) в качестве средств профилактики начинают рассматриваться немедикаментозные воздействия, в первую очередь методы кардиореабилитации и адаптивной медицины вообще [43, 47]. Основополагающий принцип последней заключается в стимуляции адаптационного потенциала пациентов за счет регулярного воздействия повреждающего стимула, близкого к пороговому, но не вызывающего повреждения. В кардиологической практике примером такой реакции является феномен прекондиционирования при ишемической болезни сердца, когда миокард адаптирован к регулярному ишемическому повреждению и более выраженное нарушение кровотока (например, при тромботической окклюзии коронарного сосуда) приводит к меньшему повреждению ткани.

Наибольший интерес исследователей адаптивных процессов привлекает воздействие гипоксии, т.е. пониженного содержания кислорода в тканях. Показано, что гипоксическое воздействие вызывает умеренную стрессорную активацию организма, что при регулярном воздействии приводит к повышению адаптивных возможностей органов и систем. Исходно гипоксические тренировки успешно использовались в спортивной и военной медицине для повышения выносливости «здоровых» лиц. В настоящее время активно изучается их эффективность у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

### Методология гипоксического воздействия

В настоящее время, согласно классификации Международной рабочей группы специалистов в области гипоксии (1992) [16, 72, 99], существуют три варианта создания гипоксического воздействия: естественная гипоксия за счет нахождения пациента выше уровня моря (эффект горного воздуха), искусственная гипоксия при повышенном атмосферном давлении в условиях барокамеры и искусственная гипоксия при нормальном атмосферном давлении с использованием гипоксикаторов, ребризеров или баллонов с гипоксическими газовыми смесями. Также существуют три режима гипоксических тренировок: непрерывный (например, при лечении в горном климате), прерывистый (ежедневные процедуры по 30–60 мин) и интервальный (смена гипоксических воздействий и дыхания атмосферным воздухом циклами по 5–10 мин) [57, 72].

Режим непрерывного воздействия естественной гипоксией мало используется в клинической практике, однако широко распространен при тренировках спортсменов. Продemonстрировано значительное повышение аэробной производительности при тренировках в условиях естественного среднегорья (2500–4000 м над уровнем моря) за счет гематологических (повышение уровня эритропоэтина) и негематологических механизмов, включающих ангиогенез, повышение эффективности митохондриальной дыхательной цепи, снижение реактивности симпатико-адреналовой системы и многие другие [12, 15, 37, 38, 42, 65, 66, 70, 74, 76, 82].

Режим прерывистых тренировок также преимущественно используется в спортивной медицине. Показано повышение кислородной емкости крови в отсутствие увеличения концентрации эритропоэтина в крови, а также активация негематологических механизмов адаптации к гипоксии при прерывистых тренировках у профессиональных спортсменов [46, 50, 61, 73, 78, 84, 85].

Этот режим продемонстрировал свою эффективность и в клинической практике, преимущественно у пациентов с ожирением и метаболическими расстройствами. Так, показано большее снижение массы тела при тренировках по 90 мин 3 раза в неделю в течение 8 нед в условиях гипоксии по сравнению с нормоксией [77]. Также продемонстрировано снижение уровня липидов крови и показателей инсулинорезистентности при прерывистых гипоксических тренировках у здоровых лиц [45, 78, 79, 91, 95]. Однако проведение таких тренировок требует относительно хорошего общего здоровья и более подходит для первичной профилактики.

Режим интервальных гипоксических тренировок лишен этого недостатка, так как пациент подвергается гипоксическому воздействию в условиях покоя. Методика предусматривает чередование вдыхания гипоксической смеси в течение 5–7 мин и дыхание нормальным атмосферным воздухом в течение 3–5 мин. За один сеанс циклы повторяются 4–7 раз. При этом общая длительность терапии составляет 14–30 процедур [23, 25, 47].

В отличие от двух предыдущих способов, интервальные гипоксические тренировки практически не используются при подготовке спортсменов, так как они не дают такого гематологического ответа и их влияние на скелет-

ную мускулатуру менее стабильно по сравнению с другими методиками [57]. С другой стороны, именно этот способ активно изучается в клинической практике в Российской Федерации, Украине, странах Европейского союза и Австралии из-за простоты использования для пациентов [1–8, 13, 20, 22, 31, 71, 75]. Необходимо отметить, что вдыхание нормального (нормооксичного) воздуха после периода гипоксии воспринимается организмом как гипероксическое воздействие (содержание кислорода оказывается относительно повышенным), что, вероятно, также обладает терапевтическим действием [11, 87]. Резкое повышение содержания кислорода в тканях приводит к высвобождению активных форм кислорода. Таким образом, чередование периодов гипоксии и гипероксии, в конечном счете, приводит к повышению резистентности клеток, в том числе и к свободнорадикальным процессам [88], что натолкнуло исследователей на мысль о проведении гипо-гипероксических тренировок для усиления данного эффекта.

#### Физиологические эффекты гипоксических тренировок

Основные физиологические эффекты гипоксических тренировок представлены в табл. 1. Регулярные интервальные гипоксические тренировки улучшают эффектив-

**Таблица 1. Физиологические эффекты интервальных гипоксических тренировок и их механизмы**

Эффект	Механизм
Уменьшение напряжения механизмов транспорта кислорода, повышение толерантности тканей к гипоксии [34, 60]	Увеличение объемной скорости регионарного кровотока и микроциркуляции [34]
Уменьшение числа и объема ишемических и реперфузионных повреждений сердца в условиях острого гипоксического воздействия [21, 26, 44, 90]	Эффект прекондicionирования — феномен метаболической адаптации миокарда к транзиторной ишемии через некоторое время после эпизодов прерывистой ишемии [21] Механизмы, управляемые фактором HIF-1 $\alpha$ и АФК, определенными ионными каналами и протеинкиназами [10]
Повышение активности основных антиоксидантных ферментов и связанное с этим снижение выраженности системного оксидативного стресса [19, 20, 32, 33, 50, 67] Снижение уровня первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов [93]	Повышение активности СОД, каталазы, глутатионпероксидазы [32, 33, 50, 67]
Снижение уровня холестерина [35, 54, 64, 92]	Активация окисления холестерина в первичные желчные кислоты монооксигеназной системой цитохрома P-450 гепатоцитов [54, 64]
Повышение чувствительности тканей к инсулину [92, 97] Снижение уровня глюкозы [97]	Стимуляция утилизации глюкозы [92] Повышение активности гликолиза, увеличение количества митохондрий и переносчика глюкозы GLUT4 [97]
Нормализация функции эндотелия [21, 27, 32, 44, 69]	Увеличение аккумуляции NO в стенках сосудов [69] Увеличения экспрессии центральных рецепторов к ET-1 и симпатического ответа на ET-1 [44] Нормализация уровня NO [21, 59, 60] Улучшение показателей антиагрегационной активности стенки сосудов [6]
Снижение артериального давления [9, 32, 63, 69]	
Противовоспалительный и иммунокорректирующий эффект [10, 90, 94]	Активация системы комплимента, увеличение числа циркулирующих тромбоцитов, улучшение фагоцитарной и бактерицидной активности нейтрофилов, снижение уровня циркулирующего TNF- $\alpha$ и IL-4 [90]
Улучшение гиперкапнического вентиляторного ответа [51, 98]	
Улучшение показателей функции внешнего дыхания [18, 29, 93]	Улучшение бронхиальной проходимости: повышение FEV <sub>1</sub> , MEF <sub>25/50/75</sub> [18, 19] Улучшение вентиляционной функции легких: повышение FVC, ERV, MVV [18, 19, 89]
Снижение массы тела [36, 97]	Увеличение уровня серотонина и снижение уровня лептина [97]

Таблица 2. Основные клинические исследования интервальных гипоксических тренировок

Автор	Число пациентов	Диагноз	Эффекты
Л.В. Рачок и соавт. [7]	60	Ишемическая кардиомиопатия, перед аортокоронарным шунтированием	↓ средняя ЧСС ↓ уровень гомоцистеина, эндотелина-1, ФНО-α ↓ фибрилляция желудочков ↓ частота возникновения периоперационного ИМ
О.В. Коркушко, и соавт. [4]	65	Стенокардия напряжения I—II ФК	↓ количество приступов стенокардии ↓ суточная доза нитроглицерина ↓ уровень холестерина ↑ мощность пороговой нагрузки ↑ диаметр артериол ↑ уровень метаболитов NO
И.В. Мухин [6]	26	Ренопривная артериальная гипертензия	↓ САД и ДАД Трансформация «night-piker» в «dipper» или «non dipper»
Г.Е. Махова [5]	32	Постинфарктный кардиосклероз	↓ степень и скорость агрегации тромбоцитов ↑ толерантность к физической нагрузке
Е.М. Жеребкер [3]	20	Гипертоническая болезнь	Улучшение сократительной функции сердца Улучшение метаболизма NO
М. Burtscher и соавт. [22]	16	Хроническая сердечная недостаточность I—II ФК	Оптимизация микроциркуляции ↑ интенсивность кровоснабжения тканей ↓ САД, ЧСС
С.А. Ельчанинова и соавт. [2]	60	Артериальная гипертензия без терапии	↓ САД, ДАД улучшение микроциркуляции
О.С. Глазачев и соавт. [1]	24	Метаболический синдром	↓ САД, ДАД ↓ холестерин, триглицериды, глюкоза ↑ толерантность к физической нагрузке
V. Ishchuk [47]	60	ИБС	↓ АД ↓ уровень холестерина ↑ толерантность к физической нагрузке ↓ эндотелиальная дисфункция
A. Kalachev и соавт. [49]	50	ИБС	↓ количество приступов стенокардии ↓ количество наджелудочковых и желудочковых экстрасистол ↑ толерантность к физической нагрузке
V. Kuznetsov, N. Belyavsky [57]	51	Гипертензия и транзиторные ишемические атаки	↓ количество экстрасистол ↑ толерантность к физической нагрузке
N. Lyamina и соавт. [62]	33	Артериальная гипертензия	↑ сердечно-сосудистая реактивность ↑ синтез NO ↓ САД и ДАД
И.В. Эренбург, А.А. Горбаченков [8]	47	Стенокардия напряжения	↓ количество ангинозных приступов ↑ пороговая мощность

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; АД — артериальное давление; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

ность регуляции сердечно-сосудистой системы. Острая гипоксия активирует симпатическую нервную систему, что повышает частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление и приводит к централизации кровотока [18]. Однако при гипоксических тренировках достигается обратный эффект за счет снижения симпатической активности и превалирования парасимпатических стимулов, что приводит к снижению ЧСС в покое и меньшему приросту ЧСС при нагрузке [18, 22]. Снижение базовой симпатической активности в свою очередь повышает чувствительность барорецепторов и способствует стабилизации артериального давления.

Складывается впечатление о большем эффекте интервальных гипоксических тренировок у пациентов со сниженной переносимостью нагрузок, при этом эффект

тем больше, чем ниже исходный уровень. Показана большая эффективность интервальных гипоксических тренировок у пожилых, а также пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хроническими obstructивными болезнями легких по сравнению со здоровыми [23, 24].

Продемонстрирован эффект интервальных гипоксических тренировок и на метаболические нарушения: снижение уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности в крови, а также уменьшение инсулинорезистентности [80, 89].

Таким образом, гипоксические интервальные тренировки обладают значительным потенциалом в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

### Клиническая эффективность интервальных гипоксических тренировок

Гипоксические интервальные тренировки являются относительно новым нелекарственным методом лечения в кардиологической практике. Опубликованные к настоящему времени работы немногочисленны, выполнены на небольших группах пациентов с различной патологией сердечно-сосудистой системы, а также редко являются рандомизированными и плацебо-контролируемыми (табл. 2). Однако даже на таких небольших выборках продемонстрирована достаточная эффективность и безопасность методики в клинической практике. Основным результатом гипоксических тренировок, продемонстрированный в большинстве работ, — увеличение переносимости физических нагрузок [9, 36, 56, 59, 68]. Также показано снижение артериального давления и нормализация его профиля даже у пациентов без постоянного приема антигипертензивных препаратов [9, 14, 59, 75]. Подтверждены гипохлипидемический и гипогликемический эффекты гипоксических тренировок [36, 54, 55, 57, 64, 82, 92]. Более того, продемонстрировано уменьшение числа желудочковых экстрасистол при холтеровском мониторировании

ЭКГ после завершения тренировок, а также улучшение сна у пациентов с ИБС [30, 33, 50, 81].

В исследованиях продемонстрирована высокая безопасность интервальных гипоксических тренировок. Побочные эффекты (головная боль, тахикардия, одышка, головокружение) были редкими и прекращались при увеличении концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. При этом гипоксические тренировки не провоцировали ангиальных приступов у пациентов с ИБС.

Таким образом, интервальные гипоксические тренировки являются перспективным доступным и безопасным методом немедикаментозного воздействия на сердечно-сосудистую систему. Применение данной методики способно повысить толерантность к физическим нагрузкам у пациентов кардиологического профиля, а также модифицировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Однако для окончательного суждения о влиянии метода на основные «жесткие» оцениваемые исходы (смертность, потребность в реваскуляризациях или госпитализация в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы), а также воздействия на качество жизни пациентов необходимо проведение более крупных исследований.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глазачев О.С., Звенигородская Л.А., Дудник Е.Н. и др. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в лечении метаболического синдрома. Экспер и клин гастроэнтерол 2010; 7: 51—56.
2. Ельчанинова С.А., Коренья Н.А., Дрягина И.В. (Вялова И.В.), Макаренко В.В. К механизму действия интервальной гипоксической гипоксии при лечении и профилактике артериальной гипертензии. Естественное и гуманизм. Сборник научных работ. Томск 2004; 1: 1: 9—10.
3. Жеребкер Е.М. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в лечении пожилых больных артериальной гипертензией. Клин геронтол 2005; 11: 70—72.
4. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. Эффективность периодических гипоксических тренировок у пожилых больных с ишемической болезнью сердца. Успехи геронтол 2010; 3: 476—482.
5. Махова Г.Е. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия — перспективный и эффективный немедикаментозный метод реабилитации больных с трансмуральным инфарктом миокарда. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия. Международная академия проблем гипоксии: Доклады. Т.4. М: Бумажная галерея 2005; 75—89.
6. Мухин И.В. Диффузионная способность легких у больных с ренопультмональным синдромом и ее динамика под влиянием адаптационной терапии. Украин терапев журн 2009; 2: 98—101.
7. Рачок Л.В., Дубовик Т.А., Булгак А.Г. и др. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных ишемической кардиомиопатией. Кардиология в Беларуси 2011; 4: 28—45.
8. Эренбург И.В., Горбаченков А.А. Интервальные гипоксические «тренировки» при ишемической болезни сердца. Нур Мед J 1993; 1: 1: 13—16.
9. Ainslie P.N., Kolb J.C., Ide K., Poulin M.J. Effects of five nights of normobaric hypoxia on the ventilatory responses to acute hypoxia and hypercapnia. Resp Physiol Neurobiol 2003; 138: 193—204.
10. Anderson J.D., Honigman B. The effect of altitude-induced hypoxia on heart disease: do acute, intermittent, and chronic exposures provide cardio-protection? High Alt Med Biol 2011; 12: 1: 45—55.
11. 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. Eds. B.K. Sharma et al. New Dehli: Narosa Publishing House 1997; 251—259.
12. Banfi G. Reticulocytes in sports medicine. Sports Med 2008; 38: 3: 187—211.
13. Basovich S.N. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: a review. Biosci Trends 2010; 4: 6: 288—296.
14. Belyavsky N.N., Kuznetsov V.I., Likhachev S.A. Model of treatment and prevention of transient cerebral ischemic attacks with the use of intermittent normobaric hypoxic therapy. Guidelines No. 6—0102. Minsk 2002.
15. Berglund B. High-Altitude Training: Aspects of Haematological Adaptation. Sports Med 1992; 14: 5: 289—303.
16. Bernardi L., Passino C., Serebrovskaya Z., Serebrovskaya T., Appenzeller O. Respiratory and cardiovascular adaptations to progressive hypoxia. Effect of interval hypoxic training. Eur Heart J 2001; 22: 879—887.
17. Bianchi G., Di Giulio C., Rapino C., Rapino M., Antonucci A., Cataldi A. p53 and p66 Proteins Compete for Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Stabilization in Young and Old Rat Hearts Exposed to Intermittent Hypoxia. Gerontology 2006; 52: 1: 17—23.
18. Bobyleva O.V., Glazachev O.S. Some peculiarities of microcirculation in healthy individuals under acute hypoxia and after interval hypoxic training. Human Physiol 2008; 34: 6: 92—99.

19. *Borukaeva I.H.* Pathophysiological support of treatment of bronchial asthma by interval hypoxic training and enteral oxygen-therapy. Thesis (Vladikavkaz) 2011.
20. *Borukaeva I.Kh.* Effectiveness of hypoxic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary Disease. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2009; 2: 16—18.
21. *Bulgak A.G., Ostrovskiy Yu.P., Kolyadko M.G., Rachok L.V., Sidorenko I.V., Belskaya M.I.* Methodology of hypoxic training of ischemic cardiomyopathy patients during preparation to coronary artery bypass grafting. Guidelines. Minsk 2010.
22. *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; *Publ Med PMID*: 19688232-18.
23. *Burtscher M., Haider T., Domej W. et al.* Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in patients at risk for or with mild COPD. *Respir Physiol Neurobiol* 2009; 165: 97—103.
- 23a. *Burtscher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al.* Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2004; 96: 247—254.
24. *Calbet J.A., Robach P., Lundby C.* The exercising heart at altitude. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 22: 3601—3613.
25. *Chen L., Lu X.Y., Li J., Fu J.D., Zhou Z.N., Yang H.T.* Intermittent hypoxia protects cardiomyocytes against I/R-induced alterations in Ca<sup>2+</sup> homeostasis and contraction via the SR and Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange mechanisms. *Bull Eksp Biol Med* 1995; 120: 12: 565—567.
26. *Chiu L.L., Chou S.W., Cho Y.M. et al.* Effects of prolonged intermittent hypoxia and exercise training on glucose tolerance and muscle GLUT4 protein expression in rats. *J Biomed Sci* 2004; 11: 838—846.
27. *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.
28. *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.
29. *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. *Med Sci Sport Exer* 2005; 37: 12: 2148—2153.
30. *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; 145: 6: 661—664.
31. *Elchaninova S.A., Korenyack N.A., Pavlovskaya L.I., Makarenko V.V., Dryagina I.V., Simonova A.G.* Towards hypotensive effect mechanisms of intermittent normobaric hypoxia in treatment of arterial hypertension. M: Bumazhnaya Galereya 2005; 33—38.
32. *Elchaninova S.A., Korenyack N.A., Smagina I.V., Pinegin L.Ye., Varshavsky B.Ya.* Intermittent hypoxia in the treatment of discirculatory encephalopathy. *Neurol Psych J* 2002; 11: 29—32.
33. *Eliseev D.N.* Physical nature factors in complex treatment of patients with ischemic heart disease and idiopathic hypertension. Thesis (Moscow) 2007.
34. *Fedorova A.V., Tsvetkova A.M., Tkachyuk E.N.* Interval hypoxic training as a component of obesity treatment. *Hyp Med J* 2003; 11: 4: 59—63.
35. *Foster G.E., McKenzie D.C., Milsom W.K., Sheel A.W.* Effects of two protocols of intermittent hypoxia on human ventilatory, cardiovascular and cerebral responses to hypoxia. *J Physiol* 2005; 567: 689—699.
36. *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; 18—38.
37. *Friedmann B., Frese F., Menold E., Kauper F., Jost J., Bärtsch P.* Individual variation in the erythropoietic response to altitude training in elite juniorswimmers. *Br J Sports Med* 2005; 39: 3: 148—153.
38. *Garcia N., Hopkins S.R., Powell F.L.* Effects of intermittent hypoxia on the isocapnic hypoxic ventilatory response and erythropoiesis in humans. *Respir Physiol* 2000; 123: 39—49.
39. *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.
40. *Gore C.J., Clark S.A., Saunders P.U.* Nonhematological mechanisms of improved sea-level performance after hypoxic exposure. *Med Sci Sports Exer* 2007; 39: 9: 1600—1609.
41. *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.
42. *Grobbée D.E.* The era of preventive cardiology. *Eur J Prevent Cardiol* 2012; 19: 1: 3—4.
43. *Haider T., Casucci G., Linser T. et al.* Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *J Hypertens* 2009; 27: 8: 1648—1654.
44. *Haufe S., Wiesner S., Engeli S., Luft F.C., Jordan J.* Influences of Normobaric Hypoxia Training on Metabolic Risk Markers in Human. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 1939—1944.
45. *Hoppeler H., Klossner S., Vogt M.* Training in hypoxia and its effects on skeletal muscle tissue. *Scand J Med Sci Sports* 2008; 18: Suppl: 1: 38—49.
46. *Ignatenko G.A.* Modern-day potentials of adaptive medicine. *Clin Med (Rus.)* 2008; 11: 1: 56—57.
47. *Ishchuk V.* Safety and efficacy of intermittent normobaric hypoxia training in elderly patients with ischemic heart disease. *J Ukrain Acad Med Sci* 2007; 13: 374—384—41.
48. *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.
49. *Kalachev A.G., Elchaninova S.A., Philippova A.G., Korenyak N.A., Dryagina I.V., Makarova I.N.* Long-term hypoxic training method in secondary prevention of ischemic heart disease. *Vestnik Aritmol* 2004; 35—43.
50. *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; 105: 815—821.
51. *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.
52. *Koistinen P.O., Rusko H., Rajamaki A., Sarparanta J.K.* Epo, red cells, and serum transferrin receptor in continuous and intermittent hypoxia. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 4: 32: 4: 800—804.
53. *Kondrykinskaya I.I., Tkachuk E.N., Erenburg I.V., Gorbachenkov A.A., Lyapkov B.G.* Influence of interval hypoxic training on lipid interchange of patients with primary hypercholesterolemia. *Hyp Med J* 1993; 1: 2: 16—21.

54. *Krivoschekov S.I., Tszo N., Neshumova T.V., Kuzovleva T.S., Kuznetsov O.M.* Influence of ten sessions of interval hypoxic training on effectiveness of respiratory metabolism and the lipid level in blood of patients with angina in health resort treatment. *Hyp Med* 1996; 4: 1: 14—15.
55. *Kudaev M.T., Alieva S.B.* Pre-dosed hypoxia in rehabilitation of patients with chronic cardiac failure. *Clin Phys Blood Circulat (Makhachkala)* 2008; 2: 55.
56. *Kupper T., Miledge J., Hiilerbrandt D., Kubalova J., Hefli U., Basnyat B., Giesler U., Pullan R., Schofl V.* Work in hypoxic conditions—consensus statement of the Medical Commission of the Union Internationale des Associations d'Alpinisme (UIAA MedCom). *Ann Occup Hyg* 2011; 55: 4: 369—386.
57. *Kuznetsov V., Belyavsky N.* Mechanisms of the therapeutic action of intermittent hypoxic training in patients suffering from transient ischemia attacks on the background of arterial hypertension and cerebral atherosclerosis. *Reports Intern Acad Hyp Probl* 2005; 4: 48—54.
58. *Lei Xi, Serebrovskaya T.V.* Intermittent hypoxia: from molecular mechanisms to clinical applications. *Nova Sci Publ* 2009.
59. *Lukyanova L.D., Ushakov I.B.* Hypoxia issues: molecular, physiological and medical aspects. *Istoki* 2004.
60. *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.
61. *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.
62. *Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B.* Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens* 2001; 29: 11: 2265—2272.
63. *Lyapkov B.G., Kondrykinskaya I.I., Erenburg I.V., Gorbachenkov A.A.* About mechanisms of influence of interval hypoxic training on cholesterol and triglyceride exchange in primary hypercholesterolemia. *Hyp Med J* 1993; 1: 4: 12—14.
64. *Mackenzie R.W., Watt P.W., Maxwell N.S.* Acute normobaric hypoxia stimulates erythropoietin release. *High Alt Med Biol* 2008; 9: 1: 28—37.
65. *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.
66. *Makarenko V.V.* Role of endothelium in reaction mechanism to intermittent normobaric hypoxia. Thesis (Barnaul) 2009.
67. *Makhova G.E.* Intermittent normobaric hypoxia as an advanced effective drug-free rehabilitation method for patients with transmural myocardial infarction. Intermittent normobaric hypoxic therapy: Reports of International Academy of Problems Of Hypoxia. Vol. IV. M: Bumazhnaya Gallereya 2005; 75—89.
68. *Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F.* Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 236: 7: 867—873.
69. *Mazzeo R.S.* Physiological responses to exercise at altitude: an update. *Sports Med* 2008; 38: 1: 1—8.
70. *Melissa L., MacDougall J.D., Tarnopolsky M.A., Cipriano N., Grinn H.J.* Skeletal muscle adaptations to training under normobaric hypoxic versus normoxic conditions. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 2: 238—243.
71. *Millet G.P., Roels B., Schmitt L., Woorons X., Richalet J.P.* Combining Hypoxic Methods for Peak Performance. *Sports Med* 2010; 40: 1—25.
72. *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; 105: 4: 515—524.
73. *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; 106: 5: 713—720.
74. *Mukharliamov F.Iu., Smirnova M.I., Bedritski S.A., Liadov K.V.* Interval hypoxic training in arterial hypertension. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 2006; 2: 5—6.
75. *Neya 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; 103: 3: 828—834.
76. *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; 61: 2: 83—91.
77. *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; 103: 2: 730—732.
78. *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; 12; 5: 3: e9644.
79. *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.
80. *Potievskaya V.A.* Use of adaptation to intermittent normobaric hypoxia for increasing of non-specific resistance in treatment of internal organs. Thesis 2004.
81. *Robach P., Schmitt L., Brugniaux J.V., Roels B., Millet G., Hellard P., Nicolet G., Duvallet 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; 96: 4: 423—433.
82. *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.
83. *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.
84. *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; 102: 1: 79—86.
85. *Sazontova T., 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. L. Xi, T.Serebrovskaya 2011; 15: 113—150.
86. *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. Eds. L.D. Lukyanova, I.B. Ushakov. M: Istoki Press 2004; 112—137.
87. *Sazontova T.G., Arkhipenko Yu.V., Meerson F.Z.* Adaptation to intermittent hypoxia and PUFA n-3-enriched diet cardioprotective tools increasing the resistance of the myocardial sarcoplasmic

- reticulum Ca-transport system to free radical oxidation. *Bull Exp Biol Med* 1995; 120: 7: 42—45.
88. 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; 22—80.
  89. Serebrovskaya T.V., Nikolsky I.S., Nikolska V.V., Mallet R.T., Ishchuk V.A. Intermittent hypoxia mobilizes haematopoietic progenitors and augments cellular and humoral elements of innate immunity in adults. *High Alt Med Biol* 2011; 12: 3: 243—252.
  90. Sheel A.W., MacNutt M.J., Querido J.S. The pulmonary system during exercise in hypoxia and the cold. *Exp Physiol* 2010; 95: 3: 422—430.
  91. Sokolov E.I., Mushinskaya K.V., Davydov A.L., Starkova N.T., Erenbiurg I.V., Tlachuk E.N. Influence of interval hypoxic training on lipid peroxidation in case of insulin-independent diabetes mellitus. *Hyp Med J* 1999; 7: 3—4: 37—40.
  92. 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. M: Bumazhnaya Galereya 2005; 4: 154—163.
  93. Stowe A.M., Altay T., Freie A.B., Gidday J.M. Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Ann Neurol* 2011; 69: 6: 975—985.
  94. Tin'kov A.N., Aksenov V.A. Effects of Intermittent Hypobaric Hypoxia on Blood Lipid Concentrations in Male Coronary Heart Disease Patients. *High Alt Med Biol* 2002; 3: 3: 277—282.
  95. 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; 94: 3: 298—304.
  96. Townsend N.E., Gore C.J., Hahn A.G. et al. Living high—training low increases hypoxic ventilatory response of well-trained endurance athletes. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1498—1505.
  97. Valle M., García-Godos F., Woolcott O.O. et al. Improvement of myocardial perfusion in coronary patients after intermittent hypobaric hypoxia. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 69—74.
  98. Wilber R.L. Application of altitude/hypoxic training by elite athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 9: 1610—1624.
  99. 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; 28: 4: 354—358.