

# Современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии

**Гридин Л. А.**

*д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ по науке и технике, заведующий кафедрой мануальной терапии; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: planetnaya3@gmail.com*

Изложены современные представления о физиологических и лечебно-профилактических эффектах действия гипоксии и гиперкапнии. Сформулированы общие выводы, касающиеся механизмов адаптации организма человека к условиям пониженного парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, согласно которым специфический компонент адаптации представляет собой ряд структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения тканей, а неспецифический компонент адаптации заключается в активации механизмов клеточного и гуморального иммунитета, детоксикационной системы цитохрома P-450, антиоксидантных систем. Показано, что отсутствие научно обоснованных данных о сравнительной эффективности применения названных потенциально перспективных методов оптимизации состояния представителей различных социо-профессиональных групп населения, сроков начала их применения и продолжительности действия обуславливает актуальность прикладных исследований физиологических и лечебно-профилактических эффектов гипоксии и гиперкапнии.

**Ключевые слова:** гипоксия, гиперкапния, физиологические эффекты гипоксии, физиологические эффекты гиперкапнии, лечебно-профилактические эффекты гипоксии, лечебно-профилактические эффекты гиперкапнии

Под термином «*гипоксия*» (*hypoxia* – от греч. *hupo* – ниже и лат. *oxy* [*genium*] кислород) понимают недостаточное снабжение тканей организма кислородом или нарушение его утилизации в процессе биологического окисления. Синоним этого термина в русском языке – *кислородное голодание* или *кислородная недостаточность*. Уменьшение содержания кислорода в крови обозначают как гипоксемия. Повышение парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе или в жидких средах организма называется *гиперкапнией*.

По нашему мнению, в наиболее полном виде классификация гипоксических состояний предложена Э. Ван Лир и К. Стикней [11], которые на основании анализа процесса массопереноса и утилизации кислорода в различных звеньях системы дыхания выделили следующие основные типы гипоксий:

- 1) гипоксическая гипоксия, вызванная снижением парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, возмущением на входе системы;
- 2) респираторная гипоксия, сопровождающаяся снижением парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и артериальной крови вследствие

поражения дыхательных путей и легких при нормальном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе;

3) анемическая (гемическая) гипоксия – снижение содержания кислорода в артериальной крови либо из-за уменьшения ее кислородной емкости, либо из-за снижения кислородсвязывающих свойств гемоглобина при нормоксическом парциальном давлении кислорода в альвеолярном воздухе;

4) циркуляторная гипоксия – снижение скорости доставки кислорода кровью к тканям из-за нарушения циркуляции крови;

5) первичная тканевая (гисто-токсическая) гипоксия – кислородное голодание, обусловленное повреждением механизмов утилизации кислорода в клетках при нормальном содержании и напряжении кислорода в цитоплазме.

А.З. Колчинская [21] расширила указанную классификацию, добавив еще один пункт – вторичную тканевую гипоксию или гипоксию нагрузки.

На уровне современных представлений под *гипоксической гипоксией* следует понимать состояние, развивающееся вследствие снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Такое состояние может возникать в условиях высокогорья, высотном полете, при создании разрежения в барокамере, дыхании обедненными кислородом газовыми смесями, в плохо вентилируемых помещениях и т.п. В последнем случае в организме происходит накопление углекислого газа, что приводит к состоянию гипоксемии-гиперкапнии. Кроме этого, сочетание гипоксии и гиперкапнии возможно при циркуляторной, анемической, вторичной тканевой гипоксии, т.е. в тех случаях, когда утилизация кислорода тканями не нарушена.

В клинической физиологии считается общепризнанным факт решающей роли гипоксии как в возникновении, так и в течении многих заболеваний [31, 37]. В учебниках и руководствах гипоксия определяется как типический патологический процесс, возникающий в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его тканями [3, 31, 37].

Вместе с тем, существует и другая точка зрения, с позиции которой проблему гипоксии рассматривал еще В.В. Пашутин (1881), писавший, что состояние гипоксии периодически возникает при естественной деятельности организма [32, 39]. Причиной периодического возникновения в организме указанного состояния В.В. Пашутин считал тяжелую физическую работу и пребывание в горных районах. Позже было показано, что периодическая физиологическая гипоксия развивается не только при интенсивной деятельности любой физиологической системы, но и в условиях относительного покоя, о чем свидетельствует постоянное наличие молочной кислоты в крови [8]. Эта точка зрения была экспериментально подтверждена прямыми полярнографическими измерениями

напряжения кислорода в различных тканях, которые выявили наличие его флуктуаций на всех этапах транспорта кислорода в организме [33].

Периодические колебания напряжения кислорода и углекислого газа возникают при деятельности мышц, мозга, печени, почек и являются типичными для тканей миометрия и плода [33, 38]. Авторами высказана мысль о том, что периодическая физиологическая гипоксия-гиперкапния играет роль рефлекторного раздражителя и, в зависимости от меры и скорости развития, может вызывать как возбуждение, так и торможение нервных центров. Периодически возникающее гипоксическое состояние той или иной степени обычно для многих форм трудовой, спортивной и воинской деятельности. Любое сколько-нибудь значительное усиление двигательной активности, сопровождающееся увеличением кислородного запроса, неизбежно приводит к возникновению тканевой гипоксии, имеющей обратимый характер и сменяющейся значительным усилением аэробного обмена веществ в тканях при прекращении работы или при снижении ее интенсивности – феномен так называемого «кислородного долга» [2, 14, 17, 23].

К возникновению гипоксии регионального характера приводит также необходимость поддержания фиксированных поз рабочего акта, вызывающих нарушение нормального кровотока [25].

Как образно замечают некоторые исследователи, поскольку имеющиеся в науке данные свидетельствуют, что человеческий вид сформировался в условиях постепенного увеличения высоты земной поверхности над уровнем моря, процесс адаптации к условиям гипоксии – наше «наследственное состояние».

## Физиологические механизмы адаптации к гипоксии

Первые исследования, посвященные проблеме адаптации человека к условиям гипоксической гипоксии, были проведены в конце позапрошлого – начале прошлого века у лиц, постоянно живущих в горной местности, и у лиц, прибывающих в эти районы из равнинных мест [32].

На основании этих и последующих исследований сформулированы общие выводы, касающиеся механизмов адаптации организма человека к условиям пониженного парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе [7, 11, 18, 21, 27]. Согласно этим выводам, адаптация к гипоксической гипоксии, как и к другим адаптогенным факторам, включает специфический и неспецифический компоненты.

*Специфический компонент адаптации к гипоксии* представляет собой ряд структурно-функциональных изменений, направленных на улучшение кислородного снабжения тканей. Среди них – повышение кислородной емкости крови за счет новообразования

гемоглобина и эритроцитов, что установлено еще в 1925 г. Дж. Баркрофтом и впоследствии подтверждено многими исследователями [7, 11, 15, 32, 44].

Общеизвестно также, что в процессе адаптации к гипоксии происходит «переход» физиологических систем организма на более экономичный уровень функционирования. Этот процесс сопровождается уменьшением кислородного запроса тканей; повышением способности дыхательного центра длительно поддерживать возбуждение на предельном уровне, увеличением мощности адренергического звена симпатoadреналовой системы, осуществлением перестройки гуморальных механизмов регуляции функций [27, 28]. Кроме этого, повышается доля альвеолярной вентиляции и возрастает диффузионная способность легких [2, 3], происходит перераспределение системного кровотока в сторону преимущественного кровоснабжения жизненно важных органов [4, 19, 45].

Впоследствии было доказано, что при адаптации к гипоксической гипоксии уменьшается шунтирование крови в легких [6, 12, 40], а обеспечение клеток необходимым количеством кислорода достигается путем усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счет прироста содержания миоглобина в мышцах [2, 20, 30, 41].

Адаптация к гипоксии стимулирует васкуляризацию и ангиогенез в таких жизненно важных органах, как мозг и сердце. В опытах на животных, подвергшихся хронической гипоксии, выявлено значительное увеличение диаметра капилляров в скелетных мышцах [41, 46], а также улучшение васкуляризации альвеол [44].

Важнейшим компонентом специфических изменений, происходящих в организме при адаптации к гипоксической гипоксии, является перестройка тканевого и клеточного метаболизма в ответ на хроническую кислородную недостаточность. Результатом адаптации являются сдвиги, направленные на поддержание синтеза макроэргов на максимально высоком уровне для уменьшения явлений тканевой гипоксии. В первую очередь, это достигается за счет увеличения числа митохондрий, митохондриальных крист и ферментов в клетках многих тканей, а также повышением активности ферментов цикла Кребса и пентозофосфатного [5, 40, 44]. Результатом этого является повышение производительности аэробного пути синтеза макроэргов.

Кроме того, получены данные, свидетельствующие о значительном увеличении в процессе адаптации к гипоксической гипоксии количества и активности ферментов анаэробного гликолиза в клетках поперечно-полосатых и сердечной мышц, мозга, печени и других органов. Это приводит к увеличению анаэробной способности организма [2, 13, 36, 40]. В дополнение к этому получены данные, касающиеся значительного повышения активности мембранных  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-аз в печени и мышцах, а также  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -АТФ-азы в мышцах к 14-15-му дням адаптации к прерывистой гипоксической гипоксии у крыс, что способствует улучшению трансмембранного транспорта катионов и оптимизации специфических функций клеток [3, 29, 39].

Сведений о влиянии периодической или хронической гиперкапнии на организм здорового и больного человека немного. По данным некоторых авторов, периодическая ингаляция воздуха с 5% углекислого газа не влияет на фибринолиз животных, а у людей, находящихся в замкнутом пространстве с содержанием углекислого газа до 5%, отмечаются гиперкоагуляция и колебание фибринолитической активности [2, 37]. По другим сведениям, пребывание людей в гермообъеме вызывает резкое снижение свертывающей активности крови [42, 43].

По мнению ряда авторов, многочисленные физиологические проявления, возникающие при адаптации к гиперкапнии, обусловлены угнетающим действием углекислоты на различные звенья нервной регуляции [7, 26].

Изучение сдвигов функционального состояния центральной нервной системы по ее реактивности к фармакологическим веществам с различными точками приложения позволило выявить различные механизмы функциональных изменений в организме в зависимости от концентрации и продолжительности действия углекислых газовых смесей. Адаптация к длительному пребыванию в гиперкапнической газовой среде, как и к гипоксической, сопровождается фазовыми колебаниями физиологических показателей и реактивности организма животных и человека [3, 10, 16, 24, 35]. Таким образом, несмотря на распространенное представление об углекислоте как основном регуляторе дыхания, приобретающем особенно важное значение в условиях кислородной недостаточности, приведенные сведения показывают, что гиперкапнический фактор влияет и на все другие функции, обеспечивающие массоперенос кислорода.

Принято считать, что гипоксический и гиперкапнический стимулы в процессах регуляции физиологических функций в определенных пределах усиливают друг друга [2, 3, 27, 33]. В отсутствие гиперкапнического стимула гипоксия в сущности, не стимулирует дыхания [1, 3, 12, 32]. С другой стороны, многими авторами доказано, что в зависимости от соотношения уровня дефицита кислорода и гиперкапнии, от длительности их действия и индивидуальных особенностей организма они могут выступать в регуляции дыхания и как синергисты и как антагонисты. В условиях гипоксии вентиляционный аппарат больше реагирует на тот же уровень углекислого газа, чем при нормоксии. При гипероксии действие гиперкапнического фактора резко ослабляется, поэтому дыхание кислородом не всегда показано при мышечной деятельности и других состояниях [3, 29].

Как показано, при сочетанном действии гипоксии и гиперкапнии (СДГГ) раскрывается большее, чем при гипоксических тренировках, количество нефункционирующих ранее капилляров, тогда как гипоксические тренировки в том же режиме приводят, прежде всего, к увеличению диаметра микрососудов [5]. Показатели общей плотности капилляров по сравнению с контрольными цифрами при этом практически не изменяются. Зато плотность функционирующих капилляров резко увеличивается.

Известно, что от плотности капилляров зависят условия скорости диффузии кислорода в клетки, которая рассматривается как величина, обратная длине проходящего кислородом пути [21, 22]. По имеющимся данным, радиус диффузии кислорода при тренировках с СДГГ укорачивается больше, чем при гипоксических, и способствует лучшему снабжению тканей кислородом [41-44]. Средний диаметр капилляров правого желудочка увеличивается, приближаясь к средней величине диаметра сосудов левого.

Разность между потреблением кислорода в норме и при гипоксии выражается в кислородном дефиците, уровень которого определяется напряжением углекислого газа [2, 3, 30]. Так, в условиях острой гипоксии добавление углекислого газа к вдыхаемой газовой смеси вызывает дальнейшее снижение потребления кислорода и увеличение кислородного дефицита. Возникновение кислородного дефицита при острой гипоксии особенно четко проявляется при первичном воздействии. При повторных воздействиях, когда в результате приспособительных реакций величина кислородного дефицита постепенно снижается, очевидно, за счет включения анаэробного гликолиза, добавление углекислого газа по-прежнему уменьшает потребление кислорода.

Теоретически увеличение кислородного дефицита после добавления углекислого газа должно было бы усугубить действие гипоксии и ухудшить и без того тяжелое состояние организма. В действительности же отмечается обратный процесс, что выражается в субъективных показаниях обследуемых и в объективных данных. Этот парадоксальный, на первый взгляд, факт имеет следующее объяснение [3, 12, 29, 33]. Динамическое наблюдение за потреблением кислорода во время и после гипоксии, без добавления и с добавлением углекислого газа показало, что кислород в восстановительном периоде после подачи углекислого газа поглощается меньше, чем при гипоксии без добавления углекислого газа. Следовательно, большой дефицит кислорода во время гипоксии обуславливается не столько понижением способности поглощать кислород, сколько вызванным углекислым газом уменьшением потребности в кислороде. Правда, в жизненно важных органах, таких, как мозг, сердце, чувствительных к гипоксии, потребление кислорода при этом не только не уменьшается, а даже увеличивается.

Целенаправленные опыты с вдыханием гиперкапнической смеси показали, что только сочетанное действие гипоксического и гиперкапнического стимулов при определенном их соотношении способно поддерживать оптимальную внутреннюю среду организма [25]. Экспериментально показано, что рН в пределах физиологических границ можно поддерживать при сочетанном действии гипоксии (11% кислорода), способствующей в чистом виде развитию алкалоза и гиперкапнии (5% углекислого газа), способной вызвать ацидоз [2, 3].

Следовательно, добавление углекислого газа в гипоксическую смесь снижает степень гипоксемии до уровня компенсированной гипоксии и поддерживает главную константу организма – рН – в пределах нормы. Это дает основание говорить о возможной коррекции патологических сдвигов газового состава, рН и кислотно-основного состава

крови путем направленных изменений газовой среды, в частности при помощи дыхания через дополнительное мертвое пространство.

Белок теплового шока (БТШ) – это неспецифический белок, который быстро продуцируется в ответ на стресс и, по всей видимости, является составной частью эндогенного защитного ответа. В исследованиях отечественных и зарубежных авторов факт накопления БТШ и каталазы в миокарде у животных при адаптации к гипоксии был подтвержден [29]. Причем обнаружено, что увеличение концентрации БТШ в миокарде при повторяющихся гипоксических воздействиях опосредовано экспрессией генов, определяющих синтез этих белков [40-42]. Кардиопротекторное и антиаритмическое действие БТШ у адаптированных к гипоксии животных обусловлено внутриклеточными ионными изменениями в миокарде, которые заключаются в увеличении концентрации  $K^+$  и уменьшении концентраций  $Na^+$  и  $Ca^{2+}$  [27, 28]. Результатами этих изменений является повышение резистентности изолированных сердец к термическому повреждению, токсическим дозам катехоламинов,  $Ca^{2+}$ -парадоксу и высоким концентрациям  $Ca^{2+}$  [28, 42, 44].

Достаточно давно известен факт расслабляющего влияния хронической гипоксической гипоксии на тонус гладких мышц сосудов и бронхов. Однако, до последнего времени физиологические механизмы гипотензивного и бронхолитического эффектов, сопровождающих адаптацию к гипоксической гипоксии, остаются не полностью понятными. Влияние острого гипоксического воздействия на тонус гладкой мускулатуры сосудов (особенно малого круга кровообращения), как было представлено выше, является прямо противоположным, и сопровождается компенсаторным повышением системного артериального давления и в еще большей степени – давления в легочной артерии [39].

Следовательно, в процессе адаптации к гипоксии происходит ряд изменений в организме, направленных на снижение тонуса гладкой мускулатуры. Такие изменения, с одной стороны, могут быть связаны с повышением резистентности к гипоксии и меньшей выраженностью компенсаторных реакций, а с другой – являться результатом продукции и накопления биологически активных веществ, обладающих гипотоническим влиянием на гладкую мускулатуру сосудов и бронхов [21, 22, 28, 43].

Одним из таких веществ является оксид азота (NO), изменение концентрации которого в печени, легких, мозге, сердечно-сосудистой и иммунной системах при адаптации к гипоксической гипоксии сравнительно недавно убедительно доказано [42].

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что оксид азота участвует как в центральных механизмах регуляции автономных функций, так и в местных регуляторных реакциях [4, 6]. Так, введение оксида азота или его доноров в область дыхательного и сосудодвигательного центров приводят к снижению вентиляции легких (за счет рефлекторного урежения дыхания) и увеличению продолжительности вдоха, а также к

снижению системного артериального давления и уменьшению частоты пульса [38]. Местные реакции на введение оксида азота заключаются главным образом в выраженной вазодилатации, следствием чего является снижение периферического и общего сосудистого сопротивления, регионарного и системного АД. Доказано, например, что гипертоническая болезнь является типичным NO-дефицитным состоянием [3, 41].

Показано также, что продукция и депонирование оксида азота происходит не только в нейронах, но и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и сердца [11, 43].

Относительно синтеза и кинетики оксида азота в организме при острых и повторяющихся гипоксических воздействиях существует несколько гипотез. Общим для этих мнений являются положения о «вымывании» оксида азота из организма при острой гипоксической гипоксии, что является пусковым механизмом для увеличения продукции и депонирования оксида азота при адаптации к гипоксии.

Подтверждением зависимости концентрации нитритов в организме от степени острого снижения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе и крови служат данные [46], определивших четкую прямую связь между активностью оксида азота, продукцией оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками легочных сосудов крыс *in vitro* и содержанием кислорода в перфузирующей эти клетки крови. Причиной данного феномена авторы считают влияние недостатка или избытка кислорода на транспорт внутриклеточного  $Ca^{2+}$ , поскольку доказана роль этого иона в синтезе оксида азота. Другим подтверждением снижения количества нитритов в организме при острой гипоксии может служить прямая зависимость количества выдыхаемого оксида азота от содержания кислорода в альвеолярном воздухе при острой пробе [25]. Таким образом, имеются основания предположить, что при острой гипоксической гипоксии развивается NO-дефицитное состояние, связанное как с уменьшением продукции нитритов, так и с увеличением их элиминации. По всей видимости, данный феномен имеет приспособительное значение, приводя к росту системного артериального давления, минутного объема кровообращения, вентиляции легких, что направлено на экстренную интенсификацию транспорта кислорода в организме.

В процессе адаптации к гипоксической гипоксии наблюдается постепенное увеличение соотношения нитритов и нитратов как в нервных, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках головного мозга, легких и печени [31, 39].

*Неспецифический компонент адаптации* к любому стрессорному фактору, в том числе и к гипоксии, заключается в активации механизмов клеточного и гуморального иммунитета, детоксикационной системы цитохрома P-450, антиоксидантных систем [27-30].

Обсуждая механизмы интенсификации эритропоэза и изменений показателей специфической и неспецифической защиты организма при адаптации к гипоксии, важно отметить, что иммуногенез – лишь одна из функций кроветворной ткани и активной

мезенхимы вообще, которая играет важную регуляторную роль в обеспечении иммуноструктурного и иммунохимического гомеостаза [30].

Показано, что эритроцитоз, обусловленный гипоксической гипоксией, возникает вследствие инициации механизмов высвобождения эритроцитов из кровяных депо и развития истинного эритроцитоза за счет ускоренного созревания молодых форм эритроцитов [3, 30]. Некоторые авторы считают, что ускорение образования эритроцитов идет в ущерб жизнедеятельности клеток, и они быстрее подвергаются разрушению [25]. Авторы полагают, что увеличение функциональной нагрузки на эритроциты при гипоксии (ускорение присоединения и отдачи кислорода) сопровождается интенсификацией действия факторов, разрушающих эритроциты.

Предполагается, что между эритропоэзом, с одной стороны, и миело- и лимфопоэзом, с другой, существуют реципрокные отношения. В опытах на животных показано, что через сутки после гипоксического воздействия в сыворотке крови значительно увеличивается содержание эритропоэтина, а в эритроидных клетках костного мозга – уровень митохондриальной и ядерной ДНК и РНК [13, 30]. Эти факты свидетельствуют об усиленной активации эритропоэза.

Гипоксия, как специфический стимулятор эритропоэза, приводит к компенсаторному уменьшению миело- и лимфопоэза. Так, показано, что естественные клетки костного мозга, обладающие супрессорным влиянием на миело- и лимфопоэз, имеют эритроидную природу [3].

Анализ популяционного состава клеток иммунной системы показал, что адаптация к гипоксии сопровождается сдвигами субпопуляционного соотношения лимфоцитов: происходит достоверное уменьшение абсолютного содержания как Т-хелперов, так и Т-супрессоров, что, вероятнее всего, связано с миграцией лимфоцитов в костный мозг [30, 41-43]. При этом функциональная активность Т-лимфоцитов достигала максимума в период наиболее выраженного снижения в периферической крови абсолютного числа Т-хелперов и Т-супрессоров. Авторы полагают, что уменьшение абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов при одновременном увеличении их функциональной активности отражают те активационные изменения в иммунной системе, которые обеспечивают не только интенсификацию эритропоэза, но и процессы сохранения антигенно-структурного гомеостаза организма.

Содержание В-лимфоцитов при адаптации к гипоксии не изменяется [29], однако установлено постепенное повышение количества В-IgM+ и снижение – В-IgG+ клеток. Возможно, что повышение абсолютного и относительного содержания В-IgM+ лимфоцитов отражает развитие иммунного ответа на эритроидные и лимфоидные аутоантигены, возникающие при гипоксии. Отсутствие выраженного увеличения В-лимфоцитов и уменьшение их активности при адаптации к гипоксии обуславливает снижение содержания в плазме крови циркулирующих иммунных комплексов [27, 28],

что определяет десенсибилизирующий эффект хронической гипоксии. Одним из механизмов десенсибилизирующего влияния адаптации к гипоксической гипоксии является также повышение активности кислородзависимой макрофагальной системы печени [27].

Установлена также индуцированная хронической гипоксией активация анаэробных механизмов фагоцитоза [29, 37], которая проявляется в существенном повышении показателя лизосомно-катионного теста.

Таким образом, адаптация к гипоксии обуславливает сопряженную с активацией эритропоэза структурно-функциональную перестройку иммунной системы, направленную на сохранение антигенно-структурного гомеостаза организма.

В постгипоксическом периоде интенсивность эритропоэза уменьшается [32], в то время как активационные процессы в иммунной системе усиливаются [29]. Можно полагать, что именно последние обеспечивают высокую резистентность к физико-химическим и биологическим факторам среды, отмечаемую у здорового человека в течение нескольких месяцев после курса гипоксической тренировки.

Согласно концепции Ф.З. Меерсона, развивающиеся в процессе адаптации к какому-либо стрессорному фактору структурно-функциональные сдвиги в организме («структурно-функциональный след адаптации») по механизму «перекрестного» эффекта повышают толерантность к другим стрессорным агентам, обладают общим оздоравливающим воздействием на организм [27, 28].

## Лечебно-профилактические эффекты адаптации к гипоксии

Первые предположения о возможном благоприятном действии адаптации к гипоксической гипоксии на организм были сделаны еще во второй половине XIX века П. Бэр (1878). Анализируя результаты экспериментальных исследований на животных и данные, полученные при барокамерных подъемах с участием людей, он обратил внимание на то, что незначительная степень гипоксии не только не вызывает серьезных нарушений в организме, но даже способствует активизации жизненно важных функций. На протяжении полувека идея П. Бэра оставалась не замеченной и практически не реализованной. Более того, даже после появления ряда работ, показавших перспективы использования гипоксии в лечебных целях, постановка вопроса о возможности практического применения гипоксической стимуляции для повышения неспецифической резистентности организма человека вызывала возражения.

Впервые работами Н.Н. Сиротинина [32], начатыми в конце 20-х годов нашего столетия, было обосновано использование высокогорной адаптации, повышающей

неспецифическую резистентность организма, для лечения некоторых заболеваний. В последующем многими исследователями были проведены работы по изучению системных, тканевых и молекулярных механизмов оздоравливающего действия горно-климатической терапии, обоснована возможность ее применения для повышения функциональных резервов организма человека и лечения ряда заболеваний.

Н.Н. Сиротинин [32] предложил метод ступенчатой высокогорной адаптации для человека, под которой автор понимал подъем в горы с остановками (площадками) на высотах 2000, 3000, 3700, 4300 м над уровнем моря с пребыванием на каждой высоте около недели и более. Ступенчатая адаптация оказалась более эффективной по сравнению с неступенчатой. Было также показано, что резистентность организма повышается независимо от того, является ли гипоксическое состояние перманентным в течение определенного времени, или вызывается фракционным воздействием кислородной недостаточности [3, 17, 28].

Опыт использования высокогорной адаптации для лечения больных и тренировки здорового человека показал, что управление адаптационным процессом в горах крайне сложно и адаптация к периодическому действию гипоксии в условиях барокамеры выгодно отличается от адаптации к непрерывному действию гипоксии в горах. Были выяснены основные недостатки «горной» гипоксии: невозможность строгого дозирования лечебного фактора, не всегда благоприятное влияние на организм комплекса климато-географических условий среднегорья. В период срочной адаптации к «горной» гипоксической гипоксии высока вероятность ингибирования антиоксидантных систем в мозге, сердце и печени. К преимуществам адаптации к барокамерной гипоксии следует отнести приспособление к периодической реоксигенации, которая, наряду с усилением перекисного окисления липидов, вызывает активацию механизмов антиоксидантной защиты [1, 20, 28, 36]. Кроме того, барокамерные тренировки позволяют реально использовать предложенный Н.Н. Сиротининым принцип ступенчатой адаптации.

Исследования тренирующего эффекта барокамерной гипоксии были начаты в 1919 г. Дж. Холденом. Им впервые было установлено, что после 3-дневной ступенчатой барокамерной тренировки с пребыванием по 6–8 ч на «высотах» 3400, 4600 и 5800 м улучшение самочувствия и повышение работоспособности человека проявлялось на «высоте» 6800 м.

В дальнейшем многими исследователями была описана реакция организма человека на барокамерную тренировку, проводимую на «высотах» от 3000 до 7000 м, но преимущественно на «высотах» 3500-5500 м [3, 19].

Ряд фундаментальных работ позволили обосновать барокамерную тренировку как метод повышения высотной устойчивости организма человека.

Новым направлением использования гипоксической гипоксии в целях оздоровления организма явилась разработка методики нормобарической гипоксической тренировки.

Одним из наиболее передовых направлений в гипоксической медицине является апробация сочетаний и комбинаций гипоксического фактора и других методов воздействия на организм с целью взаимоопотенцирования их эффектов [5, 33]. Одним из таких методов является использование сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии.

В последние десятилетия интерес к возможным оздоравливающим эффектам тренировок к изолированному и комбинированному действию гипоксии и других физических факторов значительно повысился. Среди этих исследований, вне всякого сомнения, ведущее место занимают работы, направленные на оценку адаптивных (в ответ на хроническую гипоксическую гипоксию и реоксигенацию) изменений миокарда, позволяющих впоследствии легче переносить ишемические эпизоды и реперфузионные осложнения после операции аорто-коронарного шунтирования у больных ишемической болезнью сердца.

Механизмы, лежащие в основе кардиопротекторных эффектов гипоксической тренировки, неоднозначны. Доказано участие в этом процессе нескольких факторов, таких как увеличение васкуляризации миокарда, коронарного кровотока и кардиомиоглобина, которые обеспечивают дополнительное потребление кислорода миокардом [13, 29, 30]. Исследования [46] показали, что кардиопротекторный эффект адаптации к барокамерной гипоксии может быть связан с более эффективным энергетическим метаболизмом кардиомиоцитов.

По данным Ф.З. Меерсона [27, 28], сеансы гипобарической гипоксии, начатые через 2 недели после экспериментального инфаркта и продолжавшиеся 6 недель, приводили к увеличению на одну треть количества коронарных капилляров вокруг рубца и уменьшению размера рубца на ту же величину. У больных ишемической болезнью сердца после курса гипокситерапии установлен эффект оптимизации липидного обмена (уменьшение содержания общего холестерина, триглицеридов и индекса атерогенности), снижения артериального давления, урежения ангинозных приступов, уменьшения длительности и частоты болевых и безболевых эпизодов, депрессии сегмента ST, улучшения переносимости физических нагрузок и эффективности дыхания [3, 18].

У предварительно адаптированных к гипоксии животных показано уменьшение зоны некроза, вызванного перевязкой левой коронарной артерии и токсическими дозами бета-агониста изопроterenолола, двукратное повышение содержания простагландина E и простаглицлина, лимитирующих проявления стресс-реакции в миокарде, устранение признаков атерогенной дислипидемии, активация антиоксидантных ферментов жизненно важных органов и цитохрома P-450 печени [46].

Сравнительно недавно была описана так называемая «ишемическая подготовка» (preconditioning), которая заключается в нескольких периодах полной окклюзии коронарной артерии экспериментальных животных, разделенных интервалами реперфузии или переоксигенации [38-42]. Таким образом, происходит тренировка кардиомиоцитов и клеток эндокарда к двум факторам, имеющим также место в случае проведения операции с использованием искусственного кровообращения: гипоксии и последующей реоксигенации.

Показано, что результатом preconditioning является уменьшение зоны инфаркта миокарда, вызванного последующей ишемией. Кроме этого, происходит отсрочка времени наступления ригор-контрактуры миоцитов вследствие отдаления момента истощения макроэргов во время сильной гипоксии и увеличение морфологической восстановимости миоцитов при реоксигенации [44].

Описан эффект «гипоксической коронарной вазодилатации», также отмечаемый в условиях «ишемической подготовки» [40-44]. В качестве возможных механизмов этого эффекта авторы отмечают активацию во время периодической гипоксии и последующей реоксигенации  $A_1$ - $A_3$  аденозиновых и  $B_2$ - брадикининовых рецепторов на основании того, что введение агонистов этих рецепторов в миокард крыс вызывало эффекты, полностью совпадающие с таковыми во время preconditioning.

В многочисленных исследованиях, посвященных кардиопротекторному действию тренировки к гипоксической гипоксии, показан антиаритмический эффект адаптации к интервальной гипоксии при ишемии, реперфузии, экспериментальном образовании инфаркта и постинфарктном кардиосклерозе. Эти результаты были получены в экспериментах на целых животных. Другие исследователи продемонстрировали, что антиаритмический эффект адаптации к гипоксии, заключающийся в увеличении длительности потенциалов действия и рефрактерных периодов, меньшей чувствительности миокарда к ионам  $Ca^{2+}$ , повышению активности  $K^+$ - $Na^+$  АТФ-азы мембран, сохранялся и в изолированных сердцах и кардиомиоцитах при отсутствии влияния нервных и гуморальных факторов на орган.

Показано также, что антиаритмический эффект адаптации к гипоксии, заключающийся в повышении устойчивости сердца крыс к аритмогенному действию адреналина, обусловлен увеличением уровня эндогенных энкефалинов, активирующих периферические  $\mu$ - и  $\delta$ -опиатные рецепторы [16, 29].

Важную роль в антиаритмических эффектах тренировки к гипоксической гипоксии, согласно исследованиям Ф.З. Меерсона и соавт., играет так называемый «феномен адаптационной стабилизации структур», например, повышение резистентности изолированного сердца и выделенных из него цитоплазматических и ядерных структур к широкому спектру повреждающих воздействий [27, 28]. В развитии этого феномена важную роль играют активация инозитол-фосфатного цикла в кардиомиоцитах и

детерминированное этим процессом накопление в миокарде белков теплового шока и каталазы на поздних этапах адаптации к гипоксии [3, 4, 25].

Развитие ряда феноменов, сопутствующих адаптации к гипоксической гипоксии, таких как «гипоксическая сосудистая коронарная вазодилатация», снижение рефлекса Эйлера-Лильебранда, уменьшение сократительной способности гладкой мускулатуры сосудов в результате ослабления нервно-мышечного сопряжения, снижение регионарного и системного артериального давления, бронхолитический эффект, уменьшение вязкости периферической крови в настоящее время многие авторы объясняют развитием защитных NO-зависимых эффектов в организме [46].

На основании изучения специфических и неспецифических механизмов адаптации организма человека к гипоксической гипоксии и ее оздоравливающего воздействия были разработаны основные режимы и схемы тренировки в условиях горной местности и, главным образом, в барокамерах [1-5, 31-36]. В результате этого в ряде отечественных лечебных заведений сформированы отделения или центры гипобаротерапии, в которых уже более полувека проходят курс лечения и реабилитации пациенты с различными видами патологических состояний.

Успешным оказалось применение гипокситерапии в комплексном лечении сердечно-сосудистой патологии, хронических неспецифических заболеваний легких, аллергических заболеваний, болезней системы крови, психических заболеваний, урологических заболеваний и других патологических состояний.

Что касается использования методов нормобарической гипоксической тренировки в клинике, то исследования в этом направлении пока только начинают развиваться.

Другим направлением широкого использования адаптации к гипоксии стало ее применение для повышения неспецифической резистентности здоровых лиц с целью улучшения переносимости экстремальных внешних воздействий, повышения физической и умственной работоспособности, профилактики профессиональных заболеваний.

В этой связи применение тренировки к гипоксической гипоксии в целях повышения толерантности к различным видам физической нагрузки занимает особое место, поскольку тесная связь между кислородной недостаточностью и двигательной деятельностью определена многими исследователями [1-5, 14-19, 25-30].

Доказано, что параллельно с ростом спортивных достижений происходит нарастание индивидуальной устойчивости к гипоксической гипоксии и, наоборот, что свидетельствует о наличии общих биологических закономерностей, лежащих в основе этих двух процессов. При интенсивной мышечной работе, как и при гипоксической гипоксии, происходит ухудшение снабжения тканей кислородом вследствие снижения парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, затруднения диффузии

кислорода, прохождения части крови через артериально-венозные анастомозы, минуя легочные капилляры [21]. Следовательно, резистентность к гипоксии в большой степени определяет толерантность к мышечной деятельности, а повышение гипоксической резистентности сопровождается ростом физической работоспособности [2].

Созданием нового немедикаментозного метода повышения аэробной производительности и работоспособности людей физиология труда и спортивная медицина обязаны Н.Н. Сиротину – автору концепции об использовании адаптации к гипоксии для повышения резистентности организма к экстремальным факторам [32].

Впервые вопрос о применении гипоксической тренировки для подготовки спортсменов на государственном уровне был поставлен перед Олимпийскими играми в Мехико, которые проводились на высоте более 2000 м. В состав комитета по адаптации, возглавляемого С.П. Летуновым, были приглашены ведущие специалисты страны по вопросам адаптации Н.Н. Сиротинин и Н.В. Лауэр, которые разработали режимы и схему ступенчатой адаптации спортсменов к гипоксии в высокогорном центре в Армении.

Эффективности этих мероприятий посвящено большое количество публикаций, в том числе и литературные обзоры [2-4]. Причем авторами отмечаются как положительные стороны тренировки в горных условиях, так и ее недостатки. К числу первых относятся повышение аэробной производительности и выносливости спортсменов после переезда с гор в равнинные условия, повышение общей работоспособности. К числу вторых, помимо организационных и материальных затруднений, следует отнести существенное снижение работоспособности в первую неделю пребывания в горах, а для многих видов спорта и отсутствие условий для специальной подготовки. Эти недостатки в некоторой степени преодолены при использовании метода прерывистой тренировки в барокамере. Однако и этот метод не устранял основного недостатка гипоксической тренировки – отнимал много времени от планового тренировочного процесса, поскольку требовал дополнительного времени для компрессии и декомпрессии, и сопровождался негативными эффектами перепадов барометрического давления и мелких баротравм. В этой связи, с конца 80-х годов в целях повышения физической работоспособности спортсменов в нашей стране стал апробироваться метод нормобарической гипоксической тренировки, который не имеет указанных недостатков [3, 13, 29].

Как было показано в последующих исследованиях, еще более эффективным способом повышения физической работоспособности оказалась так называемая «комбинированная гипоксическая тренировка». Этот метод предполагает воздействие на организм гипоксии двух типов: гипоксической и гипоксии нагрузки. Существенным в комбинированном методе является то, что тренировка с применением нормобарической гипоксии проводится в покое в свободное от тренировочного процесса время. Это создает условия для раздельного действия на организм спортсмена гипоксической гипоксии и гипоксии нагрузки. Благоприятное действие комбинированного способа тренировки на физическую работоспособность отмечено у спортсменов различных специализаций: бегунов,

волейболистов, пловцов, велосипедистов и др., в первую очередь там, где существенную роль играет работа на пределе энергетических запасов организма [19].

К основным физиологическим механизмам повышения физической работоспособности при адаптации к гипоксии относят следующие. В первую очередь, это общебиологические структурно-функциональные изменения организма, сопровождающие адаптацию к гипоксии. Эти изменения направлены на расширение использования функциональных резервов организма по увеличению скорости доставки тканям кислорода до необходимого уровня, достигающееся за счет описанных выше механизмов (оптимизация дыхания и кровообращения, увеличение кислородной емкости и снижение вязкости крови и др.). В условиях повышения кислородного запроса, как это имеет место при физической работе, степень использования организмом функциональных резервов кислородотранспортных систем имеет решающее значение [13-18].

Другим механизмом являются так называемые адаптивные органо-специфические изменения, направленные на повышение эффективности «работающих» органов – мышц. К ним относятся увеличение капилляризации работающих мышц, повышение содержания в них миоглобина, совершенствование двигательной деятельности в результате оптимизации функционирования «двигательных единиц» [28-30]. Как известно, физическая тренировка сопровождается увеличением количества и гипертрофией миоцитов работающих мышц, поэтому оптимизация их кислородного обеспечения и иннервации в результате комбинированной тренировки является важным фактором, определяющим их последующую работу [30, 42-46].

Следующий фактор, который определяет благоприятное влияние гипоксической тренировки на состояние физической работоспособности – тканевые и клеточные приспособительные механизмы, развивающиеся в ответ на хроническую гипоксемию. В этом отношении хорошо известны факты увеличения числа митохондрий и их крист в миоцитах, повышение активности ферментов анаэробного гликолиза и цикла Кребса, а также ферментов дыхательной цепи. Следствием этих изменений является повышение анаэробной способности и аэробной производительности, а также общей физической работоспособности [3, 9, 15-18, 34].

Очень показательными в этой связи являются результаты исследований, оценивших морфологические и функциональные изменения в мышцах голени одного и того же испытуемого при физической тренировке одной голени в условиях нормоксии, другой – при дыхании гипоксической смесью [40-44]. Как показали авторы, сочетанная тренировка приводила к достоверному увеличению максимального потребления кислорода и продолжительности работы мышц голени по сравнению с физической тренировкой в условиях нормоксии. Эти явления авторы связывают с увеличением числа капилляров на единицу поперечного сечения мышц в биоптатах, полученных из икроножных мышц, тренируемых в условиях гипоксии. Кроме этого, в этих биоптатах достоверно большими

были плотность митохондрий, а также активность гликолитических ферментов (цитрат синтазы и сукцинатдегидрогеназы).

По сравнению с количеством исследований, посвященных влиянию гипоксической тренировки на физическую работоспособность, данных, касающихся изменений умственной работоспособности при адаптации к гипоксической гипоксии, в настоящее время имеется крайне мало.

При этом бóльшая часть данных, посвященных состоянию условных рефлексов у животных, мышления, внимания или памяти у человека в условиях горной и барокамерной гипоксии, получена в 60-70-х годах прошлого века [2-4]. В результате исследований практически все авторы сделали выводы о снижении способности выработки условных рефлексов у животных, ухудшении функционирования анализаторов у людей при дыхании воздухом с низким парциальным давлением кислорода.

Основной причиной такой закономерности исследователи считают понижение функциональной активности ЦНС и в особенности коры головного мозга в результате снижения кислородного обеспечения нервных клеток [29].

Отражением таких фактов стали многочисленные результаты энцефалографических исследований, проведенные у животных и человека в условиях гипоксической гипоксии.

Обнаружено, что специфической «реакцией» биоэлектрической активности головного мозга человека, формирующейся в ответ на гипоксемию, является формирование активности дельта-диапазона частот [3, 13, 25]. Известно, что формирование на ЭЭГ медленной дельта-активности является характерным либо для органических поражений коры, либо для выраженного угнетения сознания в результате действия больших доз лекарственных средств с седативным или наркотическим действием, либо для черепно-мозговой травмы [2-9].

Подобный эффект гипоксической гипоксии авторы объясняют, исходя из ее общедепривизирующего действия, вероятно, в результате чего происходит снижение активирующего влияния восходящей ретикулярной системы на таламические ядра. В пользу такой концепции говорит однонаправленный характер синхронизации ЭЭГ, выявленный при гипоксии и при действии центральных холинолитиков. Снижение модулирующего влияния ретикулярной формации на пейсмекерные нейроны неспецифических ядер таламуса, ответственных за генерацию альфа-ритма, приводит к синхронизации электрической активности [37-39].

Что касается динамики биоэлектрической активности головного мозга в процессе адаптации к гипоксии, то данные по этой проблеме весьма скудны и отрывочны. Ряд авторов придерживается мнения, что гипоксическая тренировка сопровождается углублением медленноволновой активности, то есть повышением «экономизации»

функционирования нейронов высших отделов ЦНС, таким образом, нервные клетки становятся менее чувствительными к гипоксии [7, 21]. Другие авторы в процессе адаптации к гипоксии определили не только снижение медленноволновой дельта-активности головного мозга, но и развитие инверсии полушарного доминирования [38, 39].

Исследования, касающиеся применения гипоксических тренировок для улучшения профессиональной работоспособности специалистов опасных профессий крайне редки, хотя в последнее время интерес к данной проблеме несколько повысился.

Определена эффективность гипоксической гипобарической тренировки в отношении повышения профессиональной работоспособности специалистов-операторов в результате оптимизации их сенсомоторных качеств [13, 29]. А также получены сведения об успешном использовании нормобарической гипоксической тренировки у военнослужащих, проводимой с целью коррекции функционального состояния и восстановления профессиональной работоспособности [13, 16, 29, 35].

Из представленного обзора следует, что в результате большого количества исследований, посвященных оценке влияния гипоксической гипоксии на организм человека, в физиологии труда и спорта, клинической медицине сформировалось достаточно устойчивое направление, определяющее возможность использования гипоксической тренировки в целях повышения неспецифической резистентности организма. В этом отношении исследования, посвященные изучению физиологических механизмов и оздоравливающего действия гипобарической и нормобарической гипоксии, имеют несомненный приоритет по времени начала и количеству опубликованных результатов по сравнению со сравнительно недавно введенным в практику профилактической и клинической медицины методом тренировки к сочетанному действию гипоксии и гиперкапнии.

В заключение следует отметить, что основной объем исследований, посвященных механизмам формирования оздоровительного эффекта в результате нормобарических периодических гипоксических тренировок (НПГТ), нормобарических гипоксических интервальных тренировок (НИГТ), нормобарических гипокси-гиперкапнических тренировок (НГГТ) рассматриваются на этапе тренировочного цикла, а материалов, касающихся продолжительности сохранения этого эффекта опубликовано недостаточно.

В научных трудах, отражающих фундаментальные и прикладные проблемы экологической физиологии человека и восстановительной медицины в качестве перспективного направления оптимизации состояния человека предлагается использовать методы коррекции с помощью тренировок, предполагающих дыхание человека газовыми смесями. Среди них особо следует выделить НПГТ, НИГТ и НГГТ. На основании ранее проведенных исследований [2, 3] получены данные, обосновывающие физиологическую целесообразность использования гипоксического и гипокси-

гиперкапнического факторов в коррекции метаболических нарушений и клинических проявлений при ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, бронхиальной астме, хроническом обструктивном бронхите, эндокринной патологии, нервных расстройствах, спортивных тренировках и т.п. Вместе с тем, в доступной литературе недостаточно полно представлены сведения о сравнительной эффективности использования НПГТ, НИГТ, НГГТ а также о продолжительности их положительного влияния на организм человека после прекращения тренировок.

\* \* \*

Отсутствие научно обоснованных данных о сравнительной эффективности применения названных потенциально перспективных методов оптимизации состояния представителей различных социо-профессиональных групп населения, сроков начала их применения и продолжительности действия обуславливает актуальность прикладных исследований физиологических и лечебно-профилактических эффектов гипоксии и гиперкапнии.

## Список литературы

1. Авцын А.П. Введение в географическую патологию. М.: Наука, 1972. 328 с.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии-гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Агаджанян Н.А., Полунин И.Н, Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. Астрахань Москва.: Изд. АГМА, 2001. 340 с.
4. Айдаралиев А.А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии. Фрунзе: Илым, 1978. 191 с.
5. Анистратенко Л.Г. Физиологическое обоснование использования сочетанного действия гипоксии-гиперкапнии для повышения работоспособности военнослужащих: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб., 2005. 24 с.
6. Ахмедов К.Ю. Дыхание человека при высокогорной гипоксии. Душанбе: Илим, 1971. 182 с.
7. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы. М. Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 216 с.
8. Берштейн А.Д. О региональной гипоксии покоя и работы //Акклиматизация и тренировка спортсменов в горной местности. Алма-Ата: Б.и., 1965. 129 с.
9. Богомоллов А.В., Гридин Л.А., Кукушкин Ю.А., Ушаков И.Б. Диагностика состояния человека: математические подходы. М.: Медицина, 2003. 464 с.
10. Богомоллов А.В., Кукушкин Ю.А., Дворников М.В. Математическое моделирование динамики гипоксических состояний человека // Программные продукты и системы. 2013. № 2. С. 40.
11. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия /Пер. с англ. М.: Медицина, 1967. 368 с.

12. Войткевич В.И. Хроническая гипоксия. Приспособительные реакции организма. Л.: Наука, 1973. 191 с.
13. Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О. Гипокситерапия. СПб: ООО «ОЛБИ-СПБ», 2003. 536 с.
14. Гридин Л.А. Адаптационные реакции человека в условиях Крайнего Севера // Политика и общество. 2015. № 10. С. 1353-1362.
15. Гридин Л.А., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А. Методологические основы исследования физической работоспособности человека // Актуальные проблемы физической и специальной подготовки силовых структур. 2011. № 1. С. 5-10.
16. Гридин Л.А., Ихалайнен А.А., Богомолов А.В., Ковтун А.Л., Кукушкин Ю.А. Методы исследования и фармакологической коррекции физической работоспособности человека. М.: Медицина, 2007. 104 с.
17. Гридин Л.А., Шишов А.А., Дворников М.В. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера // Здоровье населения и среда обитания. 2014. № 4 (253). С. 4-6.
18. Гридин Л.А. Методы тестирования коронарной недостаточности, физической работоспособности и ортостатической гипотензии человека. Учебное пособие. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. 76 с.
19. Дворников М.В., Разинкин С.М., Петрова В.В., Фомкин П.А., Нетребина А.П., Киш А.А. Методика индивидуальной оценки устойчивости спортсменов к максимальным физическим нагрузкам в условиях измененной гипоксической и гипотермической среды // Медицина труда и промышленная экология. 2013. № 9. С. 37-42.
20. Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 191 с.
21. Колчинская А.З. Дыхание при гипоксии // Физиология дыхания. СПб: Наука, 1994. С.589-624.
22. Колчинская А.З. Использование ступенчатой адаптации к гипоксии в медицине // Вестн. АМН. 1997, №5. С. 12-19.
23. Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В., Дворников М.В., Кисляков Ю.Ю., Рыженков С.П. Расчет риска потери работоспособности человеком в условиях низкого барометрического давления // Полет. Общероссийский научно-технический журнал. 2012. № 11. С. 37-45.
24. Кукушкин Ю.А., Дворников М.В., Кисляков Ю.Ю., Шишов А.А., Рыженков С.П. Методическое обеспечение контроля функциональной надежности профессиональной деятельности авиационных специалистов в условиях гипоксии // Проблемы безопасности полетов. 2013. № 7. С. 3-16.
25. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 319 с.
26. Матюшев Т.В., Дворников М.В., Богомолов А.В., Кукушкин Ю.А., Поляков А.В. Математическое моделирование динамики показателей газообмена человека в условиях гипоксии // Математическое моделирование. 2014. Т. 26. № 4. С. 51-64.
27. Меерсон Ф.З., Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурохиа Medical J., 1993. С.168-226.
28. Меерсон Ф.З., Твердохлиб В.П., Боев В.М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. 70 с.
29. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях СПб.: Наука, 1998. 544 с.

30. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск: Наука, 1983. 232с.
31. Петров И.Р. Кислородное голодание головного мозга (экспериментальные материалы). Л.: Медгиз, 1949. 210 с.
32. Сиротинин Н.Н. Жизнь на высотах и болезнь высоты. Киев: Изд-во АН УССР, 1939. 226 с.
33. Табаров М.С. Особенности реакций органных артерий и вен на гуморальные стимулы при сочетанном действии на организм гипоксии и гипотермии: Автореф. дис.... д-ра мед. наук. СПб., 2003. 45 с.
34. Ушаков И.Б., Богомолов А.В. Информатизация программ персонализированной адаптационной медицины // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. № 5-6. С. 124-128.
35. Ушаков И.Б., Богомолов А.В., Гридин Л.А., Кукушкин Ю.А. Методологические подходы к диагностике и оптимизации функционального состояния специалистов операторского профиля. М.: Медицина, 2004. 144 с.
36. Ушаков И.Б., Кукушкин Ю.А., Богомолов А.В. Физиология труда и надежность деятельности человека. М.: Наука, 2008. 318 с.
37. Чарный А.М. Патофизиология гипоксических состояний. М.: Медгиз, 1961. 343 с.
38. Чижов А.Я., Потиевская В.И. Нормализующий эффект нормобарической гипоксической гипоксии // Физиология человека. 1997. Т.23, № 1. С.108-112.
39. Шик Л.Л., Канаев Н.Н. Руководство по клинической физиологии дыхания. Л.: Медицина, 1980. 376 с.
40. Czyzyk-Krzyszka M.F. Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia // Respir-Physiol. 1997. Vol. 110, №2-3. P. 99-111.
41. Fisher A.J., Schrader N.W., Klitzman B. Effect of chronic hypoxia on capillary flow and hematocrit in rat skeletal muscle // Amer. J. Physiol. 2002. Vol. 362, N 2. P. 1877-1883.
42. Lin H., Cai Y. Effect of hypoxia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung // Chung-Kuo-I-Hsueh-Ko-Hsueh-Yuan-Hsueh-Pao. 1997. Vol. 19. № 2. P. 110-115.
43. Nahas G.G. Mechanisms of carbon dioxide and Metabolic Regulation. New York, 2002. 107 p.
44. Silverman H.S., Wei S., Haigney M.C. et al. Myocyte adaptation to chronic hypoxia and development of tolerance to subsequent acute severe hypoxia // Circ. Res. 1997. Vol. 80, №5. P. 699-707.
45. Ushakov I.B., Shishov A.A., Komarevtsev V.N., Filatov V.N. Hypobaric interval hypoxia as a nonmedication method for improving the functional state of aerospace pilots and astronauts // Intermittent Hypoxia and Human Diseases, 2012. PP. 207-219.
46. Zhuang J, Zhou Z. Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms // Biol. Signals. Recept. 2003, Vol. 8, № 4-5. P. 316-322.

## Modern understanding of the physiological and therapeutic and prophylactic effects of actions hypoxia and hypercapnia

**Gridin L. A.**

*Doctor of Medicine, Professor, honored doctor of Russia, winner of Russian Government Prize in Science and Technology, head of manual therapy chair. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Russian Federation Ministry of Health. E-mail: planetnaya3@gmail.com*

Author presents modern views on the physiological and therapeutic and prophylactic effects of hypoxia and hypercapnia action. General conclusions are formulated concerning the human body adaptation to conditions of low partial pressure of oxygen in the alveolar air, according to which specific adaptation component is a series of structural and functional changes aimed at improving the oxygen tissue supply, and non-specific adaptation of the component is to activate the mechanisms of cellular and humoral immunity, detoxification cytochrome P-450, antioxidant systems. It is shown that the lack of scientific evidence on the comparative effectiveness of these potentially promising methods to optimize the state of representatives of the various socio-professional groups, the timing of the application and its duration determines the relevance of applied research of physiological and therapeutic and prophylactic effects of hypoxia and hypercapnia.

**Key words:** hypoxia, hypercapnia, hypoxia physiological effects, physiological effects of hypercapnia, hypoxia, therapeutic and preventive effects, the therapeutic and prophylactic effects of hypercapnia

## References

1. Авсун А.П, Introduction to geographic pathology. Moscow: Nauka, 1972. Print.
2. Agadzhanyan N.A. Elfimov A.I, Body functions under conditions of hypoxia, hypercapnia. Moscow: Medicina, 1986. Print.
3. Agadzhanyan N.A. Polunin I.N. Stepanov V.K. Polyakov V.N, Man under hypercapnia and hypercapnia. Astrakhan-Moscow: AGMA, 2001. Print.
4. Ajdaraliev A.A. Physiological mechanisms of adaptation and ways to increase body resistance to hypoxia. Frunze: Ilim, 1978. Print.
5. Anistratenko L.G, Physiological substantiation of the combined action of hypoxia, hypercapnia to improve servicemen efficiency. PhD Thesis. St. Petersburg. 2005. Print.
6. Ahmedov K.Yu, Human breath at high altitude hypoxia. Dushanbe: Ilim, 1971. Print.
7. Barbashova Z.I, Acclimatization to hypoxia and its physiological mechanisms. Moscow-Leningrad: USSR Academy of Sciences, 1960. Print.
8. Bershtejn A.D, On the regional hypoxia of rest and work. In: Acclimatization and training of athletes in the highlands. Alma-Ata, 1965. Print.
9. Bogomolov A.V. Gridin L.A. Kukushkin Yu.A., Ushakov I.B. Diagnosis of the human condition: mathematical approaches. Moscow: Medicina, 2003. Print.
10. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. Dvornikov M.V, "Mathematical modeling of the dynamics of human hypoxic conditions." *Programmnye produkty i sistemy* 2 (2013): 40.
11. Van-Lear E. Stickney K, Hypoxia (translated to Russian). Moscow: Medicina, 1967. Print.
12. Vojtkевич V.I, Chronic hypoxia. Adaptive reactions of the organism. Leningrad: Nauka, 1973. Print.

13. Goranchuk V.V. Sapova N.I. Ivanov A.O., Hypoxytherapy. St. Petersburg: OLBI-SPB, 2003. Print.
14. Gridin L.A., "Human adaptive reactions in the Far North." *Politika i obshchestvo* 10 (2015): 1353-1362.
15. Gridin L.A. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. "Methodological bases of human physical performance research." *Aktual'nye problemy fizicheskoy i special'noj podgotovki silovyh struktur* 1 (2011): 5-10.
16. Gridin L.A. Ihalajnen A.A. Bogomolov A.V. Kovtun A.L. Kukushkin Yu.A., Methods of study and pharmacological correction of human physical performance. Moscow: Medicina, 2007. Print.
17. Gridin L.A. Shishov A.A. Dvornikov M.V., "Features of human reactions adaptation in the Far North." *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* 4 (2014): 4-6.
18. Gridin L.A. Test methods of coronary insufficiency, physical performance, and orthostatic hypotension man. Tutorial. Moscow: I.M. Sechenov MMA, 2003. Print.
19. Dvornikov M.V. Razinkin S.M. Petrova V.V. Fomkin P.A. Ntrebina A.P. Kish A.A., "Methods of assessing the sustainability of individual athletes to the maximum physical stress in conditions of altered hypoxic and hypothermic environment." *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* 9 (2013): 37-42.
20. Kaznacheev V.P., Modern aspects of adaptation. Novosibirsk: Nauka, 1980. Print.
21. Kolchinskaya A.Z. Breathing during hypoxia. In Breathing physiology. St. Petersburg: Nauka, 1994. Print.
22. Kolchinskaya A.Z. "Use of stepwise adaptation to hypoxia in medicine." *Vestnik AMN* 5 (1997): 12-19.
23. Kukushkin Yu.A. Bogomolov A.V. Dvornikov M.V. Kislyakov Yu.Yu. Ryzhenkov S.P., "The calculation of the loss of human operability under low barometric pressure." *Polet. Obshcherossijskij nauchno-tehnicheskij zhurnal* 11 (2012): 37-45.
24. Kukushkin Yu.A. Dvornikov M.V. Kislyakov Yu.Yu. Shishov A.A. Ryzhenkov S.P., "Methodical support of functional reliability control of professional activity of aviation specialists in hypoxic conditions." *Problemy bezopasnosti poletov* 7 (2013): 3-16.
25. Malkin V.B. Gippenrejter E.B., Acute and chronic hypoxia. Moscow: Nauka, 1977. Print.
26. Matyushev T.V. Dvornikov M.V. Bogomolov A.V. Kukushkin Yu.A. Polyakov A.V., "Mathematical modeling of dynamics of indicators of human gas exchange under hypoxia." *Matematicheskoe modelirovanie* 4 (2014): 51-64.
27. Meerson F.Z., Adaptation Medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow: Hypoxia Medical, 1993. Print.
28. Meerson F.Z. Tverdohlib V.P. Boev V.M. et al. Adaptation to a periodic hypoxia in therapy and prevention. Moscow: Nauka, 1989. Print.
29. Novikov V.S. Shustov E.B. Goranchuk V.V., Correction of functional state under extreme conditions. St. Petersburg: Nauka, 1998. Print.
30. Panin L.E., Biochemical mechanisms of stress. Novosibirsk: Nauka, 1983. Print.
31. Petrov I.R., Oxygen starvation of brain (experimental data). Leningrad: Medgiz, 1949. Print.
32. Sirotinin N.N., Life on the altitudes and altitude sickness. Kiev: Izdatel'stvo AN USSR, 1939. Print.

33. Tabarov M.S, Features of reactions of organ arteries and veins to the humoral stimuli in case of the combined hypoxia and hypothermia effect on the body. Doctor of Medicine thesis. St. Petersburg, 2003. Print.
34. Ushakov I.B. Bogomolov A.V, "Computerization programs for personalized adaptive medicine." *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 5-6 (2014): 124-128.
35. Ushakov I.B. Bogomolov A.V. Gridin L.A. Kukushkin Yu.A, Methodological approaches to the diagnosis and optimization of the functional state of operator specialists. Moscow: Medicina, 2004. Print.
36. Ushakov I.B. Kukushkin Yu.A. Bogomolov A.V. Physiology of work and reliability of human activity. Moscow: Nauka, 2008. Print.
37. Charnyj A.M, Pathophysiology of hypoxic conditions. Moscow: Medgiz, 1961. Print.
38. Chizhov A.Ya. Potievskaya V.I, "Normalizing effect of normobaric hypoxic hypoxia." *Fiziologiya cheloveka* 1 (1997): 108-112.
39. Shik L.L. Kanaev N.N, Manual on clinical physiology of respiration. Leningrad: Medicina, 1980. Print.
40. Czyzyk-Krzeska M.F, "Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia." *Respir-Physiol.* 2-3 (1997): 99-111.
41. Fisher A.J. Schrader N.W. Klitzman B, "Effect of chronic hypoxia on capillary flow and hematocrit in rat skeletal muscle." *Amer. J. Physiol.* 2 (2002): 1877-1883.
42. Lin H., Cai Y, "Effect of hypoxia on distribution and activity of nitric oxide synthase in rat lung." *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 2 (1997): 110-115.
43. Nahas G.G, Mechanisms of carbon dioxide and Metabolic Regulation. New York, 2002. Print.
44. Silverman H.S. Wei S, Haigney M.C. et al. "Myocyte adaptation to chronic hypoxia and development of tolerance to subsequent acute severe hypoxia." *Circ. Res.* 5 (1997): 699-707.
45. Ushakov I.B, Shishov A.A, Komarevtsev V.N, Filatov V.N, Hypobaric interval hypoxia as a nonmedication method for improving the functional state of aerospace pilots and astronauts. *Intermittent Hypoxia and Human Diseases*, 2012: 207-219.
46. Zhuang J, Zhou Z. "Protective effects of intermittent hypoxic adaptation on myocardium and its mechanisms." *Biol. Signals. Recept.* 4-5 (2003): 316-322.