

## ОРГАНИЗАЦИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ СЕРДЦА ПРИ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ОСТРОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

©2020 г. М. И. Бочаров, А. С. Шилов

ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН», г. Сыктывкар

*Цель* исследования – изучение особенностей организации биоэлектрических процессов сердца в зависимости от степени выраженности острой нормобарической гипоксии (ОНГ) и развивающейся гипоксемии у здоровых молодых людей. *Методами* ЭКГ и оксигеметрии ( $SpO_2$ ) изучены особенности реакций мужчин (18–26 лет) разных групп ( $n_1 = 30$  и  $n_2 = 29$ ) в ответ ОНГ «легкой» (14,5 %  $O_2$ ) и «средней» (12,3 %  $O_2$ ) степени в течение 20 мин. *Результаты*. При легкой степени ОНГ  $SpO_2$  понижается до  $(91,6 \pm 4,2)$  %, при средней – до  $(78,2 \pm 5,2)$  %. Общим для всех случаев ОНГ является начальное увеличение зубца  $P_{1II}$ . В среднем за период легкой ОНГ уменьшается суммарная  $BA_L$  и  $BA_R$  отделов сердца, только вначале уменьшаются интервалы RR и QT, а в конце – увеличивается QT. При средней степени ОНГ больше изменяются параметры ЭКГ. В среднем за период ОНГ 12,3 %  $O_2$  уменьшаются зубцы RII (на 0,078 мВ,  $p < 0,001$ ),  $T_{1II}$  (0,074 мВ,  $p < 0,001$ ),  $BA_L$  (0,26 мВ,  $p < 0,001$ ) и  $BA_R$  (0,12 мВ,  $p < 0,001$ ) отделов сердца, интервалы RR (на 100 мс,  $p < 0,001$ ), QT (11 мс,  $p < 0,001$ ), а Pс, PQс, QRс, QTс нарастают; увеличиваются корреляции отклонений QT с  $SpO_2$ , CO, SVR, VIK. Для ОНГ 14,5 %  $O_2$  в общей структуре ЭКГ доминирует фактор «положительный хронотропный эффект», а для 12,3 %  $O_2$  – «хроно-инотропная сопряженность». *Выводы*. С нарастанием степени ОНГ увеличивается количество и интенсивность изменения вовлекаемых в реакцию параметров ЭКГ. Обозначены возможные экстракардиальные и миогенные механизмы регуляции в организации биоэлектрических процессов сердца при малой и средней степени гипоксии.

**Ключевые слова:** человек, острая гипоксия, оксигенация крови, электрокардиография

## BIOELECTRIC HEART PROCESSES IN HEALTHY MEN AT DIFFERENT LEVELS OF ACUTE NORMOBARIC HYPOXIA

M. I. Bocharov, A. S. Shilov

Federal Research Centre «Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences»,  
Syktyvkar, Russia

*The aim* was to study cardiac bioelectric features across different levels of acute normobaric hypoxia (ANH) in healthy young men. *Methods:* We studied cardiac functions in response to exposure to ANH of mild (14.5 %  $O_2$ ) and medium (12.3 %  $O_2$ ) degrees for 20 minutes among 30 and 29 young men, respectively. *Results.* With mild and medium degree of ANH,  $SpO_2$  decreases to  $(91.6 \pm 4.2)$  % and to  $(78.2 \pm 5.2)$  %, respectively. An initial increase in the  $P_{1II}$  wave was common for all ANH exposures. On average, during the period of mild ANH, the total  $BA_L$  and  $BA_R$  of the heart compartments decreased, only at the beginning the RR and QT intervals decreased, and in the end QT increased. Medium ANH was associated with more pronounced changes in ECG characteristics. On average, during the ANH period of 12.3 %  $O_2$ , the RII wave (by 0.078 mV,  $p < 0.001$ ),  $T_{1II}$  (0.074 mV,  $p < 0.001$ ),  $BA_L$  (0.26 mV,  $p < 0.001$ ) and  $BA_R$  (at 0.12 mV,  $p < 0.001$ ) of the heart decreased, RR intervals (at 100 ms,  $p < 0.001$ ), QT (11 ms,  $p < 0.001$ ), and Pс, PQс, QRс, QTс increased. Correlations between QT deviations and  $SpO_2$ , CO, SVR, VIK increased. For ANH of 14.5 %  $O_2$ , the factor “positive chronotropic effect” dominated in the general structure of the ECG, while for 12.3 %  $O_2$  it was “chrono-inotropic conjugation”. *Conclusions.* Changes in ECG parameters seem to be more pronounced in exposure to moderate than mild ANH. Possible extracardiac and myogenic regulation mechanisms in the organization of heart bioelectric processes with a mild and medium degree of hypoxia are proposed in the paper.

**Key words:** human, acute hypoxia, blood oxygenation, electrocardiography

### Библиографическая ссылка:

Бочаров М. И., Шилов А. С. Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей // Экология человека. 2020. № 12. С. 28–36.

### For citing:

Bocharov M. I., Shilov A. S. Bioelectric Heart Processes in Healthy Men at Different Levels of Acute Normobaric Hypoxia. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 12, pp. 28-36.

Одной из важных научно-практических проблем физиологии и медицины является изучение влияния на организм человека гипоксии. Современные сведения указывают на то, что ключевым регулятором в развитии ответа на гипоксическое воздействие, вне зависимости от способа его моделирования, является экспрессия гипоксией индуцируемого фактора HIF-1 $\alpha$  [2, 14]. В зависимости от пути активации и ингибирования комплекса HIF-1-регулируемых генов и их белковых продуктов может доминировать

вовлечение физиологических механизмов адаптации к гипоксии [28, 30] либо — патофизиологических процессов [26, 30].

За последние десятилетия шире стали проводиться исследования по изучению влияния гипобарической или нормобарической гипоксии на организм человека. Так, моделирование гипоксии сегодня используется в авиакосмической физиологии и медицине [15], подводных погружениях [25], для повышения специфической [13, 14] и неспецифической [11, 13, 16]

резистентности организма, в профилактике, диагностике, терапии и реабилитации [1, 13].

Несмотря на широкое применение нормобарической гипоксии, до сих пор отсутствует консенсус по её классификации, режимам, критериям дозирования, оптимальной достаточности действия, а также стандартизации изучаемых параметров. В свое время А. З. Колчинской [13] на основании изучения вегетативных реакций и уровня снижения  $pO_2$  в системе доставки кислорода к тканям («каскады кислорода») обозначены I–V степени выраженности гипоксической гипоксии. В случаях с гипоксическими тренировками в зависимости от требуемой суммарной дозы воздействия Н. И. Волков [8] выделял 3 основные степени гипоксии. Л. Д. Лукьянова [14] по критериям выраженности расстройств жизнедеятельности организма обозначила 4 степени тяжести гипоксии. В этом контексте особое значение имеет решение большой группы международных экспертов, которые определили (на 2017 год) 46 из 162 параметров в качестве основных для отчетов по клиническим исследованиям в области высокогорной медицины [24]. Вместе с этим существующая практика дозирования гипоксических воздействий и выбора изучаемых параметров пока не отвечает единым требованиям, отсюда часто возникают сложности проведения сравнительного анализа экспериментальных или клинических исследований [17 и др.].

Одна из распространенных, но до конца не решенных задач заключается в изучении гипоксией индуцируемых реакций сердечно-сосудистой системы, и сердца в частности. Известно, что только с увеличением степени гипоксического воздействия (ниже 10 %  $O_2$ ) и его длительности подавляются энергозависимые процессы, в том числе функция электровозбудимых клеток [4, 14]. Подобные изменения энергетического метаболизма митохондрий замечены в правом и левом желудочках миокарда [27], а также при нарушении метаболизма миокардиоцитов в условиях гипоксии и ишемии миокарда [6].

Хорошо известно, что одним из распространенных методов контроля за состоянием миокарда является электрокардиография (ЭКГ) [8, 20]. В. Б. Малкин и Е. Б. Гиппенрейтер [15], анализируя большой материал, приходят к заключению, что в начальном периоде острого гипоксического воздействия отмечаются «неспецифические» для состояния функционального напряжения изменения ЭКГ. С увеличением тяжести гипоксического состояния организма прямое влияние кислородного голодания на сердце обуславливает существенные изменения ЭКГ.

Последние ЭКГ-исследования, выполненные на здоровых молодых людях с острой нормобарической гипоксией (ОНГ), показывают неоднозначные результаты: при ОНГ 10 %  $O_2$  ( $n = 10$ ) установлено увеличение скорректированного интервала QTc без заметных изменений QT, но уменьшение его дисперсии [22]; при 12 %  $O_2$  ( $n = 14$ ) — существенно уменьшался интервал QT, увеличивалось его скорректированное значение, а амплитудные характеристики электри-

ческого поля сердца значимо не изменялись [9]; при 12,4 %  $O_2$  ( $n = 40$ ) — изменения интервала QT и амплитуды зубца T<sub>1</sub>II не отличались стабильностью и были зависимы от типа реактивности вегетативных реакций [5]. Несмотря на уже существующий в литературе фактологический материал, многие вопросы информативности критериев ЭКГ при острой гипоксии еще требуют своего решения. Целью настоящей работы послужило изучение особенностей организации биоэлектрических процессов сердца в зависимости от степени выраженности острой нормобарической гипоксии и развивающейся гипоксемии у здоровых молодых людей.

### Методы

Исследования носили экспериментальный характер и проводились на базе лаборатории функционального биоуправления Сыктывкарского госуниверситета (СыктГУ) в зимний (январь — февраль) сезон год. В качестве испытуемых были две группы физически здоровых мужчин 18–26 лет (студенты факультета физической культуры СыктГУ). Сначала исследования проведены на одной группе ( $n = 30$ ), а затем, через год в этот же период года, на другой группе ( $n = 29$ ). Испытуемые обеих групп мало отличались по общим признакам ( $M \pm m$ ): возраст ( $21,4 \pm 0,27$ ) и ( $20,2 \pm 0,31$ ) года; длина тела ( $177,9 \pm 0,92$ ) и ( $178,6 \pm 1,49$ ) см; масса тела ( $75,7 \pm 1,74$ ) и ( $74,7 \pm 1,88$ ) кг; систолическое и диастолическое артериальное давление крови ( $127,9 \pm 1,25$ ), ( $128,1 \pm 2,28$ ) и ( $75,0 \pm 1,61$ ), ( $71,0 \pm 2,02$ ) мм рт. ст. соответственно.

Исследования проводили с 08.30 до 12.00 часов в помещении при температуре воздуха 21–23 °С, относительной влажности 55–64 %, барометрическом давлении 740–750 мм рт. ст. Испытуемых предварительно знакомили с протоколом исследования, возможностью отказаться от участия на любом этапе работы, после чего свое согласие они подкрепляли в письменном виде. Исследования проводили с соблюдением этических медико-биологических норм, изложенных в Хельсинкской декларации, а также были одобрены локальным биоэтическим комитетом ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Испытуемые в горизонтальном положении на кушетке после относительной стабилизации артериального давления подвергались ОНГ в течение 20 мин. В первой серии исследования ОНГ соответствовала дыханию воздухом с содержанием кислорода ( $14,5 \pm 0,16$ ) %, или  $pO_2$  108 мм рт. ст., во второй серии — ( $12,3 \pm 0,14$ ) %, или  $pO_2$  90 мм рт. ст. Применяемые нами воздействия условно названы [14] в первом случае как «легкая», во втором — «средняя» степени ОНГ, численные значения которых находятся в пределах 15–10 %  $O_2$ , соответствуя определению — острая гипоксия [8].

Дыхание газовой смесью осуществлялось через маску, соединенную с газовым мешком ёмкостью 50 л, который постоянно пополнялся потоком воздуха, обедненным кислородом с помощью модифицирован-

ного (свидетельство на полезную модель № 24098 от 27.07.2002 ГУ НИИ физиологии СО РАМН) кислородного концентратора Опух PSA Oxygen Generator (AirSer Corporation, США). Контроль за содержанием O<sub>2</sub> в газовом мешке обеспечивался анализатором «OxiQuant B» (фирма «EnviteC», Германия), снабженным датчиком O<sub>2</sub> «Goel 369» (фирма «Greisinger Electronic», Германия).

В состоянии покоя и на каждой минуте тестового воздействия ОНГ при помощи портативного пульсоксиметра «NONIN8500» (фирма «NONIN Medical, Inc.», США), снабженного светодиодным клипсовым датчиком, накладываемым на палец правой руки, измеряли оксигенацию крови (SpO<sub>2</sub> %) и частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд.×мин<sup>-1</sup>). Динамика SpO<sub>2</sub> служила контролем развития гипоксического состояния организма, и в случае достижения её критического уровня (SpO<sub>2</sub> = 65 %) прекращалось тестирование.

Электрокардиограмму регистрировали в положении лежа в покое, на 5, 10 и 20-й мин ОНГ. Измерялась ЭКГ в трех стандартных – I, II, III (по Эйнтховену), трех усиленных – aVR, aVL, aVF (по Гольдбергу) и шести грудных – V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> (по Вильсону) отведениях на компьютеризованном комплексе «Кардиометр-МТ» (производитель ТОО «Микард», Санкт-Петербург) с автоматической обработкой и усреднением за 24-секундный период измерения. Анализ осуществляли по следующим параметрам ЭКГ – амплитудные: P<sub>I</sub>II, RII, SII, T<sub>I</sub>II в мВ; временные: RR, DX (вариационный размах интервала RR), P, PQ, QRS, QT в мс. Дополнительно рассчитывали скорректированное значение QTc в усл.

ед. (по формуле Н. С. Bazett) и по аналогии Pс, PQс и QRSc для оценки их доли в общей длительности RR, а также суммарную биоэлектрическую активность левого (BA<sub>L</sub>, = Rv<sub>6</sub> + SvaI + Sv<sub>2</sub>) и правого (BA<sub>R</sub>, = Sv<sub>6</sub> + Ravi + Rv<sub>2</sub>) отделов сердца в мВ и их соотношение (BA<sub>L</sub>/BA<sub>R</sub>) [23].

Репрезентативность наблюдаемых выборок (n = 30 и n = 29) определялась по формуле [12] для неизвестной численности генеральной совокупности количественных признаков, на примере отклонений параметров ЭКГ на 5 мин воздействия ОНГ, когда достаточность объема выборки составляла n = 25, а иногда и меньше.

Статистический анализ проведен с помощью лицензионной программы Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., США). По тесту Колмогорова – Смирнова и Лиллифорса установлена подчиненность большинства параметров закону нормального распределения. Рассчитывали среднюю арифметическую величину (M), её ошибку (m), стандартное отклонение (SD), дисперсию (S<sup>2</sup>), разность отклонений (d), их среднюю (Md), доверительный интервал (tm<sub>d</sub>) при p = 0,05. Достоверность различий для независимых переменных определяли методом сравнения средних, а для зависимых – методом разности отклонений по критерию t-Стьюдента; значимость отличий принималась при p < 0,05. Взаимосвязь между переменными определяли с помощью коэффициента корреляции Пирсона, а для установления уровня значимости применяли графический метод (2D Scatterplots) парной линейной регрессии с отражением численных значений зависимости. С целью выявления ведущих компонент

Таблица 1

Оксигенация крови и компоненты электрокардиограммы в покое и при разной степени острой нормобарической гипоксии

Параметр	Покой (M ± SD)	Разность отклонений (Md ± tm <sub>d</sub> ) при гипоксических воздействиях					
		5 мин		10 мин		20 мин	
		d	p	d	p	d	p
SpO <sub>2</sub> , %	97,9 ± 0,66 98,0 ± 0,72	-4,8 ± 1,05 -11,1 ± 1,51	<0,001 <0,001	-6,0 ± 1,54 -15,3 ± 1,64	<0,001 <0,001	-6,3 ± 1,49 -19,7 ± 1,96	<0,001 <0,001
Зубец P <sub>I</sub> II, мВ	0,116 ± 0,037 0,128 ± 0,043	0,013 ± 0,011 0,014 ± 0,012	0,029 0,029	0,008 ± 0,012 0,009 ± 0,013	0,169 0,201	0,005 ± 0,012 0,008 ± 0,013	0,414 0,201
Зубец RII, мВ	1,39 ± 0,464 1,43 ± 0,400	-0,046 ± 0,039 -0,058 ± 0,019	0,022 <0,001	-0,040 ± 0,043 -0,084 ± 0,028	0,069 <0,001	-0,043 ± 0,039 -0,093 ± 0,030	0,032 <0,001
Зубец SII, мВ	-0,179 ± 0,130 -0,173 ± 0,145	0,003 ± 0,008 -0,010 ± 0,012	0,458 0,110	-0,003 ± 0,009 -0,010 ± 0,015	0,458 0,184	-0,0002 ± 0,012 -0,008 ± 0,016	0,968 0,282
Зубец T <sub>I</sub> II, мВ	0,360 ± 0,126 0,360 ± 0,100	-0,003 ± 0,016 -0,070 ± 0,018	0,677 <0,001	0,000 ± 0,018 -0,068 ± 0,017	1,00 <0,001	-0,008 ± 0,021 -0,084 ± 0,023	0,444 <0,001
Интервал RR, мс	931,0 ± 148,4 866,7 ± 170,9	-38,7 ± 34,69 -104,8 ± 26,20	0,030 <0,001	-23,3 ± 30,91 -99,3 ± 31,95	0,133 <0,001	20,0 ± 41,61 -95,8 ± 36,47	0,333 <0,001
Интервал P, мс	98,0 ± 12,42 100,3 ± 15,51	-1,0 ± 4,20 1,4 ± 3,00	0,630 0,354	-1,3 ± 3,21 2,7 ± 3,51	0,402 0,118	-2,7 ± 3,52 3,8 ± 3,99	0,132 0,061
Интервал PQ, мс	157,3 ± 27,28 160,3 ± 26,82	1,3 ± 2,54 2,7 ± 4,18	0,292 0,187	1,3 ± 2,72 3,8 ± 4,92	0,325 0,125	1,0 ± 2,99 4,5 ± 5,04	0,500 0,079
Интервал QRS, мс	101,0 ± 8,44 102,5 ± 7,51	0,01 ± 1,94 -0,3 ± 1,24	1,00 0,572	-1,6 ± 1,96 0,0 ± 0,09	0,096 1,00	-0,7 ± 1,94 0,3 ± 1,60	0,488 0,662
Интервал QT, мс	391,0 ± 25,77 376,4 ± 30,08	-5,7 ± 4,12 -13,1 ± 4,44	0,008 <0,001	-3,0 ± 4,81 -10,7 ± 4,97	0,213 <0,001	5,0 ± 4,87 -10,0 ± 5,84	0,044 0,001
Вариационный размах DX, мс	239,3 ± 138,3 180,7 ± 101,9	23,0 ± 53,58 -5,1 ± 42,0	0,387 0,802	48,3 ± 45,98 -9,6 ± 41,93	0,040 0,640	52,0 ± 39,15 -23,4 ± 42,16	0,011 0,264

Примечание. Здесь и в табл. 2 первая строка – при 14,5 % O<sub>2</sub>, вторая строка – при 12,3 % O<sub>2</sub>; ± tm<sub>d</sub> – доверительный интервал при p = 0,05.

ЭКГ использован факторный анализ, где в матрицу включали только первичные данные.

**Результаты**

Установлено, что при легкой степени ОНГ (14,5 % O<sub>2</sub>) на всех периодах (5, 10 и 20 мин) измерения SpO<sub>2</sub> статистически значимо уменьшалась относительно покоя (табл. 1) и к 20-й мин воздействия достигала (91,6 ± 4,2) %. Кривая изменения SpO<sub>2</sub> к 10-й мин ОНГ имела самую большую интенсивность уменьшения, а затем (к 20-й мин) несколько замедлялась. При средней степени ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>) SpO<sub>2</sub> на всем протяжении пробы существенно уменьшалась относительно покоя (см. табл. 1) и была статистически меньше, чем при легкой ОНГ (t = 13,3; p < 0,001). Конечный эффект от воздействия средней ОНГ составил уменьшение SpO<sub>2</sub> до (78,2 ± 5,2) %. Характерно, что за весь период средней степени ОНГ дисперсия (S<sup>2</sup>) отклонений SpO<sub>2</sub> была статистически больше – 36,1, чем при легкой – 13,8 (F = 2,29; p < 0,001).

Анализ ЭКГ в покое показал, что в исследуемых группах измеряемые (см. табл. 1) и расчетные величины (табл. 2) статистически не различались (p > 0,05). Это позволяет считать наблюдаемые группы по параметрам ЭКГ однородными, что делает правомочным сравнение их отклонений в условиях разной степени ОНГ.

Установлено, что на 5-й мин легкой степени ОНГ отмечалось статистически значимое увеличение зубца P<sub>I</sub>II и уменьшение RII, а в дальнейшем они были близки к уровню покоя (см. табл. 1). Амплитуды зубцов SII и T<sub>I</sub>II значимо не изменялись. Суммарные значения BA<sub>L</sub> и BA<sub>R</sub> отделов сердца существенно уменьшались к 5-й мин воздействия и поддерживались на низком уровне до конца ОНГ (см. табл. 2). Средняя величина соотношения BA<sub>L</sub>/BA<sub>R</sub> в покое составляла (1,78 ± 0,99) усл. ед. и при ОНГ существенно не изменялась (t = 1,59–1,24; p = 0,122–0,221), свидетельствуя о стабильности поддержания баланса между BA<sub>L</sub> и BA<sub>R</sub> отделами сердца.

При легкой степени ОНГ интервалы P, PQ и QRS практически не изменялись (p > 0,05) (см. табл. 1).

Интервал RR статистически значимо уменьшался только к 5-й мин воздействия, а QT значимо уменьшался к 5-й мин и увеличивался к 20-й мин пробы, что сопровождалось статистически значимым приростом DX. Среди скорректированных значений только к 5-й мин гипоксии статистически увеличивался интервал PQc (см. табл. 2), а Pc, QRSc и QTc оставались неизменными (p > 0,05) относительно уровня покоя (см. табл. 2).

При средней степени ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>) зубец P<sub>I</sub>II ЭКГ статистически значимо увеличивался, но только вначале (к 5-й мин) пробы (см. табл. 1). Амплитуды зубцов RII и T<sub>I</sub>II от начала и до конца ОНГ существенно уменьшались относительно покоя. Статистически значимо уменьшались интервалы RR и QT. Заметных изменений амплитуды зубца SII, интервалов – P, PQ, QRS и DX не отмечалось. На всем протяжении ОНГ BA<sub>L</sub> и BA<sub>R</sub> больше уменьшались, чем при легкой степени гипоксии (см. табл. 2). Средняя величина соотношения BA<sub>L</sub>/BA<sub>R</sub> при средней ОНГ мало изменялась (p = 0,534–0,563). Корректированные значения Pc, PQc, QRSc и QTc статистически значимо увеличивались по мере действия ОНГ относительно уровня покоя. Характерно, что в отличие от легкой при средней ОНГ за весь период воздействия (n<sub>1</sub> = 90, n<sub>2</sub> = 87) общая дисперсия была статистически значимо меньше для RII (F = 2,37; p < 0,001), BA<sub>R</sub> (F = 1,93; p = 0,002) и BA<sub>L</sub>/BA<sub>R</sub> (F = 2,77; p < 0,001), но больше – для PQ (F = 2,82; p < 0,001) и PQc (F = 2,65; p < 0,001).

Факторный анализ показал, что возможными к описанию были 2 фактора, достоверно объясняющих (на 52,6 и 49,9 %) общую дисперсию. Как видно из табл. 3, при легкой ОНГ 1-й фактор имеет обратную связь с изменением интервала QT, затем с RR. Второй по значимости фактор связан с периодом QRS. При средней ОНГ 1-й фактор имеет больший процент объясненной дисперсии (см. табл. 3). Здесь, помимо связи фактора с QT и RR, увеличивается прямая связь с амплитудой P<sub>I</sub>II и обратная – с T<sub>I</sub>II. Второй по значимости фактор ограничивается положительными связями с интервалами P и PQ.

Таблица 2

**Суммарная биоэлектрическая активность левого и правого отделов сердца и скорректированные значения кардиоинтервалов в покое и при разной степени острой нормобарической гипоксии**

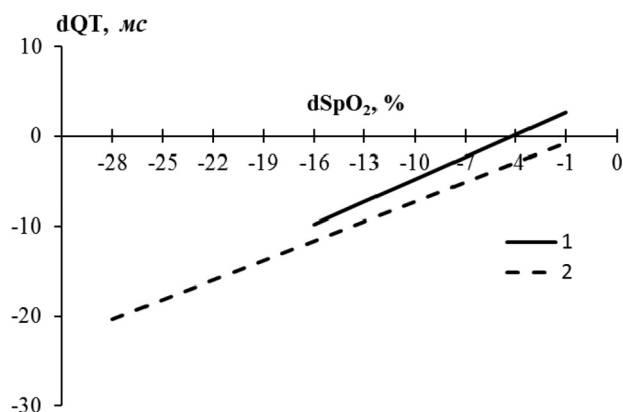
Параметр	Покой (M ± SD)	Разность отклонений (Md ± tm <sub>d</sub> ) при гипоксических воздействиях					
		5 мин		10 мин		20 мин	
		d	p	d	p	d	p
BA <sub>L</sub> , мВ	3,30 ± 0,806	-0,158 ± 0,096	0,002	-0,158 ± 0,103	0,003	-0,125 ± 0,099	0,015
	3,28 ± 0,761	-0,274 ± 0,098	<0,001	-0,293 ± 0,096	<0,001	-0,225 ± 0,088	<0,001
BA <sub>R</sub> , мВ	2,10 ± 0,623	-0,070 ± 0,048	0,006	-0,063 ± 0,055	0,026	-0,076 ± 0,058	0,012
	2,05 ± 0,451	-0,101 ± 0,035	<0,001	-0,131 ± 0,042	<0,001	-0,127 ± 0,041	<0,001
Pc, усл. ед.	103,0 ± 18,99	0,6 ± 5,73	0,812	-0,7 ± 4,55	0,758	-4,2 ± 4,73	0,076
	108,8 ± 16,90	9,1 ± 4,53	<0,001	9,9 ± 4,99	<0,001	11,6 ± 6,15	<0,001
PQc, усл. ед.	165,2 ± 35,79	4,4 ± 4,22	0,041	2,8 ± 4,33	0,198	-1,2 ± 4,16	0,560
	174,6 ± 28,41	14,9 ± 6,53	<0,001	15,0 ± 6,62	<0,001	16,2 ± 8,30	<0,001
QRSc, усл. ед.	105,4 ± 10,19	2,2 ± 3,12	0,154	-0,5 ± 2,75	0,684	-1,8 ± 2,92	0,220
	111,1 ± 11,21	6,9 ± 2,13	<0,001	6,6 ± 2,27	<0,001	7,4 ± 2,98	<0,001
QTc, усл. ед.	407,4 ± 21,29	2,2 ± 5,55	0,410	1,1 ± 5,14	0,650	0,4 ± 5,52	0,877
	408,0 ± 22,02	12,0 ± 5,45	<0,001	12,5 ± 4,38	<0,001	13,5 ± 5,23	<0,001

Таблица 3  
Факторные структуры компонентов электрокардиограммы по разности их отклонений при разной степени острой нормобарической гипоксии

Компонент ЭКГ	Факторная нагрузка			
	ОНГ 14,5 % O <sub>2</sub> , n = 90		ОНГ 12,3 % O <sub>2</sub> , n = 87	
	1-й фактор	2-й фактор	1-й фактор	2-й фактор
P <sub>1</sub> II	0,634	0,163	<b>0,762</b>	0,092
RII	-0,401	-0,627	-0,360	0,233
SII	0,229	-0,428	0,394	-0,153
T <sub>1</sub> II	-0,689	0,368	<b>-0,711</b>	0,086
RR	<b>-0,729</b>	0,473	<b>-0,797</b>	0,293
P	0,597	0,230	0,428	<b>0,716</b>
PQ	0,361	0,406	0,376	<b>0,739</b>
QRS	-0,198	<b>-0,805</b>	-0,130	0,444
QT	<b>-0,859</b>	0,118	<b>-0,813</b>	0,192
% объясненной дисперсии	32,12	20,49	33,50	16,38

Примечание. Жирным шрифтом выделены факторные нагрузки больше 0,7.

Факторный анализ указывает на то, что ведущим компонентам ЭКГ является интервал QT. Поэтому важным было установить, как он количественно зависит от уровня оксигенации крови (dSpO<sub>2</sub>). Как видно из рисунка и подписи к нему, коэффициент корреляции для средней степени ОНГ имеет большую статистическую значимость, чем для легкой. При этом, судя по линии регрессии в сопоставимом диапазоне оксигенации крови (до -16 %), при средней ОНГ на одну и ту же единицу понижения SpO<sub>2</sub> приходится большее уменьшение интервала QT, чем при легкой степени гипоксии.



Зависимость отклонения электрической систолы желудочков миокарда (dQT) от уменьшения оксигенации крови (dSpO<sub>2</sub>) у здорового человека при острой нормобарической гипоксии 14,5 об. % O<sub>2</sub> (1) и 12,3 об. % O<sub>2</sub> (2):

1 - dQT = 3,5307 + 0,829 × x; r = 0,236; p = 0,025; n = 90;  
2 - dQT = -0,0294 + 0,724 × x; r = 0,305; p = 0,004; n = 87.

Насколько зависит изменение QT от системных сдвигов гемодинамики (СО – минутный объем кровообращения, SVR – общее периферическое сопротивление, систолическое и диастолическое

артериальное давление, VIK – вегетативный индекс Кердо, данные опубликованы нами ранее [7]), можно судить по их корреляции. Так, для состояний легкой (n = 90) и средней (n = 87) ОНГ парная корреляция отклонений QT обнаруживает следующие связи: с СО (r = -0,28, p = 0,007; r = -0,39, p < 0,001), SVR (r = 0,18, p = 0,081; r = 0,25, p = 0,021), VIK (r = -0,24, p = 0,019; r = -0,45, p < 0,001) соответственно, а с артериальным давлением связи не обнаруживаются.

### Обсуждение результатов

Концептуально важен факт, что применяемые нами воздействия ОНГ – 14,5 % O<sub>2</sub> и 12,3 % O<sub>2</sub> соответствуют в среднем уменьшению рO<sub>2</sub> вдыхаемого воздуха на 21,1 и 43,4 % относительно нормоксии, что согласно правилу Пфлюгера не достигает порогового уровня рO<sub>2</sub> среды, при котором нарушается деятельность ведущих функциональных систем и снижается потребление кислорода организмом [14]. Так же как наблюдаемые нами при легкой и средней степени ОНГ уменьшения SpO<sub>2</sub> на 6,6 и 20,3 % относительно покоя не являются критическими [14]. При этом нарастание степени выраженности ОНГ (от легкой к средней) всего на -2,2 об. % O<sub>2</sub> приводит к существенному увеличению (в 2,29 раза) дисперсии изменений SpO<sub>2</sub>, свидетельствуя о повышении вариативности индивидуальных особенностей способности гемоглобина связывать кислород, по аналогии с подвижностью нейрональной пластичности мозга в экстремальных условиях [17].

Важно отметить, все компоненты ЭКГ в покое и при разных ОНГ воздействиях по абсолютным значениям не выходят за границы известных норм [10], следовательно, наблюдаемые их отклонения носят физиологический характер.

Одной из особенностей изменения ЭКГ является независимое от степени выраженности ОНГ начальное и относительно одинаковое увеличение зубца P<sub>1</sub>II, что иногда отмечалось ранее при острой гипоксии [15] и объяснялось повышенной нагрузкой на правое сердце за счет увеличения его кровенаполнения и повышения сопротивления сосудов малого круга.

Легкая степень ОНГ (14,5 % O<sub>2</sub>) вызывает периодическое уменьшение максимальной ВА желудочков, но стабильное понижение суммарной ВА правого и левого отделов сердца, без нарушения пропорциональности их соотношения (ВА<sub>L</sub>/ВА<sub>R</sub>). Такие сдвиги однозначно объяснить сложно, т. к. в этих условиях включение компенсаторных механизмов энергетического обмена препятствует снижению внутриклеточного содержания АТФ [4] и соответственно электрогенной функции [14]. Поэтому в качестве парадигмы можно предположить, что в условиях малого дефицита кислорода повышается эффективность митохондриального дыхания кардиомиоцитов, в результате чего потенциал действия клеток миокарда, включая де- и реполяризацию, уменьшается, но сохраняется сократительная его функция.

Также в условиях легкой степени ОНГ отмечается начальный положительный хронотропный эффект (судя по RR и QT) и отрицательный (по QT) — к концу ОНГ. По-видимому, это обусловлено начальным усилением симпатического влияния на миокард, вызванного рефлекторно и психоэмоциональным стрессом на процедуру тестирования, в последующем с ослаблением симпатикуса [15], что подтверждается нарастанием DX, а также мощным начальным увеличением SAP, CO и вегетативного напряжения с ослаблением реакций к концу легкой степени ОНГ [7]. Вместе с этим установленное начальное увеличение скорректированного PQc свидетельствует о нарастании доли времени предсердно-желудочкового проведения возбуждения в общей длительности RR, за счет уменьшения диастолической фазы, т. к. QTc не изменяется.

Средняя степень ОНГ (12,3 % O<sub>2</sub>) вызывает более существенное уменьшение максимальной ВА желудочков и конечной её фазы, суммарной ВА левого и правого отделов сердца и вариативности отклонений RII, BA<sub>R</sub>, BA<sub>L</sub>/BA<sub>R</sub> относительно легкой ОНГ. Эти изменения могут быть связаны с компенсаторным усилением гликолиза, повышением эффективности механизмов вегетативного обеспечения деятельности сердца, переходом кардиомиоцитов на более экономный путь использования кислорода, что и приводит к уменьшению электрической активности сократительных клеток миокарда с повышением индивидуальной однородности его деполяризации и согласованности активности левого и правого отделов сердца при средней степени ОНГ. Отчасти это подтверждается увеличением потребления кислорода организмом, лактатдегидрогеназы в крови и коэффициента использования кислорода [21], легочной вентиляции [13 и др.], минутного объема кровообращения [7, 13] и снижением общего периферического сопротивления [7] у человека при однократной острой гипоксии, а также расширением сосудов микроциркуляции и увеличением коронарного кровотока [19], повышением КПД миокарда в эксперименте с гипоксией на животных [3].

При этом вызванное гипоксией (12,3 % O<sub>2</sub>) стойкое уменьшение длительности RR и QT обуславливается компенсаторным усилением влияния симпатикуса на основной водитель ритма (синоатриальный узел) [15 и др.]. А нарастание дисперсии интервала PQ, свидетельствуя о повышении неоднородности процесса предсердно-желудочкового проведения возбуждения, может быть связано с увеличением индивидуальных особенностей степени влияния парасимпатикуса на атриовентрикулярный узел в ответ на развивающуюся гипоксемию, именно поэтому нами не наблюдались значимые изменения интервала PQ.

Установленный нами прирост скорректированных значений P<sub>c</sub>, PQ<sub>c</sub> при средней степени ОНГ можно рассматривать как увеличение доли предсердно-желудочкового проведения возбуждения в длительности кардиоцикла за счет удлинения периода сокращения предсердий. В то же время нарастание QRSc и QTc

может свидетельствовать об увеличении доли времени электрической систолы желудочков в общей длительности кардиоцикла за счет прироста периода деполяризации желудочков миокарда. В целом эти соотношения свидетельствуют об относительном увеличении длительности процессов де- и реполяризации за счет уменьшения фазы покоя (диастолы) в общей картине организации сердечного цикла при средней степени гипоксии. По-видимому, такие относительные увеличения фазы де- и реполяризации направлены на эффективное завершение сокращения предсердий и систолы желудочков, что обуславливает в данных гипоксических условиях (12,3 % O<sub>2</sub>) повышение производительности сердца [7].

Такие же изменения QT и QTc, кроме некоторых позиций (не изменяющиеся амплитуды экстремумов электрического поля сердца), в условиях ОНГ 12 % O<sub>2</sub> отмечались ранее [9], что объяснялось угнетением митохондриального аэробного дыхания и снижением образования АТФ. Однако с этим суждением сложно согласиться, т. к. показанное [9] уменьшение SpO<sub>2</sub> (до 77 %) не достигало порогового уровня, при котором снижается митохондриальное дыхание и содержание АТФ [4, 14].

Анализ факторной структуры параметров ЭКГ позволил установить, что для легкой степени ОНГ главной компонентой является «положительный хронотропный эффект» (QT, RR) и с меньшей факторной нагрузкой компонента — «отклонение деполяризации желудочков» (QRS). Для средней степени ОНГ характерно усиление главной компоненты амплитудами P<sub>I</sub>II и T<sub>I</sub>II, определенной как «хроно-инотропная сопряженность», а второй по значимости является компонента «предсердно-желудочковое проведение возбуждения» (P, PQ). Таким образом, можно считать, что при ОНГ 14,5 % O<sub>2</sub> важнейшим внутрисердечным регулятором биоэлектрических процессов сердца является временная составляющая реакции на гипоксию, а с увеличением гипоксического воздействия (12,3 % O<sub>2</sub>) такая роль принадлежит усилению сопряженности временных и амплитудных процессов.

Одним из факторов, оказывающим прямое влияние на электрическую систолу желудочков миокарда, может являться дефицит кислорода. Есть данные, показывающие, что выраженное укорочение QT коррелирует с SpO<sub>2</sub> при гипоксии [29]. Наши результаты подтверждают это, но, судя по регрессии, в количественном отношении близкое по интенсивности развитие гипоксемии при гипоксии 14,5 % O<sub>2</sub> и 12,3 % O<sub>2</sub> сопровождается более выраженным уменьшением длительности электрической систолы желудочков в условиях средней степени ОНГ.

Очевидным было ожидать наличие связи отклонений QT с параметрами системной гемодинамики [7] в этих же условиях. Установлено, что наблюдаемое нами уменьшение QT, особенно выраженное при средней степени ОНГ, коррелирует с увеличением минутного объема кровообращения, вегетативного напряжения и уменьшением общего периферического

сопротивления сосудов. Причем с нарастанием выраженности ОНГ эти связи усиливаются, свидетельствуя об увеличении сопряженности электрической систолы желудочков с системными сдвигами гемодинамики, за исключением отсутствующих корреляций с артериальным давлением. Механизмы таких связей еще предстоит исследовать.

Таким образом, есть основание считать, что наблюдаемые изменения параметров ЭКГ при гипоксии обусловлены экстракардиальными механизмами и миогенной ауторегуляцией сердца.

Полученные нами данные об изменениях параметров ЭКГ, гипоксемии и их связях при разной степени выраженности дефицита кислорода могут использоваться в качестве экспериментальных моделей для прогнозирования гипоксических состояний здорового человека в условиях экзогенной гипоксии, с которой он встречается в холодный период года, особенно на Севере России.

### Выводы

1. Установлено, что с увеличением степени выраженности кратковременной ОНГ от 14,5 до 12,3 %  $O_2$ , не только больше развивается гипоксемия, но и повышается внутригрупповая неоднородность её изменения, свидетельствуя об увеличении вариативности способности к оксигенации гемоглобина.

2. Вне зависимости от степени ОНГ только в начальном её периоде увеличивается биоэлектрическая активность правого предсердия, что рассматривается как один из срочных механизмов активации деятельности сердца при гипоксии.

3. С увеличением степени ОНГ нарастает количество и интенсивность изменения амплитудно-временных параметров ЭКГ в реакции на гипоксию. Существенно уменьшается суммарная биоэлектрическая активность левого и правого отделов сердца, без признаков изменения их соотношения, четко проявляется положительный хронотропный эффект. При этом уменьшается вариативность отклонений амплитуды  $RII$ ,  $VA_R$  и  $VA_L/VA_R$ , но увеличивается вариабельность  $PQ$ .

4. Показано, что при средней степени ОНГ больше увеличиваются скорректированные значения  $Pc$ ,  $PQc$ ,  $QRS_c$  и  $QT_c$ , чем при малой степени гипоксии, указывая на относительное увеличение длительности процессов де- и реполяризации за счет уменьшения диастолической фазы в общей картине организации сердечного цикла. Предполагается, что это направлено на эффективное завершение сокращения предсердий и систолы желудочков.

5. Факторный анализ показал, что при легкой степени ОНГ главной компонентой биоэлектрических процессов сердца является положительный хронотропный эффект, а при средней степени гипоксии — хроно-инотропная сопряженность биоэлектрических процессов сердца.

6. Установлено, что корреляция между  $QT$  и  $SpO_2$  нарастает с увеличением степени ОНГ, а, судя по

регрессии, количественные отклонения длительности электрической систолы желудочков на единицу оксигенации крови больше выражены при средней степени гипоксии.

7. Показано, что с увеличением степени ОНГ нарастают корреляции отклонений интервала  $QT$  с параметрами системной гемодинамики, указывая на опосредованную обратную зависимость минутного объема кровообращения от длительности  $QT$ , а также прямое влияние общего периферического сопротивления сосудов и обратное влияние напряжения вегетативной регуляции на электрическую систолу желудочков миокарда.

### Благодарности

Авторы выражают признательность выпускникам разных лет Сыктывкарского госуниверситета А. А. Илюшичеву, О. А. Шипициной, М. В. Ивановой и А. Е. Тарабукиной за техническую помощь при проведении исследований.

### Авторство

Бочаров М. И. внес основной вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, подготовил первый вариант статьи, существенно её переработал на предмет интеллектуального содержания, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись; Шилов А. С. внес существенный вклад в получение и обработку данных, подготовил первых вариант описания методов и результатов исследования, существенно переработал статью на предмет содержания методов исследования, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Бочаров Михаил Иванович — ORCID 0000-0001-6918-5523; SPIN 7435-1550;

Шилов Александр Сергеевич — ORCID 0000-0002-0520-581X; SPIN 9039-4883

### Список литературы

1. Алексеева Т. М., Ковзелев П. Д., Топузова М. П., Сергеева Т. В., Трезуб П. П. Гиперкапнически-гипоксические дыхательные тренировки как потенциальный способ реабилитационного лечения пациентов, перенесших инсульт // Артериальная гипертензия. 2019. Т. 25, № 2. С. 134–142.
2. Аллилуев И. А. Транскрипционный фактор HIF-1: механизмы регуляции при гипоксии и нормоксии // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2014. № 3. С. 56–60.
3. Алюхин Ю. С., Иванов К. П. Коэффициент полезного действия миокарда после адаптации к гипоксии // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. 1977. Т. 63, № 10. С. 1449–1450.
4. Ахундов Р. А., Ахундова Х. Р. Энергетические механизмы окислительного стресса, эндогенная и экзогенная гипоксия // Биомедицина. 2009. № 3. С. 3–9.
5. Баранов А. В., Бочаров М. И., Роцевская И. М. Компенсаторная реакция сердечно-сосудистой системы человека на кратковременную нормобарическую гипоксию // Вестник уральской медицинской академической науки. 2011. № 3. С. 39–41.
6. Бизенкова М. Н., Чеснокова Н. П., Романцов М. Г. Сравнительная оценка энергообеспечения миокарда в норме и в динамике экспериментальной острой ишемии // Современные проблемы науки и образования. 2009. № 4. С. 12–21.

7. Бочаров М. И. Реакция гемодинамики человека на разное по величине гипоксические воздействия // Ульяновский медико-биологический журнал. 2013. № 3. С. 138–145.

8. Дерягина Л. Е., Цыганок Т. В., Рувинова Л. В., Гудков А. Б. Психофизиологические свойства личности и особенности регуляции сердечного ритма под влиянием трудовой деятельности // Медицинская техника. 2001. № 3. С. 40–44.

9. Заменина Е. В., Пантелеева Н. И., Роцевская И. М. Электрическое поле сердца человека в период реполяризации желудочков при острой нормобарической гипоксии до и после курса интервальной гипоксической тренировки // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2019. № 48. С. 115–134.

10. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы: справочник / под ред. Т. С. Виноградовой. М.: Медицина, 1986. 416 с.

11. Ключникова Е. А., Аббазова Л. В., Лоханникова М. А., Ананьев С. С., Павлов Д. А., Балькин М. В. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на системную гемодинамику, биохимический состав крови и физическую работоспособность лиц пожилого возраста // Ульяновский медико-биологический журнал. 2017. № 4. С. 155–163.

12. Койчубеков Б. К., Сорокина М. А., Мхитарян К. Э. Определение размера выборки при планировании научного исследования // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Медицинские науки. 2014. № 4. С. 71–74.

13. Колчинская А. З., Цыганова Т. Н., Остапенко Л. А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 408 с.

14. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии: монография. М.: РАН, 2019. 215 с.

15. Малкин В. Б., Гиппенрейтер Е. Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука, 1977. 315 с.

16. Манухина Е. Б., Каленчук В. У., Гаврилова С. А., Горячева А. В., Малышев И. Ю., Кошелев В. Б. Органоспецифичность депонирования оксида азота в стенках кровеносных сосудов при адаптации к гипоксии // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2008. Т. 94, № 2. С. 198–205.

17. Новиков В. С., Сороко С. И., Шустов Е. Б. Деадаптационные состояния человека при экстремальных воздействиях и их коррекция. СПб.: Политехника-принт, 2018. 548 с.

18. Прокофьев А. Б., Либис Р. А., Тиньков А. Н., Коц Я. И. Качество жизни больных с аритмиями и его динамика под влиянием барокамерной гипоксии // Вестник аритмологии. 2005. № 39. С. 18–22.

19. Сагидова С. А., Балькин М. В. Влияние гипоксической нагрузки на изменения микроциркуляторного русла в различных отделах сердца крыс // Ульяновский медико-биологический журнал. 2012. № 1. С. 82–88.

20. Салтыкова М. М. Амплитуды зубцов комплекса QRS на электрокардиограмме при нагрузочном тестировании практически здоровых лиц // Физиология человека. 2015. Т. 41, № 1, С. 74–82.

21. Серебровская Т. В., Красюк А. Н., Федорович В. Н. Изоферментный состав лактатдегидрогеназы крови человека при кратном воздействии острой гипоксией и его связь с уровнем физической работоспособности // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1987. Т. 21, № 1. С. 87–89.

22. Трошенькина О. В., Мензоров М. В., Шутов А. М., Балькин М. В., Пупырева Е. Д. Электрическая стабиль-

ность миокарда при острой нормобарической гипоксии у здоровых людей // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012. Т. 99, № 3. С. 41–45.

23. Турбасов В. Д., Артамонова Н. П., Нечаева Э. И. Оценка биоэлектрической активности сердца в условиях антиортостатической гипокинезии с использованием общепринятых и скорректированных ортогональных отведений ЭКГ // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1990. Т. 24, № 1. С. 42–44.

24. Brodmann M. M., Brugger H., Strapazzon G., Pun M., Malacrida S., Zafren K., Maggiorini M., Hackett P., Bärtsch P., Swenson E. Strengthening high altitude research (star): developing a guideline for high altitude research // The 20th International Hypoxia Symposium (meeting to advance the science of Hypoxia every two years since 1979) 7-12 February 2017 Alberta, Canada. 2017. p. 79.

25. Lemaotre F., Bernier F., Petit I., Renard N., Gardette B., Joulia F. Heart rate responses during a breath-holding competition in well-trained divers // International Journal of Sports Medicine. 2005. Vol. 26, N 6. P. 409–413.

26. Newsholme P., De Bittencourt P. I., O'Hagan C., Murphy C., Krause M. S. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide // Clin. Sci. (Lond), 2009. Vol. 118, N 5. P. 341–349.

27. Nouette-Gaulain K., Malgat M., Rocher C., Savineau J., Marthan R., Mazat J., Sztark F. Time course of differential mitochondrial energy metabolism adaptation to chronic hypoxia in right and left ventricles // Cardiovascular Research. 2005. Vol. 66, N 1. P. 132–140.

28. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system // Nat Med. 2003. Vol. 9, N 6. P. 677–684.

29. Roche F., Reynaud C., Pichot V., Duverney D., Costes F., Garet M., Gaspoz J. M., Barthélémy J. C. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects // The American Journal of Cardiology. 2003. Vol. 91, N 7A. P. 916–919.

30. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine // Cell. Physiol. Biochem. 2012. Vol. 148, N 3. P. 399–408.

## References

- Alekseeva T. M., Kovzelev P. D., Topuzova M. P., Sergeeva T. V., Tregub P. P. Hypercapnic-hypoxic breathing exercises as a potential way to rehabilitate stroke patients. *Arterial hypertension*. 2019, 25 (2), pp. 134-142. [In Russian]
- Alliluev I. A. HIF-1 transcription factor: regulatory mechanisms for hypoxia and normoxia. *Izvestiya vuzov. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki* [University News. North Caucasus region. Natural Sciences]. 2014, 3, pp. 56-60. [In Russian]
- Alyukhin Yu. S., Ivanov K. P. The myocardial efficiency after adaptation to hypoxia. *Fiziologicheskii zhurnal SSSR im. I. M. Sechenova* [Physiological Journal of the USSR named after I. M. Sechenov]. 1977, 63 (10), pp. 1449-1450. [In Russian]
- Akhundov R. A., Akhundova Kh. R. Energy mechanisms of oxidative stress, endogenous and exogenous hypoxia. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2009, 3, pp. 3-9. [In Russian]
- Baranov A. V., Bocharov M. I., Roshchevskaya I. M. The compensatory reaction of the human cardiovascular system to short-term normobaric hypoxia. *Vestnik Ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki* [Bulletin of the Ural Medical Academic Science]. 2011, 3, pp. 39-41. [In Russian]



6. Bizenkova M. N., Chesnokova N. P., Romantsov M. G. Comparative evaluation of myocardial energy supply in normal and in the dynamics of experimental acute ischemia. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2009, 4, pp. 12-21. [In Russian]
7. Bocharov M. I. The reaction of human hemodynamics to hypoxic effects of different magnitude. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medical Biological Journal]. 2013, 3, pp. 138-145. [In Russian]
8. Deryagina L. E., Tsyganok T. V., Ruvina L. G., Gudkov A. B. Psychophysiological traits of personality and the specific features of heart rhythm regulation under the influence of occupational activities. *Meditsinskaya Tekhnika*. 2001, 35 (3), pp. 166-170. [In Russian]
9. Zamenina E. V., Panteleeva N. I., Roshchevskaya I. M. The electric field of the human heart during ventricular repolarization during acute normobaric hypoxia before and after a course of interval hypoxic training. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya* [Tomsk State University Bulletin. Biology], 2019, 48, pp. 115-134. [In Russian]
10. *Instrumental'nye metody issledovaniya serdechno-sosudistoi sistemy: spravochnik*. [Instrumental methods for the study of the cardiovascular system: a reference]. Ed. T. S. Vinogradova. Moscow, Meditsina Publ., 1986, 416 p.
11. Klyuchnikova E. A., Abbasova L. V., Lokhannikova M. A., Anan'ev S. S., Pavlov D. A., Balykin M. V. The effect of intermittent normobaric hypoxia on systemic hemodynamics, blood biochemical composition and physical performance of elderly people. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medical Biological Journal]. 2017, 4, pp. 155-163. [In Russian]
12. Koichubekov B. K., Sorokina M. A., Mkhitarian K. E. Determining the sample size when planning a scientific research. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. Meditsinskie nauki* [International Journal of Applied and Fundamental Research. Medical sciences]. 2014, 4, pp. 71-74. [In Russian]
13. Kolchinskaya A. Z., Tsyganova T. N., Ostapenko L. A. *Normobaricheskaya interval'naya gipoksicheskaya trenirovka v meditsine i sporte* [Normobaric interval hypoxic training in medicine and sport]. Moscow, Meditsina Publ., 2003, 408 p.
14. Luk'yanova L. D. *Signal'nye mekhanizmy gipoksii: monografiya* [Signaling mechanisms of hypoxia: a monograph]. Moscow, 2019, 215 p.
15. Malkin V. B., Gippenreiter E. B. *Ostraya i khronicheskaya gipoksiya* [Acute and chronic hypoxia]. Moscow, Nauka Publ. 1977, 315 p.
16. Manukhina E. B., Kalenchuk V. U., Gavrilova S. A., Goryacheva A. V., Malyshev I. Yu., Koshelev V. B. Organ-specific deposition of nitric oxide in the walls of blood vessels during adaptation to hypoxia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova / Rossiiskaia akademiia nauk*. 2008, 94 (2), pp. 198-205. [In Russian]
17. Novikov V. S., Soroko S. I., Shustov E. B. *Dezadaptatsionnye sostoyaniya cheloveka pri ekstremal'nykh vozdeistviyakh i ikh korrektsiya* [Disadaptation states of a person under extreme impacts and their correction]. Saint Petersburg, Politekhnik-a-print, 2018, 548 p.
18. Prokof'ev A. B., Libis R. A., Tin'kov A. N., Kots Ya. I. The quality of life of patients with arrhythmias and its dynamics under the influence of pressure chamber hypoxia. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology], 2005, 39, pp. 18-22. [In Russian]
19. Sagidova S. A., Balykin M. V. The effect of hypoxic load on changes in the microvasculature in various parts of the rat heart. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal* [Ulyanovsk Medical Biological Journal]. 2012, 1, pp. 82-88. [In Russian]
20. Saltykova M. M. The amplitudes of the QRS complex on an electrocardiogram during exercise testing of healthy individuals. *Fiziologiya cheloveka*. 2015, 41 (1), pp. 74-82. [In Russian]
21. Serebrovskaya T. V., Krasyuk A. N., Fedorovich V. N. Isoenzyme composition of human blood lactate dehydrogenase under multiple exposure to acute hypoxia and its relationship with the level of physical performance. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina* [Space Biology and Aerospace Medicine]. 1987, 21 (1), pp. 87-89. [In Russian]
22. Troshen'kina O. V., Menzorov M. V., Shutov A. M., Balykin M. V., Pupyreva E. D. Myocardial electrical stability in acute normobaric hypoxia in healthy people. *Lechebnaya fizkul'tura i sportivnaya meditsina* [Physiotherapy and Sports Medicine]. 2012, 99 (3), pp. 41-45. [In Russian]
23. Turbasov V. D., Artamonova N. P., Nechaeva E. I. Assessment of bioelectric activity of the heart under conditions of antiorthostatic hypokinesia using generally accepted and corrected orthogonal ECG leads. *Kosmicheskaya biologiya i aviakosmicheskaya meditsina* [Space Biology and Aerospace Medicine]. 1990, 24 (1), pp. 42-44. [In Russian]
24. Brodmann M. M., Brugger H., Strapazzon G., Pun M., Malacrida S., Zafren K., Maggiorini M., Hackett P., Bärsch P., Swenson E. Strengthening high altitude research (star): developing a guideline for high altitude research. *The 20th International Hypoxia Symposium (meeting to advance the science of Hypoxia every two years since 1979) 7-12 February 2017 Alberta, Canada, 2017*, p. 79.
25. Lemaotre F., Bernier F., Petit I., Renard N., Gardette B., Joulia F. Heart rate responses during a breath-holding competition in well-trained divers. *International Journal of Sports Medicine*. 2005, 26 (6), pp. 409-413.
26. Newsholme P., De Bittencourt P. I., O'Hagan C., Murphy C., Krause M. S. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. *Clin. Sci. (Lond)*. 2009, 118 (5), pp. 341-349.
27. Nouette-Gaulain K., Malgat M., Rocher C., Savineau J., Marthan R., Mazat J., Sztark F. Time course of differential mitochondrial energy metabolism adaptation to chronic hypoxia in right and left ventricles. *Cardiovascular Research*. 2005, 66 (1), pp. 132-140.
28. Pugh C. W., Ratcliffe P. J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med*. 2003, 9 (6), pp. 677-684.
29. Roche F., Reynaud C., Pichot V., Duverney D., Costes F., Garet M., Gaspoz J. M., Barthélémy J. C. Effect of acute hypoxia on QT rate dependence and corrected QT interval in healthy subjects. *The American Journal of Cardiology*. 2003, 91 (7A), pp. 916-919.
30. Semenza G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell. Physiol. Biochem*. 2012, 148 (3), pp. 399-408.

**Контактная информация:**

Боcharов Михаил Иванович – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник отдела сравнительной кардиологии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения РАН», г. Сыктывкар  
Адрес: 167982, г. Сыктывкар, ул. Коммунистическая, д. 24  
E-mail: bocha48@mail.ru