

Журнал медико-биологических исследований. 2026. Т. 14, № 3. С. 19–32.
Journal of Medical and Biological Research, 2026, vol. 14, no. 3, pp. 19–32.



Научная статья

УДК 616-003.96+616.831-005

DOI: 10.37482/2687-1491-Z293

Гематологические и негематологические механизмы адаптации к интервальной гипоксии постинсультных пациентов в курсе реабилитации

Олег Станиславович Глазачев¹, Елена Николаевна Дудник², Малачи Ньямукондива³✉, Анна Игоревна Медведева⁴, Елизавета Сергеевна Конева⁵, Андрей Леонидович Похачевский⁶

^{1-3, 5, 6}Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

⁵Группа компаний «Медси», Москва, Россия

¹glazachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

²dudnik_e_n@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

³nyamukondiva_m@student.sechenov.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-9834-2505>

⁴smimula1@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0115-1305>

⁵elizaveta.coneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

⁶pokhachevskiy_a_l@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6610-007X>

Аннотация. Обоснование и разработка техник гипоксического кондиционирования – активно развивающееся направление в физиологии и медицинской реабилитации. **Цель** работы – изучение гематологических и негематологических механизмов адаптации к интервальным гипоксически-гипероксическим экспозициям (ИГГЭ) у постинсультных пациентов для повышения эффективности комплексной нейро-реабилитации. **Материалы и методы.** Выполнено проспективное рандомизированное контролируемое исследование 34 пациентов (мужчины и женщины в возрасте 46–73 лет), имеющих остаточные явления после инсульта. Участники были разделены на основную (19 чел., стандартная реабилитация + курс ИГГЭ) и контрольную (15 чел., только стандартная реабилитация) группы. Курс ИГГЭ включал 12 процедур на аппарате ReOxy®, проводимых в индивидуализированном режиме. Оценивались клинико-функциональные показатели (при помощи теста 6-минутной ходьбы (6МТХ), шкалы Бартела, психометрических шкал, тестов на кратковременную память и концентрацию внимания) и гематологические параметры до и после курса. **Результаты.** У пациентов основной группы отмечено значимое и более выраженное по отношению к контролю улучшение толерантности к физической нагрузке, а также рост способности к самообслуживанию. При этом наблюдалось более заметное снижение признаков астении (шкала MFI-21) и дневной сонливости, лучшее восстановление когнитивных функций. К концу курса реабилитации в крови лиц основной группы выявлены признаки активации эритропоэза: умеренное повышение уровня гемоглобина, концентрации ретикулоцитов и содержания гемоглобина в ретикулоцитах, а индекс стимуляции эритропоэза (OFF-Score) статистически значимо превышал данные контроля. Таким образом, включение ИГГЭ

в стандартную программу реабилитации постинсультных пациентов приводит к значительным функциональным и когнитивным улучшениям, что, вероятно, обусловлено синергией гематологических и негематологических адаптивных механизмов. Метод ИГГЭ демонстрирует высокий клинический потенциал как адъювантная нелекарственная технология нейрореабилитации.

Ключевые слова: интервальная гипоксия, интервальные гипоксически-гипероксические экспозиции, нейрореабилитация, реабилитация после инсульта, гематологическая адаптация, негематологическая адаптация, ретикулоциты, OFF-Score

Финансирование. Источники финансирования отсутствуют.

Для цитирования: Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Ньямукондиwa М., Медведева А.И., Конева Е.С., Похачевский А.Л. Гематологические и негематологические механизмы адаптации к интервальной гипоксии постинсультных пациентов в курсе реабилитации // Журнал медико-биологических исследований. 2026. Т. 14, № 3. С. 19–32. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z293>

Original article

Hematological and Non-Hematological Mechanisms of Adaptation to Intermittent Hypoxia in Post-Stroke Patients During Rehabilitation

Oleg S. Glazachev¹, Elena N. Dudnik², Malachi Nyamukondiwa^{3✉}, Anna I. Medvedeva⁴, Elizaveta S. Koneva⁵, Andrey L. Pokhachevskiy⁶

^{1–3, 5, 6} I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

⁴ People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), Moscow, Russia

⁵ Joint Stock Company Medsi Group, Moscow, Russia

¹ glazachev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9960-6608>

² dudnik_e_n@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4571-1781>

³ nyamukondiva_m@student.sechenov.ru ✉, <https://orcid.org/0000-0002-9834-2505>

⁴ smimulal@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0000-0115-1305>

⁵ elizaveta.coneva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9859-194X>

⁶ pokhachevskiy_a_l@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6610-007X>

Abstract. The rationale for and development of hypoxic conditioning techniques is an actively developing area in physiology and medical rehabilitation. The **purpose** of the study is to investigate the hematological and non-hematological mechanisms of adaptation to intermittent hypoxia-hyperoxia exposures (IHHE) in post-stroke patients to enhance the effectiveness of comprehensive neurorehabilitation. **Materials and methods.** A prospective randomized controlled trial was conducted involving 34 patients (males and females aged 46–73) with residual effects after a stroke. The patients were divided into a study group (19 subjects, standard rehabilitation + IHHE course) and a control group (15 subjects, standard rehabilitation only). The IHHE course consisted of 12 procedures administered using the ReOxy® device in an individualized mode. Clinical and functional indicators (using the 6-minute walk test (6MWT), the Barthel Index, psychometric scales, short-term memory and attention span tests) and hematological parameters were assessed before and after the course. **Results.** The patients in the study group demonstrated a significant and more pronounced improvement compared to the controls in exercise

tolerance, as well as an increased self-care ability. Moreover, a more pronounced reduction in symptoms of asthenia (MFI-21) and daytime sleepiness, as well as better recovery of cognitive functions were observed. By the end of the rehabilitation course, signs of erythropoiesis activation were detected in the blood of the study group subjects: moderate increases in hemoglobin levels, reticulocyte concentration, and reticulocyte hemoglobin content, while the erythropoiesis stimulation index (OFF-Score) was statistically significantly higher than control values. Thus, incorporating IHHE into the standard rehabilitation program for post-stroke patients leads to significant functional and cognitive improvements, which is likely due to the synergy of hematological and non-hematological adaptive mechanisms. The IHHE method demonstrates high clinical potential as an adjuvant non-pharmacological technique for neurorehabilitation.

Keywords: *intermittent hypoxia, intermittent hypoxia-hyperoxia exposures, neurorehabilitation, post-stroke rehabilitation, hematological adaptation, non-hematological adaptation, reticulocytes, OFF-Score*

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

For citation: Glazachev O.S., Dudnik E.N., Nyamukondiwa M., Medvedeva A.I., Koneva E.S., Pokhachevskiy A.L. Hematological and Non-Hematological Mechanisms of Adaptation to Intermittent Hypoxia in Post-Stroke Patients During Rehabilitation. *Journal of Medical and Biological Research*, 2026, vol. 14, no. 3, pp. 19–32. <https://doi.org/10.37482/2687-1491-Z293>

Адаптация к естественной или моделируемой периодической гипоксии – предмет активного изучения в адаптационной медицине и реабилитологии. Различные протоколы и техники интервальных гипоксических воздействий/тренировок используются для повышения аэробных возможностей спортсменов высокой квалификации [1], в реабилитации пациентов с различными хроническими неинфекционными заболеваниями (кардиоваскулярные, бронхолегочные патологии, нейродегенеративные заболевания, метаболические расстройства) [2, 3]. В ряде работ показана обоснованность применения интервальных гипоксических воздействий как нелекарственной мультиорганной протективной и превентивной стратегии, в т. ч. в лечении и реабилитации пациентов, перенесших острые нарушения коронарного или мозгового кровообращения [4, 5].

Интегративные механизмы адаптации к дозированной гипоксическим воздействиям, регистрируемые на разных уровнях системной деятельности организма, и обусловленные ими клинические эффекты остаются не до конца исследованными. В трактовке позитивных влияний гипоксического кондиционирования на индикаторы работоспособности, кардиореспи-

раторной выносливости и качества жизни обсуждаются механизмы, условно разделяемые на гематологические и негематологические [6].

Гематологическая адаптация обусловлена ключевой ролью гипоксией индуцированных транскрипционных факторов (HIF-1, HIF-2, HIF-3), активация которых в условиях дефицита кислорода базируется на разных временных и топических характеристиках, специфических кофакторах и запускает транскрипционный контроль обширной генетической программы [6]. При этом фактор HIF-2 индуцирует синтез эритропоэтина (ЭПО), стимулируя эритропоэз и сосудистое ремоделирование, что ведет к повышению общей массы гемоглобина, кислородной емкости крови, эффективности экстракции O_2 и, как результат, к повышению аэробной работоспособности, выносливости [2]. Именно эта парадигма активно применяется при подготовке профессиональных атлетов, в клинической практике, но данные относительно длительности гипоксической стимуляции, необходимой и достаточной для гематологического ответа, довольно противоречивы – от десятков часов многократных воздействий до однократной процедуры продолжительностью 60–120 мин [1].

В отличие от HIF-2, активация фактора HIF-1, требующая кратковременной, но более интенсивной гипоксической стимуляции, запускает иные программы – активацию гликолитических ферментов, митохондриальный биогенез, продукцию сосудистых ростовых факторов [2]. Кроме семейства HIFs, в адаптации к гипоксической стимуляции участвуют и другие транскрипционные факторы: ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (Nrf-2), ядерный фактор каппа В (NF-κB), ряд микро-РНК и некодирующих РНК, модулирующих транскрипционный контроль факторов HIFs и обеспечивающих комплекс негематологических адаптивных ответов на гипоксическое воздействие. Так, активные формы кислорода (АФК), продукция которых повышается в периоды реоксигенации после эпизодов гипоксии, активируют фактор Nrf-2, что индуцирует механизмы антиоксидантной защиты клеток, а фактор NF-κB при умеренной активации запускает программы, кодирующие индуцибельную NO-синтазу, противовоспалительные, антиапоптотические механизмы и др. [6, 7].

Образование АФК во время переходов от гипоксии к нормоксии при применении протоколов интервальных гипоксических экспозиций (ИГЭ) довольно незначительно, что ограничивает индукцию защитных антиоксидантных механизмов. По сравнению с нормоксией реоксигенация с умеренной гипероксией может привести к большему образованию АФК, в т. ч. НАДФН-оксидазой в мембранах эндоплазматического ретикулума, тем самым вызывая более интенсивную индукцию генов, ответственных за антиоксидантные и иммуномодулирующие механизмы, в дополнение к адаптивным эффектам, запускаемым факторами HIFs [8]. Для повышения эффективности процедур ИГЭ предложен новый метод – интервальных гипоксически-гипероксических экспозиций (ИГГЭ), где нормоксические паузы между дыханием гипоксической газовой смесью заменяются дыханием гипероксической смесью (фракция кислорода в смеси $FiO_2 = 0,30-0,35$) [8].

В периоды гипероксии происходит быстрое восстановление сатурации крови кислородом и более выраженная, чем при нормоксической реоксигенации, индукция АФК, необходимых для запуска каскада редокс-сигнальных адаптивных путей [9]. Метод ИГГЭ апробирован экспериментально и в пилотных исследованиях с участием спортсменов, пациентов с метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца, в реабилитационных программах для пожилых людей с мультиморбидностью в целях улучшения их физического состояния и когнитивных функций [10].

Опыт применения гипоксического кондиционирования у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (инсульт), несмотря на потенциал методов ИГЭ/ИГГЭ (запуск нейро- и синаптогенеза, стимуляция нейропластичности, нейроваскулярного ремоделирования, антиоксидантных механизмов), минимален [11]. В то же время у постинсультных пациентов, как правило, сохраняются остаточные явления (хроническое нейровоспаление, нейродегенерация, очаговая гипоперфузия и др.), что вызывает моторные, когнитивные и сенсорные нарушения, приводящие к прогрессированию сопутствующей патологии, серьезному ухудшению функциональной независимости и качества жизни [12]. Все это актуализирует поиск новых подходов к реабилитации на основе принципов адаптационной медицины, в частности обоснования методов интервального гипоксического кондиционирования.

Цель настоящей работы – оценить физиологические (гематологические и негематологические) механизмы адаптации к интервальному гипоксическому кондиционированию в режиме ИГГЭ пациентов с остаточными явлениями после перенесенного инсульта, проходящих курс комплексной реабилитации.

Материалы и методы. Проспективное рандомизированное контролируемое исследование выполнено на базе клиники в пос. Отрадное (Московская обл.) АО «Группа компаний “Медси”» и в Институте клинической

медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовского Университета) в период 2024–2026 годов. В нем приняли участие 34 пациента в возрасте 46–73 лет, поступившие в отделение реабилитации после перенесенного ишемического или геморрагического инсульта (давность 6 мес. и более) с остаточными двигательными и/или когнитивными нарушениями, способные перемещаться самостоятельно, без вспомогательных средств. Все пациенты были осведомлены о содержании и структуре исследования и подписали информированное согласие. Эксперимент был одобрен локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола № 28-24 от 21.11.2024) и проводился в соответствии с положениями Хельсинкской декларации об этических принципах медицинских исследований с участием людей (редакция 2013 года).

Обследуемые были рандомизированы на две группы: основную (19 чел.) и контрольную (15 чел.). Все пациенты в течение 3 нед. получали стандартный реабилитационный комплекс в соответствии с протоколом клиники АО «Группа компаний “Медси”», адаптированный с учетом индивидуальных показаний: лечебную гимнастику (упражнения были направлены на повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение баланса и координации) № 15, лечебный массаж по классической методике шейно-воротниковой области № 15, механотерапию на циклических тренажерах «ОрторентМото» («Орторент», Россия) № 15.

Пациентам основной группы в дополнение к стандартной программе реабилитации был проведен курс из 12 процедур ИГТЭ на гипоксикаторе ReOxy® (AI Mediq S.A., Люксембург). Пациент находился в положении сидя в кресле с подлокотниками; лицевая маска фиксировалась резиновыми ремнями для подачи гипоксических ($\text{FiO}_2 = 0,11\text{--}0,12$) или гипероксических ($\text{FiO}_2 = 0,35\text{--}0,40$) газовых смесей в интервальном режиме (4–6 мин – дыхание гипоксической

смесью, затем 1–3 мин – гипероксической). Непрерывно регистрировались сатурация (SpO_2) и частота сердечных сокращений (ЧСС) с помощью пальцевого пульсоксиметрического датчика LNCS DCI 1863 (Masimo SET, США, точность измерения $\pm 2\%$), встроенного в аппарат.

Режим воздействия подбирался индивидуально на основании результатов предварительного 10-минутного гипоксического теста на том же оборудовании. Пороговые критерии прекращения гипоксической фазы: снижение SpO_2 до 82 % и/или прирост ЧСС более 40 % от исходного. В одной процедуре циклы «гипоксия–гипероксия» повторялись 4–6 раз; продолжительность процедуры составляла 35–40 мин. До и после каждой процедуры измерялись артериальное давление (АД) и ЧСС, фиксировались субъективные жалобы пациентов.

Группы сравнения исходно были сопоставимы по основным антропометрическим и демографическим характеристикам, а также по распространенности коморбидной патологии (табл. 1).

Пациентам проводилась медикаментозная терапия сопутствующих патологий согласно назначениям участкового врача; по рекомендациям, полученным до поступления на плановое реабилитационное лечение, дополнительная лекарственная терапия не назначалась. Сопоставимость групп по получаемой медикаментозной терапии позволяет исключить ее влияние как искажающего результаты фактора и интерпретировать последующие межгрупповые различия только в контексте влияния процедур ИГТЭ.

Всем пациентам в первые 2 дня госпитализации и при выписке из стационара проводилось комплексное тестирование, направленное на регистрацию гематологических и негематологических показателей адаптации.

В качестве интегральных клинико-функциональных индикаторов эффектов гипоксического кондиционирования оценивалась динамика психоневрологического и функционального статуса с применением шкалы Бартела, а также динамика толерантности к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы (6МТХ) – по пройденному расстоянию (м). Дополнительно

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика обследованных постинсультных пациентов
Clinical and demographic characteristics of the examined post-stroke patients

Показатель	Контрольная группа	Основная группа	<i>p</i>
Возраст, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3], годы	64 [52; 73]	62 [46; 71]	0,61
Масса тела, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3], кг	81 [67; 96]	80 [70; 101]	0,75
Число (доля, %) мужчин/женщин	11/4 (73,3/26,7)	13/6 (68,4/31,6)	0,45
Рост, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3], см	169 [159; 184]	171 [160; 188]	0,41
ИМТ, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3], кг/м ²	27 [22; 33]	27 [21; 34]	0,28
Давность основного заболевания, <i>Me</i> [Q_1 ; Q_3], годы	4,0 [0,5; 6,0]	3,0 [0,5; 7,0]	0,32
Число (доля, %) лиц с сопутствующими патологиями:			
гипертоническая болезнь	13 (86,6)	16 (84,2)	0,89
сахарный диабет	4 (26,6)	3 (15,7)	0,52
ишемическая болезнь сердца	9 (60,0)	7 (36,8)	0,13
хроническая обструктивная болезнь легких	2 (13,3)	1 (5,2)	0,69
хроническая болезнь почек	4 (26,7)	6 (31,6)	0,77
фибрилляция предсердий	5 (33,3)	4 (21,0)	0,19
ожирение	6 (40,0)	5 (26,3)	0,44
дислипидемия	8 (53,3)	5 (26,3)	0,19

в 6МТХ определялись показатели работоспособности (объем выполненной работы, кДж), субъективно оцениваемая тяжесть нагрузки по шкале Борга, а также параметры физиологического ответа организма на нагрузку – АД, SpO₂ и ЧСС до и после проведения каждого теста [13].

В качестве условно негематологических индикаторов гипоксической стимуляции устанавливались уровень активности и дневной сонливости (шкала сонливости Эпворта), выраженность субъективно оцениваемой астении (шкала MFI-21), а также состояние когнитивных функций: кратковременной памяти (тест «Память на числа»: требуется запомнить и записать предъявленную в течение 20 с последовательность из 9 двузначных чисел), концентрации, сосредоточенности и устойчивости внимания (тест ЮСЭФО).

Для оценки возможного гематологического ответа на курс реабилитации с применением процедур ИГГЭ у всех пациентов проводился забор венозной крови из локтевой вены утром натощак в вакуумные пробирки с антикоагу-

лянтом (этилендиаминтетрауксусная кислота). Общеклинический анализ крови (включая определение концентрации гемоглобина, гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе Mindray BC-6200 (Mindray Medical International Co., Ltd., Китай). Определялось общее количество и процентное содержание ретикулоцитов с дифференцировкой фракций незрелых и зрелых клеток, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците. Дополнительно рассчитывался индекс стимуляции эритропоэза, интерпретируемый как маркер ускоренного созревания ретикулоцитов в ответ на гипоксию (по формуле OFF-Score = $Hb \cdot 10 - 60 \sqrt{\%Ret}$, где Hb – концентрация гемоглобина, г/дл; %Ret – доля ретикулоцитов, % [14]), а также нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение содержания нейтрофилов к содержанию лимфоцитов), отражающий выраженность и динамику хронических воспалительных процессов [15].

Статистическая обработка данных проводилась в программе Statistica 13.3. Характер распределения значений оценивался с помощью теста Шапиро–Уилка. Поскольку по большинству переменных установлены отклонения от нормального распределения, а также выявлено неравенство дисперсий, для оценки значимости различий использовались непараметрические методы: *U*-критерий Манна–Уитни (для независимых выборок) и *W*-критерий Уилкоксона (для связанных выборок). Различия каче-

ственных/категориальных переменных анализировались при помощи критерия χ^2 и метода Фишера, при этом применялись двусторонние варианты критериев. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – *Me* [Q_1 ; Q_3]. Критический уровень значимости (*p*) принят равным 0,05.

Результаты. В динамике курса реабилитации у пациентов обеих групп отмечен существенный прогресс в значениях интегральных клинико-функциональных индикаторов (табл. 2).

Таблица 2

Сравнение индикаторов толерантности к физической нагрузке, психоневрологического и функционального состояния в основной и контрольной группах до и после курса реабилитации, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Comparison of indicators of exercise tolerance and psychoneurological and functional state in the study and control groups before and after the rehabilitation course, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Показатель	Тестирование до курса	Тестирование после курса
Пройденное расстояние в 6МТХ, м: контрольная группа основная группа	186 [140; 216] 214 [185; 298] [#]	198 [152; 235]* 288 [225; 318]** ^{###}
Выполненная работа в 6МТХ, кДж: контрольная группа основная группа	21,3 [17,1; 25,0] 22,8 [19,6; 26,5] [#]	22,1 [17,8; 26,8] 29,3 [24,5; 34,5]** ^{###}
Тяжесть нагрузки в 6МТХ (шкала Борга), баллы: контрольная группа основная группа	6 [4; 8] 6 [4; 7]	5 [3; 7]* 3 [2; 4]** ^{###}
Функциональная активность (шкала Бартела), баллы: контрольная группа основная группа	75 [50; 85] 75 [55; 90]	80 [75; 92]* 85 [80; 100]** ^{###}
Уровень сонливости (шкала Эпворта), баллы: контрольная группа основная группа	5 [3; 9] 6 [4; 12]	5 [3; 7] 2 [2; 5]** ^{###}
Выраженность астении (шкала MFI-21), баллы: контрольная группа основная группа	64 [60; 72] 52 [49; 59] [#]	57 [46; 64]* 37 [34; 43]** ^{###}
Память на числа, баллы: контрольная группа основная группа	4 [3; 5] 3 [1; 4]	5 [4; 6] 5 [4; 6]** ^{###}
Концентрация внимания (число ошибок в тесте ЮСЭФО): контрольная группа основная группа	9 [4; 15] 10 [5; 12]	7 [5; 11]* 6 [4; 8]** ^{###}

Примечание. Здесь и в табл. 3 отмечена статистическая значимость отличий: *, ** – от исходных данных (до курса) при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,005$ соответственно; #, ### – от данных контрольной группы при $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,005$ соответственно.

При исходном тестировании большинство пациентов были умеренно зависимы от посторонней помощи (оценка по шкале Бартела варьировала от 50 до 88 баллов), при этом пройденная дистанция в 6МТХ составляла 140–290 м, что существенно ниже нормативных значений для женщин и мужчин соответствующего возраста. Уровень воспринимаемой нагрузки оценивался большинством тестируемых как сложный или очень сложный (4–8 баллов по шкале Борга). При повторном тестировании (после курса реабилитации) у большинства пациентов выявлено значимое улучшение как оценок по шкале Бартела (снижение степени зависимости от посторонней помощи), так и пройденной дистанции в 6МТХ и оценок по шкале Борга. При исходном тестировании в опытной группе отмечены большие значения пройденной дистанции и выполненной работы в 6МТХ, однако степень прироста индикаторов нагрузочной толерантности и снижения показателей по шкале Борга в повторном тестировании была существенно выше, чем в контрольной группе. Медианы пройденной дистанции, объема работы, оценок по шкале Бартела значимо превышали таковые в группе контроля.

Позитивные сдвиги в интегральных показателях толерантности к физической нагрузке и степени самообслуживания после курса реабилитации у пациентов обеих групп сопровождались существенным снижением уровней астении, дневной сонливости, прогрессом в результатах когнитивных тестов на внимание и память, которые в совокупности рассматривались как условно негематологические индикаторы эффектов реабилитации. При этом пациенты основной группы продемонстрировали значимое превосходство в степени прироста показателей концентрации и устойчивости внимания (тест ЮСЭФО), снижения выраженности астении (несмотря на более высокие исходные значения), дневной сонливости.

По исходным значениям показателей крови группы сравнения не различались (табл. 3).

После 3-недельного курса реабилитации у представителей контрольной группы не выявлено каких-либо значимых изменений. В то же время в группе пациентов, прошедших курс процедур ИГГЭ, отмечено значимое умеренное повышение концентрации гемоглобина, средней концентрации гемоглобина в эритроците, возросли выработка ретикулоцитов и насыщение ретикулоцитов гемоглобином с тенденцией ($p = 0,06$) к увеличению фракции незрелых ретикулоцитов, что отражает «омоложение» пула ретикулоцитов и характерно для активированного эритропоэза. Индекс стимуляции эритропоэза у лиц, прошедших курс реабилитации с применением ИГГЭ, также был значимо выше, чем в группе контроля, подтверждая наличие у первых адаптивного ответа на повторяющиеся гипоксически-гипероксические стимулы.

Значения нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, рассматриваемого как маркер хронического системного воспаления и стресса, в динамике наблюдения находились в референсном диапазоне, в опытной группе после курса реабилитации индекс имел тенденцию к снижению ($p = 0,1$) по отношению к контрольной группе.

Для подтверждения возможной обусловленности прироста нагрузочной толерантности и клинического прогресса в тесте Бартела динамикой гематологических показателей проведен корреляционный анализ степени прироста гематологических показателей с увеличением пройденной дистанции в 6МТХ, однако значимых корреляций не обнаружено.

Обсуждение. Проведенное исследование демонстрирует, что включение курса ИГГЭ в стандартную программу реабилитации пациентов в период остаточных явлений после инсульта приводит к более выраженному улучшению как функциональных (толерантность к нагрузке, самообслуживание), так и психоневрологических (астения, сонливость, когнитивные функции) показателей по сравнению с пациентами группы контроля, проходящими только стандартную реабилитацию.

Таблица 3

Сравнение гематологических показателей в основной и контрольной группах
до и после курса реабилитации, $Me [Q_1; Q_3]$
Comparison of hematological indicators in the study and control groups
before and after the rehabilitation course, $Me [Q_1; Q_3]$

Показатель	Тестирование до курса	Тестирование после курса
Концентрация эритроцитов, $\cdot 10^{12}/л$: контрольная группа основная группа	4,66 [4,61; 4,97] 4,85 [4,69; 5,22]	4,68 [4,43; 5,01] 4,97 [4,78; 5,29]
Концентрация гемоглобина, г/л: контрольная группа основная группа	133 [126; 145] 141 [138; 151]	134 [126; 144] 145 [143; 153]**
Гематокрит, %: контрольная группа основная группа	41,2 [38,9; 44,9] 44,2 [43,7; 47,2]	41,0 [39,1; 44,3] 44,7 [41,8; 48,4]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л: контрольная группа основная группа	326 [323; 329] 324 [313; 330]	326 [322; 328] 328 [323; 330]*
Концентрация тромбоцитов, $\cdot 10^9/л$: контрольная группа основная группа	230 [200; 290] 260 [210; 300]	240 [200; 290] 250 [230; 280]
Концентрация лейкоцитов, $\cdot 10^9/л$: контрольная группа основная группа	5,84 [4,96; 7,20] 7,25 [6,10; 8,36]	5,84 [4,94; 6,65] 7,19 [6,52; 8,34]
Концентрация лимфоцитов, $\cdot 10^9/л$: контрольная группа основная группа	1,96 [1,60; 2,29] 2,09 [1,88; 2,89]	1,99 [1,58; 2,28] 2,50 [1,75; 3,39]
Концентрация нейтрофилов, $\cdot 10^9/л$: контрольная группа основная группа	3,58 [2,61; 4,01] 4,28 [3,22; 5,56]	3,71 [2,93; 4,02] 4,25 [3,03; 5,69]
Концентрация ретикулоцитов, $\cdot 10^9/л$: контрольная группа основная группа	78,0 [61,2; 92,1] 75,2 [62,6; 94,2]	79,3 [61,2; 90,3] 80,0 [58,3; 100,1]*
Средняя концентрация гемоглобина в ретикулоците, пг: контрольная группа основная группа	27,4 [25,7; 29,2] 26,1 [25,0; 27,9]	26,5 [25,4; 29,3] 27,8 [25,8; 28,1]*
Фракция незрелых ретикулоцитов, %: контрольная группа основная группа	13,8 [10,3; 15,2] 11,5 [7,0; 17,3]	13,5 [10,4; 15,8] 13,9 [10,0; 17,9]
Фракция зрелых ретикулоцитов, %: контрольная группа основная группа	86,2 [84,8; 89,7] 88,5 [82,7; 93,0]	86,5 [84,2; 89,6] 86,1 [82,1; 90,0]
Индекс стимуляции эритропоэза: контрольная группа основная группа	78,4 [72,9; 84,6] 81,9 [72,3; 91,5]	78,0 [70,6; 84,2] 83,2 [75,9; 91,9] [#]
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс: контрольная группа основная группа	1,61 [1,33; 2,09] 1,73 [1,14; 2,67]	1,74 [1,32; 2,53] 1,54 [1,17; 2,54]

Эти положительные сдвиги сопровождаются признаками запуска комплекса как гематологических, так и негематологических адаптивных механизмов. Прямым доказательством индукции гематологической адаптации к гипоксии считается стимуляция продукции ЭПО, что существенно зависит от длительности (накопленной «дозы») и интенсивности гипоксических воздействий [1]. Однако данные о длительности и структуре гипоксической экспозиции, достаточной для стимуляции эритропоэза, противоречивы. При постоянном гипоксическом воздействии для повышения уровня ЭПО и последующего увеличения общей массы гемоглобина требуются десятки часов [1]. С другой стороны, выявлено, что при режиме гипоксической стимуляции короткими эпизодами, разделяемыми периодами нормоксической реоксигенации, наблюдается выраженный гематологический ответ в отличие от процедур той же продолжительности, но с непрерывным предъявлением гипоксического стимула [14]. Иные работы показывают, что даже однократная короткая (60–80 мин) ИГЭ может приводить к значимому повышению уровня сывороточного ЭПО [15, 16]. В настоящем исследовании мы не оценивали уровень ЭПО, однако было установлено, что относительно короткий курс (12 процедур по 35–40 мин, с 4–6 эпизодами 5–7-минутных гипоксических стимуляций) ИГЭ приводит к умеренным, но значимым гематологическим сдвигам у постинсультных пациентов, что согласуется с концепцией большей эффективности интервальных режимов.

При этом дополнительный вклад вносят эпизоды гипероксических пауз в выбранном протоколе ИГЭ: показано, что гипероксические интервалы могут усиливать продукцию АФК в периоды реоксигенации, что, в свою очередь, может опосредованно модулировать HIF-сигнальный путь и потенцировать адаптивные ответы [9]. Полученные нами результаты (умеренное повышение уровня гемоглобина, увеличение концентрации ретикулоцитов и их насыщения гемоглобином, индекса стимуляции эритропоэза) свидетельствуют о том, что

выбранный протокол ИГЭ оказался достаточным для активации эритропоэза у исследуемой категории пациентов.

Улучшение когнитивных функций, снижение уровней астении и дневной сонливости после реабилитации, более выраженные в основной группе, вероятно, связаны и с негематологическими механизмами адаптации к интервальной гипоксии. Литературные данные указывают на ключевую роль активации HIF-1, которая при кратковременной гипоксии запускает каскад процессов: митохондриальный биогенез, усиление антиоксидантной защиты (через активацию фактора Nrf-2), синтез нейротрофических факторов, стимуляцию ангиогенеза и модуляцию воспалительных реакций [4, 8, 17]. Негематологические механизмы адаптации лежат в основе усиления нейропластичности и улучшения церебральной перфузии, что крайне актуально для восстановления после инсульта [5, 18]. Тенденция к снижению нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в основной группе также может отражать модуляцию системного воспаления, характерного для постинсультного периода и высокой коморбидности. Важно подчеркнуть, что ЭПО, индуцируемый HIF-2, оказывает не только гематологическое, но и, по данным R. Wang et al. [19], прямое нейро- и глиопротективное действие, стимулируя нейро- и глиогенез.

Иные негематологические механизмы адаптации к интервальной гипоксии обуславливают улучшение функции эндотелия, в частности усиление вазодилатации церебральных артерий, индуцируемой напряжением сдвига [20]. Это прямо указывает на потенциал метода ИГЭ в улучшении регуляции мозгового кровотока. Более того, ранее было установлено, что гипоксическое пре кондиционирование специфически минимизирует повреждение эндотелия при ишемии-реперфузии у пожилых людей [21]. В контексте постинсультного состояния, где зачастую длительно сохраняется очаговая гипоперфузия и эндотелиальная дисфункция, этот эффект ИГЭ может быть важен для улучшения перфузии и предотвращения дальнейшей нейродегенерации.

Таким образом, наблюдаемые положительные эффекты реабилитации, вероятно, являются результатом синергии гематологических (повышение кислородтранспортной функции крови) и негематологических (улучшение утилизации кислорода в тканях, нейропротекция, усиление микроциркуляции) адаптивных механизмов, запускаемых выбранным нами протоколом гипоксического кондиционирования. Немногочисленные пилотные исследования поддерживают гипотезу о безопасности и потенциальной эффективности интервальной гипоксии у постинсультных пациентов. Так, T.G. Hornby et al. [22] комбинировали острую интервальную гипоксию с высокоинтенсивной ходьбой и наблюдали прогресс в моторных функциях. Хотя эта работа фокусируется на моторном восстановлении, улучшение церебральной перфузии и нейропластичности закономерно затрагивает и когнитивную сферу, что нашло отражение также в результатах нашего исследования (тесты на внимание и память).

Показанное в исследовании значительное увеличение дистанции в 6МТХ и снижение воспринимаемого усилия по шкале Борга сами по себе являются важными предикторами улучшения когнитивного состояния. Физическая активность – известный стимулятор нейрогенеза и когнитивных функций [8]. Повышая толерантность к нагрузке и мотивацию к

движению, ИГГЭ может опосредованно способствовать более деятельному и регулярному участию пациентов в физической реабилитации и росту их повседневной активности, создавая положительный цикл восстановления.

Полученные результаты свидетельствуют о клинико-физиологической значимости метода ИГГЭ как перспективной нелекарственной технологии повышения эффективности нейрореабилитации и улучшения качества жизни пациентов, перенесших инсульт. Метод работает через сочетанную активацию гематологических и негематологических механизмов адаптации, интегрируя принципы адаптационной медицины в практику восстановительного лечения.

Выводы исследования следует интерпретировать с учетом его ограничений: промежуточный характер набора данных; относительно небольшой размер выборки, что определило неполную сбалансированность групп сравнения; отсутствие плацебо-контроля и данных об отсроченной эффективности. Для окончательного подтверждения результативности и безопасности ИГГЭ, определения оптимальных протоколов необходимо проведение масштабных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с прямым измерением уровней молекулярных биомаркеров (ЭПО, нейротрофических факторов, маркеров хронического воспаления) и оценкой отдаленных результатов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов: Глазачев О.С. – руководство проектом, научное обоснование, методология, проверка и редактирование рукописи; Дудник Е.Н. – программное обеспечение, верификация и анализ данных; Ньямукондиwa М. – проведение исследования, написание черновика рукописи; Медведева А.И. – проведение исследования, подготовка таблиц; Конева Е.С. – курирование проекта, интерпретация клинических данных; Похачевский А.Л. – проведение исследования, интерпретация данных функционального тестирования.

Authors' contributions: O.S. Glazachev – project management, scientific rationale, methodology, manuscript review and editing; E.N. Dudnik – software, data verification and analysis; M. Nyamukondiwa – study conduct, manuscript drafting; A.I. Medvedeva – study conduct, table preparation; E.S. Koneva – project supervision, clinical data interpretation; A.L. Pokhachevsky – study conduct, functional testing data interpretation.

Список литературы

1. Burtscher J., Glazachev O.S., Kopp M., Burtscher M. Effects of Intermittent Hypoxia Exposures and Interval Hypoxic Training on Exercise Tolerance (Narrative Review) // Спорт. медицина: наука и практика. 2024. Т. 14, № 2. С. 16–23. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2024.2.5>
2. Randy H., Perrin T.P., Ghaith A., Kohlbrenner D., Flore P., Champigneulle B., Guinot M., Doutreleau S., Brugniaux J., Verges S. et al. Moderate Intermittent Hypoxic Conditioning to Enhance Vascular Function and Cardiorespiratory Fitness in the Elderly: A Randomised Controlled Trial // *Physiol. Rep.* 2025. Vol. 13, № 19. Art. № e70432. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00160.2025>
3. Zhang Q., Zhao W., Li S., Ding Y., Wang Y., Ji X. Intermittent Hypoxia Conditioning: A Potential Multi-Organ Protective Therapeutic Strategy // *Int. J. Med. Sci.* 2023. Vol. 20, № 12. P. 1551–1561. <https://doi.org/10.7150/ijms.86622>
4. Aderinto N., Olatunji G., Kokori E., Ukoaka B., Babalola A.E., Ogieuhi I.J., Moradeyo A., Yusuf I.A., Oluwakorede A.T. et al. Understanding the Biological Effects of Hypoxia in Ischemic Stroke: Implications for Rehabilitation and Recovery // *Discov. Med.* 2024. Vol. 1, № 1. Art. № 130. <https://doi.org/10.1007/s44337-024-00161-0>
5. Yuan H., Liu J., Gu Y., Ji X., Nan G. Intermittent Hypoxia Conditioning as a Potential Prevention and Treatment Strategy for Ischemic Stroke: Current Evidence and Future Directions // *Front. Neurosci.* 2022. Vol. 16. Art. № 1067411. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1067411>
6. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишеня М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию // *Ульянов. мед.-биол. журн.* 2023. № 2. С. 6–29. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-2-6-29>
7. Семенов Д.Г., Беляков А.В. Гипоксическое кондиционирование как стимул формирования гипоксической толерантности мозга // *Успехи физиол. наук.* 2023. Т. 54, № 2. С. 3–19. <https://doi.org/10.31857/S0301179823020066>
8. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., Herold M., Schega L. Effects of Intermittent Hypoxia–Hyperoxia on Performance- and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review // *Sports Med. Open.* 2022. Vol. 8, № 1. Art. № 70. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00450-x>
9. Burtscher J., Mallet R.T., Pialoux V., Millet G.P., Burtscher M. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans // *Antioxid. Redox Signal.* 2022. Vol. 37, № 13–15. P. 887–912. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>
10. Bestavashvili A.A., Glazachev O.S., Bestavashvili A.A., Dhif I., Suvorov A.Yu., Vorontsov N.V., Tuter D.S., Gognieva D.G., Zhang Y., Pavlov Ch.S. et al. The Effects of Intermittent Hypoxic–Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. Art. № 700826. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
11. Бушкова Ю.В., Суворов А.Ю., Иванова Г.Е., Нырклов Г.В., Тулунов Д.О. Использование интервальной нормобарической гипоксии-гиперокситерапии в реабилитации пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (промежуточные результаты исследования) // *Вестн. восстановит. медицины.* 2018. № 3. С. 115–122.
12. Kuriakose D., Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, № 20. Art. № 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
13. Täger T., Hanholz W., Cebola R., Fröhlich H., Franke J., Doesch A., Katus H.A., Wians F.H. Jr., Frankenstein L. Minimal Important Difference for 6-Minute Walk Test Distances among Patients with Chronic Heart Failure // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 176, № 1. P. 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.035>
14. Tobin B., Costalat G., Renshaw G.M.C. Intermittent not Continuous Hypoxia Provoked Haematological Adaptations in Healthy Seniors: Hypoxic Pattern May Hold the Key // *Eur. J. Appl. Physiol.* 2020. Vol. 120, № 3. P. 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
15. Afari M.E., Bhat T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Cardiovascular Diseases: An Update // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2016. Vol. 14, № 5. P. 573–577. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>
16. Wojan F., Stray-Gundersen S., Nagel M.J., Lalande S. Short Exposure to Intermittent Hypoxia Increases Erythropoietin Levels in Healthy Individuals // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2021. Vol. 130, № 6. P. 1955–1960. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00941.2020>
17. Duderstadt Y., Schreiber S., Burtscher J., Schega L., Müller N.G., Brigadski T., Braun-Dullaeus R.C., Leßmann V., Müller P. Controlled Hypoxia Acutely Prevents Physical Inactivity-Induced Peripheral BDNF Decline // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25, № 14. Art. № 7536. <https://doi.org/10.3390/ijms25147536>

18. Guan Y., Gu Y., Shao H., Ma W., Li G., Guo M., Shao Q., Li Y., Liu Y., Wang C. et al. Intermittent Hypoxia Protects Against Hypoxic-Ischemic Brain Damage by Inducing Functional Angiogenesis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2023. Vol. 43, № 10. P. 1656–1671. <https://doi.org/10.1177/0271678X231185507>
19. Wang R., Li J., Duan Y., Tao Z., Zhao H., Luo Y. Effects of Erythropoietin on Gliogenesis During Cerebral Ischemic/Reperfusion Recovery in Adult Mice // *Ageing Dis.* 2017. Vol. 8, № 4. P. 410–419. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1209>
20. Iwamoto E., Hanson B.E., Bock J.M., Casey D.P. Intermittent Hypoxia Enhances Shear-Mediated Dilation of the Internal Carotid Artery in Young Adults // *J. Appl. Physiol.* (1985). 2020. Vol. 129, № 3. P. 603–611. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00274.2020>
21. Stray-Gundersen S., Massoudian S.D., Wojan F., Tanaka H., Lalande S. Hypoxic Preconditioning Reduces Endothelial Ischemia-Reperfusion Injury in Older Adults // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2022. Vol. 323, № 5. P. R832–R838. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00200.2022>
22. Hornby T.G., Plawecki A., Lotter J.K., Shoger L.H., Voigtman C.J., Inks E., Henderson C.E. Acute Intermittent Hypoxia with High-Intensity Gait Training in Chronic Stroke: A Phase II Randomised Crossover Trial // *Stroke.* 2024. Vol. 55, № 7. P. 1748–1757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.047261>

References

1. Burtscher J., Glazachev O.S., Kopp M., Burtscher M. Effects of Intermittent Hypoxia Exposures and Interval Hypoxic Training on Exercise Tolerance (Narrative Review). *Sports Med. Res. Pract.*, 2024, vol. 14, no. 2, pp. 16–23. <https://doi.org/10.47529/2223-2524.2024.2.5>
2. Randy H., Perrin T.P., Ghaith A., Kohlbrenner D., Flore P., Champigneulle B., Guinot M., Doutreleau S., Brugniaux J., Verges S. et al. Moderate Intermittent Hypoxic Conditioning to Enhance Vascular Function and Cardiorespiratory Fitness in the Elderly: A Randomised Controlled Trial. *Physiol. Rep.*, 2025, vol. 13, no. 19. Art. no. e70432. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00160.2025>
3. Zhang Q., Zhao W., Li S., Ding Yu., Wang Yu., Ji X. Intermittent Hypoxia Conditioning: A Potential Multi-Organ Protective Therapeutic Strategy. *Int. J. Med. Sci.*, 2023, vol. 20, no. 12, pp. 1551–1561. <https://doi.org/10.7150/ijms.86622>
4. Aderinto N., Olatunji G., Kokori E., Ukoaka B., Babalola A.E., Ogieuhi I.J., Moradeyo A., Yusuf I.A., Oluwatomisin A.O., Oluwakorede A.T. et al. Understanding the Biological Effects of Hypoxia in Ischemic Stroke: Implications for Rehabilitation and Recovery. *Discov. Med.*, 2024, vol. 1, no. 1. Art. no. 130. <https://doi.org/10.1007/s44337-024-00161-0>
5. Yuan H., Liu J., Gu Y., Ji X., Nan G. Intermittent Hypoxia Conditioning as a Potential Prevention and Treatment Strategy for Ischemic Stroke: Current Evidence and Future Directions. *Front. Neurosci.*, 2022, vol. 16. Art. no. 1067411. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1067411>
6. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molecular and Cellular Mechanisms of Hypoxic Response. *Ulyanovsk Med. Biol. J.*, 2023, no. 2, pp. 6–29 (in Russ.). <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2023-2-6-29>
7. Semenov D.G., Belyakov A.V. Hypoxic Conditioning as a Stimulus for the Formation of Hypoxic Tolerance of the Brain. *Prog. Physiol. Sci.*, 2023, vol. 54, no. 2, pp. 3–19 (in Russ.). <https://doi.org/10.31857/S0301179823020066>
8. Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., Herold M., Schega L. Effects of Intermittent Hypoxia–Hyperoxia on Performance- and Health-Related Outcomes in Humans: A Systematic Review. *Sports Med. Open*, 2022, vol. 8, no. 1. Art. no. 70. <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00450-x>
9. Burtscher J., Mallet R.T., Pialoux V., Millet G.P., Burtscher M. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. *Antioxid. Redox Signal.*, 2022, vol. 37, no. 13–15, pp. 887–912. <https://doi.org/10.1089/ars.2021.0280>
10. Bestavashvili A.A., Glazachev O.S., Bestavashvili A.A., Dhif I., Suvorov A.Yu., Vorontsov N.V., Tuter D.S., Gognieva D.G., Zhang Y., Pavlov Ch.S. et al. The Effects of Intermittent Hypoxic–Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, vol. 8. Art. no. 700826. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
11. Bushkova J.V., Suvorov A.U., Ivanova G.E., Nyrkov G.V., Tulupov D.O. Normobaric Interval Hypoxia–Hyperoxic Therapy (IHHT) in the Process of Medical Rehabilitation of Patients after Stroke. *Bull. Rehabil. Med.*, 2018, no. 3, pp. 115–122 (in Russ.).

12. Kuriakose D., Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 20. Art. no. 7609. <https://doi.org/10.3390/ijms21207609>
13. Täger T., Hanholz W., Cebola R., Fröhlich H., Franke J., Doesch A., Katus H.A., Wians F.H. Jr., Frankenstein L. Minimal Important Difference for 6-Minute Walk Test Distances among Patients with Chronic Heart Failure. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 176, no. 1, pp. 94–98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.035>
14. Tobin B., Costalat G., Renshaw G.M.C. Intermittent not Continuous Hypoxia Provoked Haematological Adaptations in Healthy Seniors: Hypoxic Pattern May Hold the Key. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2020, vol. 120, no. 3, pp. 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
15. Afari M.E., Bhat T. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Cardiovascular Diseases: An Update. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 573–577. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1154788>
16. Wojan F., Stray-Gundersen S., Nagel M.J., Lalande S. Short Exposure to Intermittent Hypoxia Increases Erythropoietin Levels in Healthy Individuals. *J. Appl. Physiol. (1985)*, 2021, vol. 130, no. 6, pp. 1955–1960. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00941.2020>
17. Duderstadt Y., Schreiber S., Burtscher J., Schega L., Müller N.G., Brigadski T., Braun-Dullaeus R.C., Leßmann V., Müller P. Controlled Hypoxia Acutely Prevents Physical Inactivity-Induced Peripheral BDNF Decline. *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, vol. 25, no. 14. Art. no. 7536. <https://doi.org/10.3390/ijms25147536>
18. Guan Y., Gu Y., Shao H., Ma W., Li G., Guo M., Shao Q., Li Y., Liu Y., Wang C. et al. Intermittent Hypoxia Protects against Hypoxic-Ischemic Brain Damage by Inducing Functional Angiogenesis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2023, vol. 43, no. 10, pp. 1656–1671. <https://doi.org/10.1177/0271678X231185507>
19. Wang R., Li J., Duan Y., Tao Z., Zhao H., Luo Y. Effects of Erythropoietin on Gliogenesis During Cerebral Ischemic/Reperfusion Recovery in Adult Mice. *Ageing Dis.*, 2017, vol. 8, no. 4, pp. 410–419. <https://doi.org/10.14336/AD.2016.1209>
20. Iwamoto E., Hanson B.E., Bock J.M., Casey D.P. Intermittent Hypoxia Enhances Shear-Mediated Dilation of the Internal Carotid Artery in Young Adults. *J. Appl. Physiol. (1985)*, 2020, vol. 129, no. 3, pp. 603–611. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00274.2020>
21. Stray-Gundersen S., Massoudian S.D., Wojan F., Tanaka H., Lalande S. Hypoxic Preconditioning Reduces Endothelial Ischemia-Reperfusion Injury in Older Adults. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2022, vol. 323, no. 5, pp. R832–R838. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00200.2022>
22. Hornby T.G., Plawecki A., Lotter J.K., Shoger L.H., Voigtmann C.J., Inks E., Henderson C.E. Acute Intermittent Hypoxia with High-Intensity Gait Training in Chronic Stroke: A Phase II Randomised Crossover Trial. *Stroke*, 2024, vol. 55, no. 7, pp. 1748–1757. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.124.047261>

Поступила в редакцию 23.01.2026 / Одобрена после рецензирования 27.03.2026 / Принята к публикации 30.03.2026.
Submitted 23 January 2026 / Approved after reviewing 27 March 2026 / Accepted for publication 30 March 2026.