

# COVID-19: НОВЫЕ МЕТОДЫ, АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

## COVID-19: New Methods, Relevant Recommendations

Оригинальная статья / Original article

УДК: 616.72-002.2+796.015.576

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-2-6-16>

### Клиническая эффективность индивидуально дозированной интервальной гипоксии-гипероксической терапии у пациентов с остеоартритом, имеющих постковидный синдром

Орлова Е.В., Лямина Н.П., Скоробогатых Н.В., Погонченкова И.В.

Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

#### Резюме

**Цель.** Оценить клиническую эффективность индивидуально дозированной интервальной гипоксии-гипероксической терапии в медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом (ОА), имеющих постковидный синдром.

**Материал и методы.** В рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 50 пациентов с ОА (84% женщин, от 43 до 68 лет). Коронавирусная инфекция COVID-19 была диагностирована от 12 до 26 недель до включения в исследование. У пациентов наблюдалось не менее 6 симптомов постковидного синдрома. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. 18 больных основной группы получили 10 процедур гипоксии-гипероксической терапии; 15 пациентов группы сравнения – 10 плацебо-процедур, 17 контрольной – только стандартный комплекс реабилитации. Основной группе через маску подавалась гипоксическая (FiO<sub>2</sub> 13–15%) и гипероксическая (FiO<sub>2</sub> до 40%) газовая смесь в интервальном режиме аппаратом ReOxy. Продолжительность 1–4 процедуры составляла 30 мин., 5–10–40 мин. Плацебо-терапия проводилась с использованием маски с отверстием для атмосферного воздуха. Стандартная программа реабилитации во всех группах в течение 2 недель включала: 10 групповых занятий лечебной физкультурой с элементами дыхательной гимнастики, 10 процедур магнитотерапии для суставов, 10 хлоридно-натриевых ванн. Исходно (контрольная точка T0) и через 2 недели (контрольная точка T1) оценивались: боль в суставах и общее состояние здоровья по 100-мм визуальной аналоговой шкале, индексы Лекена и WOMAC, реактивная тревожность по шкале Спилберга-Ханина, симптомы депрессии по шкале Бека, одышка по модифицированной шкале Борга.

**Результаты и обсуждение.** Через 2 недели (T1) в основной группе боль снизилась на 51,4% (p<0,01), индекс Лекена – на 34,8% (p<0,05), WOMAC – на 44,7% (p<0,05), уровень реактивной тревожности – на 23,7% (p<0,05), симптомы депрессии – на 52,9% (p<0,01), одышки – на 71,2% (p<0,01), общая оценка состояния здоровья улучшилась на 52,1% (p<0,01). В основной группе наблюдались статистически значимые различия с контролем по всем параметрам (p<0,05) и группой сравнения по большинству показателей (p<0,05), исключая индекс Лекена (p>0,05). Эти результаты согласуются с данными современных исследований эффективности гипоксического кондиционирования.

**Заключение.** 2-недельная программа реабилитации, включающая интервальную гипоксию-гипероксическую терапию, снижает боль, одышку, симптомы депрессии и реактивной тревожности, улучшает общее состояние здоровья и функциональный статус у пациентов с ОА, имеющих постковидный синдром.

Ключевые слова: остеоартрит, постковидный синдром, реабилитация, гипоксии-гипероксическая терапия, индивидуально дозированная интервальная гипоксия, гипоксическое кондиционирование

**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Orlova E.V., Lyamina N.P., Skorobogatyth N.V., Pogonchenkova I.V. Clinical Efficacy of Individually Dosed Intermittent Hypoxia-Hyperoxic Therapy in Osteoarthritis Patients with Post-Covid Syndrome. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21(2): 6-16. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-2-6-16>

**Для корреспонденции:** Орлова Евгения Владиславовна, e-mail: yevorlova@mail.ru

Статья получена: 14.03.2022

Поступила после рецензирования: 01.04.2022

Статья принята к печати: 02.04.2022

## Clinical Efficacy of Individually Dosed Intermittent Hypoxia-Hyperoxic Therapy in Osteoarthritis Patients with Post-Covid Syndrome

Evgeniya V. Orlova, Nadezhda P. Lyamina, Natalya V. Skorobogatyth, Irena V. Pogonchenkova

Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine, Moscow, Russian Federation

### Abstract

**Aim.** To evaluate the clinical efficiency of the individually dosed interval hypoxia-hyperoxic therapy in the medical rehabilitation of patients with osteoarthritis (OA), having post-COVID syndrome.

**Material and methods.** 50 patients with OA (84% females, age of 43 to 68 years) were included in the randomized placebo-controlled study. Coronavirus infection COVID-19 were diagnosed from 12 to 26 weeks before the study. Patients had at least 6 symptoms of post-COVID syndrome. All patients were randomized into 3 groups. 18 patients of the study group received 10 hypoxia-hyperoxic therapy procedures, 15 comparison group patients – 10 placebo procedures, 14 control group patients – only standard rehabilitation. The study group patients were breathing hypoxic (FiO<sub>2</sub> 13–15%) and hyperoxic (FiO<sub>2</sub> up to 40%) gas mixture through the mask in the interval mode using device ReOxy. The duration of 1–4 procedures was 30 min, 5–10 procedures – 40 min. The placebo procedures were performed using the mask with the atmospheric air hole. The standard rehabilitation program in all groups for 2 weeks included: 10 group sessions of physical exercises with elements of breathing exercises, 10 procedures of magnetic therapy for joints, 10 sodium chloride baths. Joint pain and general health on 100-mm visual analog scale, Lequesne and WOMAC indexes, Spielberger-Khanin reactive anxiety test, Beck depression inventory and breathlessness on Modified Borg scale were evaluated at baseline (control point T0) and at 2 weeks (control point T1).

**Results and discussion.** After 2 weeks (T1) in the study group, pain decreased by 51.4% ( $p < 0.01$ ), Lequesne index – by 34.8% ( $p < 0.05$ ), WOMAC – by 44.7% ( $p < 0.05$ ), reactive anxiety level – by 23.7% ( $p < 0.05$ ), depression symptoms – by 52.9% ( $p < 0.01$ ), breathlessness – by 71.2% ( $p < 0.01$ ), general health improved by 52.1% ( $p < 0.01$ ). In the study group, there were statistically significant differences from the control group in all parameters ( $p < 0.05$ ) and from the comparison group in most indicators ( $p < 0.05$ ), excluding the Lequesne index. These results are consistent with the data of modern studies of efficiency of hypoxic conditioning.

**Conclusion.** 2-week rehabilitation program, including interval hypoxia-hyperoxic therapy, reduces pain, breathlessness, depression and reactive anxiety symptoms, improves general health and functional status in patients with OA, having post-COVID syndrome.

**Keywords:** osteoarthritis, post-COVID syndrome, rehabilitation, hypoxia-hyperoxic therapy, individually dosed intermittent hypoxia, hypoxic conditioning

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

**Disclosure of interest:** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Orlova E.V., Lyamina N.P., Skorobogatyth N.V., Pogonchenkova I.V. Clinical Efficacy of Individually Dosed Intermittent Hypoxia-Hyperoxic Therapy in Osteoarthritis Patients with Post-Covid Syndrome. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21(2): 6-16. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-2-6-16>

**For correspondence:** Evgeniya V. Orlova, e-mail: yevorlova@mail.ru

Received: Mar 14, 2022

Revised: Apr 01, 2022

Accepted: Apr 02, 2022

### Введение

Остеоартрит (ОА) занимает основное место в структуре костно-мышечной патологии, им страдает не менее 10% населения земного шара [1, 2]. Это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1, 2]. При ОА, в первую очередь, поражаются нагруженные суставы – тазобедренные, коленные, суставы кистей и позвоночника. Хроническая боль в суставах, снижение функциональных возможностей и ежедневной физической активности приводят к увеличению тяжести коморбидных заболеваний и значимому снижению качества жизни пациентов [1, 3].

Практически сразу после начала пандемии новой коронавирусной инфекции стало ясно, что многие переболевшие пациенты (в том числе с легкими симптомами

COVID-19 в остром периоде болезни) могут страдать от различных симптомов в течение многих месяцев после первоначального заражения [4, 5]. Почти у 70% людей через 3–6 месяцев после появления первых симптомов инфекции наблюдается поражение одного или нескольких органов, чаще всего носящее системный характер.

Так, международный онлайн-опрос 3762 пациентов из 56 стран, с подозрением или подтвержденным заболеванием COVID-19 продолжительностью не менее 28 дней, показал, что 96% имеют симптомы, длящиеся более 90 дней [6]. При этом каждый пациент испытывал одновременно более 14 симптомов с поражением более 9 органов и систем. В настоящее время постковидный синдром определяется как состояние, признаки и симптомы которого развиваются во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [4].

Одним из ведущих симптомов постковидного синдрома являются скелетно-мышечные нарушения –

возникновение или усиление болевого синдрома в мышцах, суставах и костях. В клинике постковидного синдрома, по мнению разных авторов, они занимают одно из лидирующих мест по распространенности (от 63,9% до 94,6%) и стойкости, нанося значительный ущерб качеству жизни, социальной и профессиональной активности пациентов [4, 6]. У больных ОА обострение суставного синдрома и появление других симптомов после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 требует проведения медицинской реабилитации с применением комплексного подхода с участием мультидисциплинарной команды специалистов и использованием современных реабилитационных технологий. Перспективным представляется использование в комплексной реабилитации инновационной аппаратной методики – интервальной гипоксии-гиперокситерапии.

Новым этапом в применении методики индивидуально дозированной интервальной гипоксии послужило открытие уникального механизма опознавания («чувствования») клетками изменений уровня кислорода, который запускает экспрессию более 300 генов, связанных практически со всеми важнейшими процессами в организме (ангиогенез, воспаление, энергетический обмен, регенерация, эритропоэз, метаболизм железа) (Нобелевская премия в области биологии и медицины, 2019 год) [7, 8]. Гипоксия-индуцируемый фактор-1 (hypoxia inducible factor, HIF-1) координирует адаптивный ответ на гипоксию путем стимулирования экспрессии более 100 генов-мишеней, действие которых направлено на улучшение доставки кислорода тканям (регуляция ангиогенеза, ремоделирования и тонуса сосудов, эритропоэза и обмена железа (эритропоэтин, трансферрин), адаптацию и выживание клеток в условиях гипоксии (переносчики глюкозы (glucose transporter, GLUT-1, GLUT-3) и гликолитические ферменты (активация гликолиза)) [9].

Кратковременное вдыхание газовой смеси с содержанием кислорода ( $\text{FiO}_2$ ) 11–12% хорошо переносится организмом человека. В этом случае насыщение крови кислородом снижается менее 90%, но, как правило, не ниже 77–80% [8, 10]. Именно этот диапазон гипоксемии и, соответственно, тканевой гипоксии является оптимальным для запуска каскада адаптивных сдвигов, но недостаточен для индукции негативных, повреждающих изменений [8, 11]. Уровень гипоксической нагрузки должен подбираться строго индивидуально, исходя исключительно из функциональных возможностей организма каждого пациента на момент процедуры, то есть должен использоваться персонализированный подход.

В клинической практике в течение одной процедуры интервальной дыхательной терапии кратковременные (3–10 мин.) гипоксические эпизоды чередуются с периодами реоксигенации по 3–10 мин. (5–10 циклов) [8]. Во время периода реоксигенации пациент дышит либо обычным воздухом ( $\text{FiO}_2$  20,9%) (протоколы интервальных гипоксических тренировок), либо воздухом с повышенным содержанием кислорода ( $\text{FiO}_2$  до 40%) (протоколы интервальной гипоксии-гиперокситерапии). Использование гипероксии в период восстановления не только улучшает переносимость процедуры, но и увеличивает как гипоксический

(устойчивость к гипоксии), так и стрессорный (работа организма в условиях воздействия любого неблагоприятного фактора) компонент в системных реакциях адаптации [8, 12].

Применение методики индивидуально дозированной интервальной гипоксии-гиперокситерапии открывает новые возможности в медицинской реабилитации пациентов с ОА, в том числе перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

**Цель работы.** Оценить клиническую эффективность индивидуально дозированной интервальной гипоксии-гиперокситерапии в медицинской реабилитации пациентов с ОА, имеющих постковидный синдром.

### Материал и методы

В одноцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое проспективное исследование было включено 50 пациентов с ОА (8 мужчин (16%) и 42 женщины (84%)) в возрасте от 43 до 68 лет, проходивших 2-й и 3-й этапы медицинской реабилитации на базе филиала № 2 «Специализированная клиника восстановительного лечения» ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы. Пациентам были поставлены следующие диагнозы: генерализованный ОА (66%), ОА коленных (20%) или тазобедренных суставов (14%). Длительность заболевания составляла от 3 до 15 лет. У большинства пациентов (80%) была II рентгенологическая стадия заболевания по классификации I. Kellgren и I. Lawrens и функциональная недостаточность суставов II степени (84%). Всем больным была диагностирована коронавирусная инфекция COVID-19 от 12 до 26 недель до включения в исследование. У пациентов наблюдалось не менее 6 из следующих симптомов постковидного синдрома: слабость/утомляемость (100% пациентов), усиление/возникновение боли в суставах и мышцах (100%), одышка в покое (54%) и при физической нагрузке (96%), нарушение сна (трудности с засыпанием, прерывистый сон в ночные часы) (84%), тревога (94%), депрессивные симптомы (98%), головная боль (88%), головокружение (80%), когнитивные нарушения (забывчивость, эпизоды дезориентации) (88%), снижение/потеря обоняния (48%), искажение запаха/вкуса (78%), сухой кашель (44%).

Все пациенты были рандомизированы на 3 группы. Основная группа (18 больных) получила курс гипоксии-гиперокситерапии на фоне стандартного комплекса медицинской реабилитации; группа сравнения (15 пациентов) – курс дыхательной терапии газовой смесью с концентрацией кислорода во вдыхаемой смеси как в атмосферном воздухе ( $\text{FiO}_2$  21%) (плацебо-методика) вместе со стандартной реабилитацией; контрольная группа (17 пациентов) – только стандартный комплекс медицинской реабилитации.

При гипоксии-гиперокситерапии пациенту через маску подавалась в интервальном режиме гипоксическая и гипероксическая газовая смесь. Курс терапии составлял 10 процедур. Подача гипоксической смеси (гипоксическая нагрузка) чередовалась с подачей оксигенированной (гипероксической) газовой смеси (восстановление). Один цикл процедуры состоял из

гипоксического и оксигенированного интервалов, длительность которых устанавливалась индивидуально для каждого пациента по принципу биологической обратной связи (от 1 до 6 мин.). Число циклов в одной процедуре составляло от 5 до 8. Суммарное время вдыхания гипоксической газовой смеси в течение одной процедуры составляло 20–30 мин. Гипоксические ( $\text{FiO}_2$  13–15%) и гипероксические ( $\text{FiO}_2$  до 40%) газовые смеси генерировались аппаратом ReOxy (Ai Mediq SA, Люксембург). Гипоксическая нагрузка дозировалась строго индивидуально, на основании результатов предварительного 10-минутного гипоксического теста, который проводился перед 1-й и 4-й процедурой ( $\text{FiO}_2$  12–13%). Продолжительность 1–4 процедуры составляла 30 мин., 5–10 процедуры – 40 мин. Во время сеанса программное обеспечение автоматически регулировало переключение газовой смеси в зависимости от изменений физиологических параметров (насыщения крови кислородом и частоты сердечных сокращений) в ответ на гипоксическое и гипероксическое воздействие (биологическая обратная связь).

Группа сравнения получала дыхательную терапию по тому же самому протоколу, но при проведении процедуры по плацебо-методике использовалась маска с отверстием, через которое поступал обычный атмосферный воздух. При этом пациент не был уведомлен, что он дышит атмосферным воздухом.

Стандартная программа медицинской реабилитации во всех группах в течение 2 недель включала 10 сеансов лечебной физкультуры с элементами дыхательной гимнастики, 10 процедур магнитотерапии, 10 общих хлоридно-натриевых ванн. Групповые занятия ЛФК проводились в течение 45 мин. под руководством инструктора. Каждый сеанс включал 25 упражнений на вытяжение и расслабление, для укрепления мышц верхних и нижних конечностей, спины, брюшного пресса с разгрузочными исходными положениями (лежа на спине, на животе, на боку) и дыхательных упражнений. Соотношение дыхательных упражнений к общеукрепляющим составляло 1:3–1:4. Магнитотерапия проводилась от аппарата «Полюс-1» переменным магнитным полем по поперечной методике на область пораженных суставов (коленных, тазобедренных, голеностопных, плечевых) (непрерывный синусоидальный режим, интенсивность магнитного поля на 2–3 ступени (30 мТл), 10–15 мин. на поле, продолжительность процедуры 30 мин.). Минеральная вода для ванн (рапа с концентрацией хлоридно-натриевых солей 261,0 г/л) добывалась из собственной скважины филиала № 2 ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения города Москвы с глубины 1648 м, температурой +28,8 °С. Общие рапные хлоридно-натриевые ванны проводились с разведением до минерализации 25 г/л, температурой +37 °С, длительностью 20–25 мин.

Медикаментозная терапия во всех группах включала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (диклофенак, мелоксикам, нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб) и SYSADOA (symptomatic slow acting

drugs for osteoarthritis) (хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат) в стандартных дозировках. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов во всех группах не проводилось в течение 3 месяцев до включения и на протяжении исследования.

Эффективность программы медицинской реабилитации оценивалась во всех группах исходно (контрольная точка T0) и через 2 недели (контрольная точка T1) по единому протоколу. Исследовалась динамика интенсивности болевого синдрома в суставах и общего состояния здоровья (OC3) по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Функциональный и психоэмоциональный статус оценивался по индексу Лекена (Lequesne) (счет тяжести заболевания, включающий суммарную балльную оценку пациентом боли в покое и при движении, максимально проходимого расстояния и повседневной активности), индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster University) (опросник для суммарной оценки пациентом по 10-см ВАШ боли в покое и при движении, длительности и выраженности скованности и функциональной недостаточности в повседневной деятельности), шкалам реактивной тревожности Спилбергера-Ханина (20 вопросов) и депрессии Бека (Beck depression inventory) (21 вопрос). Одышка при физической нагрузке оценивалась по модифицированной шкале Борга (Modified Borg scale).

При статистической обработке результатов исследования использовалась программа “SPSS Statistics”, параметрические и непараметрические критерии (Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона). Значения переменных представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное (среднее квадратичное) отклонение. Указывалось значение вероятности  $p$ , выбирался уровень статистической значимости, равный 0,05 или 0,01. Результаты считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Все пациенты, включенные в рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, завершили 2-недельный курс медицинской реабилитации. Каких-либо осложнений или значимых нежелательных явлений интервальной гипоксии-гиперокситерапии и других методик реабилитации, используемых в исследовании, не наблюдалось.

Исходно (T0) основная группа, группы сравнения и контроля не имели статистически значимых различий по показателям болевого синдрома, функционального, психологического статусов и выраженности одышки при физической нагрузке ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

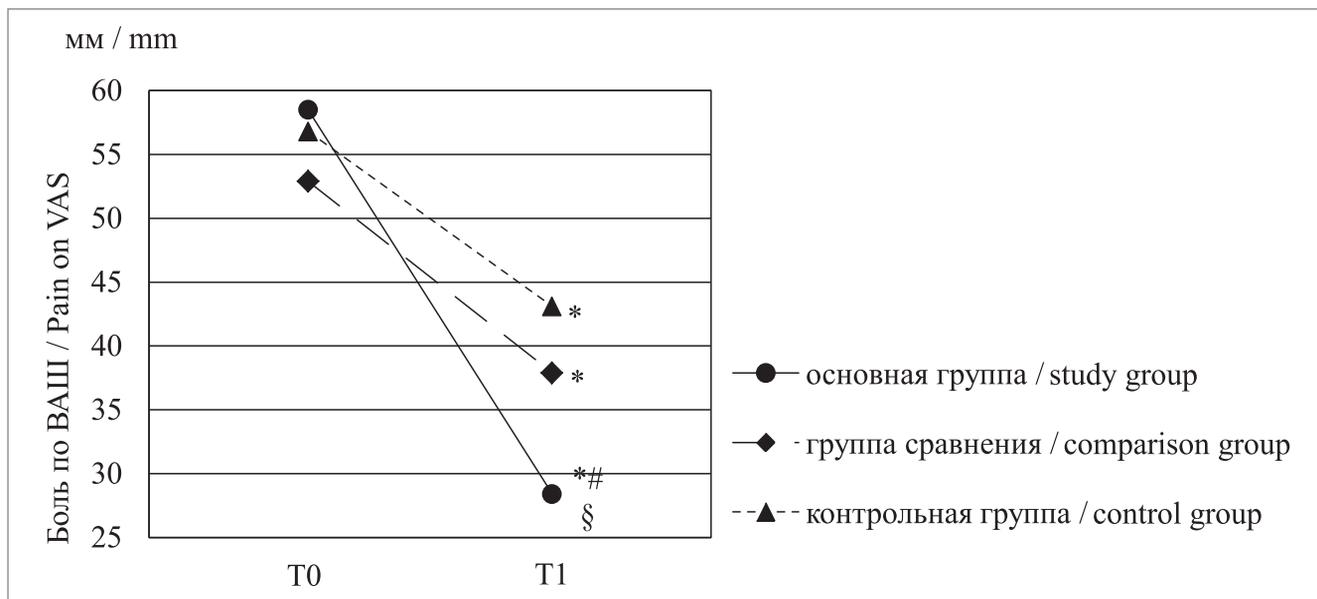
После завершения 2-недельного курса медицинской реабилитации (T1) во всех группах наблюдалось достоверное снижение выраженности боли в суставах по ВАШ (табл. 1). В основной группе болевой синдром уменьшился на 51,4% ( $p < 0,01$ ), в группе сравнения – на 28,4% ( $p < 0,05$ ), в группе контроля – на 24,1% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). При этом, наиболее выраженное снижение боли по ВАШ наблюдалось в основной группе, получившей гипоксии-гиперокситерапию, с достоверными отличиями от групп сравнения ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 1.** Динамика показателей болевого синдрома, функционального, психологического статусов и одышки у пациентов с ОА  
**Table 1.** Dynamics of pain parameters, functional, psychological status and breathlessness in patients with OA

Показатели / Indicators	Исходно (T0) / At baseline (T0)		Через 2 недели (T1) / After 2 weeks (T1)		
	основная группа (n=18) / study group (n=18)	группа сравнения (n=15) / comparison group (n=15)	основная группа (n=18) / study group (n=18)	группа сравнения (n=15) / comparison group (n=15)	контрольная группа (n=17) / control group (n=17)
Боль по 100-мм ВАШ / Pain on 100-mm VAS	58,5 ± 34,2	52,9 ± 28,4	28,4 ± 16,8 <sup>*,#</sup>	37,9 ± 22,5*	43,1 ± 26,7*
ОСЗ по 100-мм ВАШ / General health on 100-mm VAS	55,7 ± 37,6	49,6 ± 25,9	26,7 ± 19,4 <sup>*,#</sup>	44,3 ± 22,6	41,8 ± 30,1*
Индекс Лекена, баллы / Lequesne index, scores	18,7 ± 7,5	17,4 ± 9,2	12,2 ± 4,7*	13,2 ± 4,3*	14,5 ± 5,9
Индекс WOMAC по 10-см ВАШ / WOMAC index on 10-cm VAS	123,8 ± 51,2	117,5 ± 55,3	68,5 ± 35,4 <sup>*,#</sup>	89,6 ± 46,4*	107,8 ± 49,4
Реактивная тревожность по шкале Spielberger-Ханина, баллы / Spielberger-Khanin reactive anxiety test, scores	38,8 ± 14,2	42,6 ± 19,8	29,6 ± 17,5 <sup>*,#</sup>	40,8 ± 16,2	39,7 ± 16,2
Депрессия по шкале Бека, баллы / Beck depression inventory, scores	11,9 ± 8,5	12,4 ± 9,2	5,6 ± 4,1 <sup>*,#</sup>	9,3 ± 6,7*	8,7 ± 7,1*
Одышка по шкале Борга, баллы / Breathlessness on Borg scale, scores	2,64 ± 2,02	2,28 ± 1,32	0,76 ± 0,64 <sup>*,#</sup>	1,95 ± 0,77	1,89 ± 1,14

**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), \$ – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0,05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0,05$ ), \$ – significance of differences with the comparison group ( $p < 0,05$ )



**Рис. 1.** Динамика боли по 100-мм ВАШ у пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом

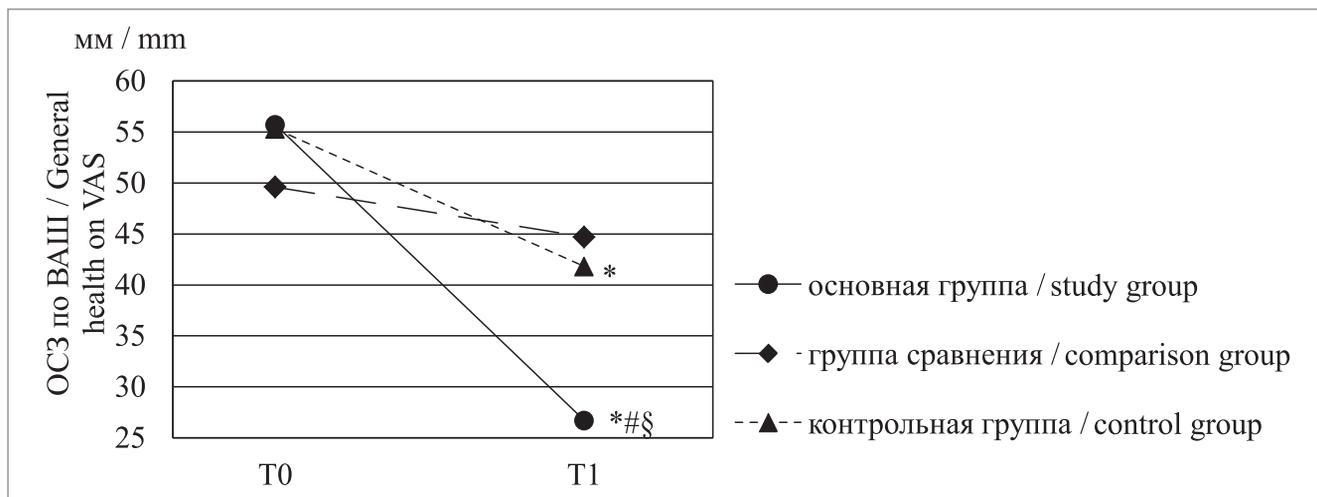
**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), § – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** Dynamics of pain on 100-mm VAS in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome

**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0.05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0.05$ ), § – significance of differences with the comparison group ( $p < 0.05$ )

Через 2 недели (T1) в основной группе оценка пациентами ОСЗ по ВАШ улучшилась на 52,1% ( $p < 0,01$ ), в группе контроля – на 24,4% ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения статистически значимой динамики данного показателя не было ( $p > 0,05$ ) (табл. 1, рис. 2). При этом, в основной группе наблюдались достоверные различия

с группами сравнения ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ) по оценке пациентами ОСЗ. В группе сравнения статистически значимых отличий от контроля в оценке пациентами болевого синдрома и ОСЗ по ВАШ через 2 недели выявлено не было ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 2.** Динамика общего состояния здоровья по 100-мм ВАШ пациентами с остеоартритом и постковидным синдромом

**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), § – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Dynamics of general health on 100-mm VAS in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome

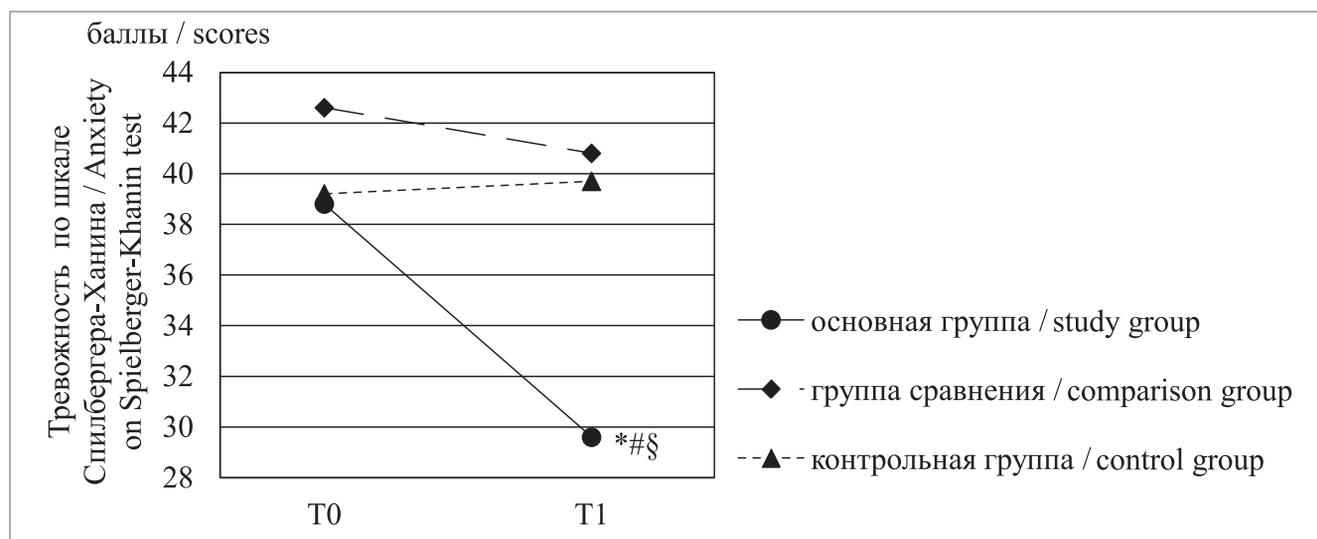
**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0.05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0.05$ ), § – significance of differences with the comparison group ( $p < 0.05$ )

Через 2 недели (T1) в основной группе, получившей гипокси-гиперокситерапию, отмечалось наиболее выраженное улучшение функционального статуса. Индекс Лекена снизился на 34,8% ( $p < 0,05$ ), индекс WOMAC – на 44,7% ( $p < 0,05$ ), при этом статистически значимые различия с группами сравнения и контроля

наблюдались только по индексу WOMAC ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). В группе сравнения через 2 недели также произошло достоверное уменьшение индекса Лекена на 24,1% ( $p < 0,05$ ) и индекса WOMAC на 23,7% ( $p < 0,05$ ), но статистически значимых отличий от группы контроля по этим показателям не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

У пациентов всех групп в начале исследования были выявлены нарушения психоэмоционального статуса, оцененного по шкалам реактивной (ситуационной) тревожности Spielbergера-Ханина и депрессии Бека. Исходно (T0) среди пациентов всех групп уровень реактивной тревожности по шкале Spielbergера-Ханина составлял  $40,2 \pm 15,6$  балла (средняя тревожность), выраженность симптомов субклинической депрессии по шкале Бека –  $11,7 \pm 4,2$  балла (легкая депрессия) (табл.

1). После завершения 2-недельного курса медицинской реабилитации (T1) достоверное снижение уровня реактивной тревожности на 23,7% (на  $9,2 \pm 3,6$  балла) ( $p < 0,05$ ) наблюдалось только в основной группе, со статистически значимыми отличиями от групп сравнения ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 1, рис. 3). Через 2 недели средний уровень реактивной тревожности по шкале Spielbergера-Ханина в основной группе составил  $29,6 \pm 17,5$  балла (низкая тревожность).

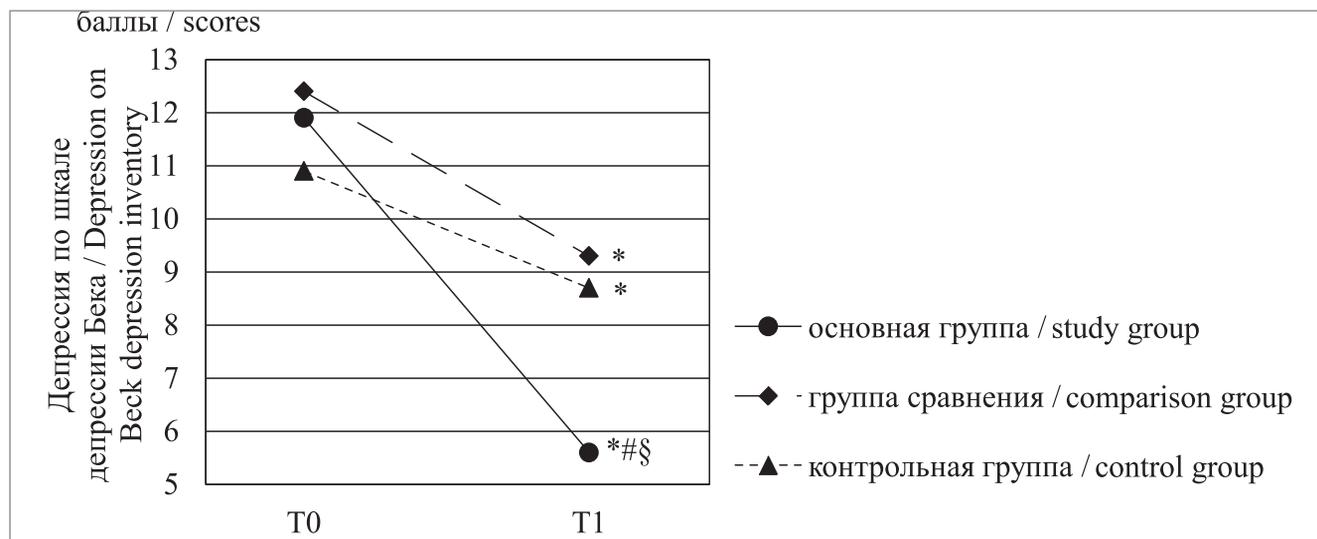


**Рис. 3.** Динамика реактивной тревожности по шкале Spielbergера-Ханина у пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом

**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), § – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Fig. 3.** Dynamics of reactive anxiety on Spielberger-Khanin test in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome

**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0.05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0.05$ ), § – significance of differences with the comparison group ( $p < 0.05$ )



**Рис. 4.** Динамика симптомов субклинической депрессии по шкале депрессии Бека у пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом

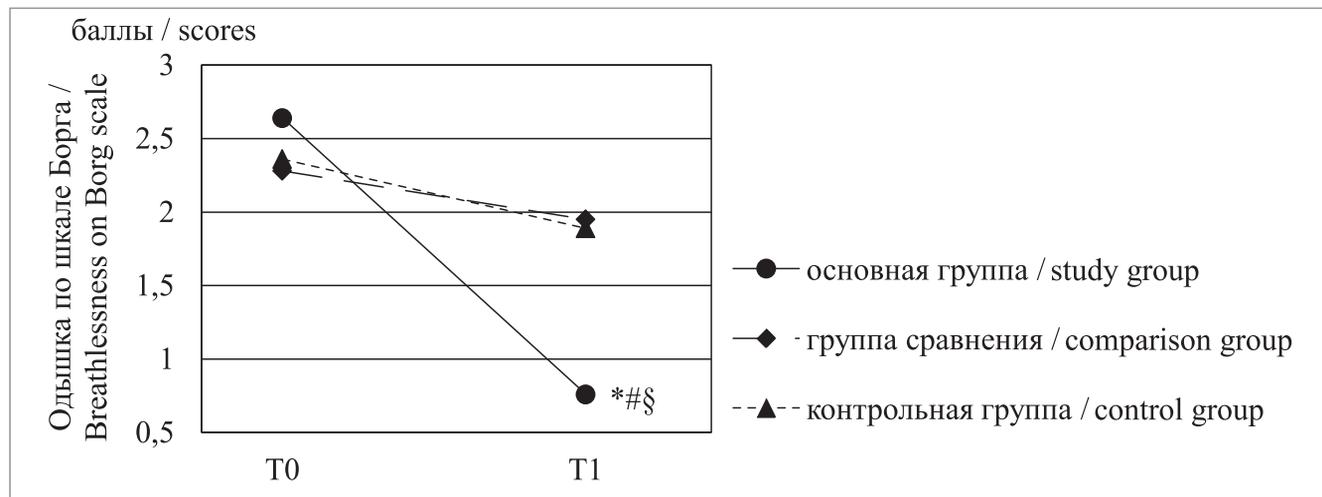
**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), § – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Fig. 4.** Dynamics of symptoms of subclinical depression on Beck depression inventory in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome

**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0.05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0.05$ ), § – significance of differences with the comparison group ( $p < 0.05$ )

Через 2 недели (T1) достоверное уменьшение выраженности симптомов субклинической депрессии по шкале Бека наблюдалось во всех группах: на 52,9% ( $p < 0,01$ ) (на  $6,3 \pm 3,9$  балла) в основной группе, на 25% (на  $3,1 \pm 2,2$  балла) ( $p < 0,05$ ) в группе сравнения и на 20,2% (на  $2,2 \pm 1,7$  балла) ( $p < 0,05$ ) в контрольной (табл. 1, рис. 4). Наиболее значимое снижение депрессивных симптомов произошло в основной группе, получившей гипокси-гиперокситерапию, с достоверными отличиями от групп сравнения ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ). Через 2 недели (T1) в основной группе наблюдалось отсутствие симптомов депрессии ( $5,6 \pm 4,1$  балла по шкале Бека). В группе сравнения статистически значимых различий с контролем по данному показателю не наблюдалось ( $p > 0,05$ ).

Исходно (T0) оценка одышки при физической нагрузке по шкале Борга во всех группах составляла  $2,43 \pm 1,94$  балла (легкая/умеренная одышка) (табл. 1). После завершения 2-недельной программы медицинской реабилитации (T1) в основной группе наблюдалось достоверное снижение уровня одышки при физической нагрузке на 71,2% (на  $1,88 \pm 0,92$  балла) ( $p < 0,01$ ), со статистически значимыми отличиями от групп сравнения ( $p < 0,05$ ) и контроля ( $p < 0,05$ ) (табл. 1, рис. 5). Проведение курса гипокси-гиперокситерапии в основной группе позволило снизить значение одышки до  $0,76 \pm 0,64$  балла по шкале Борга (отсутствие одышки/очень слабая одышка). В группах сравнения и контроля достоверной динамики уровня одышки отмечено не было ( $p > 0,05$ ).



**Рис. 5.** Динамика уровня одышки при физической нагрузке по шкале Борга у пациентов с остеоартритом и постковидным синдромом

**Примечание:** \* – достоверность различий с исходными данными внутри группы ( $p < 0,05$ ), # – достоверность различий с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), § – достоверность различий с группой сравнения ( $p < 0,05$ )

**Fig. 5.** Dynamics of breathlessness level on Borg scale in patients with osteoarthritis and post-COVID syndrome

**Note:** \* – significance of differences from baseline within the group ( $p < 0,05$ ), # – significance of differences with the control group ( $p < 0,05$ ), § – significance of differences with the comparison group ( $p < 0,05$ )

В ряде фундаментальных работ дано патогенетическое обоснование влияния интервального гипоксического кондиционирования на выраженность системного воспаления, в том числе при коронавирусной инфекции COVID-19. В патогенезе ОА ведущую роль играет субклиническое системное воспаление с развитием синовита и выработкой провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8) и металлопротеиназ. В настоящее время имеются данные, что HIF-1 $\alpha$  участвует в регуляции провоспалительных цитокинов, и умеренные дозы перемежающейся гипоксии обладают противовоспалительным действием [13, 14]. Так было показано, что воздействие 4-х циклов (5 мин. вдыхания газовой смеси с FiO<sub>2</sub> 10% и 5 мин. – обычного воздуха) ежедневно в течение 14 дней у здоровых людей подавляет синтез ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 более чем на 90% [13]. Кроме того, были получены данные, что HIF-1 $\alpha$  регулирует экспрессию синтеза ряда молекул, снижающих вероятность проникновения вируса SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) в клетку (рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2 receptor), мембрано-связанная сериновая протеаза TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2), металлопротеиназа

ADAM17 (A Disintegrin and Metalloproteinase domain) [13]. ADAM17 под влиянием потенциальных провоспалительных стимулов (в том числе ИЛ1 $\beta$ , ФНО $\alpha$ ) вызывает быстрое высвобождение ИЛ-6 в кровяное русло, который играет важную роль в иммунопатогенезе COVID-19, в первую очередь при тяжелой форме заболевания [15]. На основании этих патогенетических аспектов выдвинута гипотеза о потенциальной пользе гипоксического кондиционирования для активации HIF-1 $\alpha$ -индуцированной передачи цитопротекторных сигналов для снижения тяжести заболевания и улучшения функции жизненно важных органов у пациентов с COVID-19 [13].

Несколько исследований продемонстрировали клиническую эффективность гипоксического кондиционирования в улучшении функционального статуса, когнитивных способностей и снижении маркеров системного воспаления [16, 17]. Эти эффекты открывают большие возможности применения методики в реабилитации пациентов с ОА, в том числе перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании было изучено влияние интервальной гипокси-гиперокситерапии на легкие когнитивные нарушения у пожилых пациентов [17]. 21 пациент



(возраст 51–74 года) был разделен на три группы: здоровый контроль (n=7), пациенты с когнитивными нарушениями (n=8), получившими гипокси-гиперокситерапию 5 раз в неделю в течение 3-х недель (всего 15 сеансов), и дыхательную терапию по плацебо-методике (n=6). Каждый сеанс интервальной гипокси-гиперокситерапии состоял из 4-х циклов 5-минутной гипоксии (FIO<sub>2</sub> 12%) и 3-минутной гипероксии (FIO<sub>2</sub> 33%). Проведение гипокси-гиперокситерапии способствовало значимому улучшению показателей когнитивных тестов. Благодаря данному эффекту, методика имеет большой потенциал в реабилитации пациентов с постковидным синдромом, частым проявлением которого является снижение когнитивных способностей.

В испанском рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Timon R. et al. было показано положительное влияние умеренного гипоксического кондиционирования на выраженность саркопении, мышечную силу, аэробные возможности и маркеры системного воспаления, связанного со старением [14, 18]. В исследовании были включены 54 пожилых человека (возраст 65–75 лет) и рандомизированы на 3 группы: группа нормоксии (силовые тренировки при обычном атмосферном воздухе), гипоксии (тренировки в условиях умеренной гипоксии на моделируемой высоте 2500 м над уровнем моря) и контроль. Тренировки в обеих экспериментальных группах проводились в течение 24 недель с эластичными лентами и гирями (три подхода по 12–15 повторений). Оценивались фитнес-тест для пожилых людей (Senior Fitness Test, SFT), тест «Стойка на одной ноге» (Single Leg Stance test, SLS), Международная шкала риска падений (Short Falls Efficacy Scale-International, FES-I), маркеры системного воспаления: С-реактивный белок (СРБ), провоспалительные цитокины IL-6, IL-8 и противовоспалительный цитокин IL-10. Тренировки в условиях гипоксии улучшали функциональный статус, силу верхних и нижних конечностей, аэробную выносливость, баланс, уменьшали страх падений, а также способствовали снижению уровня воспалительных маркеров СРБ, ИЛ-8 и повышению уровня ИЛ-10.

Результаты представленного рандомизированного плацебо-контролируемого проспективного

исследования продемонстрировали, что применение индивидуально дозированной интервальной гипокси-гиперокситерапии у пациентов с ОА и симптомами постковидного синдрома способствует уменьшению выраженности боли, улучшению оценки ОСЗ, функционального и психоэмоционального статусов, а также снижению уровня одышки при физической нагрузке, что обеспечивает повышение повседневной физической активности и качества жизни пациентов. Эти данные имеют важное медико-социальное и экономическое значение, так как яркая выраженность симптомов постковидного синдрома приводит к снижению повседневной активности и работоспособности пациентов, что очень четко представлено в публикации Davis H.E. et al. по международному онлайн-опросу 3762 человек из 56 стран с подозрением или подтвержденным заболеванием COVID-19 [6].

### Заключение

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование клинической эффективности 2-недельной медицинской реабилитации, включающей индивидуально дозированную интервальную гипокси-гиперокситерапию, у больных ОА, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, продемонстрировало результативность данной программы в отношении снижения болевого синдрома, уровня реактивной тревожности, симптомов субклинической депрессии, одышки при физической нагрузке, улучшения оценки ОСЗ и функциональных возможностей, оцененных по валидированным тестам и шкалам. Интервальная гипокси-гиперокситерапия у пациентов с ОА и симптомами постковидного синдрома показала себя как безопасная и хорошо переносимая процедура, что позволяет рекомендовать ее для включения в комплексные программы медицинской реабилитации данной категории пациентов. Полученные данные ограничены относительно небольшим объемом выборки. Кроме того, требуется дальнейшее изучение патогенетических механизмов влияния интервальной гипокси-гиперокситерапии на маркеры субклинического системного воспаления у пациентов с ОА, в том числе перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19.

### Список литературы

1. Насонова Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва. ГЭОТАР Медиа. 2019: 464 с.
2. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеoarthritis: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13(2): 9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
3. Наумова А.В., Алексеева Л.И. Ведение больных с остеоarthritis и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. Москва. 2016: 40 с.
4. Воробьева П.А. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; (7–8): 3–96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096>
5. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G.A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. MedRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
6. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. eClinicalMedicine. 2021; 38(2001): 101019 p. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
7. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. Experimental Cell Research. 2017; 356(2): 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.008>
8. Глазачев О.С., Лямина Н.П., Спирина Г.К. Интервальное гипоксическое кондиционирование: опыт и перспективы применения в программах кардиореабилитации. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(5): 156–162. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4426>
9. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., Gavalko A.V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V.B. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. Experimental Biology and Medicine. 2017; 242(15): 1542–1552. <https://doi.org/10.1177/1535370217723578>
10. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieul S., Flore P., Doutreleau S., Verges S. Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. Frontiers in Physiology. 2016; (7): 675 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00675>

11. Tobin B., Costalat G., Renshaw G.M.C. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: hypoxic pattern may hold the key. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; 120(3): 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
12. Крыжановская С.Ю., Дудник Е.Н., Запара М.А., Самарцева В.Г., Глазачев О.С. Процедуры гипоксического кондиционирования не приводят к чрезмерной активации оксидативного стресса у практически здоровых обследуемых. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2019; 105(1): 89–99. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010047>
13. Serebrovska Z.O, Chong E.Y., Serebrovska T.V., Tumanovska L.V., Xi L. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41(12): 1539–1546. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8>
14. Timon R., Martínez-Guardado I., Camacho-Cardenosa A., Villa-Andrada J.M., Olcina G., Camacho-Cardenosa M. Effect of intermittent hypoxic conditioning on inflammatory biomarkers in older adults. *Experimental Gerontology*. 2021; (152): 111478 p. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111478>
15. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(3): 245–261.
16. Bestavashvili A.A., Glazachev O.S., Bestavashvili A.A., Dhif I., Suvorov A.Yu., Vorontsov N.V., Tuter D.S., Gognieva D.G., Yong Z., Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Sirkina E.A., Kaloshina I.V., Kopylov P.Yu. The Effects of Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; (8): 700826 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
17. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A., Tumanovska L.V., Shysh A.M., Pashevina D.A., Goncharov S.V., Stroy D., Grib O.N., Shatylo V.B., Bachinskaya N.Yu., Egorov E., Xi L., Dosenko Victor E. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(21): 5405 p. <https://doi.org/10.3390/ijms20215405>
18. Timon R., Camacho-Cardenosa M., González-Custodio A., Olcina G., Gusi N., Camacho-Cardenosa A. Effect of hypoxic conditioning on functional fitness, balance and fear of falling in healthy older adults: a randomized controlled trial. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2021; 18(1): 25 p. <https://doi.org/10.1186/s11556-021-00279-5>

## References

1. Nasonov E.L. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. *Rvmatologiya [Russian clinical guidelines. Rheumatology]*. Moscow. GEOTAR Media. 2019: 464 p. (In Russ.).
2. Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoartrit: epidemiologiya, klassifikaciya, factory riska i progressirovaniya, klinika, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinical presentation, diagnosis, treatment]. *Modern Rheumatology Journal*. 2019; 13(2): 9–21. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21> (In Russ.).
3. Naumov A.V., Alekseeva L.I. Vedenie bol'nyh s osteoartritom i komorbidnost'yu v obshchej vrachebnoj praktike. *Klinicheskie rekomendacii [Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in general medical practice. Clinical guidelines]*. Moscow. 2016: 40 p. (In Russ.).
4. Vorobyov P.A. Rekomendacii po vedeniyu bol'nyh s koronavirusnoj infekciej COVID-19 v ostroj faze i pri postkovidnom sindrome v ambulatornyh usloviyah [Guidelines for the management of patients with coronavirus infection COVID-19 in the acute phase and with post-covid syndrome on an outpatient basis]. *Problems of Standardization in Health Care*. 2021; (7–8): 3–96. <https://doi.org/10.26347/1607-2502202107-08003-096> (In Russ.).
5. Dennis A., Wamil M., Kapur S., Alberts J., Badley A.D., Decker G.A., Rizza S.A., Banerjee R., Banerjee A. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
6. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., Wei H., Low R.J., Re'em Y., Redfield S., Austin J.P., Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine*. 2021; 38(2001): 101019 p. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
7. Pugh C.W., Ratcliffe P.J. New horizons in hypoxia signaling pathways. *Experimental Cell Research*. 2017; 356(2): 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.008>
8. Glazachev O.S., Lyamina N.P., Spirina G.K. Interval'noe gipoksicheskoe kondicionirovanie: opyt i perspektivy primeneniya v programmah kardioreabilitacii [Intermittent hypoxic conditioning: experience and potential in cardiac rehabilitation programs]. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(5): 4426 p. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4426> (In Russ.).
9. Serebrovska T.V., Portnychenko A.G., Drevytska T.I., Portnichenko V.I., Xi L., Egorov E., Gavalko A.V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V.B. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. *Experimental Biology and Medicine*. 2017; 242(15): 1542–1552. <https://doi.org/10.1177/1535370217723578>
10. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieul S., Flore P., Doutreleau S., Verges S. Physiological Responses to Two Hypoxic Conditioning Strategies in Healthy Subjects. *Frontiers in Physiology*. 2016; (7): 675 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00675>
11. Tobin B., Costalat G., Renshaw G.M.C. Intermittent not continuous hypoxia provoked haematological adaptations in healthy seniors: hypoxic pattern may hold the key. *European Journal of Applied Physiology*. 2020; 120(3): 707–718. <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04310-y>
12. Kryzhanovskaya S.Yu., Dudnik E.N., Zapara M.A., Samartseva V.G., Glazachev O.S. Procedury gipoksicheskogo kondicionirovaniya ne privodyat k chrezmernoj aktivacii oksidativnogo stressa u prakticheski zdorovyh obsleduemyh [Hypoxic conditioning procedures do not elicit of extreme activation of oxidative stress in almost healthy students]. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2019; 105(1): 89–99. <https://doi.org/10.1134/S0869813919010047> (In Russ.).
13. Serebrovska Z.O, Chong E.Y., Serebrovska T.V., Tumanovska L.V., Xi L. Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020; 41(12): 1539–1546. <https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8>
14. Timon R., Martínez-Guardado I., Camacho-Cardenosa A., Villa-Andrada J.M., Olcina G., Camacho-Cardenosa M. Effect of intermittent hypoxic conditioning on inflammatory biomarkers in older adults. *Experimental Gerontology*. 2021; (152): 111478 p. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111478>
15. Nasonov E.L. Immunopatologiya i immunofarmakoterapiya koronavirusnoj bolezni 2019 (COVID-19): fokus na interlejkin 6 [Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6]. *Rheumatology Science and Practice*. 2020; 58(3): 245–261 (In Russ.).
16. Bestavashvili A.A., Glazachev O.S., Bestavashvili A.A., Dhif I., Suvorov A.Yu., Vorontsov N.V., Tuter D.S., Gognieva D.G., Yong Z., Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Sirkina E.A., Kaloshina I.V., Kopylov P.Yu. The Effects of Intermittent Hypoxic-Hyperoxic Exposures on Lipid Profile and Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021; (8): 700826 p. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.700826>
17. Serebrovska Z.O., Serebrovska T.V., Kholin V.A., Tumanovska L.V., Shysh A.M., Pashevina D.A., Goncharov S.V., Stroy D., Grib O.N., Shatylo V.B., Bachinskaya N.Yu., Egorov E., Xi L., Dosenko Victor E. Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training Improves Cognitive Function and Decreases Circulating Biomarkers of Alzheimer's Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(21): 5405 p. <https://doi.org/10.3390/ijms20215405>
18. Timon R., Camacho-Cardenosa M., González-Custodio A., Olcina G., Gusi N., Camacho-Cardenosa A. Effect of hypoxic conditioning on functional fitness, balance and fear of falling in healthy older adults: a randomized controlled trial. *European Review of Aging and Physical Activity*. 2021; 18(1): 25 p. <https://doi.org/10.1186/s11556-021-00279-5>

**Информация об авторах:**

**Орлова Евгения Владиславовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской реабилитации, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы.

E-mail: yevorlova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2470-8161>

**Лямина Надежда Павловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской реабилитации, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы.

E-mail: lyana\_n@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6939-3234>

**Скоробогатых Наталья Вячеславовна**, заведующий отделением лечебной физкультуры Филиала №2, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы.

E-mail: skorobogatyth@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1023-3564>

**Погонченкова Ирэна Владимировна**, доктор медицинских наук, доцент, директор, Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы.

E-mail: sekretariat.iv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5123-5991>

**Вклад авторов:**

Орлова Е.В. – разработка дизайна исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи, отбор и обследование пациентов, интерпретация данных, статистическая обработка данных, участие в одобрении окончательной версии статьи; Лямина Н.П. – разработка дизайна исследования, написание текста, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, участие в одобрении окончательной версии статьи; Скоробогатых Н.В. – отбор и обследование пациентов, интерпретация данных, участие в одобрении окончательной версии статьи; Погонченкова И.В. – разработка дизайна исследования, участие в одобрении окончательной версии статьи.

**Information about the authors:**

**Evgeniya V. Orlova**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher, Department of Medical Rehabilitation, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine.

E-mail: yevorlova@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2470-8161>

**Nadezhda P. Lyamina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine.

E-mail: lyana\_n@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6939-3234>

**Natalya V. Skorobogatyth**, Head of the Department of Physical Exercises of Branch № 2, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine.

E-mail: skorobogatyth@list.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1023-3564>

**Irena V. Pogonchenkova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director, Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine.

E-mail: sekretariat.iv@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5123-5991>

**Contribution:**

Orlova E.V. – research design development, writing of text, review of publications on the topic of the article, selection and examination of patients, interpretation of data, statistical processing of data, participation in the approval of the final version of the article; Lyamina N.P. – research design development, text writing, review of publications on the topic of the article, interpretation of data, participation in the approval of the final version of the article; Skorobogatyth N.V. – selection and examination of patients, interpretation of data, participation in the approval of the final version of the article; Pogonchenkova I.V. – research design development, participation in the approval of the final version of the article.





Розмарин + Каштан + Солодка  
Для мышц и суставов



Хвойный



Скипидарный



Раствор бишофита



Фито-грязевый



Пантовый



Гиалуриновый



Каштан+Эвкалипт+ Можжевельник



**Жидкие концентраты для ванн "Тонус+"** 



Нафталиновый



Серный



Мелисса+Ромашка+Тимьян  
Очищающий кожу



Валериана+ Лаванда



Йодобромный

"ПК" "Технофит" г. Томск, тел. 8 (3822) 500 - 340; 8 - 800 - 201 - 22 - 42; [tehnofit@mail.ru](mailto:tehnofit@mail.ru); [www.tonusworld.ru](http://www.tonusworld.ru)