

УДК 57.042

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Научная статья

Патофизиологические маркеры сниженной устойчивости здоровых людей к умеренной гипоксической гипоксии

А.Е. Ким¹, В.Н. Цыган¹, Е.Б. Шустов², В.П. Гананольский¹, И.В. Борисова¹, М.К. Ржепецкая¹¹ Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, Россия;² Научно-клинический центр токсикологии им. академика С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Несмотря на обилие исследований в области высотной физиологии и медицины, проблема устойчивости к умеренной гипоксии практически не изучалась. Частично это связано со сложностями методологического характера: исследования проводились на здоровых людях и альпинистах, которые хорошо переносили воздействие умеренной гипоксии. Такие исследования стали необходимыми в связи с развитием гипокситерапии.

Цель исследования. Поиск показателей функционального состояния человека, высокочувствительных к воздействию умеренной гипобарической гипоксии.

Материалы и методы. Обследуемую группу составили 65 практически здоровых мужчин 19–25 лет, проходивших отбор для работы в условиях высокогорья. Исследовались основные показатели, характеризующие состояние центральной нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем в состоянии относительного покоя и при выполнении дозированной двухступенчатой велоэргометрической пробы в условиях нормоксии (высота 0) и при барокамерном подъеме в климатическом комплексе TABAY (Япония) на высоты 3500 и 4500 м. Статистически анализировались особенности динамики показателей при переходе от нормоксии к состояниям умеренной гипоксии, корреляционные связи между показателями, их чувствительность к гипоксическому воздействию, значимость реактивности на гипоксическое воздействие и мобилизации функциональных резервов организма в устойчивости к гипоксии.

Результаты. Показано, что ключевыми патофизиологическими маркерами сниженной устойчивости организма к умеренному гипоксическому воздействию являются быстрое снижение уровня сатурации периферической крови, высокая реактивность сердечно-сосудистой и дыхательной систем на гипоксическое воздействие, а также избыточная мобилизация функциональных резервов организма в ответ на предъявление дополнительной физической нагрузки.

Заключение. Представленные материалы подтверждают, что функциональное состояние здорового человека в условиях умеренной гипоксии в состоянии покоя определяется уровнем сатурации его периферической крови. Сохранение сатурации на более высоком уровне обеспечивает поддержание оптимального уровня функционального состояния, физической и операторской работоспособности, меньшую степень напряжения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Ключевые слова: гипоксическая гипоксия; патофизиологические маркеры; резистентность; сатурация крови; функциональное состояние.

Как цитировать:

Ким А.Е., Цыган В.Н., Шустов Е.Б., Гананольский В.П., Борисова И.В., Ржепецкая М.К. Патофизиологические маркеры сниженной устойчивости здоровых людей к умеренной гипоксической гипоксии // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2023. Т. 42. № 2. С. 155–165. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Research Article

Pathophysiological markers of reduced resistance of healthy people to moderate hypoxic hypoxia

Aleksey E. Kim¹, Vasiliy N. Tsygan¹, Evgeniy B. Shustov², Vyacheslav P. Ganapolsky¹,
Irina V. Borisova¹, Marina K. Rzhpetskaya¹

¹ Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

² S.N. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Despite the abundance of research in the field of high-altitude physiology and medicine, the problem of resistance to moderate hypoxia has not been practically studied. This is partly due to methodological difficulties: the studies were conducted on healthy people and climbers who tolerated the effects of moderate hypoxia well. Such studies have become necessary in connection with the development of hypoxic therapy.

AIM: To search for indicators of the functional state of a person that are highly sensitive to the effects of moderate hypobaric hypoxia.

MATERIAL AND METHODS: The examined group consisted of 65 practically healthy men aged 19–25 years who were selected for work in high mountains. The main indicators characterizing the state of the central nervous system, cardiovascular and respiratory systems were studied in a state of relative rest and when performing a dosed two-stage bicycle ergometric test, in normoxia conditions (altitude 0) and during a pressure chamber rise in the TABAY climate complex (Japan) to altitudes of 3500 and 4500 m. Statistically analyzed were the characteristics of the dynamics of indicators during the transition from normoxia to states of moderate hypoxia, correlations between indicators, their sensitivity to hypoxic effects, the significance of reactivity to hypoxic effects and mobilization of the body's functional reserves in resistance to hypoxia.

RESULTS: It has been shown that the key pathophysiological markers of reduced body resistance to moderate hypoxic exposure are a rapid decrease in the level of peripheral blood saturation, high reactivity of the cardiovascular and respiratory systems to hypoxic exposure, as well as excessive mobilization of the body's functional reserves in response to additional physical activity.

CONCLUSION: The presented materials confirm that the functional state of a healthy person under conditions of moderate hypoxia at rest is determined by the level of saturation of his peripheral blood. Maintaining saturation at a higher level ensures the maintenance of an optimal level of functional state, physical and operator performance, a lower degree of stress on the respiratory and cardiovascular systems.

Keywords: blood saturation; functional state; hypoxic hypoxia; pathophysiological markers; resistance.

To cite this article:

Kim AE, Tsygan VN, Shustov EB, Ganapolsky VP, Borisova IV, Rzhpetskaya MK. Pathophysiological markers of reduced resistance of healthy people to moderate hypoxic hypoxia. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2023;42(2):155–165. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar385588>

Received: 05.05.2023

Accepted: 22.05.2023

Published: 30.06.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

Практически одновременно с началом эпохи целенаправленного изучения воздействия пониженного парциального давления кислорода на функциональные системы организма перед исследователями встал вопрос об определении физиологических критериев способности организма противостоять воздействию гипоксии, границах и механизмах резистентности к ней. В общебиологическом плане понятие резистентность (в переводе с лат. «противостоять», «сопротивляться») означает свойство организма сохранять жизнеспособность в неблагоприятных условиях и определяет его устойчивость при воздействии повреждающих факторов. В основном исследователями предлагались в качестве критериев устойчивости организма человека и животных к гипоксии показатели, полученные при воздействии предельно переносимых высот [1]. Однако в целом характеризуя уровень устойчивости, они не отражали динамику процессов, протекающих в организме при гипоксии, или не могли быть использованы в условиях умеренной гипоксии. Сведения о таких показателях, предлагаемых разными авторами [2, 3], представлены в табл. 1.

Несмотря на обилие исследований в области высотной физиологии и медицины, проблема устойчивости к умеренной гипоксии практически не изучалась. Частично это связано и со сложностями методологического характера. Во-первых, исследования проводились на здоровых людях и альпинистах, которые хорошо переносили

воздействие умеренной гипоксии, и для них не возникала необходимость разрабатывать критерии устойчивости к этим условиям. Такие исследования стали необходимыми в связи с развитием гипокситерапии как лечебного и профилактического метода [16], так как подвергаться умеренной гипоксии стали нетренированные люди, лица со сниженными функциональными возможностями [17–20]. Во-вторых, исследования устойчивости в основном проводились на предельно переносимых высотах, что было связано с решением актуальных научных проблем авиационной и космической медицины, а также с приоритетными работами по покорению горных вершин [4, 21, 22]. В связи с этим методологический аппарат исследования устойчивости к неэкстремальным гипоксическим воздействиям так и не был разработан.

На наш взгляд, исследование устойчивости к умеренной гипоксии может строиться исходя из оценки реактивности к дозированному гипоксическому воздействию. Критерием устойчивости при этом будет выступать минимальная реактивность чувствительных к гипоксии физиологических параметров.

Одной из основополагающих характеристик резистентности является величина физиологических резервов. Функциональные резервы организма можно оценить по уровню функционирования, определяемому как разность между величиной максимальной физиологической реакции системы при воздействии возмущающего фактора и его значениями в состоянии относительного покоя [11]. Можно полагать, что при прочих равных условиях

Таблица 1. Показатели, предлагаемые для оценки уровня устойчивости к гипоксии

Показатель	Автор и год исследования
Время преодоления дистанции двух верст (отбор солдат для Памирского отряда)	Горбачев П.К. (1890), Кузнецов Н.Е. (1894), Лебедев Д.И. (1897) (цит. по [4])
Переносимость 30-минутной экспозиции в барокамере на «высоте» 5000 м	Стрельцов В.В. (1939) (цит. по [4])
Устойчивость к ступенчатому барокамерному подъему на 5000 м.	Аполлонов А.П., Миролубов В.Т. (1938), Иванов Д.И. (1940), Егоров П.И. (1937), Малкин В.Б. (1960) (цит. по [4])
Устойчивость к двум барокамерным подъемам (5000 и 7500 м)	Малкин В.Б., Асямолова Н.М. (1968) (цит. по [4])
Резервное время на высоте	[2, 5]
Высотный потолок	[2, 6]
Степень насыщение венозной крови кислородом	[2, 7, 8]
Соотношение аэробного и анаэробного метаболизма	[9]
Индекс работоспособности для прогнозирования гипоксической устойчивости	[10]
Переносимость велоэргометрии для прогнозирования устойчивости к гипоксии	[11, 12]
Проба на задержку дыхания для прогнозирования устойчивости к гипоксии	[7]
Уровень эритроцитов, гемоглобина, гранулоцитов крови	[13, 14]
Изменения электроэнцефалографии при выполнении нормобарической гипоксической пробы	[15]

(мощность воздействия, соматометрические характеристики организма, исходное функциональное состояние и др.) низкий уровень функционирования системы и ее ограниченная реактивность отражают высокую устойчивость здорового человека к действию возмущающего фактора и, напротив, повышение параметров функционирования и реактивности сопряжены со снижением резистентности к воздействию.

Таким образом, целью исследования стал поиск показателей функционального состояния человека, высокочувствительных к воздействию умеренной гипобарической гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для оценки уровня устойчивости добровольцев к умеренному гипоксическому воздействию выполнено экспериментальное исследование в климатическом комплексе «ТАВАУ» (Япония), в ходе которого гипоксия создавалась подъемом 65 здоровых испытуемых-добровольцев, мужчин 19–25 лет, на «высоты» 3500 и 4500 м. Через 30 мин пребывания на высоте с испытуемыми выполнялись ортостатическая и клиностатическая пробы. Через 1 ч гипоксического воздействия исследовалась реакция сердечно-сосудистой и дыхательной систем на дозированную физическую нагрузку. Еще через 30 мин испытуемые выполняли психологические и психофизиологические

методики. Общая продолжительность гипоксического воздействия составляла 2 ч. Интервал между подъемами на высоты 3500 и 4500 м составлял не менее 3 нед.

Чувствительность показателей, характеризующих функциональное состояние человека в условиях гипоксии, определялась по коэффициенту детерминации и степени достоверности различий, выявляемых методом однофакторного дисперсионного анализа, при переходе от состояния нормоксии (высота «0») к умеренной гипоксии (высоты 3500 м и 4500). При этом более чувствительными считались показатели, для которых влияние гипоксической гипоксии было существенным начиная с высоты 3500 м.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась в процессоре таблиц Excel с применением пакета прикладных программ «Анализ данных» для Microsoft методами описательной статистики, частотного, корреляционного и однофакторного дисперсионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физиологические показатели, характеризующие функциональное состояние обследованных лиц на разных высотах в условиях относительного покоя, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Показатели функционального состояния добровольцев в состоянии относительного покоя в условиях нормоксии и умеренной гипоксии (средние по группе, $M \pm m$)

Показатель	Единица измерения	Значения			% к нормоксии	
		нормоксия (высота 0), $n = 65$	высота 3500 м, $n = 35$	высота 4500 м, $n = 65$	высота 3500 м	высота 4500 м
ЛП ПЗМР	мс	198 ± 1	230 ± 2	225 ± 1	116	114
ЛП СЗМР	мс	380 ± 2	387 ± 2	390 ± 2	102	103
ППК	баллы	40,2 ± 0,2	38,9 ± 0,3	34,8 ± 0,3	97	87
РТ	баллы	33,9 ± 0,2	34,9 ± 0,3	37,6 ± 0,2	103	111
Сатурация	%	97,6 ± 0,1	91,1 ± 0,4	86,5 ± 0,5	93	89
МОД	л/мин	4,76 ± 0,12	5,22 ± 0,13	6,02 ± 0,09	110	126
ПО ₂	мл/мин	157 ± 2	187 ± 3	279 ± 3	119	177
ВрЗД	с	84 ± 1	62 ± 1	57 ± 1	74	68
ЧСС	уд./мин	65,5 ± 1,3	74,1 ± 0,9	88,9 ± 0,6	113	136
АДС	мм рт. ст.	116,8 ± 0,3	116,3 ± 0,3	114,1 ± 0,3	99	97
АДД	мм рт. ст.	81,2 ± 0,4	76,8 ± 0,9	75,7 ± 0,4	95	93
МОК	л/мин	4,47 ± 0,01	5,49 ± 0,04	5,59 ± 0,03	123	125

Примечание. ЛП ПЗМР — латентный период простой зрительно-моторной реакции; ЛП СЗМР — латентный период сложной зрительно-моторной реакции; ППК — показатель психологического комфорта; РТ — реактивная тревожность; МОД — минутный объем дыхания; ПО₂ — потребление кислорода; ВрЗД — время задержки дыхания на вдохе; ЧСС — частота сердечных сокращений; АДС — артериальное давление систолическое; АДД — артериальное давление диастолическое; МОК — минутный объем кровообращения.

Таблица 3. Результаты дисперсионного анализа влияния умеренной гипоксической гипоксии на показатели функционального состояния в состоянии покоя по отношению к уровню нормоксии

Показатель	Гипоксия 3500 м		Гипоксия 4500 м		Прирост гипоксии	
	<i>D</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>p</i>	<i>D</i>	<i>p</i>
МОК	0,91	10 ⁻⁵²	0,92	3 × 10 ⁻⁷⁰	0,04	0,04
Сатурация	0,79	10 ⁻³⁴	0,90	5 × 10 ⁻⁶⁶	0,47	3 × 10 ⁻¹⁵
ЛП ПЗМР	0,72	6 × 10 ⁻²⁹	0,70	7 × 10 ⁻³⁶	0,05	0,03
ВрЗД	0,68	10 ⁻²⁵	0,75	5 × 10 ⁻⁴¹	0,09	0,004
ПО ₂	0,53	2 × 10 ⁻¹⁷	0,90	2 × 10 ⁻⁶⁷	0,80	8 × 10 ⁻³⁶
ЧСС	0,50	3 × 10 ⁻¹⁶	0,88	2 × 10 ⁻⁶⁰	0,66	7 × 10 ⁻²⁵
АДД	0,23	6 × 10 ⁻⁷	0,38	5 × 10 ⁻¹⁵	0,01	0,24
ППК	0,16	4 × 10 ⁻⁵	0,70	2 × 10 ⁻³⁵	0,51	6 × 10 ⁻¹⁷
РТ	0,09	0,002	0,61	10 ⁻²⁷	0,43	2 × 10 ⁻¹³
ЛП СЗМР	0,07	0,01	0,14	9 × 10 ⁻⁶	0,01	0,33
МОД	0,05	0,02	0,35	9 × 10 ⁻¹⁴	0,22	7 × 10 ⁻⁷
АДС	0,01	0,38	0,21	5 × 10 ⁻⁸	0,15	7 × 10 ⁻⁵

Примечание. *D* — коэффициент детерминации (степень влияния фактора на вариативность показателя); *p* — уровень значимости влияния фактора. Обозначения показателей — см. примечание к табл. 2.

Результаты однофакторного дисперсионного анализа влияния гипоксии на анализируемые показатели в состоянии относительного покоя в ранжированном по высоте 3500 м виде представлены в табл. 3.

Как следует из материалов табл. 2 и 3, наиболее чувствительными к умеренной гипоксии (высота 3500 м) являются такие показатели функционального состояния в условиях относительного покоя, как МОК (повышение на 23 %), уровень сатурации крови (снижение на 7 %), ЛП ПЗМР (повышение на 16 %) и ВрЗД (снижение на 26 %). Умеренную чувствительность проявляют такие показатели, как ПО₂ (прирост на 19 %) и ЧСС (прирост на 13 %). При этом приросты значений МОК, ЧСС, ПО₂ в покое отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма на снижение уровня его кислородной обеспеченности, а снижение скорости ПЗМР и ВрЗД отражают их недостаточную эффективность.

Корреляционный анализ взаимосвязей показателей функционального состояния добровольцев в условиях относительного покоя и нормоксии не выявил существенных взаимосвязей между анализируемыми показателями. На высоте 3500 м отмечено появление отдельных умеренных отрицательных корреляционных связей между показателями состояния ЦНС (ППК и ЛП ПЗМР, $r = -0,60$), а также состоянием тревожности и физической работоспособностью (РТ и PWC₁₇₀, $r = -0,49$). Повышение уровня гипоксии до высоты 4500 м сопровождалось повышением значимости ПО₂ и ЧСС для сохранения функционального состояния ЦНС. Так, были выявлены новые положительные корреляционные связи между ЛП ПЗМР и ЛП СЗМР ($r = +0,41$), ЛП ПЗМР и ПО₂ ($r = +0,39$), ЛП ПЗМР и ЧСС ($r = +0,32$), ЧСС и ПО₂ ($r = +0,36$). Также отмечались

отрицательные корреляционные связи между ППК и ЛП ПЗМР ($r = -0,53$) и ПО₂ ($r = -0,63$). Несмотря на слабый уровень связей, они носили статистически достоверный характер ($p < 0,01$). Полученные результаты показывают, что у практически здоровых добровольцев в состоянии относительного покоя пребывание на высоте 3500 м вызывает негативной перестройки функционального состояния, а при пребывании на высоте 4500 м для его поддержания требуется некоторая мобилизация функциональных резервов организма.

Для дальнейшего анализа механизмов поддержки функционального состояния здоровых добровольцев в условиях умеренной гипоксии было изучено влияние таких показателей, как сатурация периферической крови, активность симпатической нервной системы, кислородный резерв организма. Для этого методом S-образного шкалирования по кумулятивной частотной кривой в объединенном массиве данных (нормоксия, умеренная гипоксия) определялись точки перегиба, характеризующие границы высокого, среднего и низкого диапазонов значений этих показателей (табл. 4), а затем наблюдения перегруппировывались по уровням показателя, влияние которого оценивалось методом однофакторного дисперсионного анализа.

Результаты факторного анализа влияния сатурации крови на показатели функционального состояния человека в покое представлены в табл. 5.

Как следует из данных табл. 5, уровень сатурации периферической крови может рассматриваться как ключевой показатель, оказывающий существенное и статистически достоверное влияние на показатели функционального состояния человека в условиях функционального покоя при

Таблица 4. Границы диапазонов значений показателей в объединенном (нормоксия, умеренная гипоксия) массиве данных

Показатель	Единица измерения	Диапазон значений		
		низкий	средний	высокий
Сатурация крови	%	85 и ниже	86–95	96 и выше
Индекс симпатикотонии	усл. ед.	–10 и ниже	От –9 до +19	+20 и выше
Время задержки дыхания	с	50 и ниже	51–80	81 и более

Таблица 5. Влияние уровня сатурации крови на показатели функционального состояния здоровых людей в состоянии покоя

Показатель	Единица измерения	Контролируемый фактор — сатурация					Неконтролируемые факторы
		центроиды групп			D	p	
		Низкие	Средние	Высокие			D
ЛП ПЗМР	мс	227	227	199	0,68	10 ⁻⁴⁰	0,32
ЛП СЗМР	мс	390	389	379	0,12	10 ⁻⁴	0,88
ППК	баллы	35	36,5	40,1	0,44	10 ⁻²⁰	0,56
РТ	баллы	38	36	34	0,40	10 ⁻¹⁷	0,60
МОД	л/мин	6,2	5,6	4,8	0,26	10 ⁻¹⁰	0,74
PO ₂	мл/мин	273	240	157	0,59	10 ⁻³¹	0,41
ВрЗД	с	58	60	84	0,71	10 ⁻⁴⁴	0,29
ЧСС	уд./мин	89	82	65	0,64	10 ⁻³⁷	0,36
АДС	мм рт. ст.	114	115	117	0,14	10 ⁻⁵	0,86
АДД	мм рт. ст.	75	76	81	0,30	10 ⁻¹²	0,70
МОК	л/мин	5,52	5,56	4,47	0,89	10 ⁻⁷⁸	0,11
PWC ₁₇₀	Вт	117	123	196	0,88	10 ⁻⁷⁴	0,12
ИС	усл. ед.	+19	+8	–19	0,66	10 ⁻³⁷	0,34

Примечание. D — коэффициент детерминации (степень влияния фактора на вариативность показателя); p — уровень значимости влияния фактора; PWC₁₇₀ — мощность нагрузки при пульсе 170 уд./мин; ИС — индекс симпатикотонии Кердо. Обозначения других показателей — см. примечание к табл. 2.

воздействии умеренной гипоксической гипоксии. В наибольшей степени это влияние проявлялось в отношении таких показателей, как МОК, физическая работоспособность в тесте PWC₁₇₀, ВрЗД (этот показатель отражает кислородный резерв организма), ЛП ПЗМР, уровень симпатикотонии, ЧСС и PO₂ (в порядке убывания значимости влияния). На среднем уровне влияние сатурации проявлялось в отношении таких показателей, как показатель психологического комфорта, уровень реактивной тревожности, уровень АДД и МОД. Для этих показателей влияние сатурации проявляется на фоне действия неконтролируемых в данном исследовании факторов, оказывающих близкое к уровню сатурации воздействие. Более слабое, но при этом статистически достоверное влияние сатурация проявляла в отношении таких показателей, как АДС и латентный период сложных сенсомоторных реакций, регуляция которых при переходе от условий нормоксии к умеренной гипоксии, вероятно, реализуется другими механизмами.

Обращает на себя внимание тот факт, что два показателя, которые предварительно оценивались нами как способные играть самостоятельную регулируемую

роль в отношении функционального состояния здоровых добровольцев в условиях умеренной гипоксии, а именно степень выраженности кислородного резерва организма и уровень симпатикотонии, оказались высокочувствительными к уровню сатурации.

Результаты проведенного анализа влияния контролируемых факторов на функциональное состояние здоровых людей в условиях умеренной гипоксии в обобщающем виде представлены в табл. 6.

При прочих равных условиях для оценки уровня устойчивости к гипоксии важно оценивать не только текущие значения физиологических показателей, но и реактивность функциональных систем организма в ответ на предъявляемое гипоксическое воздействие. Мерой такой реактивности может быть отношение изменения анализируемой величины к интенсивности воздействия. Для гипоксической гипоксии мерой такого воздействия может быть снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Так, при стандартных условиях атмосферного воздуха в условиях нормоксии (высота 0 м) PO₂ = 159 мм. рт. ст., на высоте 3500 — 103 мм рт. ст., а на высоте 4500 — 91,5 мм рт. ст. Следовательно,

Таблица 6. Влияние контролируемых факторов на показатели функционального состояния здоровых добровольцев в состоянии покоя в условиях умеренной гипоксии (коэффициенты детерминации факторного дисперсионного анализа)

Показатель	Контролируемые факторы				Неконтролируемые факторы
	сатурация	симпатикотония	кислородный резерв	суммарно	
ЛП ПЗМР	0,68	0,01	0,01	0,70	0,30
ЛП СЗМР	0,12	0,01	0,01	0,14	0,86
ППК	0,44	0,06	0,04	0,54	0,46
РТ	0,40	0,01	0,02	0,43	0,57
МОД	0,26	0,07	0,07	0,40	0,60
PO ₂	0,59	0,16	0,06	0,81	0,19
ЧСС	0,71	0,34	0,04	1,09*	Не выявлены
АДС	0,14	0,01	0,04	0,19	0,81
АДД	0,30	0,21	0,01	0,52	0,48
МОК	0,89	0,04	0,01	0,94	0,06
PWC ₁₇₀	0,88	0,08	0,01	0,97	0,03

Примечание. Коэффициент детерминации — степень влияния фактора на вариативность показателя; PWC₁₇₀ — мощность нагрузки при пульсе 170 уд./мин. Обозначения других показателей — см. примечание к табл. 2. * — суммарное значение контролируемых факторов превышает 1,0 из-за того, что не удалось полностью нивелировать влияние сатурации крови на уровень симпатикотонии.

гипоксическое воздействие, связанное с высотой 3500 м, может быть оценено по снижению парциального давления кислорода как равное 56 ед., а с высотой 4500 м — 67,5 ед. Эти данные были использованы нами для оценки влияния умеренной гипоксической гипоксии на реактивность функциональных систем организма.

С учетом ранее представленных данных о чувствительности отдельных показателей функционального состояния здорового человека к умеренной гипоксической гипоксии (табл. 2, 3) для оценки реактивности были отобраны следующие показатели: уровень сатурации периферической крови, ЛП ПЗМР, МОК, ВрЗД, PO₂, ЧСС, PWC₁₇₀. Необходимо иметь в виду, что реактивность показателя на воздействие не зависит от его знака (снижение или повышение) и должно учитываться по абсолютному значению. Кроме того, значения реактивности по разным шкалам будут иметь размерность отн. ед. и характеризоваться разными масштабами шкал. Поэтому для интегральной оценки реактивности должны будут использоваться нормированные по отношению к распределению случайной величины показатели, которые позволяют осуществлять с ними математические преобразования (например, баллы, стэны, z- или T-оценки). С технической точки зрения наиболее простым вариантом такого нормирования является разбиение диапазона значений показателя на три уровня (низкий, средний и высокий) с помощью процедуры S-образного шкалирования, ранее описанного в этом разделе. При этом для каждого диапазона вводится балльная оценка гипоксической неустойчивости (низкая реактивность — 0 баллов; средний диапазон реактивности — 1 балл; высокая реактивность — 2 балла). Полученные таким образом по каждому из анализируемых показателей баллы могут усредняться или в дальнейшем

суммироваться с аналогичными баллами при оценке других характеристик устойчивости (неустойчивости) к воздействию умеренной гипоксии. Результаты оценки реактивности выбранных показателей при переходе из условий нормоксии к умеренной гипоксии (высоты 3500 и 4500 м) представлены в табл. 7.

Существенное значение для оценки устойчивости к гипоксии также имеет мобилизация функциональных резервов организма. Об их величине и способности к мобилизации можно судить по результатам проб с дополнительно предъявляемыми стандартными нагрузками. В условиях воздействия любых неблагоприятных факторов такой стандартной нагрузкой обычно выступает дозированная физическая нагрузка умеренной интенсивности. В нашем исследовании была использована двухступенчатая велоэргометрическая проба с мощностями выполняемых нагрузок 100 и 150 Вт, используемая для определения показателя физической работоспособности — тест PWC₁₇₀. Физиологические показатели функционального состояния здоровых добровольцев регистрировались в состоянии относительного покоя и сразу после завершения нагрузки 150 Вт. При этом для обеспечения сопоставимости с другими исследованиями изменения показателей нормировались на 100 Вт выполняемой нагрузки, что позволило охарактеризовать полученные индексы как индексы обеспечения нагрузки (респираторного — по динамике МОД; хронотропного — по динамике ЧСС; гемодинамического — по динамике МОК; кислородного — по динамике PO₂, соответственно ИРОН, ИХОН, ИГОН, ИКОН). Результаты, характеризующие мобилизацию функциональных резервов физиологических систем в условиях умеренной гипоксии в ответ на стандартную физическую нагрузку, представлены в табл. 8.

Таблица 7. Оценка реактивности показателей функционального состояния здоровых добровольцев при переходе из состояния нормоксии к умеренной гипоксии на высотах 3500 и 4500 м (отн. ед., $M \pm m$)

Показатель и его динамика	Реактивность		Границы диапазонов по уровням		
	3500 м	4500 м	низкий	средний	высокий
Сатурация, снижение	0,11 ± 0,01	0,16 ± 0,01, 144 %*, $p = 2 \times 10^{-6}$	0,100 и менее	0,101–0,200	0,201 и более
ЛП ПЗМР, повышение	0,55 ± 0,04	0,40 ± 0,02, 72 %, $p = 8 \times 10^{-4}$	0,300 и менее	0,301–0,600	0,601 и более
МОК, повышение	0,018 ± 0,001	0,016 ± 0,001, 92 %, $p = 0,09$	0,0130 и менее	0,0131–0,0220	0,0221 и более
ВрЗД, снижение	0,370 ± 0,018	0,397 ± 0,016, 107 %, $p = 0,27$	0,300 и менее	0,301–0,500	0,501 и более
ПО ₂ , повышение	0,597 ± 0,019	1,806 ± 0,047, 302 %, $p = 2 \times 10^{-38}$	0,600 и менее	0,601–2,100	2,101 и более
ЧСС, повышение	0,158 ± 0,012	0,346 ± 0,011, 219 %, $p = 2 \times 10^{-18}$	0,150 и менее	0,151–0,450	0,451 и более
PWC ₁₇₀ , снижение	1,167 ± 0,018	1,196 ± 0,011, 102 %, $p = 0,18$	1,100 и менее	1,101–1,300	1,301 и более

Примечание. * — различия в реактивности при повышении высоты с 3500 до 4500 м.

Таблица 8. Мобилизация функциональных резервов физиологических систем в условиях умеренной гипоксии в ответ на стандартную физическую нагрузку ($M \pm m$)

Показатель	Нормоксия	Высота 3500 м	Высота 4500 м
ИРОН	9,33 ± 0,15, 100 %	11,68 ± 0,18, 125 %, $p = 3 \times 10^{-15}$	13,66 ± 0,13, 146 %, $p = 6 \times 10^{-38}$
ИКОН	517 ± 8, 100 %	884 ± 18, 161 %, $p = 8 \times 10^{-22}$	921 ± 11, 168 %, $p = 7 \times 10^{-38}$
ИХОН	43,1 ± 0,6, 100 %	45,7 ± 0,8, 106 %, $p = 0,01$	45,2 ± 0,5, 105 %, $p = 0,003$
ИГОН	3,97 ± 0,04, 100 %	4,36 ± 0,07, 110 %, $p = 4 \times 10^{-6}$	6,01 ± 0,04, 152 %, $p = 5 \times 10^{-44}$
Сатурация периферической крови, снижение	1,15 ± 0,33	5,4 ± 0,6, $p = 3 \times 10^{-8}$	6,2 ± 0,6, $p = 3 \times 10^{-9}$

Представленные в табл. 8 данные свидетельствуют, что предъявляемая здоровым добровольцам дополнительная стандартная дозированная физическая нагрузка в условиях нормоксии обеспечивает компенсаторную мобилизацию функциональных резервов организма (повышение ПО₂, легочной вентиляции, ЧСС и МОК), практически обеспечивающих сохранение уровня сатурации крови, зарегистрированного для состояния относительного покоя. В силу умеренной интенсивности нагрузки и ее достаточно кратковременного воздействия гипоксия нагрузки при этом не развивается. Обращает на себя внимание, что хронотропная функция сердца при нагрузке в ответ на возникновение умеренной гипоксической гипоксии дополнительно активируется слабо, что, видимо, связано с преимущественным ответом ЧСС на собственно физическую нагрузку. В связи с этим этот показатель был исключен из дальнейшего анализа возможных

для количественной оценки неустойчивости к гипоксии данных. Однако в условиях умеренной гипоксии та же физическая нагрузка вызывает формирование гипоксии нагрузки, так как степень сатурации периферической крови при этом снижается (в среднем на 4–5 %), что свидетельствует о недостаточности вовлекаемых организмом в обеспечение физической работы функциональных резервов. Так, даже для высоты 3500 м отмечается повышение в среднем на 60 % индекса кислородного обеспечения нагрузки, мобилизация функциональных резервов системы внешнего дыхания повысилась на 25 %, гемодинамики — на 10 %. При повышении уровня гипоксии до высоты 4500 м отмечается более интенсивная мобилизация гемодинамики (со 110 до 152 % от состояния нормоксии) и менее выраженное повышение активности респираторной системы (со 125 до 146 % от уровня нормоксии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные материалы подтверждают, что функциональное состояние здорового человека в условиях умеренной гипоксии в состоянии покоя определяются уровнем сатурации его периферической крови. Сохранение сатурации на более высоком уровне обеспечивает поддержание оптимального уровня функционального состояния, физической и операторской работоспособности, меньшую степень напряжения респираторной и сердечно-сосудистой систем.

Реактивность таких показателей, как МОК, время задержки дыхания и PWC_{170} , находится практически на одном уровне как для высоты 3500 м, так и 4500 м, и ее величина соответствует интенсивности воздействия гипоксического фактора (степени снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе). Однако для таких показателей, как PO_2 в покое, ЧСС и уровень сатурации периферической крови, реактивность на высоте 4500 м существенно (в 1,5–3 раза) превышает таковую на высоте 3500 м. Такие различия в реактивности могут свидетельствовать о том, что даже в условиях относительного покоя при переходе к уровню гипоксии, соответствующему высоте 4500 м, организм вынужден форсировать работу функциональной системы масс-переноса кислорода, вызывая в ней повышенный уровень функционального напряжения. Однако этого функционального напряжения оказывается недостаточно, так как уровень сатурации прогрессивно снижается и начинают ухудшаться (в разной степени выраженности) значения основных показателей функционального состояния.

Несколько иную динамику имеет реактивность показателя ЛП ПЗМР — при повышении уровня гипоксии она достоверно снижается. Это может быть объяснено тем, что для поддержания устойчивого функционального состояния ЦНС организм начинает подключать функциональные

резервы других физиологических систем, в частности гемодинамики. Так, ранее мы уже указывали на характерное для высоты 4500 м появление положительных корреляционных связей между ЛП ПЗМР и PO_2 , ЛП ПЗМР и ЧСС, которые не выявлялись при более мягком гипоксическом воздействии (высота 3500 м). Эти результаты хорошо согласуются с данными других исследователей, описывавших в своих работах вовлечение мозговой и системной гемодинамики для поддержания функционального состояния ЦНС [14, 15, 23].

Представленные данные позволяют предположить, что дополнительная мобилизация функциональных резервов физиологических систем организма физической нагрузкой в условиях умеренной гипоксии может влиять на уровень устойчивости здорового человека к гипоксии.

Таким образом, представленные материалы позволяют рассматривать в качестве патофизиологических маркеров сниженной устойчивости организма к умеренному гипоксическому воздействию быстрое снижение уровня сатурации периферической крови, высокую реактивность сердечно-сосудистой и дыхательной систем на гипоксическое воздействие, а также избыточную мобилизацию функциональных резервов организма в ответ на предъявление дополнительной нагрузки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Асташова А.Н., Федоров В.П. Варианты гипоксической тренировки в авиационной и спортивной медицине // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2019. Т. 38, № S3. С. 26–28.
2. Агаджанян Н.А., Елфимов А.И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии. М.: Медицина, 1986. 272 с.
3. Айдаралиев А.А. Физиологические механизмы адаптации и пути повышения резистентности организма к гипоксии. Фрунзе: Илим, 1978. 190 с.
4. Новиков В.С. История кафедры авиационной и космической медицины. СПб.: Наука, 1995. 77 с.
5. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия // Проблемы космической биологии. М.: Наука, 1977. 320 с.
6. Березовский В.А., Серебровская Т.В., Ивашкевич А.А. Некоторые индивидуальные особенности адаптации к высоте // Космическая биология и авиакосмическая медицина. 1987. № 1. С. 34–37.
7. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия / Пер. с англ. Э. М. Заводовской и др. М.: Медицина, 1967. 368 с.
8. Колчинская А.З. Системы дыхания, процесс массопереноса кислорода в организме, кислородные режимы организма. В кн.: Вторичная тканевая гипоксия. Киев: Наукова думка, 1983. С. 5–14.
9. Писаренко С.Н. О факторах, определяющих устойчивость организма к общей гипоксии. Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Фрунзе, 1983. 26 с.
10. Миррахимов М.М., Айдаралиев А.А., Максимов А.Л. Прогностические аспекты трудовой деятельности в условиях высокогорья. Фрунзе: Илим, 1983. 160 с.
11. Айдаралиев А.А., Максимов А.Л. Адаптация человека к экстремальным условиям: опыт прогнозирования. Л.: Наука, 1988. 124 с.
12. Ким А.Е., Шустов Е.Б., Ганопольский В.П., и др. Патофизиологические аспекты взаимодействия гипоксии и физической

нагрузки (экспериментальное исследование) // *Acta Biomed. Sci.* 2022. Т. 7, № 5–2. С. 259–267. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26

13. Кондашевская М.В., Артемьева К.А., Алексанкина В.В., и др. Индикаторы устойчивости к гипоксии, определяемые по клеточным элементам крови крыс // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2021. Т. 57, № 6. С. 475–483. DOI: 10.31857/S0044452921060061

14. Полещук Ю.Р. Резистентность человека к умеренной гипобарической гипоксии и ее фармакологическая коррекция. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА, 1998. 24 с.

15. Рожков В.П., Трифонов М.И., Бурых Э.А., Сороко С.И. Оценка индивидуальной устойчивости человека к острой гипоксии по интегральным характеристикам структурной функции многоканальной ЭЭГ // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019. Т. 105, № 7. С. 832–852. DOI: 10.1134/S0869813919070082

16. Кулешов В.И., Левшин И.В. Выбор метода баротерапии — периодической гипобарической или гипербарической оксигенации. СПб.: Ювента, 2001. 208 с.

17. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Hypoxia Medical LTD, 1993. 331 с.

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

19. Chapman R.F., Stray-Gundersen J., Levine B.D. Individual variation in response to altitude training // *J. Appl. Physiol.* 1998. Vol. 85, No. 4. P. 1448–1456. DOI: 10.1152/jap.1998.85.4.1448

20. Ключникова Е.А., Балыкина Е.С., Евстигнеева О.В., и др. Влияние гипоксических тренировок на газообмен и транспорт кислорода у лиц пожилого возраста // *Известия Национальной Академии наук Кыргызской Республики.* 2022. № S6. С. 44–47.

21. Ahluwalia A., Underwood P.J. Acute Mountain Sickness Score. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32491398

22. Ганопольский В.П., Матыцин В.О., Родичкин П.В., Яковлев А.В. Повышение физической работоспособности спортсменов на основе интервальной гипоксической тренировки // *Теория и практика физической культуры.* 2019. № 10. С. 18–19.

23. Бочаров М.И., Шилов А.С. Организация биоэлектрических процессов сердца при разной степени острой нормобарической гипоксии у здоровых людей // *Экология человека.* 2020. Т. 27, № 12. С. 28–36. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36

REFERENCES

1. Astashova AN, Fedorov VP. Variants of hypoxic training in aviation and sports medicine. *Russian Military Medical Academy Reports.* 2019;38(S3): 26–28. (In Russ.)

2. Agadzhanyan NA, Elfimov AI. *Body functions under conditions of hypoxia and hypercapnia.* Moscow: Meditsina Publ.; 1986. (In Russ.)

3. Aydaraliyev AA. *Physiological mechanisms of adaptation and ways to increase the body's resistance to hypoxia.* Frunze: Ilim Publ.; 1978. 190 p. (In Russ.)

4. Novikov VS. *History of the Department of Aviation and Space Medicine.* Saint Petersburg: Nauka Publ.; 1995. 77 p. (In Russ.)

5. Malkin VB, Gippenreiter EB. Acute and chronic hypoxia. *Problems of space biology.* Moscow: NaukaPubl.; 1977. 320 p. (In Russ.)

6. Berezovsky VA, Serebrovskaya TV, Ivashkevich AA. Some individual features of adaptation to height. *Space biology and aerospace medicine.* 1987; (1): 34–37. (In Russ.)

7. Van Liere E, Stickney C. *Hypoxia.* Moscow: Meditsina Publ.; 1967. (In Russ.)

8. Kolchinskaya AZ. Respiratory systems, the process of oxygen mass transfer in the body, oxygen regimes of the body. In: *Secondary tissue hypoxia.* Kyiv: Naukova Dumka Publ.; 1983. P. 5–14. (In Russ.)

9. Pisarenko SN. *O faktorakh, opredelyayushchikh ustoychivost' organizma k obshchey gipoksii* [dissertation]. Frunze; 1983. 26 p. (In Russ.)

10. Mirrakhimov MM, Aydaraliyev AA, Maksimov AL. *Prognostic aspects of labor activity in high mountains.* Frunze: Ilim Publ.; 1983. 160 p. (In Russ.)

11. Aydaraliyev AA, Maksimov AL. *Human adaptation to extreme conditions: experience of forecasting.* Leningrad: Nauka Publ.; 1988. 124 p. (In Russ.)

12. Kim AE, Shustov EB, Ganapolsky VP, et al. Pathophysiological aspects of the interaction of hypoxia and physical activity (experimental study). *Acta Biomed Sci.* 2022;7(5–2):259–267. (In Russ.) DOI: 10.29413/ABS.2022-7.5-2.26

13. Kondashevskaya MV, Artem'eva KA, Aleksankina VV, et al. Indicators of resistance to hypoxia, determined by the cellular elements of the blood of rats. *Journal of evolutionary biochemistry and physiology.* 2021;57(6):475–483. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0044452921060061

14. Poleshchuk YuR. *Rezistentnost' cheloveka k umerennoy gipobaricheskoy gipoksii i yeye farmakologicheskaya korrektsiya* [dissertation]. Saint Petersburg: VmedA Publishing House; 1998. 24 p. (In Russ.)

15. Rozhkov VP, Trifonov MI, Burykh EA, Soroko SI. Evaluation of a person's individual resistance to acute hypoxia according to the integral characteristics of the structural function of the multichannel EEG. *Russian Journal of Physiology.* 2019;105(7):832–852. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0869813919070082

16. Kuleshov VI, Levshin IV. *The choice of the method of barotherapy — periodic hypobaric or hyperbaric oxygenation.* Saint Petersburg: Yuventa Publ.; 2001. 208 p. (In Russ.)

17. Meyerson FZ. *Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation.* Moscow: Hypoxia Medical LTD; 1993. 331 p. (In Russ.)

18. Novikov VS, Soroko SI, Shustov EB. *Disadaptive states of a person under extreme influences and their correction.* Saint Petersburg: Polytechnika-print Publ.; 2018. 548 p. (In Russ.)

19. Chapman RF, Stray-Gundersen J, Levine BD. Individual variation in response to altitude training. *J Appl Physiol.* 1998;85(4):1448–1456. DOI: 10.1152/jap.1998.85.4.1448

20. Klyuchnikova EA, Balykina ES, Evstigneeva OV, et al. Effect of hypoxic training on gas exchange and oxygen transport in the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic.* 2022;(S6):44–47. (In Russ.)

21. Ahluwalia A, Underwood PJ. Acute Mountain Sickness Score. 2023 Mar 27. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 32491398

22. Ganapolsky VP, Matytsin VO, Rodichkin PV, Yakovlev AV. Improving the physical performance of athletes on the basis of interval hypoxic training. *Theory and practice of physical culture*. 2019;(10): 18–19. (In Russ.)

23. Bocharov MI, Shilov AS. Organization of bioelectric processes of the heart in different degrees of acute normobaric hypoxia in healthy people. *Human ecology*. 2020;27(12):28–36. (In Russ.) DOI: 10.33396/1728-0869-2020-12-28-36

ОБ АВТОРАХ

***Алексей Евгеньевич Ким**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии; адрес: Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; eLibrary SPIN: 7148-1566; AuthorID: 341739; e-mail: alexpann@mail.ru

Василий Николаевич Цыган, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патологической физиологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; Scopus Author ID: 6603136317; eLibrary SPIN: 7215-6206; AuthorID: 645584; e-mail: vn-t@mail.ru

Евгений Борисович Шустов, докт. мед. наук, профессор, лауреат Государственной премии РФ, главный научный сотрудник Научно-клинического центра токсикологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670; AuthorID 484958; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Вячеслав Павлович Ганопольский, полковник медицинской службы, докт. мед. наук, врио заведующего кафедрой фармакологии; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; eLibrary SPIN: 9872-8841; AuthorID: 294755; e-mail: ganvp@mail.ru

Ирина Вячеславовна Борисова, канд. фармацевт. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 7560-0806; AuthorID: 1129250; e-mail: borisova_iv@mail.ru

Марина Кирилловна Ржепецкая, канд. мед. наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (обитаемости) научно-исследовательского центра; eLibrary SPIN: 5687-7797; AuthorID: 863726; e-mail: marrje@rambler.ru

AUTHORS' INFO

***Aleksey E. Kim**, M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of the Pharmacology Department; address: 6, Akademika Lebedeva str., Saint Petersburg, 194044, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4591-2997>; eLibrary SPIN: 7148-1566; AuthorID: 341739; e-mail: alexpann@mail.ru

Vasily N. Tsygan, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Pathological Physiology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1199-0911>; Scopus Author ID: 6603136317; SPIN: 7215-6206; AuthorID: 645584; e-mail: vn-t@mail.ru

Evgeniy B. Shustov, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, laureate of the State Prize of the Russian Federation, Chief Researcher of the Scientific and Clinical Center of Toxicology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5895-688X>; eLibrary SPIN: 9665-6670; AuthorID 484958; e-mail: shustov-msk@mail.ru

Vyacheslav P. Ganapolsky, Colonel of the Medical Service, M.D., D.Sc. (Medicine), Acting Head of the Pharmacology Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-5126>; eLibrary SPIN: 9872-8841; AuthorID: 294755; e-mail: ganvp@mail.ru

Irina V. Borisova, Ph.D. (Pharmaceuticals), Senior Researcher of the Research Department (Habitability) of the Research Center; eLibrary SPIN: 7560-0806; AuthorID: 1129250; e-mail: borisova_iv@mail.ru

Marina K. Rzhpetskaya, M.D., Ph.D. (Medicine), Senior Researcher of the Research Department (Habitability) of the Research Center; eLibrary SPIN: 5687-7797; AuthorID: 863726; e-mail: marrje@rambler.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author