https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-3-55-67

Безопасность и биомаркерные признаки индукции адаптационного ответа при персонифицированных сеансах интервальной гипоксии-гипероксии у пожилых людей: пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование I фазы

И.В. Кравченко, А.Э. Дядянов, А.Ю. Кояниди, Ю.С. Свирко, А.М. Гусакова, М.А. Тё, Ю.К. Подоксенов, Б.Н. Козлов, Н.О. Каменщиков*

Научно-исследовательский институт кардиологии — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

Реферат

АКТУАЛЬНОСТЬ: Предоперационная интервальная гипоксия-гипероксия (ИГГ) может быть рассмотрена как органопротективная технология в рамках преабилитации пациентов высокого риска, однако отсутствие персонифицированных подходов для выбора оптимальной модальности режимов ограничивает ее практическое применение. Церебральная тканевая оксиметрия в параинфракрасном спектре (NIRS) может служить ориентиром для индивидуализации режима ИГГ. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Оценить безопасность, переносимость и биомаркерные признаки индукции адаптационного ответа при проведении сеансов ИГГ, персонифицированных по NIRS. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было включено 20 пожилых добровольцев, рандомизированных в группу ИГГ (n = 10) и контрольную группу (n = 10). Участники проходили три ежедневных 45-минутных сеанса ИГГ, включающих пять циклов гипоксии-гипероксии или плацебо-процедуры. Персонификация сеансов ИГГ достигалась индивидуальным подбором фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) во время гипоксической фазы для снижения церебральной тканевой сатурация ($SctO_2$) на 20 % от исходного уровня. Композитная первичная конечная

Safety and biomarker signatures of adaptive response induction during personalized intermittent hypoxia-hyperoxia sessions in older adults: a pilot randomized placebo-controlled phase I study

I.V. Kravchenko, A.E. Dyadyanov, A.Yu. Koyanidi, Yu.S. Svirko, A.M. Gusakova, M.A. Tyo, Yu.K. Podoksenov, B.N. Kozlov, N.O. Kamenshchikov*

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), Tomsk, Russia

Abstract

INTRODUCTION: Preoperative intermittent hypoxia–hyperoxia (IHH) may be considered an organ-protective prehabilitation strategy for high-risk patients; however, the lack of personalized approaches to selecting optimal exposure modes limits its practical use. Near-infrared cerebral tissue oximetry (NIRS) may guide individualization of IHH protocols. **OBJECTIVE:** To evaluate the safety, tolerability, and biomarker signatures of adaptive response induction during NIRS-personalized IHH sessions. **MATERIALS AND METHODS:** This prospective single-blind randomized placebo-controlled study included 20 elderly volunteers randomized to the IHH group (n = 10) or the control group (n = 10). Participants underwent three daily 45-minute sessions consisting of five hypoxia-hyperoxia cycles or sham procedures. Personalization was achieved by individually titrating the fraction of inspired oxygen (FiO_2) during the hypoxic phase to reduce cerebral tissue oxygen saturation ($SctO_2$) by 20 % from baseline. The composite primary safety endpoint included individual intolerance, adverse events, and complications during sessions. Secondary endpoints assessed between-group differences in the dynamics of vital signs and FiO_2. Biomarkers reflecting stress-adaptive responses and antioxidant activity were also evaluated. **RESULTS:** No cases of intolerance, adverse events, or complications were observed. Vital sign dynamics differed significantly between groups but

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

точка безопасности включала частоту индивидуальной непереносимости, нежелательных явлений и осложнений во время сеансов ИГГ. Вторичные показатели включали межгрупповые различия в динамике основных показателей витальных функций и FiO_2 во время сеансов ИГГ. Также оценивались уровни биомаркеров, отражающих стресс-адаптивные реакции и антиоксидантную активность. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Случаев непереносимости, нежелательных явлений или осложнений исследуемого режима ИГГ не было. Динамика показателей витальных функций значимо различалась между группами, однако их величина не выходила за рамки клинически безопасного диапазона. Между 1-м и 3-м сеансом ИГГ отмечалось значимое снижение величины FiO_2, требуемой для снижения $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня. В группе ИГГ было выявлено статистически значимое повышение уровня α-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора транскрипции 1, ядерного фактора эритроидного происхождения 2 и активности каталазы. **ВЫВОДЫ:** Персонифицированные по NIRS сеансы ИГГ у пожилых добровольцев безопасны, ассоциированы со снижением величины FiO_2, требуемой для снижения $SctO_2$ до целевых значений, и активацией стресс-адаптивных и антиоксидантных путей, что может быть применимо в стратегиях предоперационной преабилитации и требует подтверждения в дальнейших клинических исследованиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипоксия, гипероксия, прекондиционирование, нейрокогнитивные расстройства, церебральная тканевая оксиметрия

РЕГИСТРАЦИЯ: Исследование зарегистрировано в базе clinicaltrials.gov, NCT07018895

* *Для корреспонденции:* Каменщиков Николай Олегович — д-р мед. наук, заведующий лабораторией медицины критических состояний НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru

Для цитирования: Кравченко И.В., Дядянов А.Э., Кояниди А.Ю., Свирко Ю.С., Гусакова А.М., Тё М.А., Подоксенов Ю.К., Козлов Б.Н., Каменщиков Н.О. Безопасность и биомаркерные признаки индукции адаптационного ответа при персонифицированных сеансах интервальной гипоксии-гипероксии у пожилых людей: пилотное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование I фазы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2026; 3:55–67. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-3-55-67

Поступила: 06.02.2026
Принята к печати: 15.05.2026

remained within clinically safe ranges. Between the first and third sessions, a significant reduction in the FiO_2 required to achieve a 20 % decrease in $SctO_2$ was noted. The IHH group demonstrated significant increases in hypoxia-inducible factor-1α, nuclear factor erythroid 2-related factor 2, and catalase activity. **CONCLUSIONS:** Personalized NIRS-guided IHH sessions in elderly volunteers are safe and are associated with a reduction in the FiO_2 required to decrease $SctO_2$ to target levels, as well as activation of stress-adaptive and antioxidant pathways. These findings may be applicable to preoperative prehabilitation strategies and warrant confirmation in further clinical studies.

KEYWORDS: hypoxia, hyperoxia, preconditioning, neurocognitive disorders, near-infrared spectroscopy

REGISTRATION: The study is registered in the clinicaltrials.gov database, NCT07018895

* *For correspondence:* Nikolai O. Kamenshchikov — Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Critical Care Medicine, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia; e-mail: nikolajkamenof@mail.ru

For citation: Kravchenko I.V., Dyadyanov A.E., Koyanidi A.Yu., Svirko Yu.S., Gusakova A.M., Tyo M.A., Podoksenov Yu.K., Kozlov B.N., Kamenshchikov N.O. Safety and biomarker signatures of adaptive response induction during personalized intermittent hypoxia-hyperoxia sessions in older adults: a pilot randomized placebo-controlled phase I study. Annals of Critical Care. 2026; 3:55–67. https://doi.org/10.21320/1818-474X-2026-3-55-67

Received: 06.02.2026
Accepted: 15.05.2026

DOI: 10.21320/1818-474X-2026-3-55-67

Введение

Периоперационная органная дисфункция остается одной из ведущих причин неблагоприятных исходов хирургического лечения, особенно у пациентов пожилого возраста. При этом доля пациентов пожилого возраста, подвергающихся хирургическим вмешательствам под общей анестезией, растет в связи с глобальным старением населения. В развитых странах примерно каждый третий хирургический пациент сейчас старше 65 лет, а к 2060 г. это количество может даже удвоиться [1]. В структуре осложнений у данной когорты пациентов одним из ведущих является послеоперационная когнитивная дисфункция. В качестве обобщающего понятия для обозначения когнитивных нарушений или изменений когнитивного статуса, выявляемых в предоперационный или послеоперационный период, было рекомендовано использовать термин «периоперационные нейрокогнитивные расстройства» (ПОНКР) [2]. ПОНКР включают послеоперационный делирий, замедленное нейрокогнитивное восстановление и послеоперационное нейрокогнитивное расстройство [3, 4]. В настоящее время арсенал эффективных методов профилактики ПОНКР чрезвычайно ограничен, актуальным является поиск новых органопротективных технологий.

Концепция прекондиционирования, основанная на повышении устойчивости тканей к повреждению под действием субпороговых стрессорных стимулов, подробно изучена в экспериментальных и клинических исследованиях [5–8]. Один из его вариантов — гипоксическое прекондиционирование — подробно исследован, показал многообещающие результаты, однако так и не был транслирован в клиническую практику из-за низкой реализуемости исследованных протоколов его проведения [9, 10].

Современной модификацией данного метода является интервальная гипоксия-гипероксия (ИГГ), при которой в ходе процедуры чередуются периоды гипоксии и гипероксии. В экспериментальных исследованиях показано, что ИГГ активирует факторы транскрипции и антиоксидантные системы, формируя органопротективный фенотип [11–13]. При этом метод потенциально может быть реализован в короткие сроки, что делает его перспективным для клинического применения в рамках стратегий преабилитации [14].

Ключевой нерешенной проблемой остается отсутствие убедительных подходов к персонификации такой подготовки с учетом целевых органов-мишеней. Фиксированные режимы ИГГ не учитывают индивидуальный физиологический ответ на гипоксию, а результаты клинических исследований противоречивы [15]. Разработка безопасного персонализированного режима ИГГ представляет научный и практический интерес и обосновывает необходимость проведения данного исследования.

Церебральная тканевая оксиметрия в параинфракрасном спектре (NIRS) является чувствительным маркером баланса доставки и потребления кислорода и широко используется для профилактики неврологических осложнений в хирургии. Показано, что снижение церебральной тканевой сатурации ($SctO_2$) на 20 % от исходного уровня ассоциировано с развитием ПОНКР [16, 17]. Мы предположили, что проведение сеансов ИГГ с управляемым и ограниченным по времени снижением $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня может запускать адаптационные механизмы и способствовать формированию органопротективного фенотипа.

Цель исследования

Оценить безопасность, переносимость и биомаркерные признаки индукции адаптационного ответа при проведении сеансов ИГГ, персонифицированных по показателю NIRS.

Материалы и методы

Проспективное простое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено на базе научно-исследовательского института кардиологии — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 280 от 21.05.2025) и проспективно зарегистрировано на ClinicalTrials.gov (NCT07018895). Исследование проводилось с полным соблюдением руководящих принципов Надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации (ICH-GCP), принципов Хельсинкской декларации, а также применимого национального законодательства. Все участники подписали письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Представители целевой популяции не привлекались к разработке дизайна исследования, выбору исходов, подготовке информационных материалов и планированию проведения исследования. После начала исследования изменения в утвержденный протокол, включая критерии отбора участников, процедуры вмешательства, исходы и план статистического анализа, не вносились. Полный протокол исследования может быть предоставлен корреспондирующим автором по обоснованному запросу. Отдельный документ, содержащий детальный план статистического анализа, не разрабатывался. Статистические методы были заранее определены в протоколе исследования и описаны в соответствующем разделе рукописи.

Критерии соответствия / отбор и исключение субъектов

В исследование включались добровольцы в возрасте от 60 до 74 лет при условии подписания информированного согласия. Критериями невключения являлись индекс коморбидности Чарлсон более 3 баллов (1 балл и более при оценке по любой из рубрик шкалы, кроме фактора «возраст», также считался критерием исключения), состояния, ассоциированные с хронической гипоксией или гипероксией, а также наличие хронического заболевания в стадии обострения или декомпенсации. Возрастная группа 60–74 года была выбрана исходя из предполагаемой клинической области применения метода — преабилитации и органопротекции у пожилых пациентов, имеющих повышенный риск периоперационной органной дисфункции и периоперационных нейрокогнитивных расстройств. Участники исключались из исследования в случае отзыва информированного согласия, невозможности снижения $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня во время гипоксического теста, индивидуальной непереносимости сеансов ИГГ, а также при развитии неблагоприятных событий/осложнений во время процедуры (нарушение сознания, синкопальное состояние, аритмия или другое угрожающее состояние).

Набор участников, рандомизация, ослепление

Набор добровольцев осуществлялся посредством размещения объявлений в аффилированных социальных сетях и в зонах общего доступа Томского национального исследовательского медицинского центра. Потенциальные участники проходили первичный осмотр терапевтом, входящим в состав исследовательской группы, с оценкой объективного статуса, представленной медицинской документации и результатов лабораторных исследований крови. Заключение о соответствии критериям включения принималось только после комплексной оценки состояния здоровья.

В группу ИГГ (n = 10) или контрольную группу (n = 10) 20 субъектов были рандомизированы методом блочной рандомизации с использованием онлайн-сервиса Sealed Envelope (https://www.sealedenvelope.com/) независимым исследователем, не участвующим в проведении процедур. Рандомизационные коды помещали в последовательно пронумерованные непрозрачные конверты, номера которых фиксировали в индивидуальной регистрационной карте. Конверт вскрывали непосредственно перед первым сеансом.

В исследовании применялось простое ослепление. Участники, исследователи и специалисты, участвующие в интерпретации результатов, не знали о характере вмешательства. Сеансы ИГГ и плацебо-процедуры проводились с использованием одного и того же оборудования. Исследователь, выполнявший процедуры, оставался незаслепленным для обеспечения протокола исследования. Для определения распределения по группам он же вскрывал конверты непосредственно перед началом сеанса и обеспечивал маскировку настроек оборудования. Исследователи, оценивавшие биомаркеры, не были информированы о групповой принадлежности образца.

Методика проведения гипоксической пробы, сеансов интервальной гипоксии-гипероксии и плацебо-процедур

Испытуемым основной группы проводились сеансы ИГГ 1 раз в день по 45 мин в течение 3 дней (кумулятивно — 3 сеанса). Субъектам контрольной группы проводились плацебо-процедуры атмосферным воздухом в аналогичном режиме. Персонификация исследуемой методики осуществлялась на основании динамики $SctO_2$. Показана корреляционная связь продолжительного (более 20 мин) интраоперационного снижения $SctO_2$ на 20 % от исходного значения с развитием ПОНКР. Гипоксическую фазу каждого цикла ИГГ проводили таким образом, чтобы $SctO_2$ снижался на 20 % от исходного уровня. Суммарная продолжительность церебральной десатурации за один сеанс составляла 30 мин.

Сеансы ИГГ и плацебо-процедуры проводили врачи-исследователи — анестезиологи-реаниматологи — с использованием прибора OXYTERRA PRO (ООО «Окситерра», Россия), способного формировать газовоздушную смесь с диапазоном фракции вдыхаемого кислорода (FiO_2) 7–16 % в фазе гипоксии и 30 % в фазе гипероксии. Максимальный поток доставляемой газовоздушной смеси составлял 25 л/мин.

Перед первым сеансом ИГГ каждому испытуемому выполнялся гипоксический тест, необходимый для определения индивидуального значения FiO_2, обеспечивающего снижение величины $SctO_2$ на 20 % от исходной. Положение тела (лежа на спине с фиксированной к лицу ороназальной анестезиологической маской) и мониторинг (NIRS, периферическая капиллярная сатурация [SpO_2], электрокардиограмма, частота сердечных сокращений [HR], артериальное давление, частота дыхания [RR], концентрация углекислого газа в конце выдоха [$etCO_2$], минутный объем дыхания) были одинаковы при проведении гипоксического теста, сеансов ИГГ и плацебо-процедур.

При гипоксическом тесте контур прибора заполнялся нормоксической смесью, далее осуществлялось ступенчатое снижение FiO_2 (начиная с 12 % со ступенью 0,5 % и продолжительностью каждой ступени 3 мин) до снижения $SctO_2$ на 20 % от исходной величины. После этого проводилась гипероксия в течение 2 мин и гипоксический тест завершался. Субъектам контрольной группы вместо гипоксического теста проводилась ингаляция атмосферного воздуха в те-

чение 6 мин с использованием прибора OXYTERRA PRO.

При сеансах ИГГ контур прибора заполнялся нормоксической смесью, пациента подключали к контуру, после чего FiO_2 снижалась до индивидуально выявленного значения, обеспечивающего снижение $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня. Гипоксическая фаза поддерживалась в течение 6 мин, затем инициировалась гипероксическая фаза с FiO_2 30 % продолжительностью 3 мин. Гипоксическая и гипероксическая фазы чередовались в течение 45 мин, что соответствовало пяти полным циклам гипоксии-гипероксии. В ходе каждой гипоксической фазы при необходимости FiO_2 корректировали для поддержания $SctO_2$ в целевом диапазоне.

Плацебо-процедуры проводили по аналогичному алгоритму, однако на протяжении всей процедуры субъектам подавался атмосферный воздух (FiO_2 = 21 %).

Во время каждой процедуры проводили систематический активный сбор данных о нежелательных явлениях. Наряду с активным опросом участников о субъективных ощущениях выполняли клиническое наблюдение и мониторинг жизненно важных функций, включая электрокардиограмму, артериальное давление, частоту сердечных сокращений, SpO_2, $SctO_2$, частоту дыхания и $etCO_2$. К заранее определенным нежелательным явлениям относили нарушение сознания, синкопальное состояние и аритмию.

Приверженность участников к протоколу вмешательства контролировали путем непосредственного наблюдения врачей-исследователей, проводивших процедуры. Прохождение каждого сеанса, выполнение всех предусмотренных этапов процедуры и любые отклонения от протокола фиксировали в исследовательской документации.

Исходы

Композитная первичная конечная точка безопасности включала:

- частоту индивидуальной непереносимости (характеризуется как субъективный дискомфорт, не позволяющий субъекту исследования продолжить сеанс ИГГ);
- частоту наступления серьезных нежелательных явлений или осложнений сеансов ИГГ (нарушение сознания, синкопальное состояние, аритмия, развитие другого угрожающего состояния).

Вторичные показатели (безопасности/эффективности):

- Динамика величины FiO_2, необходимой для снижения $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня в ходе сеансов ИГГ.
- Межгрупповые различия в динамике показателей, мониторируемых в ходе сеансов ИГГ и плацебо-процедур ($SctO_2$, SpO_2, среднее артериальное давление [MAP]), частота сердечных сокращений [HR], частота дыхания [RR], концентрация углекислого газа в конце выдоха [$etCO_2$]). При сеансах ИГГ показатели фиксировали исходно и за 10 с до переключения режима дозирования кислорода, при плацебо-процедурах — в соответствующее время (исходно, через 6, 9, 15, 18, 24, 27, 33, 36, 42 и 45 мин после начала).

Поисковые биомаркеры:

- Межгрупповые различия в динамике биомаркеров, характеризующих формирование органопротективного фенотипа (α-субъединицы индуцируемого гипоксией фактора транскрипции 1 [HIF-1α], ядерного фактора каппа-B [NF-κB] и ядерного фактора эритроидного происхождения [Nrf2], определяемых до первого, после третьего и через 24 ч после третьего сеанса ИГГ/плацебо-процедуры в сыворотке крови).
- Межгрупповые различия в динамике биомаркеров, характеризующих активность антиоксидантных систем (каталазы [CAT], восстановленного глутатиона [GSH] и общей супероксиддисмутазы [T-SOD], определяемых до первого, после третьего и через 24 ч после третьего сеанса ИГГ/плацебо-процедуры в сыворотке крови).

Статистический анализ

Расчет размера выборки

Формальный расчет размера выборки не проводился, поскольку исследование носило пилотный характер и было направлено преимущественно на оценку безопасности и переносимости вмешательства. В соответствии с принципами ICH E8 и ICH E9 в ранних клинических исследованиях размер выборки может определяться задачами исследования, а не расчетом статистической мощности для подтверждения эффективности. В настоящем исследовании в каждую группу было включено по 10 участников, что было признано достаточным для предварительной оценки безопасности вмешательства и получения данных, необходимых для планирования последующих исследований.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ и визуализацию результатов проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v.27 (IBM Corp., США) и Rstudio v.2025.09.2 + 418 (Posit Software, США).

Проверку нормальности распределения количественных показателей выполняли с помощью критерия Шапиро—Уилка. Данные с нормальным распределением описывали как M ± SD, при ненормальном — Me (Q1; Q3). Исходную сопоставимость групп оценивали по стандартизованной разности средних (SMD). Дополнительную корректировку анализа

с учетом выявленного после рандомизации дисбаланса исходных характеристик не проводили, поскольку при малом объеме выборки дисбаланс может носить случайный характер, а наблюдавшиеся различия не были расценены как клинически значимые и не являлись основанием для изменения заранее запланированного плана статистического анализа.

Номинальные показатели сравнивали с χ^2-критерием Пирсона или точным критерием Фишера. Величину эффекта представляли как относительный риск (RR) с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ).

Продольные повторные измерения биомаркеров и перипроцедуральных показателей анализировали с помощью смешанных моделей со случайным интерцептом для пациента, включавших фиксированные эффекты группы, времени и их взаимодействия. Для перипроцедуральных показателей временную структуру задавали номером сеанса и эпохой (или циклом для FiO_2); в обеих группах фазы внутри сеанса агрегировали в соответствующие эпохи. Для биомаркеров фактором времени служили точки T1–T3.

Для MAP, HR, RR, NIRS, $etCO_2$, FiO_2, HIF-1α, CAT и GSH использовались линейные смешанные модели с логарифмически преобразованной зависимой переменной, для T-SOD — логнормальная смешанная модель, для Nrf2 и NF-κB — обобщенные линейные смешанные модели с гамма-распределением и логарифмической функцией связи, для SpO_2 — обобщенная смешанная β-модель для пропорциональных данных.

Оценки уровней и межгрупповых различий получали из EMM и их контрастов с 95% ДИ. Коэффициенты β интерпретировали по шкале линейного предиктора; в лог-моделях дополнительно представляли как относительное изменение (%) после обратного преобразования. Для SpO_2 эффекты выражали разностью EMM в процентных пунктах.

Уровень статистической значимости принимался равным $p < 0{,}05$.

Результаты

С 3 июля по 29 августа 2025 г. из 45 оцененных для включения в исследование субъектов были отобраны 21. Один пациент отказался от участия в исследовании, таким образом, 20 пациентов были включены в исследование и распределены на две равные группы. Блок-схема рандомизации представлена на рис. 1.

Группы были не сбалансированы по ряду клинико-демографических и лабораторных показателей, однако дисбаланс был клинически не значим и не требовал введения ковариат при статистической обработке данных (табл. 1).

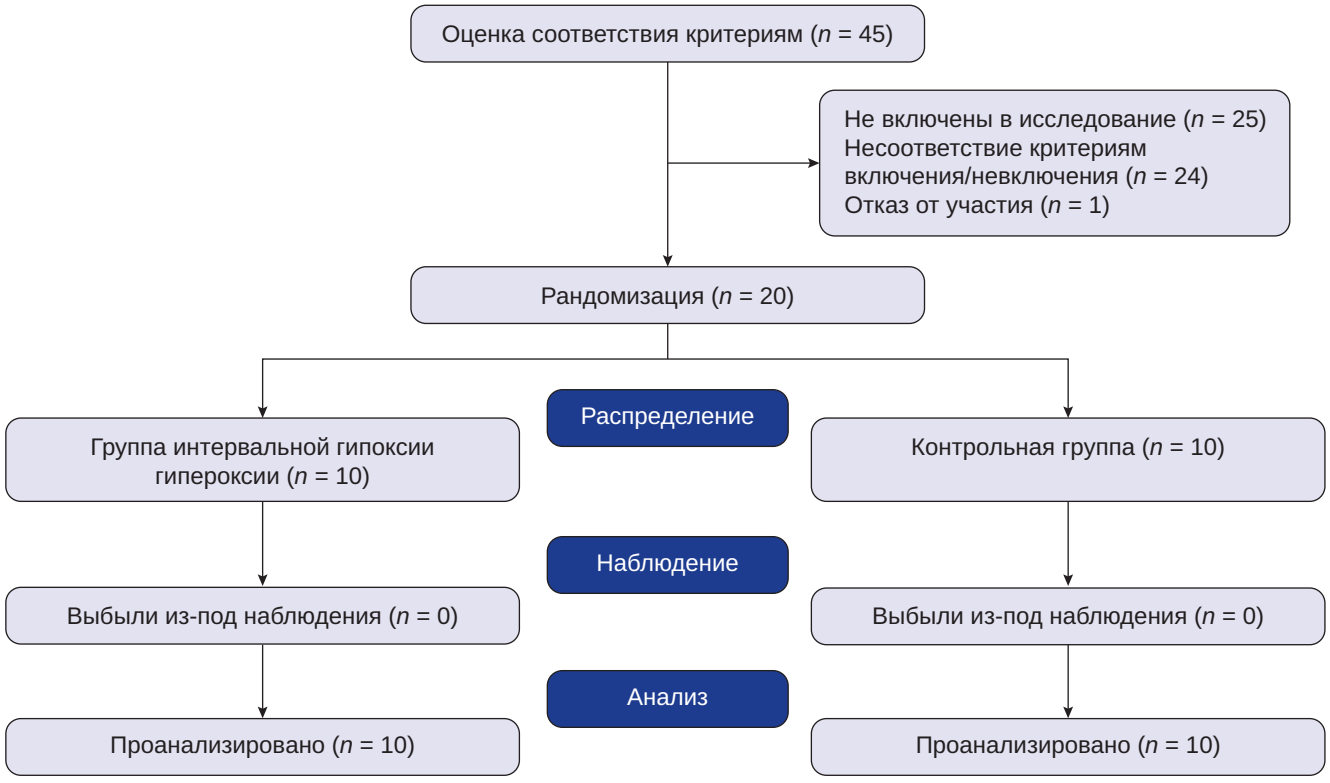

Рис. 1. Блок-схема рандомизации

Fig. 1. Randomization flow diagram

Таблица 1. Исходные клинико-демографические и лабораторные характеристики

Table 1. Baseline clinical, demographic, and laboratory characteristics

Показатель	Группа ИГГ (*n* = 10)	Контрольная группа (*n* = 10)	SMD
Мужской пол, *n* (%)	5 (50)	4 (40)	0,202
Возраст, полных лет, Me (Q1; Q3)	64 (62; 69)	64 (62; 65)	0,085
Рост, см, M ± SD	170 ± 9,56	171 ± 9,59	0,146
Вес, кг, M ± SD	80,6 ± 11,5	84,6 ± 14,9	0,301
ИМТ, кг/м², M ± SD	28 ± 3,71	28,6 ± 4,08	0,157
Хронические заболевания			
ГБ, *n* (%)	8 (80)	7 (70)	0,232
Гипотиреоз, *n* (%)	2 (20)	1 (10)	0,283
Медикаментозная терапия			
β-блокаторы, *n* (%)	1 (10)	2 (20)	0,283
иАПФ, *n* (%)	4 (40)	3 (30)	0,211
БРА, *n* (%)	2 (20)	4 (40)	0,447
Блокаторы кальциевых каналов, *n* (%)	2 (20)	3 (30)	0,232
Диуретики, *n* (%)	2 (20)	1 (10)	0,283
L-тироксин, *n* (%)	2 (20)	1 (10)	0,283
Антиагреганты, *n* (%)	1 (10)	0 (0)	0,471
Лабораторные показатели			
Лейкоциты, ×10⁹/л, M ± SD	6,58 ± 1,56	6,37 ± 1,33	0,145
Эритроциты, ×10¹²/л, M ± SD	5,09 ± 0,52	5,19 ± 0,548	0,185
Гемоглобин, г/л, M ± SD	140 ± 11,6	138 ± 13,8	0,125
Гематокрит, %, M ± SD	40,9 ± 2,74	41,7 ± 2,78	0,3
Тромбоциты, ×10⁹/л, M ± SD	240 ± 42	244 ± 53,2	0,094
Общий белок, г/л, M ± SD	72,3 ± 2,41	72,6 ± 2,67	0,118
Альбумин, г/л, M ± SD	46,8 ± 2,14	46,4 ± 3,24	0,16
Мочевина, ммоль/л, Me (Q1; Q3)	6,05 (4,7; 6,4)	4,65 (4,2; 5,6)	0,671
Креатинин, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	82 (64; 87)	78 (69; 87)	0,179
СКФ, мл/мин/1,73 м², Me (Q1; Q3)	84,9 (75,5; 88,7)	85,2 (76,1; 92,3)	0,012
Билирубин общ, мкмоль/л, Me (Q1; Q3)	7,9 (5; 9,1)	7,05 (5,6; 8,5)	0,176
Билирубин прямой, мкмоль/л, M ± SD	4,37 ± 1,28	3,66 ± 1,4	0,528
АСТ, Ед/л, M ± SD	32,4 ± 16,9	32 ± 9,92	0,029
АЛТ, Ед/л, M ± SD	24,2 ± 10,3	30,8 ± 10,1	0,646
СРБ, мг/л, Me (Q1; Q3)	7,5 (4; 22)	6,5 (5; 10)	0,405

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГБ — гипертоническая болезнь; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ИМТ — индекс массы тела; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СРБ — С-реактивный белок; SMD — стандартизованная разность средних.

Note: АЛТ — alanine aminotransferase; АСТ — aspartate aminotransferase; БРА — angiotensin II receptor blockers; ГБ — hypertension; иАПФ — angiotensin-converting enzyme inhibitors; ИМТ — body mass index; СКФ — glomerular filtration rate; СРБ — C-reactive protein; SMD — standardized mean difference.

Композитная первичная конечная точка безопасности

Случаев индивидуальной непереносимости и серьезных нежелательных явлений в ходе сеансов ИГГ и плацебо-процедур в обеих группах не было. Все процедуры протекали без осложнений.

Нежелательные явления и переносимость процедур

В ходе сеансов ИГГ и плацебо-процедур были выявлены нежелательные явления, однако они были клинически незначимы, не влияли на переносимость процедур и не препятствовали дальнейшему продолжению сеансов ИГГ и плацебо-процедур. Два (20 %) пациента из группы ИГГ и 3 (30 %) из контрольной пожаловались на дискомфорт от лицевой маски (RR = 0,667; 95% ДИ 0,14–3,17; $p = 1$), 4 (40 %) субъекта исследования из группы ИГГ не менее 1 раза засыпали во время гипоксических фаз сеансов ИГГ, чего не наблюдалось в контрольной группе во время плацебо-процедур (RR = 9; 95% ДИ 0,55–147; $p = 0{,}087$). Других субъективных ощущений или реакций, требующих изменения процедуры или прекращения участия в исследовании, не было.

Вторичные показатели (безопасности/эффективности)

Различий FiO_2 между сеансами и циклами воздействия выявлено не было. В третьем и пятом циклах третьего сеанса ИГГ FiO_2 был ниже на 5,78 (95% ДИ 0,22–11; $p = 0{,}042$) и 6,91 % (95% ДИ 1,42–12,1; $p = 0{,}015$) соответственно по сравнению с базовым уровнем модели (табл. 2, рис. 2, *A*).

При переходе от исходного уровня к эпохе гипоксии снижение $SctO_{2\,в}$ группе ИГГ было на 27,2 % (95% ДИ 23,7–30,5; $p < 0{,}001$) больше, чем изменение в контрольной группе (рис. 2, *B*). Аналогичная закономерность отмечена для SpO_2: уменьшение показателя в эпохе гипоксии в группе ИГГ превышало соответствующее изменение в контрольной группе на 26 п.п. (95% ДИ 22,9–29; $p < 0{,}001$), тогда как прирост SpO_2 при переходе к эпохе гипероксии был больше на 2,07 п.п. (95% ДИ 1,52–2,61; $p < 0{,}001$, рис. 2, *C*).

Снижение MAP при переходе к эпохам гипоксии и гипероксии наблюдалось в обеих группах и составляло 5,32 (95% ДИ 2,68–7,89; $p < 0{,}001$) и 6,37 % (95% ДИ 3,75–8,92; $p < 0{,}001$) соответственно, что отражает сходную динамику показателя независимо от принадлежности к группе (рис. 2, *D*). Переход к эпохе гипоксии сопровождался увеличением HR в группе ИГГ, превышающим соответствующее изменение в контрольной группе на 14,6 % (95% ДИ 6,3–23,6; $p < 0{,}001$). В эпоху гипероксии снижение HR в группе ИГГ было выше на 7,32 % (95% ДИ 0,066–14; $p = 0{,}048$) по сравнению с изменением показателя в контрольной группе. Также на третий сеанс величина HR была на 15,2 % (95% ДИ 7,52–23,4; $p < 0{,}001$) выше по сравнению с первым сеансом (рис. 2, *E*).

Уменьшение RR в эпоху гипероксии было на 19,4 % (95% ДИ 1,63–34; $p = 0{,}034$) больше изменения величины показателя в контрольной группе (рис. 2, *F*). Сходная картина отмечена для $etCO_2$: снижение показателя в эпоху гипероксии в группе ИГГ было на 11,6 % (95% ДИ 2,85–19,6; $p = 0{,}011$) больше по сравнению с динамикой в контрольной группе (рис. 2, *G*).

Поисковые биомаркеры

Повышение уровня HIF-1α от T1 к T2 в группе ИГГ было на 143 % (95% ДИ 59,4–270; $p < 0{,}001$) больше изменения в контрольной группе. В интервале T1–T3 разница динамики составляла 97,3 % (95% ДИ 29,6–200; $p = 0{,}002$, рис. 2, *H*). Повышение величины Nrf2 от T1 к T2 в группе ИГГ было на 18,2 % (95% ДИ 11,8–24,4; $p < 0{,}001$) больше, чем в контрольной группе. В интервале T1–T3 разница динамики составляла 7,86 % (95% ДИ 2,24–13,8; $p = 0{,}006$, рис. 2, *I*). Повышение активности CAT в группе ИГГ от T1 к T3 на 24,3 % (95% ДИ 9,41–41,2; $p = 0{,}001$) превышало соответствующее изменение в контрольной группе (рис. 2, *J*).

Динамика NF-κB, GSH и активности T-SOD была сопоставимой в обеих группах, межгрупповые различия

Таблица 2. FiO_2 по сеансам и циклам интервальной гипоксии-гипероксии, %

Table 2. FiO_2 across sessions and cycles of intermittent hypoxia–hyperoxia, %

Сеанс	Цикл гипоксии				
	1	2	3	4	5
1	9,71 (9,07–10,4)	9,86 (9,17–10,6)	9,77 (9,03–10,6)	9,58 (8,77–10,5)	9,41 (8,53–10,4)
2	9,52 (8,89–10,2)	9,41 (8,76–10,1)	9,28 (8,58–10,1)	9 (8,25–9,82)	8,73 (7,91–9,62)
3	9,29 (8,67–9,94)	9,04 (8,41–9,72)	8,8 (8,13–9,52)	8,69 (7,96–9,49)	8,37 (7,59–9,23)

Примечание: Значения представлены как модельные предельные средние с 95%-ми доверительными интервалами.

Note: Values are presented as estimated marginal means with 95% confidence intervals.

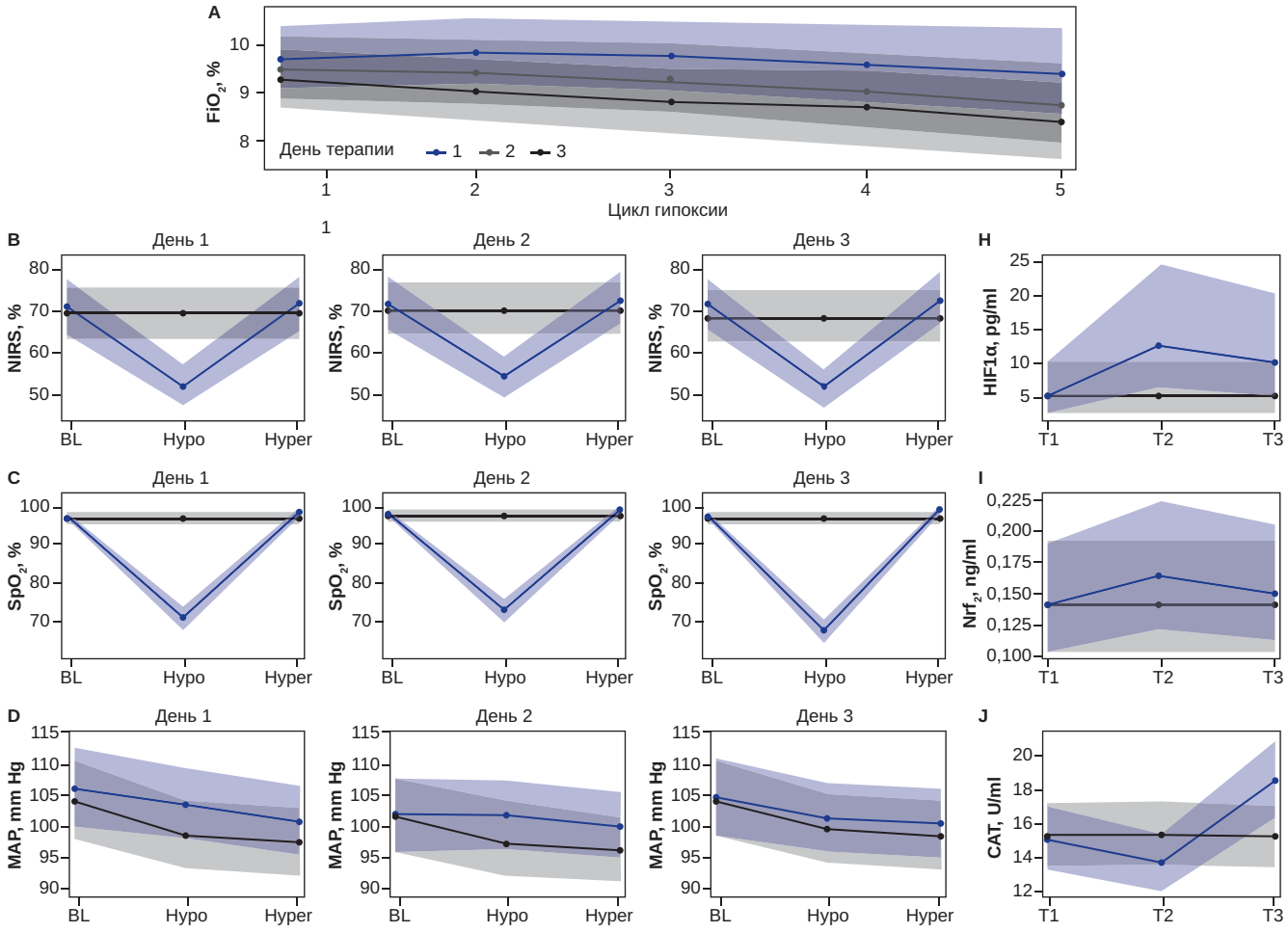

Рис. 2. Динамика перипроцедуральных показателей и биомаркеров на этапах исследования. На рисунке представлены модельные предельные средние с 95%-ми доверительными интервалами, рассчитанные на основе продольных смешанных моделей. Панели A–G демонстрируют динамику перипроцедуральных показателей в эпохах (BL — исходные значения, Hypo — эпоха гипоксии, Hyper — эпоха гипероксии) сеансов интервальной гипоксии-гипероксии/плацебо-процедур. Панели H–M демонстрируют динамику биомаркеров, оцененных перед первым (T1), после третьего (T2) и через 24 ч после третьего сеанса интервальной гипоксии-гипероксии/плацебо-процедуры (T3)

Примечание: CAT — каталаза; $etCO_2$ — концентрация углекислого газа в конце выдоха; FiO_2 — фракция вдыхаемого кислорода; GSH — восстановленный глутатион; HIF-1α — α-субъединица индуцируемого гипоксией фактора транскрипции 1; HR — частота сердечных сокращений; MAP — среднее артериальное давление; NF-κB — ядерный фактор каппа-B; NIRS — тканевая оксиметрия в параинфракрасном спектре; Nrf2 — ядерный фактор эритроидного происхождения 2; RR — частота дыхания; $SctO_2$ — церебральная тканевая сатурация; T-SOD — общая супероксиддисмутаза.

Fig. 2. Dynamics of periprocedural parameters and biomarkers across study stages. The figure presents estimated marginal means with 95% confidence intervals derived from longitudinal mixed-effects models after back-transformation to the original measurement scale. Panels A–G demonstrate the dynamics of periprocedural parameters across session epochs (BL — baseline, Hypo — hypoxia epoch, Hyper — hyperoxia epoch) of the intermittent hypoxia–hyperoxia/placebo procedure for each therapy day. Panels H–M demonstrate the dynamics of biomarkers assessed before the first session (T1), after the third session (T2), and 24 h after the third session of the intermittent hypoxia–hyperoxia/placebo procedure (T3)

Note: CAT — catalase; $etCO_2$ — end-tidal carbon dioxide; FiO_2 — fraction of inspired oxygen; GSH — reduced glutathione; HIF-1α — alpha subunit of hypoxia-inducible factor 1; HR — heart rate; MAP — mean arterial pressure; NF-κB — nuclear factor kappa-B; NIRS — cerebral tissue oxygenation; Nrf2 — Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; RR — respiratory rate; $SctO_2$ — cerebral tissue oxygen saturation; T-SOD — total superoxide dismutase.

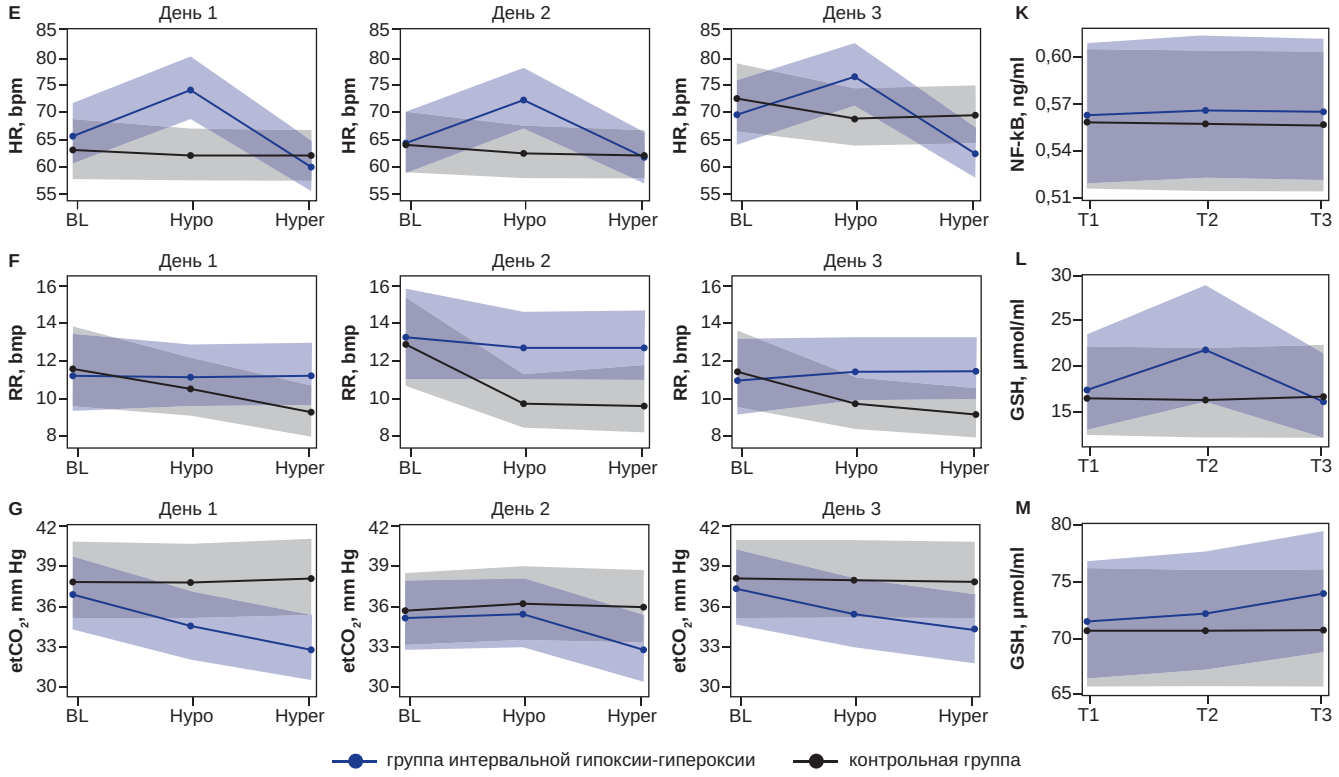

Рис. 2. Окончание

Fig. 2. Ending

изменения величины показателей отсутствовали на всех этапах наблюдения (рис. 2, *K–M*).

Обсуждение

В данном пилотном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании I фазы у 20 пожилых добровольцев продемонстрирована переносимость персонифицированного по NIRS протокола ИГГ и получены предварительные данные о биологическом ответе на вмешательство, включающем перипроцедурные физиологические изменения и динамику суррогатных биомаркеров адаптации.

Отсутствие случаев индивидуальной непереносимости, нежелательных явлений и осложнений во время процедур подтверждает переносимость выбранной модальности ИГГ в условиях контролируемого мониторинга. Нежелательные субъективные ощущения носили легкий и транзиторный характер и не требовали прекращения участия в исследовании. Это согласуется с результатами исследований, посвященных ИГГ у гериатрических пациентов [18–20]. Эти данные важны в контексте поиска органопротективных технологий преабилитации у пациентов пожилого возраста, для которых риск развития ПОНКР в послеоперационный период остается высоким.

Безопасность также подтверждена динамикой показателей витальных функций: гипоксия была связана со снижением NIRS до целевых значений, снижением SpO_2, компенсаторным повышением HR и не приводила к повышению MAP, при этом повышение HR не было чрезмерным и не несло потенциальных рисков. Это демонстрирует возможность управляемого воздействия на церебральный кислородный баланс без значимых системных гемодинамических сдвигов и подтверждает безопасность персонализации ИГГ по показателю NIRS [16, 21]. Физиологический ответ организма оставался в пределах клинически безопасных значений, что согласуется с концепцией управляемого, дозированного прекондиционирующего стимула.

Ключевым методологическим аспектом исследования является использование NIRS как физиологического «навигационного» инструмента для индивидуализации уровня гипоксии. В отличие от фиксированных режимов ИГГ, подход с титрованием FiO_2 до заданного относительного исходного уровня снижения $SctO_2$ потенциально позволяет уменьшить межиндивидуальную вариабельность ответа на гипоксию и повысить предсказуемость воздействия, что особенно актуально для пожилых людей с различной исходной цереброваскулярной реактивностью и резервами доставки кислорода. NIRS-ориентированный подход также позволяет сконцентрироваться на целевых ор-

ганах-мишенях, что в контексте данной работы важно для разработки технологий предотвращения ПОНКР в популяциях высокого риска. Одновременно следует учитывать ограничения самой методики NIRS (вклад внечерепных тканей, зависимость от анатомических и технических факторов и др.), что требует строгой стандартизации методологии и протокола регистрации, особенно при переносе методики в клиническую практику.

Последовательного снижения требуемой FiO_2 выявлено не было, однако отдельные фазы гипоксии при третьем сеансе ИГГ продемонстрировали более низкие значения показателя. Это может характеризовать запуск адаптационных механизмов и формирование адаптационного ответа на повторные экспозиции стрессового стимула, что согласуется с литературными данными [11, 12].

Важным результатом исследования является динамика биомаркеров, отражающих формирование органопротективного и антиоксидантного ответа. Одновременное увеличение экспрессии HIF-1α и Nrf2, а также активности CAT при отсутствии активации NF-κB указывает на формирование адаптационного цитопротективного фенотипа, а не классического оксидативного или воспалительного ответа. Такой профиль согласуется с концепцией hyperoxic-hypoxic paradox, согласно которой чередование гипоксии и гипероксии запускает адаптационные клеточные механизмы, не приводя к провоспалительному ответу. Активация осей HIF-1α и Nrf2, вероятно, лежит в основе формирования органопротективного фенотипа, характеризующегося повышенной метаболической гибкостью и усиленной антиоксидантной защитой [11–13]. При этом опубликованные в последние годы данные о лабораторных эффектах ИГГ остаются неоднородными. В работе Ляминой Н.П. и соавт. персонифицированная ИГГ сопровождалась схожей динамикой HIF-1, что указывает на воспроизводимость результатов нашей работы [20]. В исследовании Mandel I.A. et al. гипоксически-гипероксическое прекондиционирование у кардиохирургических пациентов сопровождалось менее выраженным снижением концентрации нитратов к концу операции и большей стабилизацией метаболитов оксида азота в первые 24 ч, при этом эндотелин-1 и метаболиты NO рассматривались как маркеры, ассоциированные с послеоперационными осложнениями [22]. Эти данные дополняют полученные нами результаты и позволяют предположить, что протективный эффект ИГГ может реализовываться не только через активацию HIF-1α/Nrf2 и антиоксидантных систем, но и через ограничение повреждения эндотелия. Z.O. Serebrovska et al. описали повышение ряда циркулирующих маркеров, интерпретированных как возможные триггеры адаптационного ответа у здоровых пожилых лиц и пациентов с умеренными когнитивными нарушениями [23], тогда как T. Behrendt et al. в своем рандомизированном клиническом исследовании не выявили существенного влияния ИГГ на уровни мозгового нейротрофического фактора, интерлейкина-6 и С-реактивного белка после 6-недельного курса у гериатрических пациентов [24]. Такая вариабельность, вероятно, обусловлена различиями в клинических популяциях, длительности экспозиций, сочетании ИГГ с физической нагрузкой и выбранной панели биомаркеров, что подчеркивает необходимость осторожной интерпретации суррогатных лабораторных сигналов.

Ограничения исследования

Результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью. Исследование имело дизайн клинического исследования I фазы, включало только 20 пожилых добровольцев и не предусматривало формального расчета статистической мощности для оценки эффективности. В связи с этим полученные данные не позволяют делать выводы о клинической эффективности персонифицированной ИГГ. Основными задачами исследования были предварительная оценка безопасности и переносимости процедуры, описание физиологического ответа и динамики суррогатных биомаркеров. Дополнительными ограничениями являются включение относительно сохранных пожилых добровольцев без острой хирургической патологии, короткий период наблюдения, отсутствие оценки послеоперационных клинических исходов, включая ПОНКР, а также поисковый характер биомаркерной панели. Следовательно, выявленные изменения HIF-1α, Nrf2 и активности каталазы следует рассматривать как суррогатные признаки адаптационного ответа, требующие подтверждения в более крупных клинических исследованиях у пациентов высокого периоперационного риска.

Заключение

Персонифицированные, по данным NIRS, сеансы ИГГ с целевым снижением $SctO_2$ на 20 % от исходного уровня у пожилых добровольцев продемонстрировали хороший профиль безопасности и были ассоциированы с формированием адаптационного ответа. Наблюдаемые физиологические реакции и динамика биомаркеров указывают на индукцию стресс-адаптивных и антиоксидантных механизмов. Полученные результаты обосновывают проведение последующих исследований у пациентов высокого риска с оценкой клинически значимых показателей, в том числе ПОНКР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено комитетом по биомедицинской этике при Научно-исследовательском институте кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (протокол № 280 от 21.05.2025).

Ethics approval. The study was approved by the Committee on Biomedical Ethics at the Cardiology Research Institute of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Protocol No 280, dated May 21, 2025).

Информация о финансировании. Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме фундаментальных научных исследований № 125041705260-5, дата регистрации 17.04.2025.

Funding source. The study was carried out within the framework of the state assignment for fundamental scientific research No 125041705260-5, registered on April 17, 2025.

Декларация о наличии данных. Обезличенные индивидуальные данные участников, лежащие в основе результатов настоящего исследования, могут быть предоставлены корреспондирующим автором по обоснованному запросу после публикации статьи с учетом этических ограничений и условий подписанного информированного согласия.

Data Availability Statement. De-identified individual participant data underlying the results of this study may be made available by the corresponding author upon reasonable request following publication, subject to ethical restrictions and the terms of the informed consent.

ORCID авторов:

Кравченко И.В. — 0000-0003-0841-4673
Дядянов А.Э. — 0009-0007-7526-6179
Кояниди А.Ю. — 0009-0002-8457-2497
Свирко Ю.С. — 0000-0002-2258-3564
Гусакова А.М. — 0000-0002-3147-3025
Тё М.А. — 0000-0003-2672-6136
Подоксенов Ю.К. — 0000-0002-8939-2340
Козлов Б.Н. — 0000-0002-0217-7737
Каменщиков Н.О. — 0000-0003-4289-4439

Литература/References

[1] *Canales C., Wann L., Blitz J., et al.* The older adult surgical patient: a review of optimization and gaps in clinical practice. Perioper Med (Lond). 2025; 14(1): 104. DOI: 10.1186/s13741-025-00593-x

[2] *Evered L., Silbert B., Knopman D.S., et al.* Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. Br J Anaesth. 2018; 121(5): 1005–12. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087

[3] *Conrad C., Eltzschig H.K.* Disease Mechanisms of Perioperative Organ Injury. Anesth Analg. 2020; 131(6): 1730–50. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005191

[4] *Stanley M.E., Sellke F.W.* Neurocognitive decline in cardiac surgery patients: What do we know? J Thorac Cardiovasc Surg. 2023; 166(2): 543–52. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2022.07.028

[5] *Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. и др.* Ишемическое и фармакологическое прекондиционирование. Общая реаниматология. 2011; 7(6): 59. [*Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., et al.* Ischemic and Pharmacological Preconditioning. General Reanimatology. 2011; 7(6): 59. (In Russ)] DOI: 10.15360/1813-9779-2011-6-59

[6] *Menting T.P., Wever K.E., Ozdemir-van Brunschot D.M., et al.* Ischaemic preconditioning for the reduction of renal ischaemia reperfusion injury. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 3(3): CD010777. DOI: 10.1002/14651858.CD010777.pub2

[7] *Moscarelli M., Angelini G.D., Emanueli C., et al.* Remote ischemic preconditioning in isolated valve intervention. A pooled meta-analysis. Int J Cardiol. 2021; 324: 146–51. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.020

[8] *Kabanov M.V., Nosov V.N., Galagudza M.M., et al.* Reaction of young physically active men with early repolarization phenomena on a cycle of inhalations of a hypoxic gas mixture. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024; 39(3): 58–63. DOI: 10.29001/2073-8552-2024-39-3-58-63

[9] *Penna C., Comità S., Tullio F., et al*. Challenges facing the clinical translation of cardioprotection: 35 years after the discovery of ischemic preconditioning. Vascul Pharmacol. 2022; 144: 106995. DOI: 10.1016/j.vph.2022.106995

[10] *Sprick J.D., Mallet R.T., Przyklenk K., et al.* Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. Exp Physiol. 2019; 104(3): 278–94. DOI: 10.1113/EP087122

[11] *Burtscher J., Mallet R.T., Pialoux V., et al*. Adaptive Responses to Hypoxia and/or Hyperoxia in Humans. Antioxid Redox Signal. 2022; 37(13–15): 887–912. DOI: 10.1089/ars.2021.0280

[12] *Balestra C., Mrakic-Sposta S., Virgili F*. Oxygen Variations-Insights into Hypoxia, Hyperoxia and Hyperbaric Hyperoxia — Is the Dose the Clue? Int J Mol Sci. 2023; 24(17): 13472. Published 2023 Aug 30. DOI: 10.3390/ijms241713472

[13] *Hadanny A., Efrati S.* The Hyperoxic-Hypoxic Paradox. Biomolecules. 2020; 10(6): 958. Published 2020 Jun 25. DOI: 10.3390/biom10060958

[14] *Grant M.C., Crisafi C., Alvarez A., et al.* Perioperative Care in Cardiac Surgery: A Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Cardiac Society, ERAS International Society, and The Society of Thoracic Surgeons (STS). Ann Thorac Surg. 2024; 117(4): 669–89. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2023.12.006

[15] *Lin Y., Yan J., Guo X., et al*. Effects of Exercise Training Under Hypoxia Versus Normoxia on Cognitive Function in Clinical and Non-Clinical Populations: A Systematic Review and Meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2024; 105(5): 975–87. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.08.009

[16] *Vretzakis G., Georgopoulou S., Stamoulis K., et al.* Cerebral oximetry in cardiac anesthesia. J Thorac Dis. 2014; 6 (Suppl. 1):S60–S69. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.10.22

[17] *Colak Z., Borojevic M., Bogovic A., et al.* Influence of intraoperative cerebral oximetry monitoring on neurocognitive function after coronary artery bypass surgery: a randomized, prospective study. Eur J Cardiothorac Surg. 2015; 47(3): 447–54. DOI: 10.1093/ejcts/ezu193

[18] *Bayer U., Likar R., Pinter G., et al.* Intermittent hypoxic-hyperoxic training on cognitive performance in geriatric patients. Alzheimers Dement (N Y). 2017; 3(1): 114–22. DOI: 10.1016/j.trci.2017.01.002

[19] *Behrendt T., Bielitzki R., Behrens M., et al*. Effects of Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Exposure Prior to Aerobic Cycling Exercise on Physical and Cognitive Performance in Geriatric Patients-A Randomized Controlled Trial. Front Physiol. 2022; 13: 899096. DOI: 10.3389/fphys.2022.899096

[20] *Lyamina N.P., Lyamina S.V., Skorobogatykh N.V., et al*. Controlled hypoxia-hyperoxytherapy as a component of a targeted approach in the rehabilitation of patients with multimorbidity: a single-center, randomized, placebo-controlled, prospective study. Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation. 2023; 5(4): 279–88. DOI: 10.36425/rehab608182

[21] *Sun Q., Wu W.* Effect of near-infrared spectroscopy on postoperative delirium in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2024; 11: 1404210. DOI: 10.3389/fcvm.2024.1404210

[22] *Mandel I.A., Podoksenov Y.K., Mikheev S.L., et al*. Endothelial Function and Hypoxic-Hyperoxic Preconditioning in Coronary Surgery with a Cardiopulmonary Bypass: Randomized Clinical Trial. Biomedicines. 2023; 11(4): 1044. DOI: 10.3390/biomedicines11041044

[23] *Serebrovska Z.O., Xi L., Tumanovska L.V., et al*. Response of Circulating Inflammatory Markers to Intermittent Hypoxia-Hyperoxia Training in Healthy Elderly People and Patients with Mild Cognitive Impairment. Life (Basel). 2022; 12(3): 432. DOI: 10.3390/life12030432

[24] *Behrendt T., Quisilima J.I., Bielitzki R., et al*. Brain-Derived neurotrophic factor and inflammatory biomarkers are unaffected by acute and chronic intermittent hypoxic-hyperoxic exposure in geriatric patients: a randomized controlled trial. Ann Med. 2024; 56(1): 2304650. DOI: 10.1080/07853890.2024.2304650