

Тенденции в использовании прекондиционирования к гипоксии для ранней профилактики заболеваний будущей жизни

Симон Басович,
Мельбурн, Австралия

Перевод статьи:

Simon N. Basovich, «Trends in the use of preconditioning to hypoxia for early prevention of future life diseases», BioScience Trends, 2013; 7(1):23-32.

Реферат

Факторы окружающей среды, действующие в течение внутриутробной жизни, программируют здоровье человека в его будущей жизни в отношении многих заболеваний. Эта идея была поддержана эпидемиологическими исследованиями по всему миру, но лежащие в основе механизмы осознаны все еще плохо. Должны быть найдены ответы на три вопроса. 1) Существует ли общая базовая причина обычного патологического внутриутробного развития? 2) Если такая причина существует, какие механизмы могут способствовать заболеванию в будущей жизни? 3) Возможно ли предотвратить эту базовую причину и, следовательно, акушерские осложнения, связанные с ней, для первичной профилактики заболеваний будущей жизни? Цель этого обзора – попытаться ответить на эти три вопроса, используя PubMed (вплоть до октября 2012 года) и другие источники. Были найдены, основанные на литературе, три соответствующих ответа на эти вопросы: 1) гипоксия, 2) избыточная стимуляция нейрогенеза и 3) прекондиционирование/адаптация к гипоксии. Методом такого прекондиционирования/адаптации является прерывистая гипоксическая тренировка (ПГТ), при которой воздух с низкой концентрацией кислорода вдыхают через маску, чтобы защититься от последующих сильных неблагоприятных влияний. Приведены данные применений ПГТ для профилактики/лечения заболеваний в различных областях, в частности, в акушерстве. Данные дают основание считать, что все обычные заболевания зрелого возраста внутриутробного происхождения, вероятно, предопределены изменениями в мозге плода; следовательно, раннее обнаружение этих изменений может быть очень важным. Использование ПГТ может быть реальным средством первичной профилактики акушерских осложнений и, следовательно, предотвращения заболеваний будущей жизни.

Ключевые слова: плод, беременность, нейрогенез, первичная профилактика.

1. Введение

Факторы окружающей среды, действующие в течение внутриутробной жизни, программируют здоровье человека в его будущей жизни. Эта гипотеза Дэвида Баркера [1] идея была поддержана исследованиями по всему миру, включая широкомасштабные эпидемиологические исследования [2-5].

Эти исследования подтвердили, что аномалии раннего роста, включая преждевременные роды, внутриматочное ограничение/задержка роста и малый вес/рост при рождении, тесно связаны с

заболеваниями будущей жизни: кардиоваскулярными и кардиопульмонарными заболеваниями, диабетом и ожирением, нейропсихиатрическими и др. Большинство авторов предполагают, что наиболее важным причинным фактором является недоедание. Однако Морли считает, что «исследования на людях дают ограниченное и неубедительное свидетельство того, что отличия в потреблении питательных макроэлементов существенны. Тем не менее, существует необходимость понять базовые причинные траектории» [6]. Все это показывает, что глубокие базовые причины этих аномалий осознаны все еще плохо.

Цель этой обзорной статьи – попытаться прояснить эти причины, ответив на следующие вопросы.

1) Существует ли общая базовая причина обычного патологического внутриутробного развития? 2) Если такая причина существует, какие механизмы могут способствовать заболеванию в будущей жизни? 3) Возможно ли предотвратить эту базовую причину и, следовательно, акушерские осложнения, связанные с ней, для первичной профилактики заболеваний будущей жизни?

Был проведен обзор литературы с использованием PubMed и других источников, с временными рамками до октября 2012 года. Обзор был проведен с точки зрения гипоксии, важного фактора любого патологического процесса.

2. Причины аномалий в течение беременности: отношение к гипоксии

2.1. Акушерские осложнения: отношение к гипоксии

Главными акушерскими осложнениями считаются следующие: гипоксическая гипоксия, асфиксия при родах, гипоксия/ишемия, гипоксическая/ишемическая энцефалопатия, поздний токсикоз беременных [в мировой литературе сейчас используется термин «преэклампсия»], инфекция/воспаление, материнский психологический стресс. Мы не будем здесь рассматривать влияние недоедания, воздействия на плод никотина, кокаина, алкоголя и глюкокортикоидов.

Гипоксическая гипоксия возникает из-за недостатка кислорода, достигающего крови, это может происходить при дыхании воздухом с низким содержанием кислорода, например, в горах.

Асфиксия при родах и гипоксия/ишемия (с ее последствием в форме гипоксической/ишемической энцефалопатии) относятся к **застойной (циркуляторной) гипоксии**. Эти типы гипоксии связаны с неспособностью транспортировать достаточное количество кислорода из-за неадекватного потока крови.

Поздний токсикоз беременных является мультисистемным заболеванием, затрагивающим 5 – 10% всех беременностей. Это главная причина материнской, внутриутробной и неонатальной смертности и заболеваемости. Несмотря на интенсивные исследования, этиология этого заболевания остается неизвестной.

Поздний токсикоз беременных берет начало в плаценте, начинаясь с неадекватной цитотрофобластической инвазии и кончая широко распространенной материнской эндотелиальной дисфункцией. Было показано, что при позднем токсикозе беременных продукция плацентарных ангиогенных факторов становится неуправляемой. Эти факторы освобождаются в процессе материнской циркуляции, где их действие разрушает материнский эндотелий, что приводит к

гипертензии, протеинурии и другим системным манифестациям позднего токсикоза беременных. Молекулярный базис плацентарной дисрегуляции этих патогенных факторов остается неизвестным, хотя гипоксия, вероятно, является важным регулятором [7].

Важная роль синдрома системного воспалительного ответа в позднем токсикозе беременных, который тесно связан с тканевой гипоксией, предполагается в [8, 9]. **Тканевая (гистотоксическая, цитотоксическая, цитопатическая) гипоксия** проявляется, когда ткани неспособны использовать кислород, несмотря на нормальную его доставку.

Инфекция/воспаление – это патологический процесс, который широко признан как синдром воспалительного ответа [8 - 10], основанный на тканевой гипоксии. Клетки при тканевой гипоксии ведут себя так, как если им мало кислорода из-за индуцированного воспалением изменения клеточной функции, а не из-за недостатка кислорода [11].

Материнский психологический стресс вызывает асфиксию плода [12], это было обнаружено в экспериментах на животных. Стресс, испытываемый во время беременности, не только ведет к осложнениям беременности таким как выкидыш, поздний токсикоз беременных, преждевременные роды, низкий вес при рождении или большие врожденные пороки развития, стресс также увеличивает для ребенка риск развития заболевания в последующей жизни [13]. Отметим, что любое акушерское осложнение или вредное событие/процесс могут сопровождаться материнским психологическим стрессом, и может быть трудно различить их действие.

Эти данные показывают, что все рассмотренные акушерские осложнения тесно связаны с некоторыми типами гипоксии.

2.2. Аномалии раннего роста: отношение к гипоксии

Роль различных типов гипоксии в аномалиях раннего роста (преждевременные роды, ограничение/задержка внутриутробного роста, низкий вес/рост при рождении) была выяснена во многих исследованиях.

Преждевременные роды могут быть вызваны гипоксической гипоксией [14], инфекцией/воспалением [15, 16], поздним токсикозом беременных [17] или материнским психологическим стрессом [18]. Ограничение/задержка внутриутробного роста может быть вызвана гипоксической гипоксией [19], поздним токсикозом беременных [20] или материнским психологическим стрессом [21]. Низкий вес/рост при рождении может быть вызван гипоксической гипоксией [22] или поздним токсикозом беременных [20]. Следовательно, все рассмотренные аномалии раннего роста тесно связаны с некоторыми типами гипоксии.

2.3. Аномалии во время беременности: последствия для будущей жизни потомства

Последствия для будущей жизни потомства из-за аномалий во время беременности, включая акушерские осложнения и аномалии раннего роста, были известны давно. Однако, перечень этих последствий существенно возрос в течение последних 20-30 лет благодаря работам Дэвида Баркера и его последователей. Многие из этих работ являются эпидемиологическими исследованиями с большим количеством участников, так что результаты исследований заслуживают доверия.

Было найдено, что аномалии во время беременности могут дать много патологических

последствий для будущей жизни потомства, например:

- кардиоваскулярные и кардиопульмонарные заболевания, включая высокое кровяное давление и риск инсульта [1-5, 23-25];
- поведенческие, неврологические и психиатрические заболевания, включая ДЦП, депрессию, шизофрению, эпилепсию [24, 26-30];
- метаболические заболевания, включая избыточный вес, диабет 2 типа [2-5, 31-33];
- бронхолегочные заболевания, включая астму [34, 35];
- потерю слуха [36].

Эти данные показывают, что аномалии во время беременности, включая акушерские осложнения и аномалии раннего роста, связаны или вызваны некоторыми типами гипоксии.

3. Роль гипоксии в стимуляции нейрогенеза

Аномалии в течение беременности тесно связаны с гипоксией, и должно быть рассмотрено участие нейрогенеза.

Роль гипоксии в развитии и функционировании нейрональных стволовых клеток (НСК) обсуждается в [37]. Авторы отмечают, что скудная информация о действии прерывистой гипоксии на стволовые клетки, которая была получена, как правило, на моделях культур клеток, выявила, что прерывистая гипоксия определенной длительности и интенсивности является более эффективным триггером транскрипционной активации, чем постоянная гипоксия. В будущем, метод тренировки/лечения с помощью прерывистой гипоксии может быть эффективно использован для коррекции физиологических изменений и заболеваний.

НСК существуют в «физиологической гипоксической» окружающей среде с 1-5% O_2 как в эмбриональном, так и во взрослом мозге [38]. Исследования *in vitro* показали, что гипоксия может способствовать росту НСК и поддерживать их выживание. Исследования *in vivo* также показали, что ишемия/гипоксия увеличивает количество эндогенных НСК в субвентрикулярной зоне и *dentate gyrus* (зубчатая извилина медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга). Кроме того, гипоксия может влиять на дифференциацию НСК. В гипоксических условиях продуцировалось больше нейронов, особенно больше допаминэргических нейронов.

Вопреки давней догме, нейрогенез имеет место в отдельных областях взрослого мозга, гиппокампусе и субвентрикулярной зоне, и НСК находятся во взрослой ЦНС. Пролиферация НСК наблюдалась в экспериментах со взрослыми крысами, подвергавшимися воздействию гипоксии в гипобарической камере [39]. Исследователи сообщили об активации синтеза протеинов и увеличении концентрации РНК в мозге.

Недавние исследования показали, что нейрогенез возрастает в болезненном мозге после инсультов и травмирующих мозг повреждений, и что в местах повреждения генерируются новые нейрональные клетки, где они заменяют некоторые дегенеративные нервные клетки. Таким образом, ЦНС способна регенерироваться после повреждений [40]. В исследовании [41] наблюдался эндогенный нейрогенез в гиппокампусе развивающейся крысы после внутриутробной инфекции. Это, по существу,

влияние тканевой гипоксии, тесно связанной с инфекцией/воспалением.

Гипоксическая гипоксия была использована в экспериментах на животных для усиления патологического нейрогенеза с целью имитации заболеваний (шизофрения [42], бронхолегочная дисплазия [43]) в будущей жизни потомства.

Таким образом, гипоксия любого типа стимулирует нейрогенез, особенно в гестационном возрасте.

Имея в виду, что мозг является органом, наиболее восприимчивым к гипоксическому воздействию, избыточная гипоксия повреждает мозг, например, его белое вещество [44]. Это программирует заболевания будущей жизни. Дэвид Баркер [1] указывает на важность долговременного программирования в ранней жизни и проводит параллели между клиническими исследованиями и опытами над животными. Вышеприведенные данные показывают, что наиболее вероятным «программистом» заболеваний будущей жизни является мозг, поэтому способом избежать заболевания будущей жизни является раннее обнаружение и коррекция патологических изменений в мозге («программы») вместо лечения заболевания, когда оно появится. В настоящее время изменения в мозге были найдены у новорожденных с врожденным пороком сердца [45, 46]. Для других заболеваний, изменения были найдены во взрослом мозге для диабета 2 типа [47-50], астмы [51, 52] и хронического обструктивного легочного заболевания [53-55]. Усовершенствования диагностических методов позволят выявить изменения в течение ранней жизни. Эта тенденция находится сейчас в самом начале, и более пригодные на сегодня тенденции будут рассмотрены в следующих разделах.

4. Тенденции в изучении и рутинном использовании гипоксической гипоксии для профилактики и лечения

Несколько профилактических и лечебных методов были предложены для акушерских осложнений: правильное питание матери, физическая активность, вакцинация, использование витаминов, сульфата магния; гипотермия (которая улучшает снабжение кислородом путем уменьшения потребности в нем). Ни один из методов не был найден эффективным и безопасным. В частности, для позднего токсикоза беременных единственным успешным методом являются роды; никаких определенных профилактических стратегий не было установлено [7]. Следовательно, может быть важным проверить возможность использования гипоксии как профилактического или терапевтического средства.

4.1. Гипоксическая гипоксия как общезащитное средство: исследования на животных

Было выполнено много исследований на животных с использованием гипоксической гипоксии как общезащитного средства. Как правило, эти исследования описывают индуцированную гипоксией толерантность к гипоксии, или прекондиционирование/адаптацию к гипоксии.

Первое фундаментальное исследование защитных свойств гипоксической гипоксии [56] содержало результаты многочисленных экспериментов на животных (крысы, мыши, кролики).

Гипоксическая (10% O₂) стимуляция проводилась однократно в течение 30 мин перед введением фармакологических средств и многократно (10-15 раз по 30 мин ежедневно) до физических воздействий и заражения животных. Были получены следующие результаты (контроль в сравнении с экспериментом):

- асфиксия: остановка сердцебиения у беременных крольчих, мин: 34.5 ± 4.8 против 66.2 ± 5.4 ; остановка сердцебиения у плодов при асфиксии организма матери, мин: 93.0 ± 8.2 против 136.0 ± 6.4
- острая гипоксия с гиперкапнией: продолжительность жизни крыс, мин: 18.1 ± 0.36 против 25.5 ± 0.5
- геморрагический шок: остановка дыхания у крыс, мин: 9.9 ± 0.3 против 18.5 ± 0.6 ; остановка сердцебиения у крыс, мин: 18.3 ± 0.4 против 30.5 ± 0.4 ; остановка дыхания у кроликов, мин: 23.8 ± 0.3 против 41.7 ± 0.4
- физическая нагрузка: продолжительность плавания крыс, мин: 4.6 ± 0.3 против 8.0 ± 0.3 ; остановка сердцебиения после погружения на дно: 5.8 ± 0.2 против 9.4 ± 0.4
- выживаемость мышей после заражения вирусом клещевого энцефалита (%): 33.3 ± 5.1 против 51.7 ± 5.4

Существенные данные были также представлены в [56] по выживаемости мышей после инъекции фармакологических средств (восемь видов).

Полезный обзор по гипоксическому прекодиционированию дан в [57].

Гипоксическое прекодиционирование также защищает мозг от повреждения или уменьшает его последствия. Например, оно уменьшает обширное церебральное ишемическое повреждение, следующее за асфиксической остановкой сердца, посредством регулирования дельта опиоидной рецепторной системы [58], защищает от церебральной и кардиальной ишемии [59], защищает правый желудочек от ишемии и реперфузии [60], защищает мозг и, возможно, другие органы новорожденных и взрослых крыс [61].

На модели крыс изучалось защитное действие гипоксического прекодиционирования на развитие депрессивных состояний. Три эпизода прерывистого прекодиционирования с использованием гипобарической гипоксии (360 мм рт. ст., 2 часа) предотвращали наступление депрессивных поведенческих реакций, гиперфункцию гипоталамо-адреналовой системы и нарушения в ее подавлении в дексаметазоновом тесте на крысах, следующим за неизбежным аверсивным стрессом в модели эндогенной депрессии [62]. Авторы полагают, что полученные данные указывают на возможное использование гипоксического прекодиционирования для профилактики постстрессовых депрессивных эпизодов.

Пренатальное гипоксическое прекодиционирование улучшает гипоксический вентиляторный ответ и уменьшает смертность неонатальных крыс [63].

Профилактическое влияние гипоксической гипоксии на церебральную циркуляцию было изучено на модели акустического стресса на крысах линии KM, генетически предрасположенных к аудиогенным судорогам [64]. Двухчасовое действие «высоты» 5000 м уменьшало уровень смертности и степень неврологических изменений (частоту и тяжесть двигательных заболеваний и развитие интракраниальных геморрагий) в условиях акустического стресса.

После 2 недель адаптации взрослых крыс к моделируемой высоте [65], минутный сердечный выброс увеличился на 22% и общее периферическое сопротивление уменьшилось на ту же величину. Ангиогенез, по-видимому, увеличивает стабильность кислородного транспорта в микроциркуляции.

Адаптация к периодической гипоксии эффективно предотвращает оксидативный и нитрозативный стресс, защищает против нейродегенеративных изменений и защищает когнитивные функции при

экспериментальной болезни Альцгеймера [66].

Важная роль индуцируемого гипоксией фактора при гипоксическом прекондиционировании обсуждается в [59, 61, 67]. Кислородонезависимая активация этого фактора является обещающей терапевтической стратегией в предотвращении повреждений и несостоятельности органов [67].

Механизм влияния гипоксии был предметом многих исследований. В течение эволюции аэробные организмы развили сложные системы реагирования на изменения концентрации кислорода, поскольку кислород действует как конечный акцептор электронов в окислительном фосфорилировании для продуцирования энергии. Индуцируемый гипоксией фактор (hypoxia-inducible factor, HIF) играет центральную роль в адаптивном регулировании энергетического метаболизма путем запуска переключателя от митохондриального окислительного фосфорилирования к анаэробному гликолизу в гипоксических условиях. Этот фактор также уменьшает потребление кислорода в митохондриях путем торможения конверсии пирувата в ацетил-кофермент А, подавления митохондриального биогенеза и активации аутофагии митохондрии, сопровождаемой редукцией производств активных форм кислорода [68].

Исследования, выполненные авторами [59], показывают, что животные, подвергшиеся кратковременному воздействию умеренной гипоксии (8-10% кислорода, 3 часа), защищены против церебральной и кардиальной ишемии между одним и двумя днями позднее. Гипоксическое прекондиционирование требует нового синтеза РНК и протеинов. Механизм этой индуцированной гипоксией толерантности коррелирует с индукцией HIF, транскрипционного фактора, гетеродимерного комплекса, составленного из адаптивного HIF-1альфа и базового HIF-1бета протеинов, которые привязывают к гипоксическому ответу элементы в большом количестве HIF-генов-мишеней. Исследования показывают, что HIF-1альфа коррелирует с индуцированной гипоксией толерантностью в мозге новорожденных крыс. HIF-гены-мишени также индуцируют последующую гипоксией индуцированную толерантность, включая васкулярный эндотелиальный фактор роста, эритропоэтин, транспортеры глюкозы, гликолитические ферменты и много других генов. В частности, роль эритропоэтина была исследована в [69]. Авторы заключили, что у мышей прерывистая гипоксическая тренировка уменьшает вес тела и глюкозу в сыворотке путем увеличения синтеза эритропоэтина, который вторично увеличивает продукцию лептина и инсулина в печени. В работе [70] рассматривается энергетический механизм развития срочной и долгосрочной адаптации к гипоксии. Гипоксия индуцирует репрограммирование работы субстратного участка дыхательной цепи переключением от окисления НАД-зависимых субстратов на сукцинатоксидазное окисление. Таким образом, сукцинат является сигнальной молекулой, действие которой при гипоксии реализуется на трех уровнях: внутримитохондриальном, внутриклеточном и межклеточном.

4.2. ПГТ и ее клинические приложения

ПГТ, известная как прерывистая гипоксическая тренировка, прерывистая гипоксическая терапия, нормобарическая прерывистая гипоксическая терапия, или гипокситерапия, является методом лечения или профилактики заболеваний с помощью гипоксического прекондиционирования, или адаптации к гипоксической гипоксии. Такая адаптация осуществляется дыханием воздуха с низким содержанием кислорода, обычно 10-12%, через маску в нормобарических условиях, т.е. в комнате на уровне моря.

Этот метод был развит в бывшем СССР, начиная с 1970-х годов профессором Ростиславом Стрелковым и коллегами, первоначально как радиозащитный метод для военного и онкологического (гипоксиррадиотерапия) применения. Методические рекомендации, подготовленные Стрелковым и коллегами и выпущенные Министерством здравоохранения России [71, см. также последующие издания], рекомендуют использование ПГТ (10-12% O₂, 5 мин дыхания, 5 мин отдыха, сеанс 1 час, курс 1-4 недели) для лечения различных заболеваний. Этот немедикаментозный метод, почти не имеющий противопоказаний, за последние 30 лет рутинно использовали около 2 миллионов пациентов. Этот метод также применялся для повышения физической работоспособности и выносливости, особенно в спорте [56, 72].

Много литературы и практических иллюстраций можно найти на вебсайтах www.gO2altitude.com (большой частью спорт), в частности, <http://www.go2altitude.com/ih.html> - некоторые ПГТ-центры по всему миру; и www.bionova.ru (большой частью медицина), в частности, <http://www.bionova.ru/?page=4> и <http://www.bionova.ru/?page=6#poi> – использование ПГТ в различных областях медицины в России.

В [73] описано влияние пребывания в горах на заболеваемость мужчин обычными заболеваниями. Исследование включало 130700 мужчин, располагавшихся на равнинах между 760 м и уровнем моря, и 20000 мужчин, располагавшихся на высотах между 3692 и 5538 м от 1965 по 1972 год (во время индо-китайского конфликта). Было обнаружено существенно меньшее количество случаев большинства заболеваний среди мужчин на высокогорье, чем среди находившихся на уровне моря. В частности, разница в уровне заболеваемости на тысячу человек была: 0,16/1,25 (сахарный диабет), 0,22/0,96 (ишемические болезни сердца), 0,37/2,15 (астма) и 1,07/2,82 (неврозы).

Было проведено несколько исследований при восхождении в высокогорье, при использовании гипобарической камеры и при использовании нормобарической гипоксии [74]. Результаты были пренебрежимо малые или несущественно сильные (для шизофрении) или умеренные (для депрессии). Одно из этих исследований, проведенное в США в 1930-х годах, использовало острую гипоксическую гипоксию и вначале дало вдохновляющие результаты, но, к сожалению, не было доведено до конца.

ПГТ была также использована для повышения неспецифической резистентности при лечении эпилепсии [75, 76]. Оптимизирующее действие гипоксической гипоксии на физиологические функции пациентов с эпилепсией состояло в повышении уровня гемоглобина и эритроцитов в крови, уменьшении частоты сердечных сокращений, уменьшении систолического и диастолического давления и увеличении продолжительности задержки дыхания при пробе Штанге. В результате этих изменений наблюдалось уменьшение частоты эпилептических припадков и нормализация поведенческих реакций.

Использование ПГТ на фоне стандартной медикаментозной терапии у пациентов с мигренью без ауры [77] приводило к уменьшению частоты и тяжести мигренозных приступов, улучшению состояния вегетативной нервной системы, снижению уровня личностной тревожности и уменьшению степени выраженности депрессивных расстройств в значительно большей степени, чем у контрольных пациентов.

Успешные результаты применения ПГТ были получены для бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита [78]. Бронхиальная обструкция уменьшилась на 10-15%, улучшились переносимость повседневных физических нагрузок, общее самочувствие, вентиляционные, гемодинамические и иммунологические показатели, частота обострений бронхолегочной инфекции

уменьшилась в 2 раза.

Гипокситерапия была также применена для лечения гипертензии [79]. Авторы заключают, что гипокситерапия дает сильный и устойчивый терапевтический эффект и может рассматриваться как альтернативное, немедикаментозное лечение для пациентов с 1 стадией артериальной гипертензии. Антигипертензивное действие ПГТ считают связанным с нормализацией продукции оксида азота.

ПГТ также была использована для подготовки к хирургии для повышения неспецифической резистентности пациента: общее [80]; у пациентов с ишемической кардиомиопатией при подготовке к операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения [81] (см. также официальную инструкцию Министерства здравоохранения Беларуси [82]); перед кесаревым сечением [83, 84]; перед и после гинекологической хирургии [85].

Комбинированная гипоксически-гипероксическая тренировка была использована для лечения метаболического синдрома [86]. Использование гипо- гипероксических тренировок (изолированно или в сочетании с системной гипертермией и аппаратным вибромассажем) приводит к значимому снижению массы тела пациентов преимущественно за счет уменьшения жировой массы, что сопровождалось снижением уровня ОХС, ЛПНП, ГПН, оптимизацией артериального давления, повышением гипоксической устойчивости, физической выносливости, улучшением психологического статуса.

ПГТ использовалась для повышения неспецифической системной резистентности у 107 пациентов с хроническим сальпингоофоритом для лечебных или реабилитационных целей [87]. ПГТ способствовала восстановлению нарушенного кислородного метаболизма у всех пациентов, что привело к активации механизмов кислородного транспорта и нормализации тканевого дыхания. Выздоровление было зарегистрировано у 67,3% пациентов, и частота обострений хронических расстройств у остальных была уменьшена.

4.3. ПГТ как возможный метод для первичной профилактики заболеваний будущей жизни внутриутробного происхождения

ПГТ может предотвратить вредные гипоксические влияния и рутинно используется в общей практике. Использование ПГТ, являющейся немедикаментозным методом, особенно важно в акушерстве, где она также была рекомендована [71, 88].

В одной работе [89] исследователи сообщают об открытии гипоксических циклов с двукратной разницей в уровне PO_2 содержания кислорода в ткани матки беременных (3-5 дней) крыс в сравнении с небеременными крысами. Частота пульсаций PO_2 была гораздо ниже в ткани матки небеременных крыс. Гипоксические циклы оценивались как механизм ритмической периодической стимуляции метаболических реакций, направленный не только на повышение резистентности к гипоксии, но также на неспецифическую резистентность тканей плода и тела женщины во время и вне беременности. Это открытие предполагает, что ПГТ действует как натуральный биоритмический процесс. Импульсное биоритмическое изменение в циклах PO_2 в тканях матки и плода у крыс, морских свинок и собак полагается как эволюционно закрепленный механизм, направленный на повышение неспецифической резистентности плода [90].

Было проведено исследование детей, рожденных матерями с поздним токсикозом беременных,

которые были лечены нормобарической гипоксией [91]. Под наблюдением были 100 женщин, леченных ПНГ, и 50 контрольных женщин (которым давалось обычное лечение). ПГТ проводилась на 16-35 неделях беременности и состояла из 8-30 сеансов. Каждый сеанс включал 5-минутное дыхание гипоксической газовой смесью (10% O₂) через маску, прерываемое 5-минутным дыханием атмосферным воздухом, в целом 6 циклов в течение 1 часа. Все дети были под наблюдением при рождении и ежемесячно в течение первого года жизни. Измерялись следующие параметры: процент преждевременных родов, оценка по шкале Апгар, характеристики физического и нейропсихического развития, продолжительность вскармливания, процент детей с аллергическим диатезом, содержание гемоглобина в периферической крови, распространенность острых респираторных заболеваний. Все измеренные параметры были значительно лучше у детей, чьи матери были лечены ПГТ.

В другой работе исследователи проверяли эффективность профилактического использования ПГТ у 44 беременных женщин с высоким риском позднего токсикоза беременных при наличии существенной гипертензии стадии I-II и нейроциркуляторной астении гипертензивного типа. Авторы обращают внимание на уменьшение случаев позднего токсикоза беременных, в особенности его тяжелых форм, и перинатальной смертности [92].

Лечение беременных женщин с высоким риском позднего токсикоза беременных с помощью ПГТ во втором и третьем триместре, дало [93], по сравнению с контролем, более успешные роды, меньшую частоту нефропатии, гипоксии плода, преждевременных родов и лучшее физическое состояние новорожденных.

В работе [94] была исследована кинетика кислородного метаболизма у 90 беременных женщин с высоким риском позднего токсикоза беременных и ассоциированных сосудистых заболеваний. Пациенты были лечены ПГТ. Исследование показало, что начальные заболевания тканевого дыхания характеризовались компенсаторной стимуляцией потребления кислорода тканями. Было найдено, что при начальных признаках позднего токсикоза беременных интенсивность потребления была уменьшенной. В процессе лечения было свидетельство нормализации кислородного метаболизма. Подтверждается, что это лечение является эффективным методом профилактики преэклампсии.

Энергетический метаболизм тканей матери и плода при адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии в эксперименте также рассматривается в [95].

Были также проведены экспериментальные исследования по повышению неспецифической резистентности организма матери, плода и новорожденного к экстремальным факторам с помощью гипоксической тренировки [96]. Авторы [97] заключают, что использование ПГТ с 10% O₂ «не только совершенно безвредно для плодов и не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на течение беременности и ее исход, но и сопровождается достоверным повышением массы плаценты на 22,9 – 33,2% и массы плода на 8,5 – 12,2 %». Приводится много других клинических данных для подтверждения безвредности ПГТ.

Данные из литературы [71, 88, 91-94], относящиеся к процедуре ПГТ, предлагают, в частности, в профилактических акушерских применениях, один курс ПГТ перед беременностью и один или два курса во время беременности после 16-ой недели. Все авторы считают эту процедуру эффективной и безопасной, но необходимо усовершенствованное дублирующее исследование.

Приведенные в данной статье сведения иллюстрируются упрощенной схемой гипоксических влияний на развитие (Фиг. 1).



Фиг.1 Упрощенная схема гипоксических влияний на развитие

1 – 6 - внешние гипоксические влияния материнского организма на плод, включая вредные (1 - 5) и полезные (6) влияния: 1 – поздний токсикоз беременных, 2 – гипоксия/ишемия, 3 – асфиксия при родах, 4 – инфекция/воспаление, 5 – материнский психологический стресс, 6 – натуральная гипоксическая тренировка плода материнским организмом: увеличенный уровень pO_2 пульсаций содержания кислорода в ткани матки беременных крыс по сравнению с небеременными крысами. 7, 8 – профилактические и терапевтические влияния гипоксической тренировки. Все эти влияния тесно связаны с гипоксией.

5. Заключение

Приведенные данные показывают следующие тенденции в исследованиях: 1) гипоксия различных типов играет ключевую роль в почти всех ординарных аномалиях и осложнениях беременности; 2) гипоксия стимулирует нейрогенез и необходима для нормального нейроразвития, но избыточная гипоксия ведет к повреждениям мозга и патологическому развитию различных органов; 3) прекондиционирование/адаптация к гипоксической гипоксии первично предотвращает акушерские осложнения и, следовательно, заболевания будущей жизни. Существует ясная тенденция использования ПНГ для такой адаптации, но усовершенствованное дублирующее исследование необходимо до широкого использования этого метода для первичной профилактики акушерских осложнений.

Благодарности

Автор благодарит Виолетту Басович и Барбару Эвери за их редакторскую помощь.

Литература

1. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ*. 1990 Nov 17;301(6761):1111.
2. Osmond C, Barker DJ. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women. *Environ Health Perspect*. 2000 Jun;108 Suppl 3:545-53.
3. Nicoletto SF, Rinaldi A. In the womb's shadow. The theory of prenatal programming as the fetal origin of various adult diseases is increasingly supported by a wealth of evidence. *EMBO Rep*. 2011 Jan;12(1):30-4.
4. Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms. *Semin Reprod Med*. 2009 Sep;27(5):358-68. Epub 2009 Aug 26.
5. Barker DJ. Sir Richard Doll Lecture. Developmental origins of chronic disease. *Public Health*. 2012 Mar;126(3):185-9. Epub 2012 Feb 10.
6. Morley R. Fetal origins of adult disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Apr;11(2):73-8. Epub 2005 Dec 20.
7. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)*. 2009 Jun;24:147-58.
8. Schiessl B. Inflammatory response in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28:210-19
9. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009 Mar;30 Suppl A:38-42.
10. Murthy V, Kennea NL. Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury. *Best Pract Res Clin Obstet. Gynaecol* 2007; 21:479-89.
11. Burchard KW. Chapter 6, Shock. In: *Essentials of general surgery* (ed. Lawrence PF), 4th ed. Baltimore, pp.113-5. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
12. Myers RE. Production of fetal asphyxia by maternal psychological stress. *Pavlov J Biol Sci* 1977; 12:51-62.
13. Knackstedt MK, Hamelmann E, Arck PC. Mothers in stress: consequences for the offspring. *Am J Reprod Immunol*. 2005 Aug;54(2):63-9.
14. Chahboune H, Ment LR, Stewart WB, Rothman DL, Vaccarino FM, Hyder F, Schwartz ML. Hypoxic Injury during

- Neonatal Development in Murine Brain: Correlation between In Vivo DTI Findings and Behavioral Assessment. *Cereb Cortex* 2009; 12:2891-901.
15. Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. [The role of infection in preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2012 Feb;41(1):14-25. Epub 2011 Dec 20. [Article in French]
 16. Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev*. 2007 Dec;65(12 Pt 2):S194-202.
 17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
 18. Tegethoff M, Greene N, Olsen J, Meyer AH, Meinschmidt G. Maternal psychosocial adversity during pregnancy is associated with length of gestation and offspring size at birth: evidence from a population-based cohort study. *Psychosom Med*. 2010 May;72(4):419-26. Epub 2010 Apr 21.
 19. Ream M, Ray AM, Chandra R, Chikaraishi DM. Early fetal hypoxia leads to growth restriction and myocardial thinning. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 Aug;295(2):R583-95. Epub 2008 May 28.
 20. Libby G, Murphy DJ, McEwan NF, Greene SA, Forsyth JS, Chien PW, Morris AD. Pre-eclampsia and the later development of type 2 diabetes in mothers and their children: an intergenerational study from the Walker cohort. *Diabetologia*. 2007 Mar;50(3):523-30. Epub 2006 Dec 23.
 21. Sandman CA, Davis EP, Buss C, Glynn LM. Exposure to Prenatal Psychobiological Stress Exerts Programming Influences on the Mother and Her Fetus. *Neuroendocrinology*. 2011 Apr 15. [Epub ahead of print]
 22. Tintu AN, Noble FA, Rouwet EV. Hypoxia disturbs fetal hemodynamics and growth. *Endothelium*. 2007 Nov-Dec;14(6):353-60.
 23. Perlman JM. Systemic abnormalities in term infants following perinatal asphyxia: relevance to long-term neurologic outcome. *Clin Perinatol*. 1989 Jun;16(2):475-84.
 24. Li Y, Gonzalez P, Zhang L. Fetal stress and programming of hypoxic/ischemic-sensitive phenotype in the neonatal brain: Mechanisms and possible interventions. *Prog Neurobiol*. 2012 May 22;98(2):145-65. [Epub ahead of print]
 25. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, Leeson P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Jul;123(2):53-72.
 26. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 7:1080-92.
 27. Tuovinen S, Räikkönen K, Kajantie E, Pesonen AK, Heinonen K, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Depressive symptoms in adulthood and intrauterine exposure to pre-eclampsia: the Helsinki Birth Cohort Study. *BJOG*. 2010 Sep;117(10):1236-42. Epub 2010 Jun 18.
 28. Vukojević M, Soldo I, Granić D. Risk factors associated with cerebral palsy in newborns. *Coll Antropol*. 2009 Dec;33 Suppl 2:199-201.
 29. Sun Y, Vestergaard M, Christensen J, Nahmias AJ, Olsen J. Prenatal exposure to maternal infections and epilepsy in childhood: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2008 May;121(5):e1100-7.
 30. Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010 Mar;167(3):261-80. Epub 2010 Feb 1.
 31. Kajantie E, Osmond C, Barker DJ, Eriksson JG. Preterm birth--a risk factor for type 2 diabetes? The Helsinki birth cohort study. *Diabetes Care*. 2010 Dec;33(12):2623-5. Epub 2010 Sep 7.
 32. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of

- preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension*. 2012 Feb;59(2):226-34. Epub 2011 Dec 12.
33. Li J, Olsen J, Vestergaard M, Obel C, Baker JL, Sorensen TI. Prenatal stress exposure related to maternal bereavement and risk of childhood overweight. *PLoS One*. 2010 Jul 30;5(7):e11896.
 34. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2000 Aug;36(4):293-6.
 35. Fang F, Höglund CO, Arck P, Lundholm C, Långström N, Lichtenstein P, Lekander M, Almqvist C. Maternal bereavement and childhood asthma-analyses in two large samples of Swedish children. *PLoS One*. 2011;6(11):e27202. Epub 2011 Nov 7.
 36. Borg E. Perinatal asphyxia, hypoxia, ischemia and hearing loss. An overview. *Scand Audiol*. 1997;26(2):77-91.
 37. Nikolsky I, Serebrovska TV. Role of hypoxia in stem cell development and functioning. *Fiziol Zh*. 2009;55(4):116-30.
 38. Zhu LL, Wu LY, Yew DT, Fan M. Effects of hypoxia on the proliferation and differentiation of NSCs.
 39. Меерсон Ф.З., Кругликов Р.И., Меерсон А.З., Майзелис М.Я., Лейкина Е.М. Активация синтеза РНК и белка в головном мозгу и повышение резистентности памяти к действию чрезвычайных раздражителей под влиянием тренировки к высотной гипоксии. *Космическая биология и медицина*, 1970, т. 4, №2, с. 56-59.
 40. Taupin P [Neurogenesis in the pathologies of the nervous system]. [Article in French]. *Med Sci (Paris)*. 2005 Aug-Sep;21(8-9):711-4. *Mol Neurobiol*. 2005;31(1-3):231-42.
 41. Jiang P, Sun Y, Zhu T, Zhan C, Gu W, Yuan T, Yu H. Endogenous neurogenesis in the hippocampus of developing rat after intrauterine infection. *Brain Res*. 2012 Jun 12;1459:1-14. Epub 2012 Apr 1.
 42. Rehn AE, Van Den Buuse M, Copolov D, Briscoe T, Lambert G, Rees S. An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience* 2004; 129:381-91.
 43. Ment LR, Schwartz M, Makuch RW, Stewart WB. Association of chronic sublethal hypoxia with ventriculomegaly in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 111:197-203.
 44. Hagberg H, Peebles D, Mallard C. Models of white matter injury: comparison of infectious, hypoxic-ischemic, and excitotoxic insults. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2002;8(1):30-8.
 45. Sherlock RL, McQuillen PS, Miller SP. Preventing brain injury in newborns with congenital heart disease: brain imaging and innovative trial designs. *Stroke*. 2009 Jan;40(1):327-32. Epub 2008 Nov 6.
 46. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, Xu D, Glidden DV, Charlton N, Karl T, Azakie A, Ferriero DM, Barkovich AJ, Vigneron DB. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1928-38.
 47. Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I, Nakamura H. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology*. 1994;36(2):101-3.
 48. Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, Algra A, Rutten GE, van der Grond J, Kappelle LJ. Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Nov;50(11):2388-97. Epub 2007 Sep 2.
 49. van Harten B, Oosterman JM, Potter van Loon BJ, Scheltens P, Weinstein HC. Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Neurol*. 2007;57(2):70-4. Epub 2006 Dec 15.
 50. Manschot SM, Brands AM, van der Grond J, Kessels RP, Algra A, Kappelle LJ, Biessels GJ. Brain magnetic

- resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006 Apr;55(4):1106-13.
51. von Leupoldt A, Brassen S, Baumann HJ, Klose H, Büchel C. Structural brain changes related to disease duration in patients with asthma. *PLoS One*. 2011;6(8):e23739. Epub 2011 Aug 19.
 52. Parker J, Wolansky LJ, Khatry D, Geba GP, Molfino NA. Brain magnetic resonance imaging in adults with asthma. *Contemp Clin Trials*. 2011 Jan;32(1):86-9. Epub 2010 Sep 18.
 53. Borson S, Scanlan J, Friedman S, Zuhr E, Fields J, Aylward E, Mahurin R, Richards T, Anzai Y, Yukawa M, Yeh S. Modeling the impact of COPD on the brain. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3(3):429-34.
 54. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T, Zheng S, Fan M, Zhang J. Grey and white matter abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *BMJ Open*. 2012 Apr 24;2(2):e000844. Print 2012.
 55. Zhang H, Wang X, Lin J, Sun Y, Huang Y, Yang T, Zheng S, Fan M, Zhang J. Reduced Regional Gray Matter Volume in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Voxel-Based Morphometry Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Aug 2. [Epub ahead of print]
 56. Стрелков Р.Б., Караш Ю.М., Чижов А.Я., Кириянов И.Ю., Белых А.Г. и др. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. Доклады АН СССР, 1987, т. 293, №2: 493 – 496.
 57. Lin A.M.Y, Hypoxic preconditioning protects against oxidative injury in the central nervous system. In *Intermittent hypoxia* (eds. Lei Xi and Tatiana V. Serebrovskaya TA), 2009; pp.313-27. Nova Science Publishers, Inc., New York
 58. Gao CJ, Niu L, Ren PC, Wang W, Zhu C, Li YQ, Chai W, Sun XD. Hypoxic preconditioning attenuates global cerebral ischemic injury following asphyxial cardiac arrest through regulation of delta opioid receptor system. *Neuroscience*. 2012 Jan 27;202:352-62. Epub 2011 Dec 21.
 59. Sharp FR, Ran R, Lu A, Hypoxic preconditioning protects against ischemic brain injury. *NeuroRx*. 2004 Jan;1(1):26-35.
 60. Freitag P, Frede S, Jakob H, Massoudy P, Wasserfuhr D, Cetin SM, Yang J, Freitag P, Frede S, Jakob H, Massoudy P. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 378(1):27-32.
 61. Ran R, Xu H, Lu A, Bernaudin M, Sharp FR. Hypoxia preconditioning in the brain. *Dev Neurosci*. 2005 Mar-Aug;27(2-4):87-92.
 62. Rybnikova EA, Samoilov MO, Mironova VI, Tyul'kova EI, Pivina SG, Vataeva LA, Ordyan NE, Abritalin EY, Kolchev AI. The possible use of hypoxic preconditioning for the prophylaxis of post-stress depressive episodes. *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38:721-26.
 63. Wang R, Xu F, Liu J. Prenatal hypoxia preconditioning improves hypoxic ventilatory response and reduces mortality in neonatal rats. *J Perinat Med* 2008; 36(2):161-67.
 64. Ryasina TV, Koshelev VB, Krushinsky AL, Lozhnikova SM, Sotskaya MN, Lyudkovskaya IG. The role of short-term hypobaric hypoxia in prevention of disorders of the cerebral circulation in rats during acoustic stress. *Brain Res*. 1988 Nov 8;473(1):153-6.
 65. Koshelev VB, Tarasova OS, Storozhevykh TP, Koshelev VB, Tarasova OS, Storozhevykh TP, Baranov VS, Pinelis VG, Rodionov IM. [Changes in the systemic hemodynamics and the vascular bed of the skeletal muscles in rats adapted to hypoxia]. [Article in Russian]. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova*. 1991 Sep;77(9):123-9.

66. Manukhina EB, Goryacheva AV, Barskov IV, Viktorov IV, Guseva AA, Pshennikova MG, Khomenko IP, Mashina SY, Pokidyshev DA, Malyshev IY. Prevention of neurodegenerative damage to the brain in rats in experimental Alzheimer's disease by adaptation to hypoxia. *Neurosci Behav Physiol.* 2010 Sep;40(7):737-43. Epub 2010 Jul 16.
67. Bernhardt WM, Warnecke C, Willam C, Tanaka T, Weisener MS, Eckardt KU. Organ protection by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Methods Enzymol.* 2007;435:221-45.
68. Goda N, Kanai M. Hypoxia-inducible factors and their roles in energy metabolism. *Int J Hematol.* 2012 May;95(5):457-63. doi: 10.1007/s12185-012-1069-y. Epub 2012 Apr 26.
69. Gin I, Xiang Y, Song Z, Jing R, Hu C, Howard ST. Erythropoietin as a possible mechanism for the effects of intermittent hypoxia on bodyweight, serum glucose and leptin in mice. *Regul Pept.* 2010 Dec 10;165(2-3):168-73. doi: 10.1016/j.regpep.2010.07.163. Epub 2010 Jul 23.
70. Лукьянова ЛД. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2011(1):3-19.
71. Министерство здравоохранения России. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации. Москва, 1994.
72. Hamlin MJ, Hellemans J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes. *J Sports Sci* 2007; 25:431-441.
73. Singh I, Chohan IS, Lal M, Khanna PK, Srivastava MC, Nanda RB, Lamba JS, Malhotra MS. Effects of high altitude stay on the incidence of common diseases in man. *Int J Biometeor* 1977; 21:93-122.
74. Basovich SN. The role of hypoxia in mental development and in the treatment of mental disorders: a review. *Biosci Trends.* 2010 Dec;4(6):288-96.
75. Старых Е.В., Федин А.И. Использование нормобарической гипоксии при лечении эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатр.* 2002; 1:46-8.
76. Старых Е.В., Электроэнцефалографический контроль эффективности гипокситерапии как дополнительного метода в лечении эпилепсии. *Журн. неврологии и психиатр.* 2003; 7(27-30).
77. Лихачев С.А., Кузнецов В.И., Белявский Н.Н., Солкин А.А. Использование интервальной нормобарической гипокситерапии для лечения и профилактики мигрени // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси.* 2010;3(07):13-8.
78. Александров ОВ, Стручков П. В., Винницкая Р. С. и др. Клинико-функциональный эффект курса интервальной гипокситерапии больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. *Терапевтический архив* 1999; 71(3):28–32.
79. Lyamina NP, Lyamina SV, Senchiknin VN, Mallet RT, Downey HF, Manukhina EB. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens.* 2011 Nov;29(11):2265-72.
80. Нудельман ЛМ. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия в предоперационной подготовке больных. В: *Нормобарическая гипокситерапия в онкологии* (ред. Стрелков РБ), 2003:61-69. Бумажная галерея. Москва.
81. Рачок ЛВ, Дубовик ТА, Булгак АГ. Использование прерывистой нормобарической гипокситерапии в предоперационной подготовке к коронарному шунтированию больных с ишемической кардиопатией. *Кардиология в Беларуси* 2011; 17(4): 28-45.

82. Методика применения интервальных гипоксических тренировок у пациентов с ишемической кардиомиопатией при подготовке к операции коронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. Инструкция по применению. Утверждена 08.04.2011.
<http://www.cardio.by/files/instrukcii/202-1210.doc>
83. Adiyatullin AI, Pilyavskaya AN, Pilyavsky BG, Tkatchouk EN. Interval hypoxic training in planned abdominal delivery.
1. Effects on epinephrine and glucose levels in blood plasma before and after surgery. *Hypoxia Medical J* 1996; 4, 23-5.
84. Pilyavskaya AN, Adiyatullin AI, Tkachouk EN Interval hypoxic training in preparation to planned abdominal delivery.
2. Effect of the free radical-mediated oxidation parameters in blood plasma of pregnant women, in umbilical blood and in placenta. *Hypoxia Medical Journal*, 1997, v.5, #1: 14-7
85. Tkatchouk EN, Makatsariya AD Interval hypoxic training in pre- and postoperation periods as prophylaxis of postoperation complications in gynecological patients // *Hyp. Med. J.* 1993. V. 1. N 1. P.21-5.
86. Глазачев ОС, Звенигородская ЛА, Дудник ЕН и др. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в лечении метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, 2010;7(51-6).
87. Чижов АЯ. Кинетика кислородного метаболизма у больных хроническим сальпингоофоритом при использовании лечебной нормобарической гипоксии. *Акушерство и гинекология*, 1987;11:29-32.
88. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Интервальная гипоксическая тренировка в акушерской и гинекологической практике. Москва, 1993.
89. Чижов АЯ, Филимонов ВГ, Караш ЮМ, Стрелков РБ. О биоритме напряжения кислорода в тканях матки и плода (статья). *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1981;10:392-4.
90. Чижов АЯ. Физиологическое обоснование метода повышения неспецифической резистентности организма путем адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии. *Физиолог. журнал*, 1992; 38 (5):13-7.
91. Вербоноль В.Ю., Чижов А.Я. Развитие детей, рожденных матерями, получавшими курс нормобарической гипоксии. *Педиатрия*, 1990; 5:55-59
92. Евгеньева И.А., Караш Ю.М., Чижов А.Я. Профилактическое применение прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии у беременных группы высокого риска развития позднего токсикоза. *Акушерство и гинекология*, 1989; 6:50-53.
93. Цыганова Т.Н. Применение нормобарической гипоксической тренировки в акушерстве. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 1997; 5:30-33.
94. Чижов А.Я., Евгеньева И.А., Караш Ю.М. Кинетика кислородного метаболизма у беременных группы высокого риска развития позднего токсикоза при использовании прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии. *Акушерство и гинекология*, 1989; 5:17-20
95. Чижов АЯ, Осипенко АВ, Егорова ЕВ. Энергетический метаболизм тканей матери и плода при адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии в эксперименте. *Пат. физ. и эксперим. тер.* 1990, 5:37-9.
96. Чижов АЯ, Егорова ЕВ, Караш ЮМ, Филимонов ВГ. Экспериментальная оценка возможности модифицирования неспецифической резистентности организма матери, плода и новорожденного к экстремальным факторам. *Акушерство и гинекология*, 1986, 3:26-30.
97. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург, «Уральский рабочий», 2001, стр.310.