

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАЩИТЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДАПТАЦИИ К ГИПОКСИИ

СОЛКИН А.А.\* , БЕЛЯВСКИЙ Н.Н.\* , КУЗНЕЦОВ В.И.\*\* , НИКОЛАЕВА А.Г.\*\*\*

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,  
кафедра неврологии и нейрохирургии\* ,  
кафедра нормальной физиологии\*\* ,  
клиника ВГМУ\*\*\**

**Резюме.** В статье показано, что гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем организма, которая направлена на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода. Адаптация к гипоксии оказывает существенное влияние на центральную нервную систему, центральную гемодинамику, микроциркуляцию крови в различных органах, кислородный метаболизм, свободнорадикальное окисление липидов, основные ферменты детоксикационных систем и иммунитет. Рассмотрены механизмы влияния адаптации к гипоксии на головной мозг. Установлено, что улучшение мозгового кровообращения является одним из важных защитных эффектов адаптации к гипоксии.

**Ключевые слова:** адаптация, гипоксия, головной мозг.

**Abstract.** It has been shown in the article that hypoxia causes a complex restructuring of the functioning of various body systems, which is aimed at the ensurance of the delivery of the required amount of oxygen to the tissues. Adaptation to hypoxia exerts a significant influence on the central nervous system, central hemodynamics, microcirculation of blood in various organs, oxygen metabolism, free radical oxidation of lipids, the main systems detoxification enzymes and immunity. The mechanisms of the effect of adaptation to hypoxia on the brain are considered. The improvement of cerebral circulation was found to be one of the most important protective effects of adaptation to hypoxia.

**Г**ипоксия (от лат. *hypo* – ниже- и *oxygenium* – кислород) – пониженное содержание кислорода в тканях организма, наблюдаемое при его недостатке во вдыхаемом воздухе, а также при некоторых заболеваниях. Гипоксия обычно рассматривается как пато-

логический процесс, и среди медиков существует мнение о том, что кислород всегда полезен, а его недостаток вреден для здоровья человека. Однако еще В.В. Пашутин (1881) указывал, что «состояние гипоксии периодически возникает при естественной деятельности организма». Причинами периодического возникновения физиологической гипоксии В.В. Пашутин считал тяжелую физическую работу и пребывание в горных районах. Позже было показано, что периодическая физиологическая гипоксия развивается не только при интенсив-

**Адрес для корреспонденции:** 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и нейрохирургии. Тел. раб.: 8 (0212) 22-39-95, тел. моб.: 8 (025) 943-54-03 – Солкин А.А.

ной деятельности какой-либо системы организма, но и в условиях относительного покоя, о чем свидетельствует постоянное наличие молочной кислоты в крови (А.Д. Берштейн, 1965). Следовательно, периодическая гипоксия может возникать как в состоянии покоя, так и при напряжении функций органов и систем, что обуславливает постоянную «тренировку» компенсаторных реакций, обеспечивающих устранение возникшего кислородного голодания. Поскольку кислородное голодание органов и тканей является либо причиной, либо важным механизмом развития патологических состояний, тренировка гипоксией с целью увеличения функциональных резервов компенсаторных антигипоксических реакций должна рассматриваться как один из основных немедикаментозных способов в системе современных методик адаптационной медицины. При этом методика может обозначаться как термином «гипоксическая тренировка», так и «гипокситерапия». Первый используется в случае коррекции состояний здорового человека, а второй – при лечении и реабилитации больных [1].

История применения в лечебных целях горного климата, важнейшим терапевтическим фактором которого является природная гипобарическая гипоксия, насчитывает тысячелетия. Об этом свидетельствуют древнейшие книги индусов, китайцев, трактаты Плуларха, Гиппократ, Парацельса и другие источники. Горноклиматическое лечение – мягкое, физиологичное и при некоторых заболеваниях очень эффективное, поскольку используется целая гамма природных лечебных факторов, действующих на весь организм в целом [2]. Гипобарическая гипокситерапия (ГБТ) осуществляется также в стационарных или передвижных барокамерах, в которых уменьшение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе создается за счет снижения барометрического давления («подъема» на высоту). Нормобарическая гипокситерапия осуществляется с использованием гипоксических (со сниженным содержанием кислорода) газовых смесей (кислорода и азота), подаваемых для дыхания (через систему трубопроводов и кислородную маску) из баллонов (дыхательных мешков) или

от гипоксикаторов – специальных приборов, способных точно дозировать содержание кислорода во вдыхаемой газовой смеси. В настоящее время используется газовая гипоксическая смесь с содержанием кислорода (10-12%) и различные временные промежутки (интервалы) ее воздействия. Интервальная нормобарическая гипокситерапия (ИНГ) лишена ряда недостатков, присущих гипобарической гипокситерапии в условиях барокамеры (побочное действие на организм разреженной атмосферы, возможность баротравмы, возбуждение барорецепторов, клаустрофобия и т. д.). По данным Плахатнюк В. И. и соавторов, пониженная переносимость нормобарической гипоксии отмечалась в 3,7 раза реже, чем гипобарической [3]. При использовании ИНГ имеется возможность строгой дозировки лечебного фактора и адекватного непосредственного контроля функционального состояния пациента.

Цель работы – рассмотреть механизмы влияния адаптации к гипоксии на головной мозг.

### **Механизмы гипокситерапии**

В организме гипоксия вызывает сложную перестройку функционирования различных систем, которая направлена на обеспечение доставки к тканям необходимого количества кислорода, а также вызывает приспособительные изменения тканей к функционированию в условиях кислородной недостаточности. В основе этих реакций лежат механизмы, обеспечивающие достаточное поступление кислорода в организм при его дефиците в окружающей среде, поступление кислорода к жизненно важным органам в условиях гипоксемии, способность тканей утилизировать кислород при его низком напряжении, поддерживать образование АТФ методом субстратного фосфорилирования за счет гликолиза [2, 4, 5].

При адаптации к гипоксии в организме увеличивается секреция эритропоэтинов, которые стимулируют эритропоэз в красном костном мозге, что приводит к увеличению количества эритроцитов и повышению концен-

трации гемоглобина, увеличивается способность гемоглобина связывать кислород в легких и отдавать его периферическим тканям. Помимо типичного для взрослого организма гемоглобина А (HbA), появляется эмбриональный гемоглобин F (HbF), обладающий большим сродством к кислороду и способный присоединять его при более низком напряжении кислорода в альвеолярном воздухе. Это способствует повышению мощности кислород-транспортной системы (возрастанию кислородной емкости крови), что приводит к увеличению физической работоспособности или аэробной мощности нагрузки [6, 7, 8]. Повышается содержание в эритроците 2,3-дифосфоглицерата, способствующего освобождению кислорода из комплекса с гемоглобином в тканях. Увеличение кислородной емкости крови дополняется повышением концентрации в миокарде и скелетных мышцах мышечного белка – миоглобина, способного переносить кислород в зоне более низкого парциального давления, чем гемоглобин [9].

В легких увеличивается дыхательная поверхность и количество альвеол, увеличивается масса дыхательных мышц, происходит гипертрофия нейронов дыхательного центра. В результате чего повышается эффективность вентиляционной функции легких [10, 11, 12].

Интервальная гипоксическая тренировка индуцирует экспрессию HSP 70 в клетках альвеолярного эпителия типа II. Протеины теплового шока (HSP) защищают клетки и органы против оксидантов, окиси азота, фактора некроза опухоли, эндотоксина [13].

Адаптация к гипоксии приводит к уменьшению гипер- и дислипидемии. В экспериментальных условиях было показано, что у адаптированных животных, получавших гиперхолестериновую диету, достоверно снижался уровень холестерина по сравнению с неадаптированными животными [14]. Также показано, что адаптация к периодической гипоксии больных с инфарктом миокарда приводит к достоверному снижению уровня общего холестерина, триацилглицеридов и индекса атерогенности [15].

Монооксигеназная система печени реагирует на адаптацию к барокамерной гипок-

сии снижением ферментативной активности цитохрома P-450, амидопирин-N-диметилазы и анилин-о-гидроксилазы. Известно, что эта система имеет сходство по ряду функциональных характеристик с иммунной системой, и между ними существуют реципрокные взаимодействия. Так, индукторы цитохрома P-450 проявляют ингибирующий эффект на иммунную систему, а стимуляторы иммунитета угнетают монооксигеназную активность. Биологический смысл взаимоотношений этих двух систем пока неясен. Можно предположить, что снижение активности P-450 сопровождается повышением иммунитета, которое отмечено при адаптации к гипоксии [16].

При адаптации к периодической гипоксии повышается активность антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, – снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток (увеличивается активность антиоксидантных ферментов каталазы и супероксиддисмутазы, снижается концентрация малонового диальдегида). Это приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и улучшению работы ферментных систем клеток. Также при адаптации к гипоксии повышается устойчивость кальциевого насоса к действию продуктов перекисного окисления липидов [17, 18]. Позже было показано, что даже двухнедельная адаптация крыс к периодической гипоксии вызывала некоторую активацию свободнорадикального окисления и более выраженное повышение мощности эндогенной антиоксидантной системы. По-видимому, эти изменения имеют значение для развития хорошо известных профилактических и лечебных эффектов адаптации к периодической гипоксии [19].

Было изучено влияние периодической гипоксии на активность антиоксидантных ферментов в крови больных с дисциркуляторной энцефалопатией. После 10-дневной адаптации к гипоксии снизились общая окислительная активность и содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, тогда как активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах увеличилась. Полученные результаты

показали возможность коррекции нарушенного окислительного гомеостаза с помощью адаптации к гипоксии [20].

Адаптация организма к факторам среды, в том числе и адаптация к гипоксии, характеризуется постепенным угасанием стресс-реакции и формированием защитных эффектов [21]. Установлено, что опосредованное N-метил-D-аспартат (NMDA) нейротоксическое повреждение мозга усиливается при хроническом введении высоких доз важнейшего стресс-гормона кортикостерона, тогда как введение низких доз кортикостерона, имитирующее адаптацию к умеренному стрессу, уменьшает инициируемую NMDA нейродегенерацию [22].

При адаптации к гипоксии и физическим тренировкам происходит более выраженное усиление продукции окиси азота (NO) [23]. При обоих этих видах адаптации стимулирование синтеза NO, очевидно, происходит главным образом за счет повышения активности и экспрессии эндотелиальной синтазы окиси азота (eNOS) [24, 25, 26]. Это явление может играть роль в хорошо известном профилактическом и лечебном действии адаптации при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся дисфункцией эндотелия. В то же время, адаптация к факторам среды, стимулирующая синтез эндотелиального NO, эффективно предупреждает гиперпродукцию NO и ограничивает ее неблагоприятные последствия [23].

В основе одновременной адаптационной защиты от гиперпродукции и дефицита NO могут лежать два механизма. Во-первых, гиперпродукция NO ограничивается самим NO по механизму отрицательной обратной связи [27]. Поэтому предварительное усиление синтеза NO, вызванное адаптацией, может играть роль в адаптационном предупреждении гиперпродукции NO. Во-вторых, разные типы адаптации закономерно сопровождаются формированием в стенке сосудов так называемого депо NO, которое представляет собой NO-содержащие комплексы [28, 29]. Физиологические эксперименты показали, что формирование депо NO, по-видимому, является адаптивной реакцией, направленной на защиту организма от токсического действия

избытка NO. В то же время, депо NO может служить в качестве дополнительного ферментативного источника свободного NO, который в определенной степени компенсирует его дефицит [29].

### **Влияние адаптации к гипоксии на головной мозг**

Улучшение мозгового кровообращения является одним из важных защитных эффектов адаптации к гипоксии. В основе этого эффекта лежит не только стимулирование синтеза NO, но также увеличение плотности сосудов, которое наблюдается при адаптации к гипобарической гипоксии во многих органах, включая головной мозг [30, 31], и наиболее выражено это в коре, стриатуме и гиппокампе [32].

Эта неоваскуляризация объясняется активацией фактора транскрипции, индуцируемого гипоксией (HIF-1). Фактор был открыт в начале 90-х годов, он функционирует как главный регулятор кислородного гомеостаза, с помощью которого организм, отвечая на тканевую гипоксию, контролирует экспрессию белков, ответственных за механизм доставки кислорода в клетку, т.е. регулирует адаптивные ответы клетки на изменения оксигенации тканей [33]. В настоящее время для HIF-1 идентифицировано более 60 прямых генов-мишеней. Все они способствуют улучшению доставки кислорода (эритропоэза, ангиогенеза), метаболической адаптации (транспорту глюкозы, усилению гликолитической продукции АТФ, ионному транспорту) и клеточной пролиферации. Продукты регулируемых HIF-1 генов-мишеней действуют на разных функциональных уровнях. Конечным результатом такой активации является увеличение поступления  $O_2$  в клетку [34].

Кроме HIF, недавно открыты и другие транскрипционные факторы, чувствительные к гипоксии, такие, как металло-транскрипционный фактор (metal transcription factor-1 – MTF-1), ядерный фактор kB (nuclear factor – NF-kB), c-Fos и c-Jun и т.д. [35].

В центральной нервной системе также происходит структурная перестройка. Активи-

зируется биосинтез нуклеиновых кислот и белка в нейронах и глиальных клетках головного мозга, наблюдается гипертрофия этих нейронов и увеличение активности ферментов и количества митохондрий. Эта активация синтеза нуклеиновых кислот и белка наиболее выражена в коре больших полушарий, где концентрация РНК возрастает на 50%, а синтез белка – в 2 раза. После адаптации к гипоксии при электронной микроскопии соматосенсорной коры мозга кошки происходило увеличение плотности шипиков дендритов пирамидных нейронов, усложнение шипикового аппарата, увеличение протяженности активных синаптических контактов и электронной плотности областей матрикса цитоплазмы нейронов [17]. Данные структурные изменения проявляются совершенствованием функционирования ЦНС, прежде всего условно-рефлекторной деятельности: происходит ускорение выработки и увеличение степени сохранности условных рефлексов. При этом изменяется поведение животных в конфликтных ситуациях: так, крысы приобретают способность осуществлять жизненно необходимый пищевой рефлекс при такой же силе электроболевого раздражения, которая ранее заставляла их отойти от поилки. У адаптированных крыс увеличивается резистентность к эпилептогенному действию сильного звукового раздражителя и соответственно исчезает «аудиогенная эпилепсия» [10].

Анализ электроэнцефалограмм, зафиксированных во время дыхания газовой гипоксической смесью с 10% содержанием кислорода (срочная адаптация), выявил умеренные генерализованные изменения, характеризующиеся как медленное волнообразное торможение. При долговременной адаптации к гипоксии описано стимулирующее действие газовой гипоксической смеси с 10% содержанием кислорода на кору больших полушарий, что проявляется активизацией центральной нервной системы [36]. Т.Г. Урманчеева и В.А. Хасабова в эксперименте с вживленными в мозг обезьян электродами показали, что лобная кора, гиппокамп и гипоталамус являются структурами, наиболее чувствительными к снижению кислорода [37]. Следует полагать,

что названные образования – зоны приложения гипоксического воздействия в головном мозге. Учитывая, что кора и лимбическая система – это высшие звенья центральной нервной системы, организующие ответные реакции на эмоциональное воздействие, можно обосновать положительное влияние прерывистой нормобарической гипоксии на психоэмоциональные реакции индивидуума. После длительной периодической адаптации к недостатку кислорода в экстремальных условиях выявлено нивелирование различий по порогам агрессивности в группах с низкой и высокой устойчивостью к гипоксии. У высокоустойчивых крыс отмечено улучшение выполнения задачи. У низкоустойчивых – наблюдались наиболее выраженные и длительные изменения электроэнцефалограммы неокортекса и древнего мозга [38].

Таким образом, увеличиваются функциональные возможности головного мозга, что проявляется увеличением умственной работоспособности, улучшением процессов перехода информации из кратковременной памяти в долговременную и повышением устойчивости мозга к воздействию экстремальных факторов (переутомление, эпилептогены и т.д.). Кроме того, адаптация к гипоксии активирует стресслимитирующие системы мозга (ГАМК-ергическую, серотонинергическую, систему эндогенных опиоидных пептидов), что обеспечивает защиту организма от повреждающих факторов различной этиологии [39].

При низкочастотном импульсно-гипоксическом (НИГ) режиме адаптации в нервной ткани происходит активизация целого ряда различных по скорости и энергоемкости физиологических процессов, в том числе процессов энергопродукции и энергопотребления в нервных клетках. Об энергопродукции нейронов *in vivo* можно судить по динамике напряжения кислорода ( $P_{O_2}$ ), а биоэлектрические потенциалы являются показателями энергопотребления: для нейронов – это импульсная электрическая активность (ИЭА), а для ткани коры головного мозга – это амплитуда ( $\sigma$ ) электрокортикограммы (ЭКОГ). Под влиянием сенсоров НИГ в нейронах и нервной ткани сомоторной зоны коры головного мозга жи-

вотных все функциональные алгоритмы (Р<sub>о2</sub>, ИЭА,  $\sigma$ ) приобрели устойчивую направленность, обеспечивающую значительный перевес энергопродукции над энергопотреблением. В пользу этого говорит тот факт, что в нервных клетках адаптированных животных уровень Р<sub>о2</sub> на «высоте» 10 км остается в 2,13 раза выше по сравнению с контрольным, а уровень энергопотребления в клетках (по ИЭА) снижается в 2,05 раза. В целом для нервной ткани энергопотребление (по  $\sigma$ ) снижается в 8,6 раза. В результате этого повышается надежность кислородного гомеостаза нейронов, что обеспечивает адаптированным животным большую выживаемость в условиях глубокой гипоксии (10 км «высоты») [40].

При адаптации к гипоксии происходит стимулирование синтеза мелатонина. Этот эффект связан со структурными изменениями в эпифизе, который является главным источником мелатонина [41]. Известно, что мелатонин с высокой эффективностью ограничивает оксидативные повреждения центральной нервной системы, что связано с его способностью действовать как непрямой антиоксидант. Кроме того, мелатонин стимулирует различные антиоксидантные ферменты [42] и способен защищать нейроны за счет своих антиамилоидогенных свойств [43].

Под действием длительной адаптации к периодической гипоксии увеличивается активность ключевого фермента дыхательной цепи НАДФН-цитохром С-оксидоредуктазы. Снижается его сродство к НАДФН, что повышает устойчивость митохондрий к кислороду. Это имеет значение при восстановлении кровотока, когда высок риск реперфузионных повреждений. При снижении интенсивности окислительных процессов отмечена более эффективная работа дыхательной цепи – «парадоксальный эффект» адаптации к гипоксии [44].

Установлено, что ответная реакция организма на однократную гипоксическую тренировку, проводимую в режимах умеренной (10% O<sub>2</sub>) гипобарической, нормобарической и интервальной гипоксии, развивается по типу прекодиционирования. Механизмы, ответственные за формирование срочной адаптации, активируются в гипоксический период.

Наличие периодической оксигенации не только задерживает, но и угнетает этот процесс. Однако при курсовом применении гипоксических тренировок оксигенированные интервалы ослабляют эффект гипоксии и предотвращают возможность передозировки раздражающего фактора, т.е. выполняют регуляторную, нормирующую роль. Поэтому гипоксическая терапия в режиме интервальной гипоксии оптимизирует условия, необходимые для формирования долгосрочной адаптации [45].

В недавно опубликованных работах было показано, что прекодиционирование с использованием трехкратной умеренной гипобарической гипоксии – гипоксическое прекодиционирование (ГП) – повышает толерантность уязвимых нейронов мозга к тяжелой гипоксии и другим повреждающим факторам. Методами иммуноцитохимии выявлено, что ГП повышает иммунореактивность к NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappaB) и фосфорилированному CREB (c-AMP response element binding protein) в CA1-CA4 полях гиппокампа и зубчатой извилине, а также способствует повышению экспрессии этих транскрипционных факторов в гиппокампе прекодиционированных крыс через 3-24 ч после тяжелой гипобарической гипоксии. Данные свидетельствуют о вовлечении NF- $\kappa$ B и CREB в механизмы формирования толерантности мозга, активируемые ГП [46].

Молекулярные механизмы, обеспечивающие нейропротекцию при гипоксическом воздействии, включают индукцию антиоксидантов, в том числе митохондриальной марганец зависимой супероксиддисмутазы (Mn-SOD). Ранее было показано, что содержание Mn-SOD в нейронах гиппокампа несколько повышается к 3-му часу после тяжелой гипобарической гипоксии (ТГ). Предварительное прекодиционирование тремя сеансами умеренной гипобарической гипоксией существенно усиливало экспрессию Mn-SOD в областях CA2 и CA3 гиппокампа, но не в CA1 и DG по сравнению с непрекодиционированными животными. Было проведено иммуноцитохимическое исследование собственного влияния ГП на экспрессию Mn-SOD в гиппокампе крыс. Показано, что к 24 ч после трех

сеансов ГП (то есть к началу действия ТГ) иммунореактивность к Mn-SOD была повышена в CA1 и DG, но не в CA2 и CA3. Таким образом, эффект прекондиционирования на экспрессию Mn-SOD после ТГ проявляется в тех областях гиппокампа, в которых ГП-воздействие само по себе не вызывает увеличения экспрессии этого белка. Следовательно, нейропротективный эффект прекондиционирования на ранних сроках после ТГ связан не с накоплением в ходе прекондиционирования Mn-SOD, а с модификацией самой реакции на тяжелую гипоксию [47].

У адаптированного к гипоксии организма происходит перестройка симпатoadrenalовой системы, которая характеризуется гипертрофией симпатических нейронов, увеличением синтеза катехоламинов и запасов катехоламинов в надпочечниках, а также повышением адренореактивности сердца. Таким образом, происходит увеличение резервной мощности симпатической нервной системы. Показано, что курс интервальной гипоксической тренировки также приводил к повышению мощности механизмов вегетативной регуляции функций сердца в состоянии покоя за счет увеличения активности парасимпатического звена автономной нервной системы, а также вызывал оптимизирующие эффекты на степень сдвигов показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) при моделируемой острой гипоксии. Гипоксическое прекондиционирование способствовало повышению устойчивости организма к условиям моделируемой острой гипоксии, что проявлялось в менее выраженной степени десатурации гемоглобина и меньшем приросте частоты сердечных сокращений. Установлено, что тренирующие эффекты курса интервальной гипоксической тренировки более выражены в группе лиц, имеющих исходно низкую устойчивость к гипоксическому фактору в сравнении с испытуемыми, устойчивыми к острой гипоксии [48].

### Заключение

Таким образом, адаптация к гипоксии оказывает существенное влияние на централь-

ную нервную систему, центральную гемодинамику, микроциркуляцию крови в различных органах, кислородный метаболизм, свободно-радикальное окисление липидов, основные ферменты детоксикационных систем и иммунитет. При этом компенсаторные реакции при гипокситерапии направлены в основном на:

1. Уменьшение артериальной гипоксемии и поддержание скорости поступления кислорода в легкие и альвеолы на уровне, близком к нормоксическому, путем увеличения минутного объема дыхания, повышения доли альвеолярной вентиляции, возрастания диффузионной способности легких, уменьшения шунтирования крови в легких;

2. Повышение скорости массопереноса кислорода артериальной кровью от легких к тканям путем увеличения кислородной емкости крови и объемного кровотока;

3. Обеспечение клеток необходимым количеством кислорода путем усиления микроциркуляции крови в тканях, укорочения расстояния диффузии кислорода из крови микрососудов в клетки и увеличения запасов кислорода за счет прироста содержания миоглобина в мышцах;

4. Повышение способности утилизировать кислород путем увеличения количества митохондрий, их дыхательных ансамблей, активности дыхательных ферментов и антиоксидантной системы.

### Литература

1. Игнатенко, Г. Современные возможности адаптационной медицины / Г. Игнатенко // Здоров'я України [Электронный ресурс]. – 2008. – Режим доступа: <http://health-ua.com/articles/2798.html>. – Дата доступа: 20.11.2011.
2. Агаджанян, Н. А. Горы и резистентность организма / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М.: Наука, 1970. – 182 с.
3. Плахатнюк, В. И. Изучение устойчивости организма человека к умеренной гипоксии / В. И. Плахатнюк, М. П. Вавилов // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований: сб. ст. – Обнинск, 1984. – С. 85–87.
4. Агаджанян, Н. А. Организм и газовая среда обитания / Н. А. Агаджанян. – М.: Медицина, 1972. – 248 с.
5. Закощиков, К. Ф. Гипокситерапия – «Горный воздух» / К. Ф. Закощиков, С. О. Катин. – М.: «Бумаж-

- ная галерея», 2002. – 64 с.
6. Шмидт-Нильсен, К. Физиология животных: приспособление и среда: в 2 кн. / К. Шмидт-Нильсен. – М.: Мир, 1982. – Т. 1. – 414 с.
  7. Powell, F. L. Physiologic effects of intermittent normobaric hypoxia / F. L. Powell, N. Garcia // *High Alt Med Biol.* – 2000. – Vol. 1, № 2. – P. 125–136.
  8. Intermittent hypobaric hypoxia stimulates erythropoiesis and improves aerobic capacity / F. A. Rodrigues [et al.] // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1999. – Vol. 31, № 2. – P. 264–268.
  9. Бельченко, Л. А. Адаптация человека и животных к гипоксии разного происхождения / Л. А. Бельченко // *Спорс. образоват. журн.* – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 33–39.
  10. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф. З. Меерсон [и др.]. – М.: Наука, 1989. – 70 с.
  11. Влияние моделирования условий горного климата на общую и регионарную вентиляцию легких / В. А. Березовский [и др.] // *Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии: сб. науч. ст.* – Киев: Наук. думка, 1990. – С. 68–75.
  12. Состояние центрального звена регуляции дыхания у людей до и после воздействия прерывистой нормобарической гипоксии / М. И. Левашов [и др.] // *Физиол. журн.* – 1996. – Т. 42, № 3–4. – С. 19–20.
  13. Meerson, F.Z. Differences in adaptive stabilization of structures in response to stress and hypoxia relate with the accumulation of hsp 70 isoforms / F. Z. Meerson, I. Yu. Malyshev, A. V. Zamotrinsky // *Mol. Cell Biochem.* – 1992. – Vol. 111. – P. 87–95.
  14. Kitaev, M. I. Effects of hypoxic hypoxia on development of atherosclerosis in rabbits / M. I. Kitaev, K. A. Aitbaev, V. T. Liamtsev // *Aviakosm. Ecol. Med.* – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 54–57.
  15. Прокофьев, А. Б. Влияние курса адаптации к действию периодической гипоксии на липидный спектр сыворотки крови у больных инфарктом миокарда / А. Б. Прокофьев, А. Н. Тиньков, А. А. Никоноров // *Hypoxia Medical J.* – 2005. – Vol. 13, № 3–4. – С. 55–58.
  16. Михалкина, Н.И. Реакция неспецифического иммунитета на действие гипоксии / Н. И. Михалкина, Е. Г. Закрешев // *Эколого-физиол. проблемы адаптации: VII Всерос. симп.* / Рос. ун-т Дружбы народов. – М., 1994. – С. 187.
  17. Меерсон, Ф. З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф. З. Меерсон. – М.: *Hypoxia Medical*, 1993. – 331 с.
  18. Сазонтова, Т. Г. Адаптация к периодической гипоксии и диете с омега-3- полиненасыщенными жирными кислотами повышает устойчивость  $Ca^{2+}$  транспорта саркоплазматического ретикула миокарда к свободнорадикальному окислению / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко, Ф. З. Меерсон // *Бюл. экспер. биол. и мед.* – 1995. – Т. 120. – С. 42–45.
  19. Intracellular generation and accumulation of amyloid beta-peptide terminating at amino acid 42 / C. Wild-Bode [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 16085–16088.
  20. Бачурин, С. О. Медицинская химия направленного поиска препаратов для лечения и предупреждения нейродегенеративных заболеваний на примере болезни Альцгеймера / С.О. Бачурин // *Нейродегенеративные болезни и старение* / И. А. Завалишин, Н. Н. Яхно, С. И. Гаврилова; под. ред. И. А. Завалишина, Н. Н. Яхно, С. И. Гавриловой. – М., 2001. – С. 399–454.
  21. Meerson, F. Z. Adaptation, stress and prophylaxis / F. Z. Meerson. – Berlin: Springer-Verlag, 1984. – 329 p.
  22. Chronic corticosterone administration dose-dependently modulates Abeta (1-42)- and NMDA-induced neurodegeneration in rat magnocellular nucleus basalis / I. Abraham [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 486–494.
  23. Manukhina, E.B. Role of nitric oxide in protective effects of adaptation / E. B. Manukhina, I. Yu. Malyshev // *Adaptation biology and medicine* / Eds. J. Moravec, N. Takeda, P.K. Singal. – New Delhi, Narosa Publishing House, 2002. – Vol. 3. – P. 312–327.
  24. Cellermajer, D. S. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? / D. S. Cellermajer // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – Vol. 30. – P. 325–353.
  25. Gielen, S. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion / S. Gielen, G. Schuter, R. Hambrecht // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. E1–E6.
  26. Hypoxia potentiates nitric oxide synthesis and transiently increases cytosolic calcium level in pulmonary artery endothelial cells / V. Hampl [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 1995. – Vol. 8. – P. 515–522.
  27. Colasanti, M. The dual personality of NO / M. Colasanti, H. Suzuki // *TIPS.* – 2000. – Vol. 21. – P. 249–252.
  28. Ванин, А. Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитрозотиолы - две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, № 7. – С. 924–938.
  29. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе / Е. Б. Манухина [и др.] // *Известия АН. Сер. биол.* – 2002. – № 5. – С. 585–596.
  30. Манухина, Е. Б. Изменение плотности сосудистой сети поверхности коры головного мозга у крыс при экспериментальной гипертензии и адаптации к высоте / Е. Б. Манухина, И. А. Соколова, И. М. Родионов // *Кардиология.* – 1982. – № 10. – С. 118–119.
  31. LaManna, J. C. Brain adaptation to chronic hypobaric hypoxia in rats / J. C. LaManna, L. M. Vendel, R. M. Farrell // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol. 72. – P. 2238–2243.
  32. Cerebral angiogenesis triggered by severe chronic hypoxia displays regional differences / S. Patt [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1997. – Vol. 17. – P. 801–806.
  33. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев [и др.]. – Донецк: издатель А. Ю. Заславский, 2009. – С. 21–31.



34. Risau, W. Mechanisms of angiogenesis / W. Risau // *Nature*. – 1997. – Vol. 386. – P. 671–674.
35. Activation of metallothionein gene expression by hypoxia involves metal response elements and metal transcription factor-1 / B. J. Murphy [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, № 6. – P. 1315–1322.
36. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Л. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 351с.
37. Урманчеева, Т. Г. Эффекты хронической электростимуляции вентромедиальной области гипоталамуса у обезьян / Т. Г. Урманчеева, В. А. Хасабова / Нормобар. гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации: сб. ст.; под ред. Ю. М. Караша, Р. Б. Стрелкова, А. Я. Чижова. – М.: Медицина, 1988. – 351с.
38. Нейрофизиологические механизмы адаптации к гипоксии ЦНС животных с разной устойчивостью к недостатку кислорода / С. В. Крапивин [и др.] // *Эколого-физиол. проблемы адаптации: VII Всерос. симп.* / Рос. ун-т Дружбы народов. – М., 1994. – С. 128–129.
39. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»): монография / Н. А. Агаджанян [и др.]; под ред. Н. А. Агаджаняна. – М.: Изд-во РУДН, 1994. – 95 с.
40. Нейросинергетические механизмы кислородного гомеостаза коры головного мозга при дефиците кислорода / М. Т. Шаов [и др.] // *Успехи соврем. естествознания*. – 2004. – № 3. – С. 46.
41. Plasma melatonin, pinealocyte morphology, and surface receptors/antigen expression on macrophages/microglia in the pineal gland following a highaltitude exposure / C. Kaur [et al.] // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67. – P. 533–543.
42. Melatonin as a pharmacological agent against neuronal loss in experimental models of Huntington's disease, Alzheimer's disease and parkinsonism / R. J. Reiter [et al.] // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 1999. – Vol. 890. – P. 471–485.
43. The heat shock/oxidative stress connection. Relevance to Alzheimer disease / M. A. Pappolla [et al.] // *Mol. Chem. Neuropathol.* – 1996. – Vol. 28. – P. 21–34.
44. Лебкова, Н. П. Реакция гепатоцитов беременных крыс на прерывистую нормобарическую гипоксию / Н. П. Лебкова, А. Л. Чижов // *Интервальная гипоксическая тренировка (эффективность, механизмы действия): сб. ст.* – Киев, 1992. – С. 122–124.
45. Лукьянова, Л. Д. Закономерности формирования резистентности организма при разных режимах гипоксического прекодиционирования: роль гипоксического периода и реоксигенации / Л. Д. Лукьянова, Э. Л. Германова, Р. А. Копаладзе // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 2009. – № 4. – С. 380–384.
46. Влияние умеренной гипобарической гипоксии в режиме прекодиционирования на экспрессию транскрипционных факторов pCREB И NF-kB в гиппокампе мозга крыс до и после тяжелой гипоксии / М. О. Самойлов [и др.] // *Морфология*. – 2009. – № 6. – С. 38–42.
47. Влияние прекодиционирования умеренной гипобарической гипоксией на экспрессию Mn-супероксиддисмутазы в гиппокампе крыс / М. О. Самойлов [и др.] // *Нейрохимия*. – 2007. – № 3. – С. 218–223.
48. Глазачев, О. С. Динамика показателей вегетативной реактивности и устойчивости к острой дозированной гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки / О. С. Глазачев, О. В. Бобылева // *Физиология человека*. – 2007. – № 2. – С. 81–89.

*Поступила 25.11.2011 г.  
Принята в печать 02.03.2012 г.*