

Интервальная гипоксическая тренировка как эффективный метод активационной терапии

Воронина Тамара^{1*}, Николай Гречко², Алла Шихлярова³, Наталья Бобкова⁴

¹ Лондонская клиника неврологии и боли

United Kingdom, W1G 7JA, London, Harley str. 100

² Интегрированный медицинский центр

United Kingdom, W1U 6BE, London, Crawford str. 121

³ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

Россия, 344037, Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, 63

⁴ Институт биофизики клетки Российской академии наук (ФГБУН ИБК РАН)

Россия, 142290, Московская обл., Пущино, ул. Институтская, 3

* Автор, отвечающий за переписку:

телефон: +44 (0) 207 935 8416, e-mail: info@tvrejuvenation.com

Аннотация

В работе рассматриваются возможности реализации наиболее эффективного лечебного влияния интервальной гипоксической тренировки (ИГТ), инициирующей реакции активации и тренировки. Благодаря ИГТ организм выстраивает адаптационные реакции антистрессорного типа повышающие неспецифическую резистентность и устойчивость к развитию заболеваний. Метод ИГТ представляет собой переменную функциональную нагрузку, которая немедленно включает механизм оптимизации митохондриального дыхания и является триггером для синхронизации функций нервной, иммунной и гормональной систем. Представлены некоторые биохимические данные, указывающие изменения метаболизма на воздействие умеренной гипоксии.

Кроме того, в работе предложены лабораторные и аппаратные методики диагностики функционального состояния для подбора индивидуальных режимов ИГТ.

ИГТ результативно используется для подготовки космонавтов, пилотов, спортсменов, а также при таких заболеваниях, как сахарный диабет, трофические язвы, болезни сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, онкологические заболевания, а также как метод эффективного омоложения.

Ключевые слова

Интервальная гипоксическая тренировка, Активационная терапия, Адаптация, Стресс, Спортивный результат, Болезни старения, Молочная кислота, Депрессия, Анорексия, Окись азота, Гипоксией индуцированный фактор – 1 (HIF-1)

Выходные данные

Воронина Тамара, Николай Гречко, Алла Шихлярова, Наталья Бобкова. Интервальная гипоксическая тренировка как эффективный метод активационной терапии; *Cardiometry*; Выпуск 10 Май 2017; стр. 93–99; DOI: 10.12710/cardiometry.2017.9399; Онлайн доступ: www.cardiometry.net/issues/no10-may-2017/intermittent-hypoxic-training

Введение

Активационная терапия – это воздействие на организм человека различных биологически активных факторов, включая адаптогены, средства физиотерапии, или других стимулов для получения общей неспецифической реакции организма, которая проявляется в повышении ее жизнеспособности. Данные воздействия оказывают положительные эффекты, – прямо или косвенно, – благодаря улучшению эффективности тканевого дыхания.

В настоящее время накоплен огромный материал о благоприятном влиянии на организм человека природной и экспериментальной гипоксии. Особый вклад в исследование внесли Н.А. Агаджанян [1–5]; Р.Б. Стрелков и А.Я. Чижев [6–10]; Н.И. Волков [11], А.З. Колчинская [12–14], Кривошеков С.Г. [15, 16] и многие другие. В последние годы широкое применение в клинической медицине получил метод управляемой интервальной гипоксической тренировки (ИГТ). ИГТ – способ повышения неспецифической резистентности организма за счет адаптации к гипоксии направленной на повышение эффективности митохондриального дыхания.

Газообмен – самый быстрый регулятор метаболизма. Кислород, которым мы дышим, является природным стимулом, активатором меняющим метаболизм, расширяющий диапазон адаптации. Изменяя количество кислорода в газовом составе, мы тем самым непосредственно влияем на митохондриальное дыхание.

Снижение напряжения кислорода в артериальной крови и тканях выступает как рефлекторный раз-

дражитель рецептивных полей и нервных центров, осуществляющих регуляцию физиологических процессов [17, 18]. При этом сам раздражитель привычен для организма и в определенных пределах не вызывает неадекватных реакций [19, 20]. Именно поэтому гипоксические тренировки оказались успешным инструментом повышения устойчивости организма человека к факторам авиационных и космических полетов [21–23], к достижению максимальных спортивных результатов [1] и повышению общей резистентности организма к неблагоприятным воздействиям.

Материалы и методы

В клинических условиях чаще всего встречается гипоксическая тренировка с попеременным дыханием смесью кислорода (O_2) 10–14 % и азота (N_2) около 86–90 %, при нормальном атмосферном давлении (через маску по 3–5 минуты) 6–9 циклов, перерыв между циклами 3–5 минут (дыхание воздухом уровня моря, т.е. 20,9 % O_2).

Длительность сеанса 45–90 минут. Адаптация развивается и производит тренировочный эффект в результате дыхания гипоксической газовой смесью в прерывистом режиме, что приводит к повторяющимся смещениям – «раскачке», насыщения кислородом в крови (SpO_2) от 100–94 % до 86–78 %. При этом имеет место чередование напряжения и отдыха. Содержание кислорода во вдыхаемом воздухе варьируется от 20,9 % (комнатный воздух) до 10–14 % (через маску). Раскачивающий режим – главный ключ к успешному лечению и тренировке.

Молодость – это гибкость податливости при внешнем воздействии. Старость и дегенеративные заболевания – это ригидность в физиологии и в психологии. С нашей точки зрения, благодаря «раскачке» напряжения кислорода в артериальной крови и в тканях развиваются адаптивные реакции. Мониторинг и оценка эффективности показывает: чем больше разница (амплитуда) между SpO_2 напряжения (дыхание гипоксической смесью) и SpO_2 покоя (20,9 % O_2) во время сеанса, тем эффективнее тренировка. Конечно, определены пределы этих колебаний.

Кислород дает жизнь – и кислород забирает ее. Без кислорода живые клетки погибают. Слишком много кислорода – клетки погибают еще быстрее. Митохондрии определяют выбор клетки между жизнью и смертью. При высоком потреблении энергии клеткой, т.е. при большой доставке глюкозы и кислорода, митохондрии работают неэффективно и генерируют больше супероксида ($O-2$). Супероксид – одна из активных форм кислорода (АФК). АФК в условиях клеточного стресса запускают и усиливают каскад реакций, приводящих в конечном итоге к гибели клетки. Метаболизм всех эукариот основан на восстановлении кислорода до воды (O_2 до H_2O). Восстановление O_2 до H_2O может происходить только с образованием активных форм кислорода (АФК). АФК – «сигнал для жизни» в низких концентрациях H_2O_2 . Супероксидный радикал стимулирует деление нормальных клеток различных тканей.

С другой стороны, АФК, H_2O_2 и другие АФК запускают механизм

гибели клеток, дифференцировки из нормальных клеток в злокачественные клетки.

ИГТ, учитывая в каких дозах мы ее используем, может именоваться активационной гипоксией, так как проявляет себя как физиологический стимул и имеет множество давно известных благоприятных эффектов. Какой главный положительный конечный эффект тренировочной или активирующей гипоксии известен? В состоянии гипоксии организм стремится производить требуемое количество энергии с меньшим количеством доступного кислорода. В этом и заключается главный обобщенный, суммирующий эффект данного метода.

Во-первых, происходит немедленный синтез индуцируемого гипоксического фактора 1–Нуроксия Inducible Factor (HIF–1), что обеспечивает адаптацию клеток к условиям гипоксии и активирует множество реакций, направленных на более эффективное использование кислорода организмом. Во-вторых, HIF – 1 – транскрипционный фактор, который обеспечивает повышение экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и рецепторов VEGF, изменяет экспрессию генов, контролирующих транспорт глюкозы и гликолиз. Кроме того, HIF – 1 приводит к повышению экспрессии генов эритропоэтина (EPO), гликолитических ферментов, таких, как ген Аальдолазы, лактатдегидрогеназ А ген, фосфофруктокиназы L ген, пируваткиназы M ген [24, 25]. HIF–1a синтезируется в разных тканях, в том числе и в нервной ткани [26]. Он обнаружен во всех клетках голов-

ного мозга, но максимальную его экспрессию можно обнаружить в нейронах. Синтез HIF – 1 α ведет к увеличению концентрации оксида азота (NO), синтеза цитохрома-450, допамина и серотонина, гамма-аминомасляной кислоты, тироксина, инсулина и улучшает транспорт глюкозы.

Необходимо отметить, что в процессе ИГТ повышается уровень стресс-протеина (шок-протеин) в клетке [27]. Происходит усиление производства и омоложение митохондрий (концентратора клеток для производства аэробной энергии) и митохондриальных ферментов, что позволяет более эффективно использовать кислород для производства энергии и превосходную ферментативную антиокислительную защиту.

Окислительное повреждение митохондриальной ДНК, мтДНК, является признанным механизмом патогенеза старения у млекопитающих. Прогрессивная деградация митохондрий лежит в основе окислительного стресса, что приводит к накоплению молекулярных повреждений, нестабильности генома, сокращения теломеры, нарушению обмена веществ, гормональным нарушениям, ускорению гликозилирования белков. Непрерывное обновление митохондрий в соматических клетках может уменьшить окислительный стресс, повысить эффективность окислительного метаболизма, замедлить процессы старения, предотвратить и/или замедлить развитие возрастных патологий.

Природный механизм обнаруженного в организме млекопитающих митоптоза (mitoptosis) способствует

ет непрерывной очистке митохондриального бассейна в организме от поврежденных, старых митохондрий, активно производящих свободные радикалы включают ионы кислорода, перекиси как неорганического, так и органического происхождения. Осцилляции кислородной доставки устраняют разрушенные митохондрии и стимулируют митоптоз, что является ключом к долгожительству [28]. Митоптоз производит очистку митохондриального бассейна, обеспечивая этим самым распространение не мутированных мтДНК.

ИГТ улучшает кровообращение и доставку кислорода к тканям благодаря более эффективной работе АТР-К+ насоса. Было обнаружено, что каналы АТР-К интактных желудочковых кардиомиоцитов, блокированные внутриклеточным АТФ в нормальных окружающих условиях, начинают открываться через 20–25 минут воздействия умеренной гипоксии. Динамика этой активности имеет периодический, циклический ритм [29].

Одним из действенных факторов биохимической среды организма является оксид азота (NO). NO действует на гладкомышечные стенки сосудов, расслабляя их. Оксид азота также способствует угнетению пролиферации клеток гладкой мускулатуры; снижению агрегации тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов; уменьшению прилипания лейкоцитов к эндотелию. Оксид азота индуцирует нейрогенез ангиогенез. Сосудистый рост происходит только там, где есть гладкая мускулатура. Данный факт важен для решения вопроса о применении ИГТ для больных раком. Как известно,

сосуды раковых опухолей не имеют выстилающей их гладкомышечной ткани. Синтез оксида азота (NO) и его доступность активирует экспрессию других защитных факторов, в том числе следующих: белки теплового шока [30], антиоксиданты, простагландины Н-синтазы [31]. Адаптация к гипоксии предотвращает как перепроизводство NO, так и дефицит NO, приводя к улучшению артериального давления [10, 11, 33]. ИГТ оптимизирует концентрации оксида азота, стимулируя его синтез, а также ограничивая его перепроизводство [32]. Понимание роли NO в механизмах адаптации к гипоксии поможет обосновать программу для профилактики и лечения гипоксии или ишемических повреждений органов и тканей.

Гипергликемия препятствует образованию оксида азота (NO) и ослабляет его воздействие. В результате отсутствия достаточного синтеза NO при сахарном диабете возникает дисфункция эндотелия, которая, в свою очередь, приводит к спазму сосудов, пролиферации гладкой мускулатуры, активации/агрегации тромбоцитов, прилипанию лейкоцитов к эндотелию [34]. ИГТ более эффективна при воздействии на организм в условиях нормогликемии, чего можно добиться в состоянии голода. Во время голодания повышена чувствительность рецепторов. Даже утреннее голодание может играть положительную роль.

ИГТ улучшает доставку кислорода тканям благодаря изменению гемоглобина, повышению сродства тканей к кислороду. В ходе ИГТ гемоглобин связывается с 2,3 – DPG

(2,3-diphosphoglycerate), который значительно облегчает выход кислорода из гемоглобина в ткани [35].

Уникальность гипоксической стимуляции в том, что при воздействии ИГТ наблюдается улучшение кровообращения в той части тела, которая находится в состоянии гипоксии. Пораженные или воспаленные ткани и органы или их части имеют значительно более низкий уровень рН, повышение концентрации молочной кислоты (лактата), поскольку они находятся в состоянии гипоксии. ИГТ стимулирует капиллярную дилатацию быстрее в тканях и органах, где значительно ниже рН, чем в неокислотных, здоровых тканях. Таким образом, кровообращение улучшается прежде всего в пораженных тканях и органах, в том числе и мозге. Именно поэтому уникальность стимуляции ИГТ позволяет лечить не только раны, трофические язвы, абсцессы легких, но и дегенеративные заболевания мозга: эпилепсию, сложные парциальные судороги, гиперкинез, синдром фантомной боли, нервную анорексию, депрессию, болезни Паркинсона и болезнь Альцгеймера [32].

Терапевтический эффект может быть достигнут путем улучшения тканевого дыхания в подкорковых структурах и, прежде всего, в ядрах зрительного бугорка (срединный центр, вентролатеральное ядро). В других случаях имеют значение профилактический и терапевтический эффекты в выживании nigralных дофаминергических нейронов, чёрной субстанции и полосатым телом. Как отмечалось выше, важную роль играет продукция NO, стимулируемая эритропоэтином.

ИГТ как активационный метод действует на весь организм и, несомненно, имеет значительно больше преимуществ в достижении быстрого и стойкого результата в повышении общей резистентности организма, чем методы воздействия отдельных адаптогенов. Воздействие ИГТ немедленно включает мозг, меняя его кровообращение и биохимический статус. Известно, что даже обычная тревожность изменяет кровообращение и биохимический статус мозга мозаично или/и локально [36] и, чтобы её удалить, может быть достаточно одного сеанса ИГТ. Практика это показывает.

Пациенты с такими заболеваниями, как эпилепсия, депрессия, анорексия и многими другими, имеют доминирующий, индивидуальный патологический мозаичный паттерн в мозге. Эти индивидуальные паттерны имеют измененное (недостаточное) тканевое дыхание и измененную нервную возбудимость, чрезмерно накапливают некоторые метаболиты, такие, например, как лактат (молочную кислоту). Несомненно, те же механизмы работают в профилактике и лечении последствий инсультов и инфарктов.

Выдающийся нейрофизиолог Наталья Бехтерева подчеркивала, что, не изменив состояние мозга, нельзя вылечить болезнь. Состояние болезни или устойчивого патологического состояния, как это называла Наталья Бехтерева, это – «взаимосвязанная комплексная матрица памяти» [37]. Механизмы ее «стирания» и «перевоспитания» – это улучшение кровообращения и тканевого дыхания, «уборка» накопленных метаболитов. Режимы «рас-

качки» воздействием щадящей точечной электростимуляцией мозга при лечении шизофрении Heath R.G. [38] описаны в 50-х годах. Наталья Бехтерева применяла лечение электростимуляцией (ЛЭС) мозга при гиперкинезах и фантомно-болевым синдромом и описывала лечение как «раскачивание». ЛЭС оказывалось эффективным, если стимуляция приводила первоначально к дестабилизации болезненных проявлений (Смирнов В.М.) [39]. Повторяющаяся дестабилизация, по-видимому, и является активатором и тренером, расширяющим резервы адаптации.

«Раскачка» кислородом предполагает повторяющееся смещение количества АФК, которые, по-видимому, играют не последнюю роль в повторяющейся дестабилизации и последующей адаптации. Метаболический сдвиг возникает из-за повторяющегося изменения транспорта кислорода и приводит к улучшению всех биохимических цепочек доставки кислорода к клеткам. Адаптация – это установка организма в новом режиме работы, более чувствительном, податливом и гибком.

Такие заболевания, как эпилепсия, депрессия, анорексия и многие другие, конечно, имеют свой индивидуальный паттерн измененного кровообращения и биохимического состояния. Метод «перевоспитания» при эпилепсии, как и других заболеваний, с помощью электростимуляции [16] вполне можно заменить ИГТ.

Какие исследования подтверждают противоопухолевое действие ИГТ на организм? ИГТ активирует p53-опухолевый супрессор. Белок

p53 выполняет функцию супрессора образования злокачественных опухолей, и, соответственно, ген TP53 является анти-онкогеном. Мутации гена TP53 обнаруживаются в клетках около 50 % раковых опухолей. Зачастую его называют «стражем генома» [40]. Гипоксия регулирует теломеразу [41]. ИГТ улучшает кровообращение в органах и тканях путем расслабления гладкой мускулатуры в капиллярах, но не в раковых опухолях. Раковая опухоль не содержит гладких мышц в сосудах, поэтому нет расширения капилляров и улучшение кровообращения в опухолях. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) не вызывает пролиферации гладкомышечных клеток (а также эндотелиальных клеток роговицы, эпителиальных клеток хрусталика, фибробластов и клеток коры надпочечников) [42, 43].

Какие реакции пациента мы можем наблюдать во время и сразу после ИГТ?

Положительная ответная реакция появляется через 15–30 минут – проявляется состояние общего спокойствия, часто сопровождающееся расслаблением и сонливостью, замедляется дыхание и частота сердечных сокращений; у некоторых лиц резко улучшается цветовое зрение. Розовеют щеки, согреваются конечности. После одного – двух сеансов улучшается сон, настроение. У некоторых пациентов излечивается длительная депрессия. Появляется комфортное ощущение расслабления в животе, уходит сопровождающее стресс состояние «комка в горле или груди». Улучшается пищеварение, повышается неспецифическая резистент-

ность организма как итог интегральных изменений в организме.

Дыхание газовыми смесями с различным содержанием кислорода вызывает гипоксию разного уровня и приводит к различным реакциям организма. Слабый стимул вызывает реакцию тренировки, которая приводит к накоплению веществ (белков, клеток, тканей).

Более сильный стимул вызывает реакцию активации, которая имеет некоторые временные деструктивные свойства, но в дальнейшем приводит к более интенсивному синтезу белков и репарации. Очень сильный стимул вызывает стресс, который приводит к заметному разрушению и препятствует развитию адаптивной реакции.

Выраженная, интенсивная гипоксия, как и другие сильные стимулы, вызывает стрессовые реакции укладывающегося в 3 фазы – тревоги, резистентности и угнетения. Стрессовые реакции сопровождаются глубокими изменениями в центральной нервной системе, включая гипотиз и его гиперсекрецию АКГГ, подавление активности тимиколимфатической системы, нарушение метаболизма и высокие энергетические траты. Как говорил основоположник стресса Ганс Селье, «защита организма от сильного раздражителя достигается дорогой ценой – ценой полома и больших затрат». Стресс – это неспецифическая основа любого патологического процесса.

ИГТ обеспечивает возможность целенаправленно дозировать силу стимула и амплитуду флуктуаций гипоксической смеси. Цель ИГТ – вызвать развитие общих неспецифических реакций, которые соот-

ветствуют симптомокомплексу интегральной неспецифической адаптационной реакции активации или тренировки, описанной и изученной Ростовскими учеными Гаркави Л.Х., Уколовой М.А., Квакиной Е.Б., Кузьменко Т.С. и Шихляровой А.И. [44–47]. При этом важно учитывать индивидуальную чувствительность и субъективные ощущения клиента (сон, аппетит, двигательную активность, работоспособность, эмоциональное состояние) и сравнивать их с объективными показателями. Одним из них может быть морфологический анализ крови, который классифицирует силу воздействия и идентифицирует архетип реакции (тренировка, активация или стресс) [48]. Мониторинг до и после сеанса термографии тела, вариабельность сердечного ритма (BCP), электроэнцефалограмма (ЭЭГ), динамика SpO₂ и время задержки дыхания могут быть важными индикаторами для оценки состояния организма.

Таким образом, методы контролируемого усиления адаптационных способностей или активации, оказывающих воздействие на весь организм в целом, без сомнения, обладают намного большими преимуществами при достижении быстрого и продолжительного результата по сравнению с методами нерегулируемого воздействия отдельных адаптогенов, применяемых «вслепую».

Закключение

В природе существуют определенные ресурсы, которые могут обладать мощным и быстрым влиянием на обмена веществ. Они могут убить или вылечить. Кислород – один из самых сильных ресурсов

такого рода. Наша цель состоит в том, чтобы разработать и применить наиболее эффективный режим и методологию ИГТ в качестве естественного тренера, регулятора и активатора для восстановления и омоложения тела и мозга человека.

Заявление о соблюдении этических норм

Проведение научных исследований на человеке и/или на животных полностью соответствуют действующим национальным и международным нормам в области этики.

Конфликт интересов

Не заявлен.

Вклад авторов в работу

Авторы ознакомлены с критериями авторства ICMJE и одобрили конечную версию рукописи.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М. Горы и резистентность организма. М.: Наука, 1970. 182 с.
2. Агаджанян Н.А., Чижев А.Я. Классификация гипоксических состояний. Российский университет дружбы народов. Российская экологическая академия. Москва: Издательская фирма «КРУК». 1998.
3. Агаджанян Н.А., Чижев А.Я. Гипоксические, гипоксические и гиперкапнические состояния. Москва: Медицина. 2003.
4. Нормоборическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»); Монография. Под ред. Н.А. Агаджаняна. Коллектив авторов: – М.: Изд. РУДН, 1994. 95 с., ил.
5. Прерывистая нормоборическая гипокситерапия. Доклады академия

проблем гипоксии РФ. Научные редакторы: Агаджанян Н.А., Стрелков Р.Б., Чижев А.Я., Том 1. Москва, 2005

6. Стрелков Р.Б., Чижев А.Я. Противолучевая защита животных и человека. Москва. 1994.

7. Стрелков Р.Б., Чижев А.Я., Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике лечения и реабилитации. Екатеринбург: Уральский рабочий. 2001.

8. Стрелков Р.Б., Чижев А.Я. Нормобарическая гипокситерапия и гипоксиреадитерапия. Российский университет дружбы народов. НИИ Экологии и высоких технологий при РУДН. Академия проблем гипоксии РФ. Москва. 1998 г.

9. Прерывистая нормоборическая гипокситерапия. Доклады. Под ред. Р.Б.Стрелков. Международная академия проблем гипоксии научно-техническое объединение «БИО-НОВА» Том 4. Москва, 2005.

10. Чижев А.Я., Потиевская В.И. Прерывистая нормоборическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни. Москва. Изд. РУДН. 2002.

11. Волков Н.И., Сметанин В.Я., Смирнов В.В. Гипоксия нагрузки и интервальная гипоксическая тренировка. Монография. Москва, 2000.

12. Гипоксия. Автоматизированный анализ гипоксических состояний здоровых и больных. Том I. Российская академия наук. Кабардино – Балкарский научный центр институт информатики и проблем регионального управления. Санаторий МВД РФ «Нальчик». Москва – Нальчик. 2005.

13. Гипоксия. Автоматизированный анализ гипоксических состояний здоровых и больных. Том II. Россий-

ская академия наук. Кабардино – Балкарский научный центр институт информатики и проблем регионального управления. Санаторий МВД РФ «Нальчик». Москва – Нальчик. 2005.

14. Гипоксия. Автоматизированный анализ гипоксических состояний здоровых и больных. Сборник трудов под ред. А.З. Колчинской, Москва – Нальчик, 2005. 358с.

15. Кривошеков С. Г., Диверт Г. М., Диверт В. Э. Расширение функционального диапазона реакций дыхания и газообмена при повторных гипоксических воздействиях. Физиология человека. 2005. Т.31, № 3. С. 100–107.

16. Кривошеков С. Г., Диверт Г. М., Диверт В. Э. Индивидуальные особенности внешнего дыхания при прерывистой нормобарической гипоксии. Физиология человека. 2006. Т. 32, № 3. С. 62–69.

17. Фролькис В.В. Гипоксия как рефлекторный раздражитель сердечно-сосудистой системы. Физиология и патология дыхания, гипоксия, оксигенотерапия. Киев: Изд. АН УССР, 1958. С. 149–161.

18. Березовский В.А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. Киев: Наук. Думка, 1975. 277с.

19. Барбашова З.И. Акклиматизация к гипоксии и ее физиологическое значение. М.: Л.: Изд-во АН СССР, 1960. 215 с.

20. Миррахимов М.М. Лечение внутренних болезней горным климатом. М.: Медицина, 1977. 208с.

21. М.Е. Василенко, О.Г. Газенко, П.Т. Граменицкий. Изменения высотной устойчивости при барокамерной тренировке и др. Функции организма в условиях изменений га-

- зовой среды. – М.:Л.: Изд-во АН СССР, 1958. – Т. 2. –143с.
22. Владимиров Г.Е. Влияние пониженного атмосферного давления на обмен веществ. Основы Авиационной медицины. М.,1939. С. 49–52.
23. Владимиров Г.Е. Значение пребывания в горах для повышения устойчивости организма к гипоксии. Тез.Всесоюз. совещ. по авиац. медицине. Л.1939. С.21.
24. Iyer NV. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev.* 1998 Jan 15;12(2):149–62.
25. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000;88:1474–1480.
26. Wiener CM, Booth G, Semenza GL. In vivo expression of mRNAs encoding hypoxia-inducible factor 1. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 225: 485–488.
27. Meerson F. Z., “Adaptive Medicine: mechanisms and protective effects of adaptation” Monograph. Moscow; 1993: 254–257.
28. Lyamzaev KG, et al. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jul-Aug;1777(7–8):817–25. Epub 2008 Apr 8. Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow State University Moscow 1992, Russia.
29. Babenko AP, Kazantseva ST, Romanova YV, et al. “The Mechanisms of Activation Of the ATP-Sensitive Potassium Channels of the Sarcolemma Of Cardiomyocytes In Hypoxia”. Materials of the VII All-Russian Symposium on Ecological and Physiological Problems of Adaptation. Moscow, 1994; 24.
30. Zhong N, et al. Intermittent hypoxia exposure-induced heat-shock protein 70 expression increases resistance of rat heart to ischemic. *Acta Pharmacol Sin.* 2000 May; 21(5): 467–72.
31. Davidge ST1, Baker PN, Laughlin MK, Roberts JM. Nitric oxide produced by endothelial cells increases production of eicosanoids through activation of prostaglandin H synthase. *Circ Res.* 1995 Aug;77(2):274–83.
32. Eugenia B. Manukhina. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016 Jun; 241(12): 1351–1363.
33. Eugenia B. Manukhina, et al. Role of Nitric Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia. *Oxide in Cardiovascular Adaptation to Intermittent Hypoxia. Exp Biol Med.* April 2006; 231(4):343–65.
34. Hyper glycemia impairs the activity of nitric oxide, resulting in endothelial dysfunction. *Adrie* 1996; *Cooke* et al. 1997; *Federici* et al. 2002.
35. Proctor HJ. Increased erythrocyte 2,3-DPG: Usefulness during hypoxia. *Journal of Surgical Research.* June 1974;16(6):569–74.
36. Medvedev SV. The problem of brain research. Institute of the Human Brain of the RAS, 2015.
37. Bekhtereva NP. The Magic of the Brain and the Labyrinths of Life. Moscow, St. Petersburg; 2007.
38. Heath RG. 1) Physiological Data-electrical Recording. *Studies in Schizophrenia.* Cambridge, 1954; 2:151–6; *Electrical Self-Stimulation of Brain in Man.* *Amer.J. Psychiat.* 1963;120(6):571–7; *Heath RG. Hodes R. Introduction of Sleep Stimulation of Caudate Nucleus in Macaque Rhesus and Man.* *Trans.Amer. Neurol.Ass.* 1952;77:204–10.
39. Смирнов В.М. Стереотаксическая неврология. Л.:Медицина, 1976.
40. Chandel NS, et al. “Redox regulation of p53 during hypoxia”. *The University of Chicago, Illinois, USA. Oncogene* 2000. Aug 10; 19(34): 3840–8.
41. Minamino T., et al. Hypoxia Extends the Life Span of Vascular Smooth Muscle Cells through Telomerase Activation. *Molecular and Cellular Biology.* May 2001;21:3336–42.
42. Fernandez HA, Kallenbach K, Seghezzi G, Grossi E, Colvin S, Schneider R, Mignatti P, Galloway A. Inhibition of endothelial cell migration by gene transfer of tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J Surg Res.* 1999;82:156–62.
43. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocr Rev.* 1987;8:95–114.
44. Гаркави Л.Х., Уколова М.А., Квакина Е.Б. Закономерность развития качественно отличающихся общих неспецифических адаптационных реакций организма/ Диплом на открытие № 158. Открытия в СССР. М., 1975. №3. С. 56–61.
45. Гаркави Л.Х. Адаптационная «реакция активации» и ее роль в механизме противоопухолевого влияния раздражений гипоталамуса: Автореф. дисс. д-ра мед.наук. 1969. 30 с.
46. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – , 2002 г. Ч. 1. 196 с.
47. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С., Шихлярова А.И. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации. – Екатеринбург: Филантроп, 2003 г. Ч. 2. 336 с.
48. Shikhlyarova AI, et al. Energetic criteria of lymphocytes in evaluation of efficacy of system processes correction under oncopathology. DOI:10.12710/cardiometry.2016.9.7073