

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПО-ГИПЕРОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Цыганова Т.Н.¹, Фролков В.К.²

¹ООО «СЕЛДЖИМ-РУС», г. Москва; ²ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью ФМБА России, г. Москва

Резюме

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года ее возбудитель в первую очередь поражает легочные ткани и нарушает газообмен, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, системной гипоксии и к повреждению легких. Поиск методов профилактики и реабилитации, особенно после перенесенной пневмонии вызванной COVID-19, стоит на повестке дня.

В настоящее время известно, что для проникновения внутрь клетки легкого или кишечника вирусу COVID-19 нужны определенные условия со стороны клеточных мембран: наличие структур, которые позволяют вирусу «зацепиться» за клетку (ACE2-рецептор), белковая структура TMPRSS2. Такие коронавирусы, как SARS-CoV и SARS-CoV-2, активируются ферментом TMPRSS2 и, следовательно, ингибиторы этого фермента могут блокировать вирус. Вирус использует в качестве рецептора для входа в клетку, АПФ2 и TMPRSS2 необходим для активации вирусного S-белка. Без этих структур проникновение вируса COVID-19 в клетку невозможно. Было установлено, что активация HIF-1 α -сигнальный путь в условиях умеренной гипоксии будет уменьшать ACE2 и TMPRSS2 и увеличивать уровни ADAM17 на поверхности альвеолоцитов и, следовательно, уменьшать инвазивность SARS-CoV-2.

В результате многочисленных исследований была обоснована возможность использования новой методики: нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки. Было доказано что АФК, образующиеся при гипоксии-нормоксии, принимают участие в начальных этапах внутриклеточной редокс-сигнализации, запускающей передачу сигнала к клеточному ядру. В результате, редокс-сигнализация приводит к насыщению клетки молекулами, повышающими ее защиту от повреждающих воздействий. Именно на этих принципах были сформулированы основные положения создания новой методики и нового поколения гипоксикатора, дающего не только гипоксические, но и гипероксические смеси. Интервальная гипо-гипероксическая тренировка как эффективный неспецифический метод повышения защитных сил организма незаменима не только в профилактике вирусной инфекции, но и в реабилитации после вирусной пневмонии, а также как метод, снижающий тяжесть протекания вирусной инфекции в случае заражения.

Ключевые слова: коронавирус 2 (SARSCoV-2), нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка, адаптация, гипероксия, гипоксикатор.

PATHOGENETIC JUSTIFICATION OF THE USE OF HYPO-HYPEROXIC TRAINING IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Summary

The 2019 coronavirus disease pandemic primarily affects lung tissue and disrupts gas exchange, leading to acute respiratory distress syndrome, systemic hypoxia, and lung damage. The

search for methods of prevention and rehabilitation, especially after suffering from pneumonia caused by COVID-19, is on the agenda.

Currently, it is known that the COVID-19 virus needs certain conditions from the cell membranes to enter the lung or intestinal cells: the presence of structures that allow the virus to "catch" on the cell (ACE2 receptor), the TMPRSS2 protein structure. Coronaviruses such as SARS-CoV and SARS-CoV-2 are activated by the TMPRSS2 enzyme and, therefore, inhibitors of this enzyme can block the virus. The virus uses APF2 as a receptor to enter the cell, and TMPRSS2 is required for activation of the viral S-protein. Without these structures, the COVID-19 virus cannot enter the cell. It was found that activation of the HIF-1 α -signaling pathway under moderate hypoxia would reduce ACE2 and TMPRSS2 and increase levels of ADAM17 on the alveolocyte surface and, consequently, reduce the invasiveness of SARS-CoV-2.

As a result of numerous studies, the possibility of using a new technique was justified: normobaric interval Hypo-hyperoxic training. It was proved that ROS formed during hypoxia-normoxia participate in the initial stages of intracellular redox signaling, which triggers signal transmission to the cell nucleus. As a result, redox signaling leads to saturation of the cell with molecules that increase its protection from damaging effects. It is on these principles that the main provisions for creating a new technique and a new generation of hypoxicator that gives not only hypoxic, but also hyperoxic mixtures were formulated. Interval Hypo-hyperoxic training as an effective non-specific method of increasing the body's defenses is indispensable not only in the prevention of viral infection, but also in rehabilitation after viral pneumonia, as well as as a method that reduces the severity of viral infection in the event of infection.

Keywords: coronavirus 2 (SARSCoV-2), normobaric interval Hypo-hyperoxic training, adaptation, hyperoxia, hypoxicator.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) с тяжелым острым респираторным синдромами и ее возбудитель – коронавирус 2 (SARS-CoV-2), стали самой большой текущей угрозой для глобального общественного здравоохранения. Высокоинфекционный вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает легочные ткани и нарушает газообмен, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому и системной гипоксии и в первую очередь разрушается система насыщения крови, а значит, и всего организма кислородом[1,2].Растущая смертность в мировом масштабе, тяжелые осложнения этой инфекции требуют интенсификации разработки методов лечения и профилактики последствий заражения вирусом COVID-19. В этом плане особое место должны занимать эффективные методы бронхо-легочной и сердечно-сосудистой реабилитации после перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19.

В 2019 году важную роль в изучении патогенетическом влиянии гипоксии на различные функциональные системы организма сыграли исследования английских и американских ученых Уильяма Кэлина, Питера Рэтклифф и Грегга Семенза, которые впоследствии получили Нобелевскую премию по медицине за цикл исследований в области адаптации клеток к недостатку или отсутствию кислорода[3,4].

В настоящее время известно, что для проникновения внутрь клетки легкого или кишечника вирусу COVID-19 нужны определенные условия со стороны клеточных мембран:

наличие ACE2-рецептора и мембрано-связанной сериновой протеазы TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2), которая обеспечивает проникновение содержимого оболочки вируса в клетку и активирует вирусный S-белок пепломера. Поскольку коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 активируются ферментом TMPRSS2, то его ингибиторы могут блокировать вирус[5,6,7]. Вирус SARS-CoV-2 использует в качестве рецептора для входа в клетку ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2 – мембранный белок, экзопептидаза) и TMPRSS2 необходим для активации вирусного S-белка пепломера. Без этих структур проникновение вируса COVID-19 в клетку невозможно. Эта аксиома может стать основой для применения гипокситерапии для профилактики и лечения последствий коронавирусных инфекций.

В работе Т.В.Серебровской с соавт.[1] была выдвинута гипотеза о потенциальной полезности так называемого «гипоксического кондиционирования» для активации HIF-1-индуцированной цитопротекторной сигнализации (HIF-1 – hypoxia-inducible factor-1) с целью снижения тяжести заболевания и улучшения функций жизненно важных органов у пациентов с COVID-19. Авторы предположили, что активация HIF-1 α -сигнального пути в условиях умеренной гипоксии будет уменьшать активность ACE2 и TMPRSS2 и увеличивать ADAM17 (metalloproteinase 17) на поверхности альвеолоцитов и, следовательно, уменьшать инвазивность SARS-CoV-2. Напротив, белковые мишени HIF-1 α участвуют в тяжелой гипоксией индуцированной активации экспрессии провоспалительных цитокинов и последующем воспалительном процессе и фазе цитокинового шторма COVID-19[2,8,9]. При этом важно подчеркнуть, что умеренные дозы прерывистой гипоксии могут уменьшить провоспалительный процесс [6].

Цитокины обычно являются частью нормального иммунного ответа на инфекционные агенты. Однако пациенты с COVID-19 при тяжелом течении заболевания, как правило, имеют чрезмерную реакцию иммунной системы, известную как «цитокиновый шторм», что приводит к повреждению здоровых тканей повышенным иммунным ответом. Гиперактивность цитокинов может вызвать повреждение легких через инфильтрацию воспалительных агентов в легочные интерстициальные ткани [10]. Такой процесс возникает при тяжелом течении коронавируса и проявляется в виде отека легких, сердечно-легочной недостаточности, увеличивается риск смертельного исхода [2, 8]. На этом фоне начинают активно развиваться аутоиммунные процессы и в первую очередь разрушаются белые клетки крови, которые при распаде выделяют ферменты, повреждающие эритроциты и тромбоциты. Так возникают кровотечения и закупорки сосудов тромбами [11]. Выделяющиеся при этом активные вещества провоцируют падение давления и пропотевание жидкой части крови в ткани. Поэтому при коронавирусной инфекции развивается обширный легочной отек, лишаящий

способности поглощать кислород из воздуха. На фоне кислородного голодания падает сократительная функция сердца. Нарушение работы легких, сердца, почек и печени называется полиорганной недостаточностью, провоцирующей смертельный исход[2].

Поскольку профилактика и коррекция тяжелой гипоксемии при лечении пациентов с COVID-19 осуществляется с помощью оксигенации и искусственной вентиляции легких, то гипоксическое кондиционирование может быть полезным в качестве неинвазивного и нефармакологического метода лечения последствий коронавирусной инфекции [6,12].

Использование различных видов управляемой гипоксии в лечебных и профилактических целях имеет древнюю историю[13]. Клиническое применение контролируемой гипоксии вошло в практику, начиная с 80-х годов прошлого века, и называлась она нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка. Доказано, что этот фактор обладает выраженным терапевтическим эффектом при различных заболеваниях, сопровождающихся гипоксемией [14].

В этом плане важно подчеркнуть, что буквально недавно появилась новая клиническая дисциплина, получившая название «митохондриальной медицины», занимающаяся проблемами профилактики и лечения, первичных и вторичных митохондриальных нарушений [15]. Митохондриальные заболевания - группа наследственных заболеваний, связанных с дефектами в функционировании митохондрий, приводящими к нарушениям энергетических функций в клетках человека. Возможно, что именно управляемая физиологическая гипоксия представляет собой наиболее мощный инструмент для коррекции митохондриопатий различного генеза.

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 [14,16].

Функциональные возможности различных органов и тканей, а также их регенеративный потенциал напрямую зависят от энергетического обеспечения, осуществляемого АТФ-производящими внутриклеточными органеллами, митохондриями. Известно, что при возникновении различных заболеваний, в том числе и вирусных инфекций, повреждаются митохондрии. В этом случае возникает целый каскад метаболических и

энергетических нарушений, которые создают неблагоприятный патологический фон для процессов восстановления. Кроме того, митохондрии обладают сигнальной функцией, являются первичными сенсорами уровня кислорода[17] и как только уровень кислорода меняется, при участии этих внутриклеточных органелл, включаются механизмы адаптации.

Если меняется содержание кислорода (например, когда человек поднимается в горы), митохондрии включают вначале быстрые сигналы, затем начинают действовать более медленные механизмы адаптации. В конечном счете, через 2-3 недели пребывания в горах человек адаптируется к гипоксии. А когда он опускается на уровень моря, клетки, таким образом, уже могут использовать кислород более экономно, им надо меньше кислорода, чтобы произвести ту же работу[14,18]. В то же время установлено, что при использовании метода интервальной гипо-гипероксической тренировки этот эффект усиливается[19,20,21].

Наш иммунитет уничтожает бактерии и вирусы путем оксидативного взрыва, т.е. когда внутри клетки накапливается кислород и тогда митохондрии, пироксисомы используют этот кислород не для получения энергии, а для активации свободных радикалов, которые уничтожают бактерии, вирусы и даже раковые клетки[8]. В этом процессе также участвует окись азота, сигнальная молекула, которая обладает антибактериальным, противовирусным действием, а также является модулятором других процессов – регулирует тонус сосудов, воздействует на проницаемость клеточной стенки [22]. Если усилить эндогенную оксидативную защиту, увеличить количество окиси азота, то клетки могут более эффективно сопротивляться инфекции. При этом одновременно активируется антиоксидативная система за счет повышения активности каталазы, супероксиддисмутазы и пероксидазы[14].

При адаптации к периодической гипоксии повышается активность антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток. Это приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и улучшению работы ферментных систем клеток. Ученые из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе обнаружили, что фермент каталаза может быть эффективен для снятия симптомов COVID-19, поскольку этот фермент способен подавлять размножение коронавируса в организме и регулировать выработку цитокинов [23]. Это помогает предотвратить цитокиновый шторм, что, в конечном счете, повышает резистентность клеток внутренней поверхности альвеол в легких.

Установлено, что у пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции отмечается повышенная активность ферментов антиоксидантной защиты. У этих людей наблюдается мощная ответная иммунная реакция на инфекционное начало, происходит выброс свободных радикалов, что приводит к элиминации вирусов и бактерий[10]. Но, если снижена активность супероксиддисмутазы, то возникает системная мощная воспалительная

реакция по всему эндотелию, развивается микротромбоз и нарушение микроциркуляции, формируется гиперэргический системный ответ, который в конечном итоге приводит к летальному исходу. И чтобы этого не произошло, надо всего лишь наличие в клетках клетки большого антиоксидативный резерва за счет активации собственных ферментов.

В настоящее время интервальная гипоксическая тренировка широко и успешно применяется в клинике, как в целях профилактики, так и для лечения и реабилитации множества хронических заболеваний, а также в спорте. Тем не менее, возможности этого метода используются далеко не в полной мере [18,24].

Считается общеизвестным, что горный климат полезен для здоровья, в горах люди болеют меньше и живут дольше. Начиная уже с 1952 г. по предложению академика Н.Н.Сиротинина используется адаптация к гипоксической гипоксии в горах. С конца 80-х годов стала использоваться для этой цели прерывистая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГ) по Р.Б.Стрелкову[25], или, как ее точнее называли в 1992 г. по предложению профессора А.З.Колчинской «нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка» (ИГТ) – термин, более точно передающий механизм ее действия [14,26].

ИГТ успешно применяется при бронхиальной астме, хроническом бронхите, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, аллергии, железодефицитной анемией, при лечении и реабилитации больных с хроническими неспецифическими заболеваниями женской половой сферы, профилактики осложнений беременности, подготовки к родам беременных группы высокого риска, сохранения их полноценного потомства[16]. ИГТ - эффективное средство профилактики осложнений и реабилитации после хирургических операций. Она успешно используется в эндокринологии для лечения диабета и гипотиреоза. По оценке Минздрава РФ, гипоксическая терапия и гипоксическая тренировка позволяют снизить в этих случаях заболеваемость в 2,5-4 раза [15,17].

В легких при использовании гипокситерапии увеличивается дыхательная поверхность и количество альвеол, увеличивается масса дыхательных мышц, происходит гипертрофия нейронов дыхательного центра, в результате чего повышается эффективность вентиляционной функции легких. И.Х.Борукаевой и Т.Н.Цыгановой было проведено комплексное обследование и лечение интервальной гипоксической тренировкой и энтеральной оксигенотерапией 285 больных бронхиальной астмой[14]. Установлено, что одновременное применение адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии оказывает положительное влияние на состояние больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Это достигается, во-первых, за счет механизмов, активирующихся при применении интервальной гипоксии: улучшаются процессы альвеолярной вентиляции, бронхиальной проходимости, увеличивается доля

альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что способствовало уменьшению функционально мертвого пространства. Изменения состава и количества конденсата выдыхаемого воздуха свидетельствовали о нормализации мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях и улучшении метаболических процессов в легочной ткани, что свидетельствовало об уменьшении гипоксии и вызвано как активацией компенсаторных реакций при применении интервальной гипоксической тренировки, так и действием оксигенотерапии на бронхиальное дерево. Комбинированный прием кислородных коктейлей и гипокситерапии привели к улучшению всех звеньев функциональной системы, что отразилось на нормализации кислородного режима организма больных. В результате нормализации показателей функциональной системы дыхания и кислородного режима организма больных бронхиальной астмой после комбинированного метода лечения улучшилось клиническое течение астмы, увеличилось время ремиссии. Таким образом, комбинированное применение интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии может успешно применяться для лечения больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести[27,28,29].

Итак, метод гипокситерапии не является методом лечения или профилактики какого-то специфического заболевания. Он повышает неспецифическую резистентность организма, благодаря чему достигается эффект лечения и профилактики многих заболеваний, устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям, повышению физической и умственной работоспособности[14].

С 2010 года в медицинской практике стали применять интервальную гипогипероксическую тренировку. При этом способом достижения резистентности организма явилось применение в качестве фактора адаптации периодического воздействия газовой среды с различным уровнем кислорода как ниже, так и выше нормы, т.е. попеременное сочетание гипоксии и гипероксии. Известно, что фактором развития устойчивости организма является не только собственно действие гипоксии, но и действие перехода от гипоксии к нормоксии – к реоксигенации. При этом образуются активные формы кислорода, которые, как известно, обладают при высоких концентрациях повреждающим эффектом [30,31].

В последние годы показано, что АФК (активные формы кислорода) принимают участие в начальных этапах внутриклеточной редокс-сигналикации, запускающей передачу сигнала к клеточному ядру. В результате редокс-сигналикации приводит к насыщению клетки молекулами, повышающими ее защиту от повреждающих воздействий, причем эндогенная, т.е. сформировавшаяся в самой клетке защита гораздо эффективней внешней, с помощью экзогенных добавок. Была сформулирована концепция участия активных форм кислорода в механизмах повышения неспецифической компоненты резистентности организма при

периодически действующем факторе [32,33]. Поступающий при адаптации к периодической гипоксии свободнорадикальный сигнал вызывает повышение резистентности клеток к действию самых различных повреждающих факторов. В этих условиях возможно усиление интенсивности свободнорадикального сигнала не за счет углубления гипоксического воздействия, а за счет добавления гипероксии. И это стало важным обоснованием в создании нового поколения гипоксикатора[34].

Организм человека, испытывающего воздействие периодической гипоксии и гипероксии, увеличивает свои компенсаторные возможности. Выяснилось, что адаптация к сочетанному применению гипоксии и гипероксии обладает выраженным защитным эффектом и адаптационный эффект достигается значительно раньше, чем при использовании для адаптации только периодов гипоксии[35].

Следующим важным моментом в процессе развивающейся коронавирусной инфекции является выраженность самого воспаления, которое может стать фульминантным (молниеносным) и протекать по типу сепсиса с очень плохим прогнозом. И, поскольку к группе риска в отношении COVID-19 относятся люди старшего возраста и, особенно, с сопутствующими заболеваниями бронхо-легочной и сердечно-сосудистой систем, профилактическое расширение функциональных резервов этих систем может явиться решающим фактором, определяющим как тяжесть течения заболевания, так и его прогноз [11].

Воспаление в легких может держаться несколько недель, а потом на месте поврежденных участков возникает фиброз. Если есть сопутствующие заболевания сердца, органов дыхания, пищеварительной системы и почек, то возможно их обострение после выздоровления от коронавируса, что обусловлено общим ослаблением организма и нарушениями иммунных реакций. Это показывает абсолютную необходимость действенных методов реабилитации бронхо-легочной и сердечно-сосудистой после перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19. Доказано, что адаптация в процессе интервальной гипоксической тренировки является весьма эффективным методом улучшения состояния больных после пневмонии. А что такое постоянная гипоксия – это тромбоз, за которым следует инсульт, инфаркт, какое-то острое заболевание (кровопотеря), либо вирусная инфекция[36].

Интервальная гипо-гипероксическая тренировка является признанным, в том числе международным научным сообществом, методом повышения неспецифической резистентности организма человека и его устойчивости к различным патологическим факторам окружающей среды, в том числе инфекционным[16]. Этот немедикаментозный аппаратный метод лечения, профилактики и реабилитации применяется в нашей

отечественной медицине с 1982 года. Суть метода – в дыхании газовой смесью с пониженным (от 9 до 16% O₂), а затем с повышенным (до 37% содержанием кислорода)[37,39].

В настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации выпущены Временные методические рекомендации (профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции)[39]. В разделе Медицинской реабилитации 2-го этапа было рекомендовано проведение нормобарической гипокситерапии с целью насыщения тканей кислородом, увеличения органного кровотока, улучшения тканевого дыхания и уменьшения альвеолярной гипоксии с учетом противопоказаний к методу.

Для этих целей была разработана (патент № 2301686, 2007, аппарат для гипо-, гиперокситерапии [40]) установка для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей ГИПО-ОКСИ-1 (торговая марка OXYTERRA), который позволяет получать из окружающего воздуха как гипоксические газовые смеси с содержанием кислорода от 7 до 21% кислорода, так и гипероксические смеси (до 37% O₂). Наличие дополнительных приборов – вальвулометра и пульсоксиметра, вариабельности сердечного ритма, смещение сегмента ST, позволяет вести определение многих функциональных показателей: дыхательного объема, минутного объема дыхания, его частоты, максимальной вентиляции легких, частота сердечных сокращений, насыщение гемоглобина кислородом, непрерывный ЭКГ-мониторинг с анализом сегмента S-T [36].

Перечисленное позволяет предложить использовать аппарат не только для проведения ИГТ, но и в качестве диагностического прибора, позволяющего оценивать и контролировать состояние организма пациентов. В настоящее время прибор прошел практически все испытания, получено регистрационное удостоверение №2009/06438и в настоящее время налажено промышленное производство.

Таким образом, интервальная гипо-гипероксическая тренировка как эффективный неспецифический метод повышения защитных сил организма незаменима и в профилактике вирусной инфекции и в реабилитации после вирусной пневмонии, а также как метод, снижающий тяжесть протекания вирусной инфекции в случае заражения. И что очень важно, сочетанное применение гипоксии и гипероксии приводит к более выраженному насыщению крови кислородом (сатурации) и к повышению ее кислородной емкости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серебровская З.О., Чонг Э.Ю., Серебровская Т.В., Тумановская Л.В., Лэй Си. Гипоксия, HIF-1 α и COVID-19: от патогенных факторов к потенциальным терапевтическим мишеням // *Acta Pharmacologica Sinica*. –М, 2020.-С.1-8.
2. Цюй Е., Ван Б., Мао Дж., Патогенез и лечение «Цитокин шторм» в COVID-19 // *J.Infect.*, 2020. –v. 80. –P. 607-613.
3. Semenza G.L. Perspectives on oxygen sensing // *Cell*, 1999. -v.98. -P.281-284.
4. Semenza G.L. Signal transduction to hypoxia-inducible factor // *J. Biochem. Pharmacol.*, 2002. -v.64. -P.993-998.
5. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*, 2020. – v.181 (2). –P. 271.
6. Maulik, N. Engelman R.M., Rouson J.A. et al. Ischemic preconditioning reduces apoptosis by up regulating Anti-death gene Bcl-2 // *Circulation*, 1999. -v.100 (Suppl 2). -P.369-375.
7. Paoloni-Giacobino A., Chen H., Peitsch M.C., Rossier C., Antonarakis S.E. Cloning of the TMPRSS2 gene, which encodes a novel serine protease with transmembrane, LDLRA, and SRCR domains and maps to 21q22.3 // *Genomics*, 1997. –v. 44 (3). –P. 48-56.
8. Хосе Р.Дж, Мануэль А. Цитокиновый шторм COVID-19: взаимодействие между фибрином и коагуляция // *Ланцет. Респир. Мед.*, 2020; -т.8.-е46-е47.
9. Цюй Е., Ван Б., Мао Дж. Патогенез и лечение «Цитокин шторм» в COVID-19 // *J.Infect.*, 2020. –v. 80.–P. 607-613.
10. Yu J., Yu J., Mani R.S., Cao Q. et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression // *Cancer Cell.*, 2010. – v.17 (5).–P. 443-449.
11. Чжоу Ф., Ду Р., Фан Дж. и др. Клинические течения и факторы риска 138 госпитализированных пациентов с пневмонией с COVID-19 в Ухане. Китай: ретроспективное когортное исследование // *Ланцет*, 2020. –т.395. –С.1054-1062.
12. Bartsch M., Pachinger O., Ehrenburg I. Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease // *International Journal of Cardiology*, 2004. –v. 96(2). –P. 247-254.
13. Цыганова Т.Н. Экскурсы в развитии науки о гипоксии // *Физиотерапевт*, 2015. - №5. - С. 76-84.
14. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. -407с.
15. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2012.-т.4(2). -С.4-12
16. Цыганова Т.Н. Автоматизированный анализ эффективности и механизмы действия нормобарической интервальной гипоксической тренировки в восстановительной коррекции функциональных резервов организма. Дисс...д.м.н., М.: 2004. -289 с.
17. Цыганова Т.Н., Прокопов А.Ф. Использование метода гипо-гиперокситерапии в практике митохондриальной медицины (обзорная статья) // *Физиотерапевт*, 2016.-№3. -С.15-22.
18. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка-эффективность, механизмы действия. – Киев, 1992.-159 с.
19. Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода: Матер. 2-й Всерос. конф. М., 1999.-С.6-7.
20. Анчишкина Н.А., Жукова А.Г., Бедарева И.В. и др. Роль активных форм кислорода и редокс сигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода // *Физиологический журнал*, 2008.-т.54. -№ 2.-С. 12-29.
21. Сазонтова Т.Г., Жукова А.Г., Анчишкина Н.А., Архипенко Ю.В. Фактор транскрипции HIF-1 α , белки срочного ответа и резистентность мембранных структур в динамике после острой гипоксии // *Вестник РАМН*, 2007. -№ 2.-С.17-25.

22. Манухина, Е.Б., Малышев И. Ю. Роль оксида азота в защитных эффектах адаптации // Адаптационная биология и медицина. Под ред. Я. Моравца, Н. Такеда, П. К. Сингала. Издательство "Нароса". – Нью-Дели, 2002. –т. 3. –С. 312-327.
23. Common antioxidant enzyme may provide potential treatment for COVID-19 by University of Colifornia, Los Angeles. Advanced materials, 09.2020.
24. Радзиевский П.А. Гипобарическая гипоксическая тренировка в спорте. Автоматизированный анализ эффективности использования адаптации к гипоксии в медицине и спорте. Нальчик, 2001. -т.1.-185с.
25. Стрелков Р.Б. Метод повышения неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. Метод, рекомендации МЗ СССР. – М., 1985.-10 с.
26. Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в спорте (обзорная статья) // Лечебная физкультура и спортивная медицина, 2015.–№ 6. –С. 47-54.
27. Безносков С.Г., Огородова Л.М., Сальникова В.А. Клиническая оценка метода ИГТ в комплексной терапии бронхиальной астмы у детей //J.HypoxiaMedical, 1994.–№ 2. –С.59-66.
28. Борукаева И.Х., Цыганова Т.Н. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии в санаторно-курортном лечении бронхиальной астмы// Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры, 2012.–№ 4.–С. 10-14.
29. Хэ Г., Хан Й., Фанг Q. и др. Кислородная терапия назальной канюли у пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью 2019 (COVID 19) // Клинический опыт, 2020.–т.49. –С. 232-239.
30. Haider T. , Casucci G., Linser T. et al. Interval hypoxic training improves autonomic cardiovascular and respiratory control in patients with mild chronic obstructive pulmonary disease // J. Hypertens., 2009. –v. 27(8). –P. 115-124.
31. Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г. и др. Роль активных форм кислорода и редоксигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода //Фізіологічний журнал, 2008.-т.54. -№ 2. –С.12-29.
32. Arkhipenko Y., Vdovina I., Kostina N., Sazontova T., Glazachev O. Adaptation to interval hypoxia-hyperoxia improves exercise tolerance in professional athletes: experimental substantiation and applied approbation // European Scientific Journal., 2014. -v.10.-P. 135-154.
33. Sazontova T.G., Zhukova A.G., Anchishkina N.A., Arkhipenko Yu.V. HIF-1 α Transcription Factor and Urgent Response Proteins in Acute Hypoxia and Adaptation. Abstracts of the 5th International Congress of Pathophysiology, Beijing, China. 2006. June 28-July 1 // Chinese Journal of Pathophysiology, 2006. -v.22. -№ 3 (Suppl.). -P.1-14.
34. Сазонтова Т.Г., Болотова А. В., Костина Н.В., Хайруллина А.А., Архипенко Ю.В. Адаптация к гипоксии и гипероксии предупреждает развитие стрессорных состояний при действии малых доз токсикантов // Материалы 6 Росс. конф. с межд. участием Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Изд. НИИОППФ. -М, 2011.-С.23-26.
35. Архипенко Ю.В., Сазонтова Т.Г., Глазачев О.С., Платоненко В.И. Патент на изобретение «Способ повышения неспецифических адаптационных возможностей человека на основе гипоксически-гипероксических газовых смесей», 2006. № 2289432.
36. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И., Николаева А.Г. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // Вестник ВГМУ, 2012.–т. 11.–С.6-14.
37. Цыганова Т.Н. Нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка – обоснование создания нового поколения гипоксикатора – гипоокси-1(обзорная статья) // Russian Journal of Rehabilitation Medicine, 2019.–№1. –С.47-66.
38. Глазачев О. С , Звенигородская Л. А., Дудник Е. Н. и др. Интервальные гипо-гипероксические тренировки в лечении метаболического синдрома// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология, 2010.-№7.–С. 33-37.

39. Временные методические рекомендации - профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020) Министерства здравоохранения РФ.

40. Цыганова Т.Н., Бобровницкий И.П. «Аппарат для гипо-, гиперокситерапии». Патент № 2301686, 2007.

Сведения об авторах:

Цыганова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ООО «СЕЛЛДЖИМ-РУС»

Тел. (495) 465-47-78

E-mail: tanya8279@yandex.ru

ORCID 0000-0001-7351-0579

Фролков Валерий Константинович, доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории экологии человека и общественного здоровья ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медики-биологическими рисками здоровью» ФМБА России.

Домашний адрес: 143006, г.Одинцово, ул. Каштановая, дом 6, кв. 51

Тел. 8-926-282-8640

E-mail: fvk49@mail.ru

ORCID 0000-0002-1277-5183