

*Муркамилов И.Т.*

**ӨНӨКӨТ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТТЕ АЗ КАНДУУЛУКТУ ДАРЫЛООДО  
ГИПОКСИЯЛЫК БАРОКАМЕРАЛЫК МАШЫГУУ**

*Муркамилов И.Т.*

**ГИПОКСИЧЕСКАЯ БАРОКАМЕРНАЯ ТРЕНИРОВКА В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ ПРИ  
ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ**

*I.T. Murkamilov*

**HYPERBARIC HYPOXIC TRAINING IN THE TREATMENT OF ANEMIA IN CHRONIC  
GLOMERULONEPHRITIS**

УДК:616/98.13

*Гипоксиялык барокамералык машыгууга дуушарланган адамдардын организминин системалык реакциясы жана ӨГНди дарылоодогу ролу анализденет.*

**Түйүндүү сөздөр:** өнөкөт гломерулонефрит, аз кандуулук (анемия), гипоксия, гипоксиялык барокамералык машыгуу.

*Анализируются системные реакции организма у лиц, подвергающихся гипоксической барокамерной тренировки и ее роль в лечении ХГН.*

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, анемия, гипоксия, гипоксическая барокамерная тренировка.

*The systemic reactions of the body in persons exposed to hyperbaric hypoxic training and its role in the treatment of CGN are analyzes.*

**Key words:** chronic glomerulonephritis, anemia, hypoxia, hyperbaric hypoxic training

В настоящее время хронические гломерулонефриты (ХГН) рассматриваются как важная медико-социальная проблема. Известно, что данная патологии служит непосредственной причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН) в более чем 47-68 % случаев. В 2002 г Кыргызстане распространенность ХГН и нефротического синдрома составила 34,2 на 100 тыс. населения. Необходимо также отметить, что к 2012 г этот показатель вырос до 88,5 случаев на 100 тыс. населения [1]. Кроме того, заболевания развиваются преимущественно у лиц молодого, трудоспособного и репродуктивного возраста, что является важным фактором, влияющим на ситуацию в здравоохранении целом. Клинически течения ХГН характеризуются высокой степенью смертности больных от многочисленных осложнений, среди которых, определенная роль принадлежит анемии [2, 3]. Снижение концентрации гемоглобина (Hb) крови, с практической точки зрения, дополнительный и весьма существенный неблагоприятный прогностический фактор при ХГН. В 2012 году KDIGO были обновлены рекомендации по диагностике, клиническому ведению и лечению анемии у пациентов с хроническими болезнями почек (ХБП) [4]. Развитие анемии при ХГН

связывают с нефросклерозом и снижением выработки эритропоэтина (ЭПО). В настоящее время установлено, что анемия при ХГН развивается на ранних стадиях заболевания и коррелирует с тяжестью почечной дисфункции [5]. Необходимо отметить, что снижение концентрации Hb при ХГН имеет двойное последствие. Во-первых, сохраняющаяся анемия приводит к нарастанию уровня сывороточного креатинина, т.е. прогрессированию заболевания вплоть до ХПН; во вторых, анемия способствует формированию резистентности при лечении артериальной гипертензии, отечного синдрома и протеинурии, что ускоряет развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Во многих клинических исследованиях, были продемонстрированы улучшения прогноза у лиц с ХБП которым проводилась коррекция анемии [6,7-9]. При этом, для лечения нефрогенной анемии, как на преддиализном, так и на диализном этапах, применялись эритропоэз-стимулирующие агенты (препараты ЭПО и железа). Тем не менее, в реальной клинической практике, далеко не всегда удается достичь целевой уровень Hb у больных с различными заболеваниями почек. Это связано как с развитием осложнений терапии (усугублением тяжести гипертензионного синдрома, дисэлектролитемией и нарастанием печеночных трансаминаз), так и с социально-экономическими факторами (высокой стоимостью препаратов и побочными эффектами). В этой связи ведется всестороннее изучение профилактики и раннего лечения ренальной анемии, в том числе использование немедикаментозной терапии. Одним из таких направлений является гипоксическая барокамерная тренировка (ГБТ) при ХГН для регуляции эритропоэза. Суть метода ГБТ заключается в циклическом снижении уровня кислорода в крови до индивидуального адаптационного уровня с последующим возвращением к исходным значениям.

Первое лечебное применение пониженного давления воздуха в герметически замкнутых помещениях было осуществлено в 19 веке Stoerk (1875 г), а основы экспериментального изучения действия пониженного барометрического давления

на живой организм были заложены известным французским физиологом Р. Bert (1879 г). В зависимости от содержания кислорода различают следующие состояния;

1. Нормоксия 21%
2. Гипероксия 30 и более %
3. Гипоксия 10-14%

По способу создания гипоксической среды, различают: гипобарическую гипоксию (разреженный воздух с низким  $PO_2$  в горах, в барокамерах) и нормобарическую гипоксию (снижение содержания кислорода и, следовательно, его  $PO_2$ ) при нормальном атмосферном давлении (гипоксические газовые смеси, возвратное дыхание). Кроме того, по режимам гипоксического воздействия - а) непрерывное, б) прерывистое, в) интервальное.

Вопросы адаптации организма к воздействию экстремальных факторов среды занимают важное место в современной физиологической науке. Работами Ф.З. Меерсона [10] были обоснованы применения гипобарической гипоксии, создаваемой с помощью барокамер, для лечения заболеваний сердечно - сосудистой системы. Использование барокамерных приемов по терапевтическому эффекту не уступало высокогорной адаптации, и при этом показало ряд преимуществ, таких как возможность дозирования гипоксии и учета индивидуальных особенностей человека, проведение лечебных мероприятий без отрыва людей от повседневной деятельности. Дозированная гипоксическая стимуляция является удобным способом коррекции процессов транспорта кислорода и усиления мощности окислительных систем.

При ХГН развитие анемии усиливает оксидативный стресс, мишенью, которого является нарушение структуры и функции сосудистого эндотелия, приводящего к ремоделированию сердца [11, 12]. Избыток оксидантов способствует пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению медиального слоя сосудистой стенки, приводя к нарушению состава внеклеточного матрикса и структуры артериальной стенки в целом [13]. Так как эритроциты обладают высокой антиоксидантной активностью, полная коррекция анемии с использованием ГБТ приводит к усилению репаративных возможностей организма и, вследствие этого, к снижению риска возникновения ССО у пациентов с ХБП [14, 15].

Установлено, что адаптация к гипоксии органичивает накопление продуктов перекисного окисления липидов и содействует повышению мощности антиокислительных ферментов [16, 17]. Кроме того, терапия с включением ГБТ вызывает уменьшение общего холестерина в сыворотке крови, с другой - к повышению антиатерогенных фракций холестерина, что также важно при лечении ХГН. Так как, присутствие гипер - и дислипидемии при гломерулонефритах считается фактором прогрессирования тубулоинтерстициальных изменений.

Ряд авторов указывает, что положительные эффекты ГБТ развиваются уже с седьмого дня лечения [18]. Так, на сегодня показано [14], что у больных с хроническими заболеваниями почек, осложненными сердечной недостаточностью, имеется низкая устойчивость клеток к проокислительным факторам. Возникающие в результате этого окислительный стресс и апоптоз играют важную роль не только в прогрессировании нарушения функции почек, но и в индукции повреждения миокарда. В исследованиях установлено [19, 9], что применение ЭПО в лечении сердечно - сосудистых заболеваний при ХПН сокращает окислительное напряжение и выраженность апоптоза.

Ранее показано, что любой вид гипоксии, в том числе и адаптация к периодической барокамерной гипоксии вызывает стимуляцию эритропоэза, которая сопровождается увеличением общего количества эритроцитов и доли молодых эритроцитов в периферической крови [20]. В частности, при изучении влияния прерывистой и высокогорной гипокситерапии у больных ХГН было отмечено заметный рост количества эритроцитов и Hb [21]. В другом исследовании, применение гипокситерапии у больных с ХГН в ассоциации с хронической обструктивной болезнью легких [22], вызывало улучшение фильтрационной функции почек. Левина А.А. и др. [23] при изучении гематологической картины крови у женщин, страдающих железодефицитной анемией, показали, что в условиях высокогорья организм отвечает на гипоксию повышенным синтезом Hb при физиологических значениях ЭПО в сыворотке. В исследовании Тинькова А.Н. и соавт. [24] показано, что в группе больных страдающих коронарной болезнью сердца (КБС), прошедших курс адаптации к гипоксии достоверно (на 15%) увеличилось как содержание Hb, так и эритроцитов. В результате такого однонаправленного эффекта среднее содержание Hb в эритроцитах осталось на прежнем уровне. Помимо этого, статистически значимо изменились параметры, характеризующие возраст общей популяции эритроцитов: число ретикулоцитов возросло на 27%. Также под влиянием ГБТ достоверно увеличивается диаметр и повышается осмотическая резистентность эритроцитов. Установлено, что у пациентов, получивших лечение ГБТ высокие показатели красной крови сохраняются в течение месяца. Одновременно в данной работе показано, что уровень Hb был достоверно на 12% выше значений, полученных после адаптации через три месяца после гипоксического стимула по сравнению со сходными. Положительные сдвиги выявлялись также со стороны увеличения концентрации альбумина в сыворотке крови у лиц, получающих гипоксическую барокамерную тренировку [25]. ГБТ увеличивает чувствительность клеток-предшественниц эритроидного ряда к ЭПО терапии, что делает эритропоэз более интенсивным. Известно, что молодые

эритроциты имеют ряд преимуществ перед старыми клетками: они обладают повышенной способностью изменять форму, т.е. деформируемостью [26], сохраненным внутриклеточным обменом кальция, отсутствием энергетического дефицита, а также высокой активностью мембранной  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы, что препятствует сморщиванию клетки и уменьшению ее диаметра [27]. Эти свойства молодых эритроцитов объясняют, с одной стороны, увеличением среднего диаметра, а, с другой стороны, повышением осмотической устойчивости эритроцитов у лиц, получивших ГБТ. Доказано, что средний срок жизни эритроцитов составляет 120 дней [28]. После гипоксического стимула в виде ГБТ у больных КБС происходит резкий рост в периферической крови молодых форм эритроцитов, которые обеспечивают описанные качественные, количественные и функциональные изменения эритроцитов в целом, при этом максимальная эффективность регистрируется в среднем через один месяц после адаптации [29, 30].

Система крови играет одну из ключевых ролей в поддержании гомеостаза и формировании адекватных компенсаторно-приспособительных реакций организма при кислородной недостаточности. При этом координирующая функция в развитии ответа гемопозитической ткани на воздействие неблагоприятных факторов принадлежит именно центральному (почечному) звену регуляции [31]. В литературе достаточно подробно описаны изменения состояния периферической крови и костномозгового кроветворения при различных гипоксических воздействиях. Обобщенные результаты 15 исследований показывают, что после подъема в горы происходит увеличение уровня эритропоэтина в покое в 2 - 3 раза. Концентрация его достигает максимального значения примерно через 24 - 48 ч [32, 33, 34, 62]. Общеизвестно, что почки секретуют в кровь ЭПО и за счет этого поддерживают гемопоз, выполняя эндокринную функцию в организме человека. Основным стимулом для продукции эндогенного ЭПО в почках, является гипоксия, дефицит кислорода в тканях, который улавливается кислородными сенсорами, отслеживающими его парциальное давление в крови. При этом, в ответ на гипоксию клетками почек продуцируется универсальный фактор транскрипции генов (hypoxia inductor factors – HIF) [35]. Первоначально HIF был открыт как транскрипционный активатор эритропоэза [36]. HIF является гетеродимером, состоящим из двух субъединиц – альфа (HIF-1 $\alpha$  и HIF-2 $\alpha$ ) и бета (HIF-1 $\beta$ ). Из них наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF- $\alpha$ , которая при отсутствии гипоксического стимула быстро разрушается, что является центральным в механизме регуляции его функции. В экспериментальных исследованиях было выявлено, что в почечной ткани при гипоксии HIF-1 $\alpha$  экспрессируется в эпителиальных клетках, в то время как HIF-2 $\alpha$  – в фибробластах и эндоте-

лиальных клетках [37, 38]. Когда развивается тяжелая почечная недостаточность, в результате тубулоинтерстициального фиброза, канальцевая продукция HIF-1 $\alpha$  снижается и закономерно развивается анемия [39]. Кроме того, гипоксия почечной паренхимы активирует фермент фосфолипазу A<sub>2</sub>, который несет ответственность за синтез простагландинов типа E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, а также катехоламинов, направленных на ускорение синтеза ЭПО в перитубулярных клетках почек [40, 41]. В норме уровень ЭПО в крови колеблется от 0,01 до 0,03 МЕ/мл, а при гипоксии и анемии он может возрастать в 100–1000 раз [42]. Отсюда вытекает, что уровень ЭПО в плазме может служить в качестве маркера кислородного обеспечения всего организма, в том числе и почек. Курс баротерапии индуцирует повышение уровня противовоспалительных цитокинов, что, несомненно, важно при наличии ХГН как основного заболевания. В то же время не происходит активации провоспалительных цитокинов, что уменьшает выраженность поздней фазы воспаления и хронического воспалительного процесса в целом. Данный эффект связан с доказанной активацией коры надпочечников [43]. Так, Воляник О.В. [44] при изучении иммунологических показателей, у лиц, страдающих бронхиальной астмой, показал, что на фоне лечения ГБТ отмечалось достоверное снижение уровня ИЛ-4 и фактор-некроза опухолей альфа в сыворотке крови

Гипоксия различного происхождения приводит к выраженной гиперплазии эритроидного ростка кроветворения. Так, в условиях анемии, получавших ГБТ регистрировалось избыточная продукция широкого спектра гуморальных гемопозитических факторов [45], суммарный эффект которых проявлялся в качестве эритропоэтической и колониестимулирующей активностей [46]. Важное значение в регуляции кроветворения, особенно при ГБТ, принадлежит также гуморальным факторам сыворотки крови, в частности, гормонам надпочечников, опиоидным пептидам, эйкозаноидам и другим эндогенным биологически активным веществам [47]. Указанные соединения, вырабатываемые различными органами и тканями организма, поступая в кровь, способны оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на гемопозитические клетки [48]. В то же время разветвление адаптивных реакций кроветворной ткани при ГБТ в большей степени определяется функциональной активностью эритропоэтинпродуцирующего аппарата почек [49]. Известно, что гипоксические воздействия приводят к возрастанию активности эритроидеретических процессов [50]. При изучении значимости гуморальных факторов в формировании гематологических сдвигов при кислородной недостаточности *in vivo* во всех моделях было выявлено повышение концентрации ЭПО сыворотки крови [51]. Установлено, что при прогрессирующих заболеваниях почек продукция ЭПО почками в ответ на экзогенную

гипоксию может быть сохранена при уровне скорости клубочковой фильтрации более 30–40 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [52]. Адреналин и норадреналин через  $\beta_2$ -адренорецепторы, синтезирующие ЭПО клетки почек и систему вторичных посредников в них - цАМФ и цГМФ - вызывают усиление синтеза и секреции ЭПО в кровь. С другой стороны, катехоламины через  $\beta$ -адренорецепторы также усиливают пролиферацию эритроидных клеток-предшественниц при гипоксических стимулах [53]. При снижении кислородного обеспечения ткани почек, продукция оксидазой перекиси водорода уменьшается. Нарастает активация HIF-1 $\alpha$  в цитозоле и его перемещение в ядро клетки, где HIF-1 $\alpha$  специфически связывается с ДНК, вызывая усиление экспрессии гена ЭПО, обеспечивая нарастание содержания Hb и эритроцитов. Для поддержания нормальной продукции эритроцитов достаточно концентрации ЭПО в пределах около 10–15 мМЕ/мл, но при массивных кровотечениях и тяжелом гемолизе уровень ЭПО увеличивается более чем в сотни раз, что является адекватной компенсаторной реакцией организма на гипоксию и анемию [54].

Показано, что пребывание больных с апластической анемией, в горноклиматическом стационаре (на высоте более 3000 м) сопровождалось более высоким содержанием ЭПО и, было ассоциировано с умеренным повышением уровня Hb, не достигавшим, однако, нормальных значений. Естественно предположить, что повышающийся в результате гипоксии HIF-1 $\alpha$  вызывает усиленную продукцию ЭПО, вследствие чего и происходит активация синтеза Hb у больных апластической анемией [55]. Также показано, что у лиц получавших сеансы ГБТ отмечалось уменьшение уровня артериального давления (АД), массы тела на 15% от исходного [56]. В другом исследовании, установлено достоверное снижение индекс массы тела на 4,8%. Также отмечалось снижение исходно повышенных уровней глюкозы, индекса инсулинорезистентности и общего холестерина. Указанные сдвиги у лиц, получавших ГБТ сопровождалось повышением уровня липопротеидов высокой плотности [57, 15, 24, 68]. Обсуждая роль гипоксических тренировок в лечении ХГН следует отметить, что тенденция к снижению липопротеидов низкой плотности было показано в исследованиях проводимых, Калиевым Р.Р [21].

С развитием адаптационной медицины все шире используется ГБТ в клинике внутренних болезней [58, 59-63, 68]. Так, по результатам суточного мониторинга АД, у пациентов получавших гипокситерапию, выявлено снижение среднесуточных систолического АД на 13,2%, и диастолического АД на 9,3% по сравнению с исходными [64, 65]. Кумерова А.О. и др [66, 67, 68], показали, что применение 7-10 сеансов гипокситерапии вызывает тенденцию к снижению перекисного окисления липидов в эритроцитарных мембранах, повышается концентрация Hb, увеличивается содержание общего

белка плазмы, нормализуются клинические показатели и улучшается самочувствие пациентов.

Таким образом, гипоксические воздействия различной этиологии приводят к активации механизмов адаптации «глубокого резерва» - стволовых клеток и ткани почек. Гипоксическая барокамерная тренировка положительно влияет на факторы прогрессирования гломерулонефритов и оказывает нефропротективный эффект.

#### Литература:

1. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2011 году. РМИЦ // Бишкек. 2012; 354.
2. Шестакова М. В., Дедов И. И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2009; 482.
3. Ряснянский В., Шостка Г. Нефрогенная анемия – индивидуальный подход к лечению // Врач. 2012; 6: 23-26.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* 2012; 2: 114-164.
5. Marsden J.T. Erythropoietin - measurement and clinical applications // *Ann. Clin. Biochem.* 2006; 43: 2: 97-104.
6. Dang J., Jia R., Tu Y. et al. Erythropoietin prevents reactive oxygen species generation and renal tubular cell apoptosis at high glucose level // *Biomed. Pharmacother.* 2010; 64: 12: 681-685.
7. Schiffer M., Park J. K., Tossidou I. et al. Erythropoietin prevents diabetes-induced podocyte damage // *Kidney Blood Press Res.* 2008; 31:6: 411-415.
8. Nakamura T., Sugaya T., Kawagoe Y. et al. Effect of erythropoietin on urinary liver-type fatty acid-binding protein in patients with chronic renal failure and anemia // *Amer. J. Nephrol.* 2006; 26: 276-280.
9. Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Милованова Л.Ю. Лечение анемии у больных хронической почечной недостаточностью на додиализном этапе // *Леч. врач.* 2006; 7: 12-23.
10. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина. Механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Медицина.1993; 331.
11. Тареева И. Е. Нефрология: руководство для врачей. М: Медицина. 2000; 688.
12. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death and survival // *Circ. Res.* 2000; 87: 179 – 190.
13. Николаев А.Ю. Возможности и перспективы нефропротективной стратегии // *Тер. арх.* 2012; 6: 77–80.
14. Рындина Н.Г. Почечная дисфункция и особенности метаболизма железа у больных с хронической сердечной недостаточностью различного функционального класса с анемией и хронической болезнью почек // *Международный медицинский журнал.* 2013; 1: 50-52.
15. Миррахимов М.М., Айтбаев К.А., Мураталиев Т.М. и соавт. Исследование возможности коррекции атерогенных дислипидемий горноклиматическим лечением // *Кардиология.* 1991; 3: 8-11.
16. Moore E.M., Bellomo R., Nichol A.D. Erythropoietin as a novel brain and kidney protective agent // *Anaesth. Intensive Care.* 2011; 39: 3: 356–372.
17. Calo L.A., Bertipaglia L., Pagnin E. Antioxidants, carnitine and erythropoietin // *G. Ital. Nefrol.* 2006; 34: 47-50.

18. Тиньков А.Н., Алешин И.А., Коц И.Я. и соавт. Динамика липидного спектра крови у больных ишемической болезнью сердца под воздействием адаптации к периодической барокамерной гипоксии // Кардиология. 1999; 1: 31-33.
19. Guglin M.E., Koul D. Cardiovascular effects of erythropoietin: anemia and beyond // *Cardiol. Rev.* 2006; 14: 4: 200-204.
20. Соколов Е. И., Миронова Е.Б., Агапов Ю. Я. Тканевая гипоксия у больных с метаболическим синдромом // *Врач скорой помощи.* 2008; 1: 57-59.
21. Калиев Р.Р. Эффективность прерывистой барокамерной гипоксической тренировки, мевакора и их сочетанного применения при нефротическом гломерулонефрите // *Нефрология и диализ.* 2004; 6: 3: 243-246.
22. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Родин И.Н. Питання експериментальної такліничної медицини // *Збірник Статей.* 2008; Випуск 12: 2; 89-92.
23. Левина А.А. Раимжанов А.Р. Джайлобаева Н.К. и др. Железодефицитные состояния у женщин, проживающих на различных высотах Тянь-Шаня // *Проблемы гематологии и переливания крови.* 2001; 4: 45-48
24. Тиньков А.Н., Прокофьев А.Б., Александрова И.А. и др. Изменение показателей липидного спектра сыворотки крови у больных инфарктом миокарда в период рубцевания под влиянием адаптации к периодической барокамерной гипоксии // *Материалы Российского научного форума кардиология.* 2005; 212: 150-151.
25. Калиев Р.Р., Сыдыкова А.Т., Будайчиева А.Б. Влияние гипобарической гипоксии на течение нефротического гломерулонефрита. Современная медицина на рубеже XX-XXI веков // *Сб. науч. трудов междунар. научно-практ. конфер.* Бишкек. 2000; 14-19.
26. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита. Томск: Изд-во Том. ун-та. 2004; 202.
27. Samaja M., Rubinacci A., De Ponti A. et al. The effect of in vitro and in vivo cellular aging on the active calcium transport in human inside-out red cell membrane vesicles // *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 159: 21:432: 138. 50.
28. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. - 3-е изд. переработанное и дополненное. М.: Ньюдиамед. 2003; 3: 416.
29. Горанчук В. В., Сапова Н. И., Иванов А. О. Гипокситерапия. СПб.: ООО «Элби-СПб, 2003; 535.
30. Rakusan K., Ostadalova I., Ostadal B. et al. The effect of gas on coronary vascular growth response to hypoxia in newborn rats / 5-th international conference «Hypoxia in medicine». Innsbruck, austria // *Hypox. Med. J.* 2003; 35.
31. Гринштейн Ю.И., Лундина Т.А. Свободнорадикальное окисление и канальцевые дисфункции у больных с хронической почечной недостаточностью // *Тер. арх.* 1991; 6: 43-48.
32. Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации // Екатеринбург: Уральский рабочий. 2001; 400.
33. Зинчук В.В., Борисюк М. В., Максимович Н.А. Функциональная система транспорта кислорода: фундаментальные и клинические аспекты // Под ред. Зинчука В.В. Гродно. 2003; 236.
34. Дмитриева М. К. Влияние адаптации к периодической барокамерной гипоксии на систолическую и диастолическую функции сердца при хронической сердечной недостаточности // *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012; 8: 2: 247 -251.
35. Appelhoff R.Y., Tian Y.M., Raval R.R. et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD 1, PHD 2, and PHD 3 in the regulation of hypoxia - inducible factor // *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 38458 - 38465.
36. Semenza G.L. HIF-1 and human disease: one highly involved factor // *Genes Dev.* 2000; 14: 1983 -1991.
37. Zhu H., Jackson T., Bunn H.F. Detecting and responding to hypoxia // *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2002; 17 [Suppl. 1]: 3-7.
38. Maxwell P. HIF-1: An Oxygen Response System with Special Relevance to the Kidney // *Journal of the American Society of Nephrology.* 2003; 14: 2717-2722.
39. Швецов М.Ю., Иванов А.А., Попова О.П. и др. Взаимосвязи почечной экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией, с выраженностью нефросклероза и анемии при хроническом гломерулонефрите // *Клин. мед.* 2009; 2: 66 -70.
40. Бурых Э.А. Изменения внешнего дыхания, мозгового кровотока и ЭЭГ при острой гипоксии у испытуемых с разной гипоксической резистентностью // *Российский физиологический журнал.* 2011; 5: 459-471.
41. Старкова Н.Т., Давыдов А.Л., Королева А.В. Влияние нормобарической гипоксии на секрецию инсулина и соматотропного гормона // *Проблемы эндокринологии.* 1998; 2: 7-9.
42. Revised European Best Practice Guidelines for the Management of anemia in Patients with Chronic Renal Failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 [Suppl. 2]: ii2-ii45.
43. Балаболкин И.И. Атопия и аллергические заболевания у детей // *Педиатрия.* 2003; 6: 99-101.
44. Воляник О.В. Особенности бронхиальной астмы у детей и влияние на них периодической гипобарической гипоксии // *Вестник Уральского медицинской академической науки.* 2012; 193-194.
45. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Роль ТНУ-1,2+ клеток в регуляции гемопоэза при гипоксии // *Бюл.эксперим.биологии и медицины.* 2006; 5: 491-494.
46. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и соавт. Механизмы действия гранулоцитарного и колониестимулирующего фактора на гемопоэз // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* Прил.1. 2005; 2: 5-14.
47. Зюзьков Г.Н., Абрамова Е.В., Дыгай А.М. и соавт. Роль адренергических механизмов регуляции эритропоэза при гипоксии высокой степени тяжести // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005; 7: 18-23.
48. Зюзьков Г.Н., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. Гуморальные механизмы регуляции эритропоэза при гипоксии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2005; 2: 133-137.
49. Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б. Острая и хроническая гипоксия. М.: Наука. 1977; 315.
50. Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage // *Acta Paediatr. Suppl.* 2002; 91: 438; 36-42.
51. Зюзьков Г.Н., Абрамова Е.В., Дыгай А.М. и др. Роль адренергических механизмов регуляции эритропоэза при гипоксии высокой степени тяжести // *Бюл.эксперим. биологии и медицины.* 2005; 7: 18-23.
52. Гринштейн Ю.И., Ивлиев С.В., Татаренко Н.Е. Особенности гемостаза при гломерулонефрите и хронической почечной недостаточности // *Сибирский медицинский журнал.* 2003; 3: 18-22.

53. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М: 2003; 448.
54. Герасимов Л.В., Саморуков В.Ю., Мороз В.В. и др. Применение эритропоэтина у больных с травмой и кровопотерей // Общая реаниматология. 2012; 5: 11-18.
55. Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др. Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода // Педиатрия. 2009; 87; 4: 92-97.
56. Звенигородская Л.А., Мищенко Т.В., Глазачев О.С. и соавт. Интервальная нормобарическая гипоксическая - гипероксическая тренировка в лечении пациентов с метаболическим синдромом. Труды Всероссийского научно-образовательного форума // Профилактическая кардиология. 2010; 128; 55.
57. Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Чернова М.Н. и соавт. Проллиферативная и секреторная активность эндотелиальных клеток пупочной вены человека, культивируемых в условиях гипоксии разной степени. Цитология. 2014; 1: 7-76.
58. Бурых Э.А. Сороко С.И. Бойко Е.Р. и соавт. Показатели гликемии при выраженной экзогенной острой нормобарической гипоксии у человека в покое // Физиология человека. 2010; 3: 110-115.
59. Шкроботько П.Ю. Дозированная гипоксия как немедикаментозный метод терапии // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2011; 14: 1: 147-148.
60. Братик А.В., Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте // Вестник новых медицинских технологий. 2013; 1.4. (Электр. изд.)
61. Борисенко О.В., Храмов В.В. Срочная адаптация к условиям среднегорья методом гипоксической тренировки // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2012; 8: (104): 30-35.
62. Holliss B.A., Fulford J., Vanhatalo A. et al. Influence of intermittent hypoxic training on muscle energetics and exercise tolerance // J. Appl. Physiol. 2013; 114: 5: 611-619.
63. Бобылева О.В., Глазачев О.С. Интервальные гипоксические тренировки в коррекции психофизиологического статуса студентов // Курский научно – практический вестник “Человек и его здоровья”. 2013; 1: 5-10.
64. Давыдов В.Г., Дергунов А.В., Цыган В.Н. и др. Физическая работоспособность после курса интервальных гипоксических тренировок // Вестник российской военно-медицинской академии. 2013; 3: 43: 99-101.
65. Кшнясева С.К., Тиньков А.Н., Константинова О.Д. Использование барокамерной гипоксии в профилактике и лечении метаболического синдрома в менопаузе. Труды Всероссийского научно-образовательного форума // Профилактическая кардиология. 2010; 128: 75.
66. Кумерова А.О., Петухов В.И., Леце А.Г. и соавт. Влияние интервальной нормобарической гипоксии на перекисное окисление липидов, фильтруемость эритроцитов и антиоксидантную систему крови // Нур. Med. J. 1995; 3: 3: 15-17.
67. Солкин А.А., Белявский Н.Н., Кузнецов В.И. Основные механизмы формирования защиты головного мозга при адаптации к гипоксии // Вестник ВГМУ. 2012; 11: 1: 6-14.
68. Яковлев Д.И., Прокофьев А.Б., Тиньков А.Н. и соавт. Гиполипидемические эффекты курса барокамерной гипоксии у больных инфарктом миокарда // Вестник ОрГУ. 2009; 12: (106): 139-142.

**Рецензент: д.м.н., профессор Аверьянова Н.И.**