

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 секретируют 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 α и HIF-2 α) и бета (HIF-1 β). Из них наиболее специфичным для анемии является субъединица HIF- α , 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 α экспрессируется в эпителиальных клетках, в то время как HIF-2 α – в фибробластах и эндоте-

лиальных клетках [37, 38]. Когда развивается тяжелая почечная недостаточность, в результате тубулоинтерстициального фиброза, канальцевая продукция HIF-1 α снижается и закономерно развивается анемия [39]. Кроме того, гипоксия почечной паренхимы активирует фермент фосфолипазу A₂, который несет ответственность за синтез простагландинов типа E₁, E₂, 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 развертывание 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 м² [52]. Адреналин и норадреналин через β_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 β -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 α в цитозоле и его перемещение в ядро клетки, где HIF-1 α 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 α 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 среднесуточного 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., Будаичиева 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.