

УДК: 616.24-008.64:616-001.8-003.96-092

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ КИСНЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ: САНОГЕННА І ПАТОГЕННА ДІЯ ГІПОКСІЇ*

Вадим Березовський, Ірина Літовка

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ, Україна,
vadber@biph.kiev.ua

Ця лекція присвячена гіпоксії (дефіциту кисню різного ступеню), що часто виникає у стані нормальної життєдіяльності та ініціює поведінкові, фізіологічні та біохімічні механізми адаптації, які можуть повністю або частково відновити активне функціонування організму або викликати розвиток патології. Кожна клітина (або організм) має ліміт в індивідуальній стійкості до гіпоксії. Такий ліміт формується у залежності від навколишнього середовища, попередньої підготовки чи віку пацієнта. Це можна і потрібно оцінювати, щоб передбачити майбутній стан організму. Гіпоксичні стани, що перевищують межі резистентності через зовнішнє дихання, спричинюються набряком легенів, ослабленням нагнітальної функції серця, крововтратою, блокадою кисневої функції еритроцитів, отруєнням, мітохондріальною недостатністю або іншими наслідками патогенної гіпоксії, потребують кваліфікованої медичної допомоги. Реакції на гіпоксію помірної інтенсивності, що виникають під час фізичної праці або у разі перебування у горах на висоті до 4 000 м над рівнем моря (оротерапія), або під час дихання газовими сумішами, що містять O_2 в межах 10-14% (інструментальна оротерапія) формують неспецифічну резистентність організму. Створення контрольованої газової атмосфери здатне підвищити ефективність механізмів утилізації кисню та підвищити їх ефективність у несприятливих умовах життя. Такі ефекти можуть бути визначені терміном "саногенна" гіпоксія, що позитивно впливає на рівень здоров'я. Саногенна гіпоксія повинна використовуватися як запобіжний засіб для підвищення рівня здоров'я або як медикаментозне лікування, фізіологічно обґрунтоване лікування для різних захворювань, пов'язаних з розладами мікроциркуляції або окислювально-відновними процесами в тканинах.

Ключові слова: гіпоксія, окислювальні процеси, індивідуальна резистентність, здоров'я, профілактична медицина, фізіологія, патофізіологія

THE MODERN STATE OF THE PROBLEM OF OXYGEN DEFICIENCY: SANOGENIC AND PATHOGENIC ACTION OF HYPOXIA*

Vadym Berezovsky, Iryna Litovka

Institute of Physiology O.O. Bogomolets National Academy of Sciences of
Ukraine, Kyiv, Ukraine, vadber@biph.kiev.ua

This lecture is dedicated to hypoxia (a lack of oxygen of various degrees) - a frequent emerging state of normal livelihoods, which initiates behavioral, physiological and biochemical adaptation mechanisms that can completely or partially restore the active functioning of the organism or cause the development of pathology. Each cell (or organism) has a limit of individual resistance to hypoxia. This limit may vary with the environment, previous training, or age of the patient. It can and must

* За матеріалами доповіді, що прозвучала на засіданні лікарської комісії НТШ у 2016 р.

be evaluated to predict the future state of the organism. Hypoxic states exceeding the resistance limit due to external respiration, pulmonary edema, weakening of the pumping function of the heart, blood loss, blockade of the oxygen function of red blood cells, poisoning, blockade of mitochondria or other consequences of pathogenic hypoxia require qualified medical assistance. Reactions to hypoxia of moderate intensity, which arise when performing physical work, staying in the mountains at altitudes of up to 4 thousand m above sea level (orotherapy), or when breathing gas mixtures containing O₂ within 10-14% (instrumental orotherapy) increase non-specific resistance of the organism. The controlled gas atmosphere is able to improve the efficiency of the mechanisms of oxygen utilization, increase its efficiency in adverse conditions of life. Such effects can be defined by the term «sanogenic» hypoxia, which positively affects the level of health. Sanogenic hypoxia should be used as a preventive measure for improving the level of health, or as a medical treatment for a variety of diseases associated with microcirculation disorders or oxidative processes in tissues.

Key words: *hypoxia, oxidative processes, individual resistance, health, preventive medicine, Physiology, Pathophysiology*

Реакції живих істот на нестачу кисню присвячено декілька фундаментальних досліджень видатних вчених [1,2,12,18,61] та значна кількість спеціальних досліджень у різних галузях фізіології, патофізіології і клінічної медицини. У наш час інтенсивний розвиток індустріалізації, урбанізації, тотальне забруднення середовища та зростаюча гіпокінезія населення великих міст створюють передумови різкого зниження неспецифічної резистентності організму громадян економічно розвинених країн. Особливо страждають діти великих міст, у яких з раннього віку виявляються різноманітні форми патології, що не завжди піддаються медикаментозним засобам лікування. Раннє застосування антибіотиків може на все життя залишити у дитини дисбактеріоз кишківника з супутніми вітамінозами, а використання антиалергійних фармакологічних засобів інколи викликає лише підсилення алергічних реакцій.

В останні роки особливою увагою лікарів усього світу користується можливість регулювання резистентності організму до несприятливих умов середовища та гіпокінезії за допомогою керованої газової атмосфери (КГА). Перші кроки в цій галузі були зроблені Антуаном Лавуазьє наприкінці XVIII сторіччя. Йому вперше вдалося встановити, що атмосферне повітря містить два основні компоненти - життєве (*salubre*) повітря – кисень, та нездорове (*moffette*) повітря або азот. Він зумів розділити ці гази. У його щоденнику знайдено такий запис: «Тільки я та дві мишки мали нагоду подихати цим чистим життєвим повітрям. Я впевнений, що в майбутньому воно стане предметом задоволення і розкошу». Дуже демонстративним виявився і наступний експеримент Лаву-

азьє з трьома свічками. Кожна свічка стояла під ізольованою скляною ємністю. В першій було звичайне повітря, в другій – азот, в третій – чистий кисень. Свічки водночас запалили. Перша свічка дала звичайне полум'я, друга свічка миттєво згасла, третя спалахнула яскравим білим полум'ям і згоріла за декілька секунд.

При публікації результатів цього експерименту (1777 р.) Лавуазьє порівняв горіння свічки з процесом дихання тварин і людини. Це дозволило йому зробити висновок про необхідність участі кисню для підтримання життєдіяльності тварин і людини. Така точка зору підтвердилася вже через декілька років завдяки створеним у Франції братами Монгольф'є (1783 р.) повітряним кулям, здатним піднімати людину у верхні шари атмосфери. В 1804 році француз Робертсон піднявся на монгольф'єрі до висоти 7925 метрів. Він звернув увагу на те, що на великій висоті стан людини різко погіршується – важко дихати, сильне серцебиття, важко рухатись, важко концентрувати увагу. Наступний підйом здійснив відомий хімік Гей-Люссак. Він піднявся майже на таку висоту – 7010 метрів але спостерігав лише незначні зміни свого дихання та свідомості. Зіставлення цих фактів та дані наступних дослідників дозволяють зробити висновок, що різні люди неоднаково реагують на розрідження повітря і зменшення в ньому вмісту кисню. Сучасні дослідження повністю підтверджують цей факт і свідчать, що чутливість різних осіб до нестачі кисню істотно відрізняється [3,7,25].

Захоплення дослідників підйомами у верхні шари атмосфери не завжди кінчались успішно. Так 15 квітня 1775 року трійка дослід-

ників – Сівель, Кроче-Спінеллі та Тісандьє, досягли висоти 7500 метрів. Вони настільки ослабли, що навіть не змогли скористатися заздалегідь приготовленим (за порадою Лавуазьє) запасом кисню в резинових балонах. Двоє з них втратили свідомість, третій – найбільш резистентний Тісандьє, на висоті більше 8000 м зберіг свідомість, але виявив, що не може ні рухатись не розмовляти. Згодом, він також втратив свідомість. А монгольф'єр продовжував підійматися. За показами барографа повітряна куля досягла висоти 8595 м, втратила підйому силу і почала спускатися. Сівель і Кроче-Спінеллі загинули. Тісандьє повернувся до свідомості і розповів, що під час підйому ніхто з них не відчував зміни свого стану та будь-якої небезпеки. Втрата свідомості у кожного наступала раптово, без продромальних синдромів. А зумовлена гіпоксією емоційна «глухота» виключала усвідомлення смертельної небезпеки та інстинкт самозбереження.

Цей трагічний експеримент викликав хвилю досліджень з проблеми кисневої недостатності. Найбільш ґрунтовні роботи здійснив Поль Бер за допомогою розроблених ним барокамер та лабораторних тварин. Опублікована ним у Франції монографія «La Pression barometrique», (1875 р.) стала наріжним каменем для патофізіології дихання, кисневого голодування мозку та міокарду, перебування у високогір'ї, особливо – для авіаційної та космічної медицини. Варто звернути увагу на те, що наступні дослідження трохи змінили уявлення про роль власне атмосферного тиску. Виявилось, що не стільки сумарний барометричний атмосферний тиск повітря (P_a), скільки недостатній парціальний тиск кисню у повітрі (P_{O_2}) є дійсною причиною розвитку патологічного стану живих організмів.

У роки Другої світової війни німецьким професором Струкхольтом був розроблений регламент для пілотів Luftwaffe - переходити на дихання азотно-кисневої газовою сумішшю починаючи з висоти 3 тис. м над рівнем моря. Саме на такій висоті у деяких осіб вже виникають перші ознаки гіпоксії - втрата периферійного зору. Керована газова атмосфера, дозволяє пілотові зберігати як гостроту зору, так і фізіологічні межі латентних періодів складних зорово-рухових реакцій, які істотно подовжуються у стані висотної гіпоксії.

Варто звернути увагу на те, що помірні гіпоксія може здійснювати і протилежну, позитивну дію на діяльність головного мозку та стан здоров'я людини. За даними фундаторів емпіричної медицини – Гіппократа та Авіценни – гіпоксія, що виникає при перебуванні у обжитій гірській місцевості, здійснює сприятливий для рівня здоров'я вплив, порівняно з кліматом місцин на рівні моря. Гіппократ [18] рекомендував людям з хворобами легень переїздити до середньогір'я з метою поліпшення свого стану. Аналогічні твердження знаходимо і в публікаціях Авіценни - «Мешканці передгір'я – зазвичай здорові, сильні та сміливі люди. Живуть вони довго» [1]. Поради фундаторів медицини й досі приносять користь хворим на туберкульоз легень, особливо зважаючи на все більше поширення мультирезистентних до лікарських засобів форм цієї недуги.

Гірські масиви займають біля 40% сухої поверхні Землі, мають родючі пасовиська, ліси та достатні запаси чистої питної води, вони могли приваблювати племена первісних людей-скотоводів [16,17]. Існує навіть точка зору, що вид *Homo sapiens* виник не на рівнині, а в гірських умовах. Це підтверджується анатомічною структурою стопи сучасної людини, яка придатна як для крутого підйому в гору, так і спуску до низу. Жодна з інших сучасних істот не має такої будови стопи. Крім того із 13 всесвітніх знахідок архантропів більшість (10) знайдені в горах та передгір'ях [16,39]. Не виключено, що генетична пам'ять людини є однією з причин того, що гірське повітря й досі приваблює багатьох людей, а той, хто хоч раз побував в горах і відчув прилив енергії та стан індукованої гіпоксією еуфорії (ейфорії), повторює такі подорожі знову і знову [5]. Гіпоксичний стан, що виникає в організмі людини при підйомі в гори на помірні висоти (від 0,8 до 2,5-3,0 тис м. над рівнем моря) широко використовують для поліпшення стану серцево-судинної та нервової систем [11,28,35,36,40].

Варіанти гіпоксичних станів гіпоксії та їх класифікація

Семантичний зміст терміну «гіпоксія» - це нестача кисню або недостатність процесу біологічного окислення – «гіпоксидация» [32,61]. Причин виникнення такого стану може бути безліч. Кожного ранку, міняю-

чи горизонтальне положення тіла на вертикальне, ми змінюємо інтенсивність вектору гравітації. Молода людина при цьому не відчуває жодних негараздів. Натомість у людини похилого віку з`являються ознаки порушення рівноваги, тимчасової зміни артеріального тиску, вона мусить якийсь час посидіти на краю ліжка. Це стан фізіологічної ортостатичної гіпоксії, що у практично здорової людини автоматично ліквідується протягом кількох хвилин (рис.1).

При виконанні фізичної роботи кожна людина відчуває зміни глибини дихання, збільшення частоти пульсу. У неї підвищується споживання кисню скелетними м'язами та міокардом і на короткий час виникає стан часткового кисневого голодування. Це – фізіологічна рухова гіпоксія навантаження. Навіть коли глядач спокійно сидить в театрі або кіно і вага його верхньої частини тіла спричиняє компресію артерій у сідничних м'язах, людина періодично підсвідомо змінює позу тіла для відновлення достатнього кровопостачання м'язів. Це також стан тимчасової фізіологічної компресійної гіпоксії. Вона автоматично ліквідується за короткий проміжок часу. Навіть м'яз міокарду має короткі періоди фізіологічної гіпоксії під час систоли, коли сила скорочення міофібрил припиняє рух крові у капілярах. Проте під час діастоли (яка у 7-8 разів довша

за систолу) відбувається повна компенсація енергетичних потреб кардіоміоцитів. Всі ці варіанти нестачі кисню учень І.М.Сеченова професор Пашутін В.В. позначив терміном фізіологічна гіпоксія [31].

З розвитком технологій прямого вимірювання парціального тиску кисню (P_{O_2}) у рідинах та тканинах організму було встановлено, що ембріон в утробі матері постачається плацентарною кров'ю, P_{O_2} у якій вдвічі нижче ніж в артеріальній крові жінки. Розвиток плоду відбувається при низькому парціальному тиску кисню, що є необхідною і абсолютно доцільною умовою нормального ембріо- та органогенезу. Це стало зрозумілим лише після трагічних подій, що не так давно відбулись у Великобританії. При ранніх гестозах вагітності деякі жінки відчувають головні болі. Їх позбавляли від неприємних відчуттів інгаляціями кисню. Болі проходили, але після народження дитини виявилось, що у більшості з немовлят відбулася атрофія сітківки ока, яку не вдавалось відновити жодними лікарськими зусиллями. Це явище отримало назву «*retrolental fibroplasia neonatorum*» [55,56]. А причиною атрофії сітківки було надмірне підвищення P_{O_2} у плацентарній крові при диханні матері киснем. Токсична дія високих концентрацій кисню детально описана багатьма дослідниками [21,32,42,47,60,62].

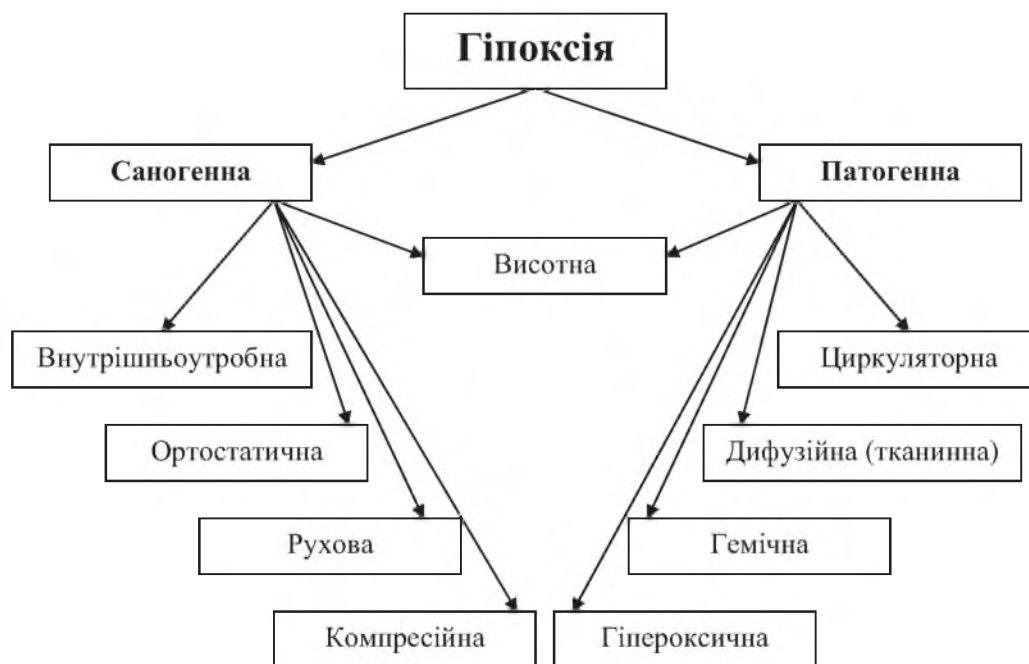


Рис. 1. Валеологічна класифікація різних варіантів гіпоксії

Для встановлення діагнозу дуже важливо визначити «*locus morbi*». Тому перші класифікації гіпоксії базувались на анатомічних ознаках. Якщо це була нестача кисню у повітрі, або порушення дифузійної здатності легень – такий варіант нестачі кисню іменували «гіпоксична гіпоксія». Якщо у потерпілого відбувалась інтенсивна кровотеча або еритроцити частково втрачали здатність переносити кисень – такий варіант нестачі кисню іменували «гемічною гіпоксією». При серцево-судинних захворюваннях з послабленням насосної функції серця та порушеннями швидкості кровообігу виникає інший варіант нестачі кисню, який позначали як «циркуляторна або застійна гіпоксія». А у випадках блокади дихальних ферментів клітин монооксидом вуглецю або іншими отрутами, що позбавляють мітохондрії можливості виконувати свої функції – таку форму позначали терміном «гістотоксична гіпоксія» [61].

Відносно новою, невідомою раніше формою кисневої недостатності виявилась гіпероксична гіпоксія (Рис. 1). Вона виникає за умов надмірно високого P_{O_2} у вдихуваному повітрі та розвитку підвищеного тону гладеньких м'язів кровоносних судин, які різко зменшують об'єм крові, що надходить до тканин [21]. Явища гіпероксичної гіпоксії спостерігались багатьма терапевтами у період надмірного захоплення кисневою терапією [32,50]. За умов використання «кисневої палатки» виникали випадки порушення ритму дихання, бронхоспазму, недостатності діяльності серця. Негативна реакція частини пацієнтів на інгаляції кисню була позначена в літературі терміном «несприйняття кисню». Така реакція за даними різних авторів виявляється у досить значної частки (від 5 до 40%) загального числа хворих. У процесі подальших клінічних досліджень було встановлено, що тривале терапевтичне використання газових сумішей із вмістом кисню понад 40% здійснює токсичну дію на організм, зокрема викликає набряк легень, порушення кровопостачання та набряк головного мозку. Водночас у практично здоровій людині протилежна процедура – зниження концентрації кисню до 15-16% не викликає негативних реакцій.

За даними професора І.С.Бреслава [12-14] лабораторні щури у разі вільного вибору

умов існування обирають перебування у комірках, де вміст кисню в азоті становить всього 14%, замість 21% в звичайному атмосферному повітрі. Для практично здорової людини стан відчутної організмом нестачі кисню починається нижче 16 % O_2 , тобто менше, порівняно з нинішнім вмістом кисню у вторинній атмосфері Землі. Розвиток космонавтики і необхідність забезпечення тривалого перебування людини в герметичному об'ємі та стані невагомості висунули нові вимоги до принципів формування «здорової» керованої атмосфери [9,24]. З точки зору впливу на загальний стан організму важливо вирізняти кінцевий результат дії гіпоксії. Вона може підвищувати загальну неспецифічну резистентність організму, що дає право називати її саногенною. Разом з тим вона може ініціювати і розвиток недуги, що змушує відносити її до патогенної гіпоксії (Рис. 1).

Пошуки оптимального газового складу керованої атмосфери

Коли людина вперше приїздить до гірських курортів Швейцарії, або Карпат, або Кавказу на висоту від 600-800, навіть 2,200-2,800 м над рівнем моря, часткову нестачу кисню вона відчуває лише у перший-другий день по приїзді. Всього кілька днів потрібно для адаптації організму до нових умов діяльності дихальної та серцево-судинної систем. Фізіологічні та біохімічні механізми адаптації детально висвітлені у численних оглядах [4,6,20,22,27]. Вони можуть повністю компенсувати належну доставку кисню до кінцевого споживача – мітохондрій клітин. Навіть відносно коротке перебування людини в горах (1,5-2 тижні) залишає в організмі позитивні наслідки, що підвищують резистентність до широкого кола несприятливих впливів середовища. А місячне перебування кардіологічних пацієнтів у Кисловодську, на перевалі Туя-Ашу або у Давосі на тривалий час позбавляє їх від проявів недуги [5,28,36].

Саме тому, крім класичної анатомічної класифікації гіпоксичних станів, нещодавно запропоновано валеологічну диференціацію гіпоксії за кінцевим результатом її дії на живі істоти. Ця класифікація пропонує розрізняти помірну гіпоксію, що сприяє максимальному розвитку всіх механізмів доставки та утилізації кисню, тобто «саногенну»

гіпоксію від «патогенної» гіпоксії (Таблиця 1), яка не може бути скомпенсована адаптивними механізмами та руйнує структури організму [7,8,10,25,44]. Межі саногенної зони залежать від індивідуальної резистентності організму, його віку, ступеня фізичного розвитку та генетичних можливостей [2,4,5,51].

Відносна стійкість організму до варіацій вмісту кисню в повітрі може бути пов'язана з тим, що життя на земній кулі виникло у періоді первинної атмосфери, коли вміст кисню у ній становив менше 1%. Фахівці вважають, що анаеробний енергетичний обмін перших живих утворень не міг би виникнути за присутності високих концентрацій кисню. Розвиток фотосинтезуючих рослин став наступним етапом еволюції. Завдяки продуктам життєдіяльності рослин концентрація кисню у вторинній атмосфері поступово досягла нинішньої - 20,9%. На думку дослідників, такий вміст кисню для хребетних може бути надмірним і гальмувати швидкість біологічних процесів.

Сучасними дослідженнями встановлено, що при інкубації клітинних культур оптимальна швидкість росту і процес диференціювання клітин набагато швидше відбувається за концентрації кисню 10-12%. Відомо також, що мітохондрії клітин зберігають здатність нормально функціонувати при вмісті кисню в середовищі інкубації навіть 2-3% тобто при P_{O_2} 15-23 мм рт.ст. Мабуть саме цим пояснюється широкий діапазон фізіологічної резистентності організму людини і тварин до нестачі кисню [33,37,40,52]. А після попереднього тренування за умов низького P_{O_2} і тварини, і людина отримують нову, підвищену стійкість до нестачі кисню. Тренований альпініст після кількох років підготовки отримує можливість без кисневого апарату зійти як на верхівку Ельбрусу (5,6 тис.м), так і на верхівку Евересту (9,8 тис. м), де вміст кисню в еквівалентній газовій суміші складає лише 5,8% (біля 44 мм рт.ст.).

Позитивний вплив попереднього тренування до помірної нестачі кисню широко використовується в сучасній курортології. Рекомендації Гіппократа, (надані у V столітті до

Таблиця 1.

Залежність реакції організму на нестачу кисню від висоти над рівнем моря або складу керованої газової атмосфери

Фізіологічна дія гіпоксії і гіпобарії за умов реального перебування в горах	Реальна висота над рівнем моря, м	Атмосферний тиск, мм Hg	Парціальний тиск кисню, мм Hg	Вміст кисню в еквівалентній газовій суміші (імітована висота), %	Фізіологічна дія нормобаричної гіпоксії під час вдиханні газових сумішей	
Індиферентна зона	0	760	159,6	21	Індиферентна зона	
	500	716,0	150,4	19,8		
Саногенна зона	1000	674,1	141,6	18,5		
	1500	634,2	133,2	17,5		
	2000	596,2	125,2	16,4		
	2500	560,1	117,6	15,6		
	3000	528,5	110,9	14,6		
Патогенна зона	3500	493,2	103,6	13,6		Саногенна зона
	4000	432,9	97,1	12,7		
	4500	462,3	90,9	11,9		
	5000	405,1	85,1	11,2		
	5500	387,7	81,4	10,7		
	6000	353,8	74,3	9,8		
	6500	300,2	69,3	9,1		
	7000	307,9	64,6	8,5		
Абіотична зона	7500	286,8	60,2	7,9	Патогенна зона	
	8000	266,9	56,0	7,4		
	8500	248,1	52,0	6,8		
	9000	230,4	48,3	6,4		
Абіотична зона	9500	213,8	44,8	5,9	Абіотична зона	
	10000	198,2	41,6	5,5		

нашої ери) та Авіценни (XI століття) – використовувати гірські райони для поліпшення стану здоров'я, залишаються дійсними і в наш час. У залежності від віку та стану здоров'я пацієнта сучасна курортологія рекомендує оздоровлювати кардіологічних хворих на низьких (до 1 тис. м над рівнем моря), середніх (до 2 тис. м) або навіть великих висотах (більше 3 тис. м н.р.н.) у гірських санаторіях і курортах [28,36,40,53].

Спеціальні дослідження свідчать, що тривале перебування людини у герметичних відсіках космічних апаратів, де фізичне навантаження на м'язи та кістки майже відсутнє, викликає негативні зміни стану здоров'я, зокрема порушення метаболізму кальцію як у кістках, так і у механізмах внутрішньоклітинної регуляції метаболізму. Одним з шляхів протидії негативним наслідкам мікрогравітації може бути використання керованої газової атмосфери з «альпійським» вмістом кисню – біля 12-14% [9,23,24]. Така атмосфера зменшує негативний вплив мікрогравітації та активних форм кисню, здатних руйнувати структуру і функції мітохондрії, частково компенсує остеопороз невагомості, атрофію скелетних м'язів та міокарду. Не виключено, що «сплячі гени», які у великій кількості і досі існують в геномі людини, зберігають інформацію про первинну атмосферу земної кулі та забезпечують можливість збереження стабільного енергетичного забезпечення життя у незвичайних умовах.

Сучасна клінічна інструментальна оротерапія

Грецька назва гір – «Орос». Греки свято вірили, що верхівка Олімпу – це місце перебування богів. Тому рекомендації Гіппократа і Авіценни про наближення хворих до умов перебування «вищих сил» мали певні психологічні та фізичні підстави. Навіть у періоді становлення емпіричної медицини вже існували традиції використання гірських поселень для хворих на сухоти та анемії.

В Україні один з учнів О.О.Богомольця – Микола Миколайович Сиротинін в 1939 році спеціальний розділ своєї монографії [35] присвятив проблемі лікування природним гірським кліматом та низьким парціальним тиском кисню. Він започаткував систематичні дослідження різноманітних позитивних ефектів тимчасового перебування у горах на систему крові, зовнішнього дихання, вищу

нервову діяльність та загальний стан здоров'я людини. Під час літніх вакацій, туристичних походів та сходжень на середні висоти кожна людина має можливість збільшити активну поверхню своїх легень, активувати діяльність кісткового мозку по створенню молодих еритроцитів та допоміжних типів молекул гемоглобіну, активувати та вдосконалити внутрішньоклітинні механізми мітохондріального дихання та циклозису [5,14].

У попередні віки більшість населення нашої планети займалась тяжкою фізичною працею. Періодична рухова гіпоксія та гіпоксія навантаження тренували всі системи організму на високу резистентність до тимчасової нестачі кисню. Розвиток сучасної цивілізації та глобальна урбанізація людства призвели до масової гіпокінезії населення. Малорухомих спосіб життя зараз притаманний майже всім мешканцям великих міст та промислових центрів. Гіпокінезія особливо шкідлива для дітей. Незважаючи на інтенсивне застосування фармакологічних засобів захворюваність населення міст щорічно зростає. Особливо страждає молодь, що крім гіпокінезії потерпає від забрудненого міського повітря, токсичних домішок у атмосфері, питній воді та продуктах харчування. Виникає нагальна необхідність пошуку нових шляхів попередження цивілізаційної депресії рівня здоров'я сучасної людини. Одним з таких засобів може бути періодичне дихання природним гірським повітрям, або штучним гірським повітрям – керованими газовими сумішами зі зниженим парціальним тиском кисню. Доцільність такого дихання доведена численними дослідженнями українських та російських вчених [7,15,23,24].

Хірурги добре знають, що як у мирні часи, так і під час воєнних дій, інколи виникає необхідність лобектомії або, навіть, пульмонектомії. У післяопераційному періоді летальність від таких операцій, на жаль, достатньо висока. У Київському інституті туберкульозу та торакальної хірургії ім. акад. Ф.Г.Яновського у 1967 році професором Б.В.Радіоновим з співавторами [29,33] було розроблено та застосовано спеціальний апарат для попередження післяопераційних ускладнень. Він створював дозовані гіпоксичні газові суміші, вміст кисню в яких відповідав висотам 2-3 тис. м над рівнем моря. Апарат використовували для передопераційної підготовки хворих з плановою

частковою або субтотальною пульмонектомією. Пізніше, цей принцип попередньої адаптації організму до наступного періоду обмеження достатнього надходження кисню одержав більш латинізовану форму – **«прекондиціювання»**. У наш час попередня адаптація до саногенної гіпоксії широко використовується у кардіології для стабілізації роботи міокарду за умов порушення його кровопостачання.

Апарат був оснащений двома балонами зі стислим киснем та азотом, поплавковими дозиметрами, що дозволяли змінювати співвідношення газових компонентів. Співробітники інституту здійснили більше ста гіпоксичних передопераційних тренувань для хворих з поширеними ураженнями легень. Пацієнти добре переносили дихання газовою сумішшю, що містила 12-14% кисню протягом 10-25 хвилин. Такі повторні процедури дозволили істотно зменшити відсоток негативних наслідків після хірургічних втручань на грудній порожнині [33]. Багаторічний досвід пульмонологів став відомим не тільки хірургам але й усьому лікарському товариству і дав підстави фахівцям інших галузей медицини використовувати адаптивні можливості біологічних систем для підвищення резистентності організму до нестачі кисню.

Аналітичні дослідження результатів лікувально-профілактичної дії періодичного дихання газовими сумішами з помірно зниженим PO_2 дозволили виявити численні механізми позитивної дії інструментальної оротерапії при різних формах патології [19,26,30,34,38,41,43,49,61]. Показано, що курс сеансів гіпоксичних тренувань істотно збільшує як гемопоез, так і кількість капілярів на одиниці площі тканини головного мозку, міокарду, легень, печінки, багатьох інших життєво важливих органів [5]. Зменшення відстані між сусідніми капілярами та артеріолами прискорює дифузію молекулярного кисню до клітин [20], активує процеси внутрішньоклітинного споживання кисню [27], усуває прояви алергії [36].

У клінічних дослідженнях показано, що гіпоксичні тренування (прекондиціювання) дозволяють використовувати цю інноваційну технологію не тільки для попередження, але й і для лікування або реабілітації хворих із вадами діяльності міокарду [43]. Періодичне дихання газовими сумішами зі зниженим PO_2

виявилися одним з ефективних допоміжних засобів лікування ортопедичних вад у випадках сповільненої консолидації та розвитку несправжніх суглобів кінцівок [30]. Курс гіпокситерапії знижує прояви симптомів у хворих з гастродуоденальними виразками, прискорює процеси репарації при діабеті [19], остеопорозі [24], хронічних захворюваннях легень [26], злоякісних пухлинах [38], хронічних абдомінальних ішеміях [41].

Одним з найбільш відомих ефектів дії як натурального гірського повітря, так і інструментальної оротерапії (ІНО) варто вважати усунення проявів типового для бронхіальної астми симптому – спазму бронхіол. У дітей 5-6 сеансів дихання штучним гірським повітрям дозволяють повернути пацієнту нормальне, фізіологічне везикулярне дихання. Для дорослих з тривалим попереднім перебігом бронхіальної астми досягти аналогічного ефекту вдається лише після 2-3 тижнів щоденних сеансів ІНО [5]. Показано, що зниження концентрації кисню у саногенних газових сумішах в межах від 14 до 8% O_2 збільшує серцевий викид, що сприяє поліпшенню постачання кисню до капілярів [20]. Навіть у осіб старшого віку застосування сеансів ІНО дозволяє загальмувати темпи розвитку вікових змін та розвиток передчасного старіння [43]. Водночас показано, що особи старшого віку з порушеннями дихання під час сну, страждають від серцево-судинних хвороб, депресивного стану та хронічної втоми. Автори вважають, що усі ці симптоми можуть бути наслідком тривалої, хронічної гіпоксії [48]. На жаль, у цих пацієнтів не досліджено ні PO_2 артеріальної крові, ні PO_2 в тканинах, що дозволяє припустити надмірну ступінь нестачі кисню, тобто – наслідки впливу тривалої патогенної гіпоксії.

І у людей мегаполісів, і у лабораторних тварин гіпокінезія провокує розвиток остеопорозу, депресію фізіологічних темпів самовідновлення (ремоделювання) кісткової тканини. На щурах лінії Вістар з аксіальним розвантаженням задніх кінцівок показано, що використання курсу сеансів дозованої переривчастої гіпоксії саногенного рівня дозволяє істотно активувати процеси ремоделювання кісткової тканини. Після проведення сеансів дозованої гіпоксії саногенного рівня вдається майже вдвічі знизити реактивне підвищення активності тартратрезистентної кислоти фосфатази яке виникло внаслідок гі-

покінезії та наблизити її рівень до значень, типових для контрольних тварин [23,24].

Позитивні результати застосування ІНО отримані при лікуванні осіб з підвищеним артеріальним тиском (транзиторна гіпертонія I-II ступеню) [43]. Механізм такої дії з найбільшою долею вірогідності реалізується за рахунок підвищення секреції серотоніну та ендорфінів у крові, розвитку стану еуфорії, який виникає при використанні керованої газової атмосфери. Така зміна загального стану вищої нервової діяльності (ВНД) відмічена також при лікуванні гірським кліматом хворих на депресивні стани та деякі форми шизофренії [35,36]. Цілком ймовірно, що аналогічних результатів можна досягти для корекції стану ВНД у випадках депресивних станів, які виникають після тяжких поранень та часткової втрати працездатності учасниками воєнних дій.

Інструментальна оротерапія у спорті

На перспективність використання гіпоксичних тренувань у спортсменів тренери звернули увагу після аналізу олімпійських досягнень по бігу на стометрових дистанціях. Виявилось, що більшість чемпіонів по цій дистанції народились і проживали у високогірних районах Кенії і Ефіопії. Навіть мешканці середньогір'я мають високі потенціальні можливості до виконання максимальних фізичних навантажень у порівнянні з тими хто народився на рівні моря. За даними спеціальних досліджень [40] сумарний об'єм фізичної роботи до відмови у мешканців низин складає 7,800 кг/м. У той же час у постійних мешканців рівня гірських районів на висоті біля 2,500 м він сягає 33,160 кг/м, тобто у 4 рази вище. Адаптація до збідненого на кисень гірського повітря надає додаткові можливості механізмам аеробного метаболізму.

Витривалість спортсменів за умов інтенсивних фізичних навантажень залежить від можливості у короткий проміжок часу мобілізувати інтенсивне кисневе кровопостачання м'язів. Відомо, що реакція судинного русла міокарду та скелетних м'язів регулюється оксидом азоту (NO) за умов наростаючого ступеню нестачі кисню. Робоча гіперемія м'язів, так же як і система NO-регуляції мають широкі межі індивідуальних відмінностей. Це надає можливість підвищення спе-

ціальної працездатності спортсмена шляхом як сумісного впливу тренування за умов дихання газовою сумішшю зі зниженим P_{O_2} , так і використання харчових домішок з дозованим вмістом неорганічного нітрату, як додаткового засобу активного капілярного кровопостачання [34,46]. Разом з тим, варто враховувати, що межі адаптивних можливостей кожного спортсмена залежать від комплексу факторів, зумовлених як його спадковістю, так і набутими в онтогенезі властивостями. Останній досвід успішного сходження на верхівку Евересту молодій жінки, що не мала попереднього альпіністського досвіду та гіпоксичних тренувань, може свідчити на користь твердження, що геніальність дається не потом, а генами. Шкода лише, що геніїв не дуже багато.

Прикладом ефективності тренування в гірському повітрі може бути високий спортивний результат української біатлоністки Зубрилової. Вона отримала перемогу після попереднього тренування у Швейцарії (Давос) на висотах від 2,5 до 3,0 тис м над рівнем моря. Разом з тим деякі спортсмени, що негативно реагують на зниження загального атмосферного тиску в горах і не дотримуються Сиротинінського принципу «ступінчастої адаптації», можуть відчувати негативні наслідки перебування на висоті. Тому варто попередньо оцінювати індивідуальну чутливість особи не тільки до низького парціального тиску кисню, але й до загального зниження атмосферного тиску, що типово для прихованої схильності організму до «гірської хвороби». Для таких осіб негативна реакція може бути усунена тренуваннями в барокамерах за умов одночасного зниження P_{O_2} та загального атмосферного тиску [2]. Під час сеансів дихання штучним гірським повітрям (ІНО) з поступовим зниженням парціального тиску кисню зберігаються умови нормобарії (760 ± 20 мм рт.ст.).

Для прогнозування спортивної результативності молоді варто попередньо визначати генетичну резистентність особи до нормобаричної гіпоксії різного рівня та її здатність адаптуватись до нестачі кисню. Особливий інтерес в цьому плані становить сполучення рухових та гіпоксичних навантажень у інтенсивному або сустанальному режимах за спеціальними програмами під контролем кардіоінтервалографії [5,6].

Регуляція резистентності до нестачі кисню

Кожна клітина організму споживає кисень. Чим інтенсивніше цей процес – тим раніше клітина відчуває його нестачу. Максимальна чутливість до змін P_{O_2} притаманна високоорганізованим рецепторам кисню, нейронам сітківки ока, нейронам кори головного мозку, мозочку та іншим (у порядку зниження інтенсивності аеробного метаболізму). Тому не дивно, що патогенна гіпоксія порушує у першу чергу механізми нервової регуляції процесів життєдіяльності [52], потім – процеси аеробного метаболізму та синтезу макроергічних сполук [27].

Вірогідно, що низький вміст кисню у первинній атмосфері (1-2%) та низька розчинність кисню у теплих водах первинного океану змусила живі організми вийти на сушу й отримувати більш доступний кисень атмосфери. Це прискорило темпи еволюції різноманітних форм життя. Разом з тим відомо, що біля 5% молекул кисню в організмі перетворюються на високотоксичні активні радикали [47], здатні зруйнувати органічні сполуки, у тому числі – ферменти. Чи не тому люди їздили для лікування в гірські райони навіть у ті давні часи, коли слова «кисень» ще не існувало?

Сучасна «вторинна» атмосфера Землі виникла завдяки процесам фотосинтезу O_2 зеленими рослинами, що істотно збільшило вміст кисню у повітрі – до 20,9%. Це надало всім хребетним додаткові можливості використання енергії органічних сполук, водночас збільшило залежність активної життєдіяльності від постачання кисню.

У стані нормоксії відбувається безперервне і адекватне кисневому запиту постачання організму киснем. Нормоксія є необхідною умовою фізіологічного здійснення всіх функцій організму людини і вищих тварин. Як нестача кисню, так і його надлишок здатні викликати спочатку адаптивні, потім патологічні зміни метаболізму. Тому будь-які живі істоти підтримують у тканинах відносно постійну концентрацію кисню (кисневий гомеостазіс) в межах фізіологічних можливостей адаптації. Ведучий механізм цього процесу став відомим лише нещодавно [57]. Він локалізований в генетичному апараті клітини, який регулює синтез біологічно активних (регуляторних) сполук, ферментних білків та гормонів (рис. 2).

Провідним регулятором активності генів ссавців, відповідальних за реакцію на нестачу кисню, є індукований станом гіпоксії молекулярний HIF фактор (від англ.: Hypoxia-inducible factors). Цей транскрипційний регулятор вперше був ідентифікований Грегом Семензою з університету Джона Хопкінса в Балтіморі в 1991 році. У той час його розглядали тільки як регулятор експресії еритропоетину (EPO) при зловиякних процесах. У наступні роки виявилось, що це лише невелика частка його функцій. З'ясувалося, що комплекс HIF є гетеродімером, який складається з однієї α -субодиниці (HIF- α) і однієї β -субодиниці (HIF- β). HIF- α існує у вигляді безлічі ізоформ (HIF-1 α , HIF-2 α і HIF-3 α) з різними біологічними властивостями. Субодиниця HIF-1 β експресується конститутивно, а експресія HIF-1 α при нормоксії є дуже низькою [58,59].

За достатньої концентрації кисню відбувається гідроксилування амінокислотних залишків проліну вільно існуючої молекули HIF-1 α за рахунок активності особливого регуляторного ферменту - пролілгідроксилази, який є молекулярним сенсором кисню. Змінена таким чином субодиниця HIF-1 α набуває здатності зв'язуватися з білком фон Хиппель-Ліндау (білок VHL - пухлинний супресор; з мутаціями гена, що кодує цей білок, пов'язаний спадковий синдром von Hippel Lindau, для якого характерні множинні гемангіоми, а також ниркова карцинома, рак підшлункової залози, ангіома сітківки ока). Білок VHL, в свою чергу, утворює комплекс з рядом інших білків, що відносяться до класу E3-убіквітин-лігази. Активовані убіквітин-лігази утворюють ковалентний зв'язок з деякими білками, що виконують роль своєрідної «чорної мітки». Вона означає, що отримавший таку мітку «убіквітинізований» білок буде спрямований до протеосоми та зруйнований. Таким чином, зв'язування білка VHL з гідроксильованого проліном HIF-1 α призводить до убіквітинізації цього білку і подальшої його протеосомної деградації. HIF-2 α так само, як і HIF-1 α , схильний до VHL-залежної деструкції протеазами. Обидва ці білки необхідні для нормальної біологічної реакції на гіпоксію, оскільки показано, що гомозиготна інактивація хоча б одного з них у мишачого ембріона веде до летальності. Вважають, що HIF-2 α більш специфічний для ендотелію, але його експресія

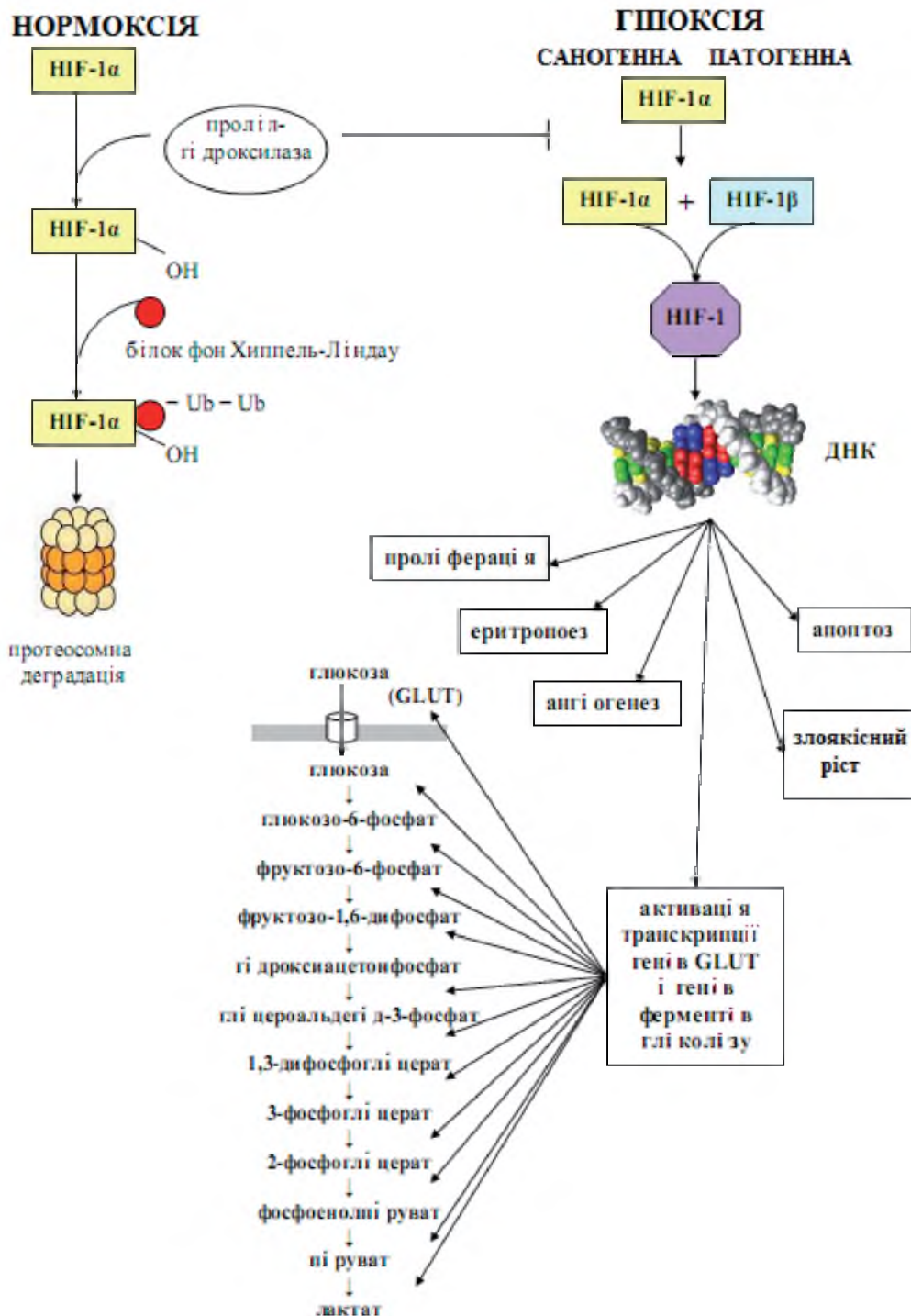


Рис. 2. Схема генетичної реалізації адаптивних впливів HIF-1 фактора при різних умовах кисневого постачання організму

знайдена і в інших клітинах. HIF-3α важливий для корекції гіпоксії в більш специфічних тканинах, таких, наприклад, як рогівка ока [57-59].

При гіпоксії активність пролілгідроксилази зменшується, тому що кисень є фактором лімітації її активності. Білкова молекула HIF-1α

не гідроксидується і залишається стабільною, уникнувши убіквітин-залежного протеолізу. Субодиниці HIF-1α і HIF-1β об'єднуються, створений в результаті цього гетеродімерний білок HIF-1 направляється з цитоплазми в ядро, де зв'язується з особливими послідовностями ДНК в промоторних ділянках генів, експресія яких індукується гіпоксією [59].

На сьогодні ідентифіковано велику кількість генів, що HIF-активуються, та продукти яких беруть участь в еритропоезі, обміні заліза та інших реакціях адаптації до гіпоксії. В гемопоезі - це еритропоетин, трансферин, трансферринові рецептори, церулоплазмін; в ангиогенезі - трансформувальний фактор росту $\beta 3$ (TGF- $\beta 3$), судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), EG-VEGF, MMP-2, катепсину D; в регуляції судинного тонусу - нітрооксидсинтаза-2 (iNOS), ендотелін-1, адренomedуллін, α_1 в-адренорецептор; в регуляції метаболізму глюкози - транспортер-1 і -3 глюкози (GLUT1, GLUT3), гексокінази-I і -II, фосфоглюкоїзомерази, гліцеральдегідфосфатдегідрогенази, фосфогліцераткінази, енолази, піруваткінази, лактатдегідрогенази, активуючи анаеробне дихання; в регуляції клітинної проліферації і виживання - IGF2, TGF- α , адренomedуллін; в регуляції апоптозу - протеїни BNP3, Nix. Показано, що HIF-1 α підсилює як процеси проліферації, ініціюючи синтез проліферативних білків (IGF-2, IGF-BP-1, та -3, TGF- $\beta 3$, так і процеси апоптозу, ініціюючи продукцію проапоптотичних білків (DEC- 1, Bcl2, NIX)) [58,59]. Виявлено, що за умов гіпоксії транскрипційний фактор HIF-1 бере участь не тільки в активуванні експресії генів, відповідальних за гліколіз, але і в придушенні мітохондріального біогенезу. Після встановлення цих закономірностей стала зрозумілою різнобічна дія гіпоксії на численні функціональні і метаболічні системи організму. Поліпотентна дія зниженого Po_2 на тварин і людину отримала своє більш повне розуміння тільки після з'ясування ролі HIF-фактора в регуляції експресії різних генів і синтезі регуляторних факторів фізіологічних функцій [59].

Був період, коли вважали, що транскрипційний фактор HIF-1 бере участь тільки в запуску гліколізу в тому випадку, якщо клітина знаходиться в умовах гіпоксії. Як стало зрозуміло з серії експериментів на мишах, HIF-1 одночасно з активацією гліколізу, пригнічує цикл трикарбонових кислот в мітохондріях, за допомогою транс-активування гена PDK1 (ген кінази-1 піруватдегідрогенази), тим самим зменшує утворення ацетил-СоА з пірувату. Накопичення метаболітів циклу Кребса (пірувату, оксалоацетата, сукцината і фумарату) гальмує активність пролілігдіроксілази і тим самим сприяє подальшому активуванню HIF-1. Крім того, HIF-1 стимулює експресію гена, який кодує синтез

лактатдегідрогенази. Це призводить до зниження утилізації пірувату мітохондріями і до депресії аеробного дихання. Водночас HIF-1 може змінювати активність цитохром-С-оксидази, збільшуючи при гіпоксії експресію тієї її субодиниці, яка оптимізує активність ферменту при нестачі кисню, і сприяє деградації іншої субодиниці, що функціонує в аеробних умовах.

Пригнічення мітохондріального біогенезу має важливе значення в умовах гіпоксії - за рахунок цього клітина уникає накопичення шкідливих радикалів і, відповідно, - апоптозу. Гліколіз, у свою чергу, здатний підтримати рівень АТФ, необхідний для збереження життєздатності.

Дані, отримані останнім часом, свідчать про те, що HIF-1 α може індукуватись не тільки під впливом гіпоксії, але і інших чинників (гормонів, білків теплового шоку, факторів росту, онкогенів). Вважають, що активаторами HIF-1 можуть бути такі молекули як $CoCl_2$ і речовини, що утворюють хелатні сполуки з іонами заліза. В геномі практично всіх хребетних можна виявити HIF - фактор, який активно втручається в роботу більше 200 різних генів, але включається тільки в тих випадках, коли клітини починають відчувати брак кисню. Колектив авторів за участю першовідкривача HIF - фактора, Semenza, виявив, що в умовах гіпоксії транскрипційний HIF-фактор бере участь не тільки в активанні експресії генів відповідальних за гліколіз, але і запускає гени придушення мітохондріального біогенезу. По суті, Semenza розшифрував молекулярний механізм ефекту Пастера [58,59].

Прикінцеві роздуми

Термін «гіпоксія» широко застосовується в медицині. Існуючі класифікації типів дефіциту кисню чітко визначають місце локалізації процесу (респіраторна, гемодинамічна, гемічна, гістотоксична та тканинна), що має безумовне діагностичне значення. Проте такий поділ не враховує не менш важливої характеристики - ступеня сили подразника. А гіпоксія в момент перев'язки пуповини запускає діяльність дихального центру довгастого мозку немовляти, регулює активність гемопоезу та кровопостачання всіх внутрішніх органів. Подальші темпи розвитку дитини залежать від її рухливості, періодів

фізіологічної гіпоксії навантаження, які стимулюють органогенез як скелетної мускулатури, так і міокарду, легень та всіх механізмів аеробного метаболізму.

Дорослу людину, що вже зазнала негативних впливів сучасного способу життя, біологічний інстинкт здоров'я наводить на думку про доцільність відпочинку в горах. І найбільш слухняні до «внутрішнього голосу» їдуть в Карпати, Альпи або інші гірські масиви, наслідуючи традиції видатного розуму – Альберта Ейнштейна, якій щорічно проводив літо в горах. Хворих на анемію, легеневі, серцеві та алергічні хвороби курортологи спеціально відправляють у гірський клімат, де помірно знижений парціальний тиск кисню здійснює свою позитивну дію.

Все це дає підстави стверджувати доцільність введення валеологічної класифікації гіпоксії, відокремлюючи лікувальні властивості стимулювальної саногенної гіпоксії від більш інтенсивної, пошкоджувальної патогенної гіпоксії. Фізична праця, спортивні тренування або інші способи створення стану саногенної гіпоксії ініціюють відповідний до навантаження стимул підвищення працездатності всіх систем організму та високу неспецифічну резистентність до будь-яких несприятливих впливів середовища.

Висновки

- Гіпоксія (нестача кисню різного ступеня) – достатньо часто виникаючий стан нормальної життєдіяльності, що ініціює поведінкові, фізіологічні та біохімічні механізми адаптації, здатні повністю чи частково відновлювати активне функціонування організму або спричиняти розвиток патології.

- У кожній клітині (або організму) існує межа індивідуальної резистентності до гіпоксії. Ця межа може змінюватись під впливом середовища, попереднього тренування або з віком пацієнта. Її можна і необхідно оцінювати для прогнозування майбутнього стану організму
- Гіпоксичні стани, що перевищують межу резистентності внаслідок порушень зовнішнього дихання, набряку легень, послаблення нагнітальної функції серця, крововтрати, блокади кисеньтранспортної функції еритроцитів, отруєннях, блокаді діяльності мітохондрій або інших наслідках патогенної гіпоксії потребують кваліфікованої медичної допомоги.
- Реакції на гіпоксію помірної інтенсивності, які виникають при виконанні фізичної роботи, перебуванні у горах на висотах до 4 тис. м. над рівнем моря (оротерапія), або при диханні газовими сумішми із вмістом O_2 у межах 10-14% (інструментальна оротерапія) підвищують неспецифічну резистентність організму. Керована газова атмосфера здатна вдосконалювати ефективність механізмів утилізації кисню, підвищувати його працездатність за несприятливих умов життєдіяльності. Такі впливи можна визначати терміном «саногенна» гіпоксія, що позитивно діє на рівень здоров'я.
- Саногенну гіпоксію варто використовувати як профілактичний засіб підвищення рівня здоров'я, або як лікувальні процедури для різноманітних хвороб, пов'язаних з порушеннями мікроциркуляції або оксидативних процесів у тканинах.

References

1. Abu Ali ibn Sina, 1981. Kanon vrachebnoy nauki. [Canon of medical science] Tashkent, – T.1. – 550 s. (in Russian)
2. Armstrong, H.G., 1954. Aviatsionnaya meditsina. [Aviation Medicine] Per. s angl. I. I. Gurevicha ; Pod red. i s predisl. prof. F. G. Krotkova. – Moskva, - Izd-vo inostr. lit., - 522 s. (in Russian)
3. Berezovskiy, V.A., 1978. Gipoksiya i individual'nyye osobennosti reaktivnosti. [Hypoxia and individual characteristics of reactivity] Kiev, Nauk.dumka, 215 p. (in Russian)
4. Berezovskiy, V.A., 1979. Allopaticheskiy i gomeopaticheskiy printsipy v lechenii zabolevaniy, svyazannykh s kislorodnym golodaniyem. [Allopathic and homeopathic principles for treatment the hypoxic associated illness] V kn. Molekulyarnyye aspekty adaptatsii k gipoksii. In: Molecular aspects in hypoxia adaptation. Kiev: Naukova dumka, – S.224-231. (in Russian)

5. Berezovskiy, V.A., 2012. «Tsvetok Gil'gamesha». Prirodnaya i instrumental'naya oroterapiya. [«The Flower of Gilgamesh». Natural and instrumental orotherapy], Izd.dom «Zaslavskiy», Donetsk-Kiyev, S. 303. (in Russian)
6. Berezovskiy, V.Y., Horban, Y.M., Lyevashev, M.I., 2000. Tekhnologiya pidvyshchennya rezystentnosti orhanizmu za dopomohoyu hipoksiterapiyi. Metodichni rekomendatsiyi MOZ Ukrayiny. [The technology of increasing the body's resistance through hypoxia therapy. Methodical recommendations of the Ministry of Health of Ukraine], Kiyiv. -- 23 s. (in Ukrainian)
7. Berezovskiy, V.A., Deynega V.G., 1988. Fiziologicheskie mehanizmy sanogennyih effektov gornogo klimata. [Physiological mechanisms of sanogenic effects of mountain climate]. Kiev: Nauk. dumka. – 224 s. (in Russian)
8. Berezovskiy, V.A., Zhaglin A.V., Strelkov R.B., 1992. Normobaricheskaya gipoksiterapiya. [Normobaric hypoxic therapy] / V kn.: «Intervalnaya gipoksicheskaya trenirovka». Kiev. -- S.59-61. (in Russian)
9. Berezovskiy, V.A., Litovka I.G., Kostyuchenko A.S., 2004. Low oxygene tension may defence the bone tissue from unloading simulated osteopenia//J. of Gravitational Physiology. -- V.11, №2. – P.153-154. (in Russian)
10. Berezovskiy, V.A., Litovka I.G., 2011. K probleme otsenki stepeni gipoksicheskogo vozdeystviya. [To the problem of assessing the degree of hypoxic effect] Nauch-prakt.zhurn. «Patogenez» RAMN, Moskva, t.9, №3, S.20. (in Russian)
11. Berezovskiy, V.A., 2014. Binarnyye efekty gipoksii. [Binary effects of hypoxia]. Mat. Mezhdunar. Simp. «Aktual'nyye problemy biofizicheskoy meditsiny» 14-17 maya 2014 g., S. 16-18. (in Russian)
12. Breslav, I.S., 1970. Vospriyatie dyihatelnoy sredy i gazopreferendum u zhivotnyih i cheloveka. [Perception of the respiratory environment and gas preference in animals and humans]. L.: Nauka. – 174 s. (in Russian)
13. Breslav, I.S., 1975. Proizvolnoe upravlenie dyihanem u cheloveka. [Arbitrary management of breathing in humans] L.- Nauka. - 122 p. (in Russian)
14. Breslav, I.S., Minyaev, V.I., 1984. Vozduh – dyihanie – zhizn. [Air - breath – life]. M.: Moskovskiy rabochiy. – 95 s. (in Russian)
15. Burykh, E.A., Soroko, S.I., 2014. Compensatory role of circulatory system in acute hypoxic hypoxia in humans. Ecology of man. - p. 30-36. (in Russian)
16. Gabriyans, A.A., 1974. Pervobytnyy chelovek i prirodnyaya sreda. [Primitive man and the natural environment]. Moskva, - 118 s. (in Russian)
17. Gvozdetkiy, N.A., Golubchikov, Yu.N., 1987. Goryi. [The mountains] – Moskva: Myisl". -- 400 s. (in Russian)
18. Gippokrat, 1944. Sochineniya. [Compositions], M.: Medgiz. – T.II. – 512 p. (in Russian)
19. Ibragimova, S.I., Abusuev, S.A., 2012. Lecheniye bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa pozhilogo i starcheskogo vozrasta preryvistoy normobaricheskoy gipoksiterapiyey. [Treatment of patients with type 2 diabetes of elderly and senile age with intermittent normobaric hypoxic therapy] Kubanskiy nauchno-meditsiniskiy vestnik, №1(130), - S.57-59. (in Russian)
20. Ivanov, K.P., 2014. Sovremennyye meditsinskiye problemy mikrotsirkulyatsii i gipoksicheskogo sindroma. [Modern medical problems of microcirculation and hypoxic syndrome]. – Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.;(1-2):57-63. (in Russian)
21. Zhironkin, A.G., 1972. Kislorod. Fiziologicheskoe i toksicheskoe deystvie. [Oxygen. Physiological and toxic effects]. – L.: Nauka. – 172 s. (in Russian)
22. Liamina, N.P., Karpova, É.S., Kotelnikova, E.V., 2014. Adaptatsiya k gipoksii i ishemicheskoy predvaritel'noy obrabotke: ot fundamental'nykh issledovaniy do klinicheskoy praktiki. [Adaptation to hypoxia and ischemic preconditioning: from basic research to clinical practice]. Klin. Med.(Mosk). ;92(2):23-9. (in Russian)
23. Litovka, I.G., Berezovsky, V.A., 2014. Organicheskiy matriks v adaptatsii i remodelirovanii kostnoy tkani [Organic matrix in the adaptation and remodeling of bone tissue]. - Donetsk: Publisher Zaslavsky A.Yu., - 256 p. (in Russian)
24. Litovka, I.G., 2011. Kistkova tkanyna v umovakh defitsytu navantazhennya. [Bone tissue under load deficiencies]. - Kyiv: State Enterprise "Information and Analytical Agency", - 243 p. (in Ukrainian)

25. Levashov, M.I., 1994. Respiratorni ta gemodinamichni mehanizmi sanogennoi diyi shtuchnogo girskogo kiImatu [Respiratory and hemodynamic mechanism of action sanohennoi artificial mountain climate]: Avtoref. dis.... d-ra med.nuk. – K., – 32 s. (in Ukrainian)
26. Levashov, M.I., Berezovskiy, V.A., 1997. Sostoyaniye gemodinamiki malogo kruga krovoobrashcheniya u bol'nykh khronicheskimi zabolevaniyami legkikh pri vozdeystvii gipoksicheskimi gazovymi smesyami i iskusstvennym gornym klimatom. [The state of hemodynamics in the small circle of blood circulation in patients with chronicle lung diseases under the influence of hypoxic gas mixtures and artificial mountain climate] /V kn. Preryvistaya normobaricheskaya gipoksiya // Doklady APG RF, – T.1, M. – S. 188-195. (in Russian)
27. Luk'yanova, L.D., 2011. Signal'nyye mekhanizmy i ikh rol' v sistemnoy regulyatsii. [Signaling mechanisms and their role in systemic regulation]. Pat.fiziol. i eksper.terap. Moskva. – S. 3-19. (in Russian)
28. Mirrakhimov, M. M., Shogentsukova Ye. A., 1975. Lecheniye bronkhial'noy astmy gornym klimatom.[Treatment of bronchial asthma with a mountain climate] - Nal'chik : El'brus, - 175 s.
29. Onishko, N.A., Soshina, T.K., Radionov, B.V., Petrov, M.M., 1967. Aparat dlya provedennya dozovanoi gipoksichnoi gipoksiyi. [Apparatus for hypoxic hypoxia dosage]. «Klinicheskaya hirurgiya», #7-9, Kiev, izd. «Zdorove», S. 94-95. (in Ukrainian)
30. Panchenko, L.M., Berezovskyy, V.YA., Dehtyarenko, N.O., Sokolovska O.R., 2008. Oroterapiya v kompleksnomu likuvanni khvorykh iz spovilnenoyu konsolidatsiyeyu ta nespravzhnimy suhlobamy kintsivok. [Orotherapy in the complex treatment of patients with slowed consolidation and false joints of the limbs.] //Probl. osteolohiyi.-.T.10, № 1-2. – S.63-66. (in Ukrainian)
31. Pashutin, V.V., 1881. Lektsii po obschey patologii. Chast 2. [Lectures on general pathology. Part 2. Influence of barometric pressure on organism]. Vliyanie barometricheskogo davleniya na organizm. SPb. -- 276 s. (in Russian)
32. Primak, F.Ya., Kupman, V.A., Novitskiy, V.A., 1963. Znachenie oksigenoterapii v kompleksnom lechenii gipoksicheskikh-distonicheskikh sostoyaniy [The significance of oxygen therapy in the complex treatment of hypoxic-dystonic conditions] / V kn.: Serdechno-sosudistaya nepolnotsennost i gipoksidozyi vo vnutrenney patologii. – Kiev: Gosmedizdat USSR. – S.84-85. (in Russian)
33. Radionov, B.V., 1972. Znachenie trenirovok v podgotovke k pul'monektomii bol'nykh resprostranennym fibrozno-kavernoznym tuberkulezom legkikh. [The importance of training in the preparation for pulmonectomy in patients with advanced fibro-cavernos pulmonary tuberculosis]. Avtoref. diss. k.m.n. – Kiyev. – 26 s. (in Russian)
34. Radchenko, A.S., 2016. Okis' azota i gipoksiya pri adaptatsii k myshechnoy rabote (kratkiy obzor).[Nitric oxide and hypoxia in adaptation to muscular work (brief review)]. Obzory po kilincheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. - Izd-vo "Eko-Vektor" SPb. -№1, - S. 78-88. (in Russian)
35. Sirotinin, M.M., 1939 Zhittya na visotah I hvoroba visoti. [Living at altitude sickness and altitude]. – Kiyiv: Vid-vo AN URSS. – 226 s. (in Ukrainian)
36. Sirotinin, N.N., 1964. O lechebnoy i profilakticheskom deystvii vyisokogornogo klimata. [On the therapeutic and preventive action of alpine climate] // Tr. konf. po vyisokogoryu i holodovoy travme. – C. 3-12. (in Russian)
37. Sirotinin, N.N., Danileyko, V.I., Monogarov, V.D., 1970. Vyisokogornaya trenirovka sportstmenov [High-altitude training of athletes] / V kn.: Geograficheskaya sreda i zdorove naseleniya. – 428 s.(C. 31-33). (in Russian)
38. Strelkov, R.B., Nudel'man, L.M., 2003. Normobaricheskaya gipoksiterapiya v onkologii. [Normobaric hypoxic therapy in oncology], Moskva. - 70 s.
39. Sushkin, P.P., 1928. Vyisokogornyye oblasti Azii i proishozhdenie cheloveka. [High-mountainous regions of Asia and the origin of man] // Priroda. – № 3. – C.250-257. (in Russian)
40. Shaov, M.T., Pshikova, O.V., Kurdanov, H.A., Kasheva, K.Z., 2015. Dinamika rezervov zdorovya organizma pod vozdeystviem vyisokogornoy impulsnoy gipoksii. [Dynamics of health reserves of the organism under the influence of high-altitude impulse hypoxia] Privolzhskiy nauchnyiy vestnik. - # 5-1 (45) – S.68-73. (in Russian)
41. Shchupakova A.N., 2008. Ispol'zovaniye interval'noy gipoksiterapii v lechenii bol'nykh s khronicheskoy abdominal'noy ishemiyey.[Use of interval hypoxic therapy in the treatment of patients with chronic abdominal ischemia]. Prof.izd. Minsk, - 1 (57), - S. 58-68. (in Russian)

42. Timchenko A.N., Utiko N.A., Muradyan KH.K., 2008. Povysneniye soderzhaniya kisloroda v atmosfere sokrashchayet, a uglekislogo gaza uvelichivayet prodolzhitel'nost' zhizni Drosophila melanogaster. [The increase in oxygen content in the atmosphere reduces, and carbon dioxide increases the life span of Drosophila melanogaster]. *Probl.stareniya i dolgoletiya*, 17, №2. – S. 230-239. (in Russian)
43. Fedinyak, N.V., 2014. Primeneniye dozirovannoy gipoksii dlya zamedleniya vozrastnykh izmeneniy organizma lyudey starshogo vozrasta. [The use of dosed hypoxia to slow the aging changes in the body of older people]. *Slobozhans'kiy naukovy-sportivnyy visnik*. – 5(43), - S.87-92. (in Russian)
44. Burtscher, M., Mairer, K., Wille, M. Short-term exposure to hypoxia for work and leisure activities in health and disease: which level of hypoxia is safe? *Sleep Breath*, 2012. - 16: 435.
45. Ciapetti, G, Granchi, Fotia, C, Savarino, L, Dallari, D, Del Piccolo, N, Donati DM, Baldini, N. Effects of hypoxia on osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells used as a cell therapy for avascular necrosis of the femoral head. *Cytotherapy*. 2016, Sep;18(9):1087-99.
46. Costa, M, Pirraco, RP, Cerqueira, MT, Reis, RL, Marques, AP. Growth Factor-Free Pre-vascularization of Cell Sheets for Tissue Engineering. *Methods Mol. Biol.*, 2016. 1516:219-26.
47. Free Radicals in Biology and Medicine by B.Halliwell and M.C.Gutteridge. Oxford University Press., 2000
48. Johansson, P, Svensson, E., Alehagen, U. et al. Sleep disordered breathing, hypoxia and inflammation: associations with sickness behaviour in community dwelling elderly with and without cardiovascular disease. *Sleep Breath.*, 2015. - 19: 263.
49. Lei Xi, Chin-Moi Chow, and Xingxing Kong. Role of Tissue and Systemic Hypoxia in Obesity and Type 2 Diabetes *J Diabetes Res.*; 2016. - 1527852.
50. Lloyd, D, Williams, C.F. Avoid Excessive Oxygen Levels in Experiments with Organisms, Tissues and Cells. *Adv. Microb. Physiol.*, 2015.;67:293-314.
51. Mekjavic, I., Mojca, B., Amon, F., Kölegård, R., Kounalakis, S.N., Simpson, L., Eiken, O., Michail E. Keramidas, Macdonald, I. A. The Effect of Normobaric Hypoxic Confinement on Metabolism, Gut Hormones, and Body Composition *Fron.t Physiol.*, 2016; 7: 202.
52. Naeije, R., Van Osta, A. Altered autoregulation of cerebral blood flow in hypoxia. *Problems of high Altitude Medicine and Biology*, 2007; 211-220.
53. Peacock, A., Pak, O., Welsh, D. The cellular effects of hypoxia in the pulmonary circulation. *Problems of high Altitude Medicine and Biology*, 2007; 39-55.
54. Rodriguez-Brotons, A., Bietiger, W., Peronet, C., Magisson, J., Sookhareea, C., Langlois, A., Mura, C., Jeandidier, N., Pinget M., Sigrist, S., Maillard, E. Impact of Pancreatic Rat Islet Density on Cell Survival during Hypoxia. *J. Diabetes Res.*2016:10 p.
55. Reese, A.B., Blodi, F.C. Retrolental fibroplasia. *Am. J. Ophthalmol.* 1951 Jan;34(1):1-24.
56. Rudolph, C.J., Sirlin, E.M. Retrolental fibroplasia and anoxia. *J. Indiana State Med. Assoc.* 1951 Dec;44(12):1161-1163.
57. Semenza, G. L., Nejfelt, M. K., Chi, S. M., Antonarakis, S. E. Hypoxia-inducible nuclear factors bind to an enhancer element located 3' to the human erythropoietin gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1991. – Vol.88. – P. 5680-5684
58. Semenza, G. L. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // *J. Appl. Physiol.* – 2004. – Vol.96, N3. – P. 1173-1177.
59. Semenza, G.L. Life with oxygen // *Science*. – 2007. – Vol.318. – P. 62-64.
60. Tiwari, A., Wong, C.S., Nekkanti, L.P., Deane, J.A., McDonald, C., Jenkin, G., Kirkland, M.A. Impact of Oxygen Levels on Human Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Expansion. *Stem Cells Dev.*, 2016;25(20): 1604-1613.
61. Van Lear. Anoxia and its effect on the body. *Trans. with English*. - M.: Medgiz, 1947. - 252 p.
62. Woody, R., McGinnis, R., Tapan A., Edelson, S. Proposed Toxic and Hypoxic Impairment of a Brainstem Locus in Autism *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2013. Dec; 10(12): 6955-7000.

Стаття надійшла 12.06.2017

Після допрацювання 16.06.2017

Прийнята до друку 26.06.2017