

УДК: 615.83

ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПО-ГИПЕРОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ В ПРОФИЛАКТИКЕ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ДИСФУНКЦИЙ (обзорная статья)

Т.Н. ЦЫГАНОВА

*ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии
Минздрава РФ, ул. Новый Арбат, д. 32, Москва, 121099, Россия*

Аннотация. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка приводит к долгосрочной адаптации организма и успешно применяется при бронхиальной астме, хроническом бронхите, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, аллергии, железодефицитной анемией и др. Нормобарическая интервальная гипоксическая оказалась эффективным средством лечения и реабилитации больных с хроническими неспецифическими заболеваниями женской половой сферы, профилактики осложнений беременности, подготовки к родам беременных группы высокого риска, сохранения их полноценного потомства. Нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка также стимулирует общий митохондриально-омолаживающий механизм, митоптоз – избирательное устранение мутировавших митохондрий, чрезмерно продуцирующих активные формы кислорода. При этом максимальный оксидативный стресс испытывают именно те созревающие яйцеклетки, что содержат наибольшее количество поврежденных, обильно производящих свободные радикалы митохондрий. Именно эти клетки в первую очередь самоликвидируются в апоптозе, а содержавшие их фолликулы подвергаются атрезии (замещаются соединительной тканью). Таким образом, происходит селекция наиболее жизнеспособных, устойчивых к оксидативному стрессу митохондрий, которые оплодотворенная яйцеклетка и передает в следующее поколение. Митоптоз естественный процесс, который поддерживает митохондриальное качество в женских зародышевых клетках во время эмбриогенеза, и может быть активирован и поддержан регулярным применением нормобарической интервальной гипоксико-гипероксической тренировкой. Метод способствует качественному улучшению митохондриальных популяций и стимулирует регенеративный потенциал тканей. Обсуждается опыт клинического применения нохи при лечении митохондриопатий.

Ключевые слова: интервальная гипоксическо-гипероксическая тренировка, митохондриальная медицина.

THE USE OF INTERVAL NORMOBARIC HYPO-HYPEROXIC TRAINING IN THE PREVENTION OF MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION (review)

T.N. TSYGANOVA

*National Research Centre of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health,
Novy Arbat Str., 32, Moscow, 121099, Russia*

Abstract. Intermittent hypoxic training leads to long-term adaptation of the body and is successfully used for asthma, chronic bronchitis, diseases of the cardiovascular system, allergies, iron deficiency anemia, etc. Intermittent hypoxic training has proven to be an effective method of treating and rehabilitating patients with chronic non-specific diseases of the female genitalia, preventing pregnancy complications, preparing for high-risk pregnant women at birth, and preserving their full-fledged offspring. Intermittent hypoxic-hyperoxical training also stimulates the general mitochondrial rejuvenating mechanism, mitoptosis - the selective elimination of mutated mitochondria that excessively produce reactive oxygen species. The maximum oxidative stress is experienced by those maturing eggs, which contain the greatest number of mitochondria that are damaged and are abundantly producing free radicals. First of all, these cells self-destruct in apoptosis, and their follicles undergo atresia (replaced by connective tissue). Thus, there is a selection of the most viable mitochondria that are resistant to oxidative stress, which the fertilized egg passes to the next generation. Mitoptosis is a natural process that maintains mitochondrial quality in female germ cells during embryogenesis and can be activated and maintained by regular use of intermittent hypoxic-hyperoxical training. The method contributes to the qualitative improvement of mitochondrial populations and stimulates the regenerative potential of tissues. The experience of the clinical use of intermittent hypoxic-hyperoxical training in the treatment of mitochondriopathy is discussed.

Key words: intermittent hypoxic-hyperoxical training, mitochondrial medicine.

Современный взгляд на «болезни цивилизации» хронические заболевания нашего времени – пред-

полагает нарушение функции митохондрий как общий патогенетический признак таковых. В течение последних десятилетий в медицине активно развивается новое направление, связанное с изучением роли нарушений клеточного энергообмена процессов, затрагивающих универсальные клеточные органеллы митохондрии. В связи с этим появилось понятие «митохондриальные болезни». По последним данным, совокупная частота наследственных болезней, связанных с мутациями *митохондриальных ДНК* (мтДНК), достигает 1:5000 человек общего населения. Митохондрии выполняют много функций, однако их основная задача – образование молекул АТФ в биохимических циклах клеточного дыхания.

Митохондриальные дисфункции – разнородная группа патологии, вызванная генетическими, биохимическими и структурно-функциональными дефектами митохондрий с нарушением клеточно-тканевого дыхания. В настоящее время выделяют два вида митохондриальной дисфункции – первичную, как следствие врожденного генетического дефекта (так называемые митохондриопатии), и вторичную, возникающую под действием различных факторов: гипоксии, ишемии, оксидативного и нитрозирующего стресса, экспрессии провоспалительных цитокинов и др.

Комплексный подход к лечению и профилактике хронических заболеваний обязательно включает в себя лечебно-тренировочные мероприятия по восстановлению функции митохондрий.

К ним относятся применение так называемых митотропных субстратов веществ, положительно влияющих на функцию митохондрий: витаминов, коферментов, минералов, микроэлементов, некоторых аминокислот и т.д. Их положительное влияние на улучшение клеточного энергообмена и анаболических функций митохондрий подтверждено научными исследованиями и клинической практикой. Но часто одних лишь мероприятий по восполнению недостающих субстратов оказывается недостаточным.

К «нелекарственным» методам восстановления функции митохондрий относят метод лечебного голодания. Это метод очень хорошо изучен и применяется в клинической практике с большим успехом.

Метод дозированных аэробных физических тренировок наравне с методом лечебного голодания высоко эффективен при восстановлении функции митохондрий. Но оба эти метода имеют некоторые ограничения. Структура современных пациентов такова, что значительная их часть не может заниматься физическими упражнениями либо из-за повреждений опорно-двигательного аппарата, либо по причине дефицита энергии (например, при синдроме хронической усталости).

В последние годы очень интенсивно исследуется и применяется в клинической практике метод интервальной гипоксической и гипоксии-гипероксической тренировок, как современный высокоэффективный физикальный метод профилактики и лечения приобретенных митохондриальных дисфункций [1].

Молекулярные механизмы. За время развития и жизни человека клетки неизбежно накапливают большое количество мутированных, поврежденных копий мтДНК [12]. С другой стороны новорожденный организм изначально практически свободен от приобретенных родителями генетических поврежденных мтДНК, и лишь в процессе индивидуального развития постепенно накапливает собственный груз мутаций и делеций мтДНК.

Процесс оксидативного повреждения мтДНК менее выражен в клетках, обходящихся меньшим количеством кислорода, существующих в «физиологических гипоксических нишах». Таковыми, являются, например, примордиальные фолликулы яичников женщины. Незрелые яйцеклетки пребывают там, в гипоксическом, гипометаболическом состоянии и получают необходимую им АТФ от окружающих аэробных вспомогательных клеток. Таким образом, предотвращается или, по крайней мере, замедляется оксидативное повреждение мтДНК, которую оплодотворенные яйцеклетки затем передают потомству без значительных повреждений [9].

Известно, что в фазу созревания яйцеклетки одновременно входит множество фолликулов. Однако до овуляции обычно созревает только один, реже несколько из них. Остальные погибают в ходе жесткого отбора: *префертилизационной селекции примордиальных фолликулов*. В этом процессе созревающие яйцеклетки на протяжении продолжительного времени подвергаются циклическим колебаниям парциального давления доставляемого кровотоком кислорода. При этом артерии, питающие яичники, периодически спазмируются и расслабляются, создавая циклическую, управляемую нейро-гормональными механизмами ишемию, другими словами контролируемую гипоксию - реоксигенацию яичников. При этом максимальный оксидативный стресс испытывают именно те созревающие яйцеклетки, что содержат наибольшее количество поврежденных, обильно производящих *свободные радикалы* (СРК) митохондрий [16]. Именно эти клетки в первую очередь самоликвидируются в апоптозе, а содержавшие их фолликулы подвергаются атрезии (замещаются соединительной тканью). Так происходит селекция наиболее жизнеспособных, устойчивых к оксидативному стрессу митохондрий, которые оплодотворенная яйцеклетка и передает в следующее поколение. Незначительное число привносимых сперматозоидом митохондрий в этом не участвует, так как все они прицельно уничтожаются в процессе митофагии цитоплазмой яйцеклетки при оплодотворении. Таким образом, управляемая гипоксия реоксигенация является природным, эволюционно отработанным механизмом селекции наиболее эффективных, минимально поврежденных копий мтДНК (*wild-type mtDNA*), для передачи их яйцеклеткой в следующее поколение.

Кроме того, доказано, что управляемая гипоксия реоксигенация действует в беременной матке во время всего периода развития эмбриона и созревания плода и заканчивается лишь с первым вдохом новорожденного [13, 14].

В дальнейшем онтогенезе мтДНК индивидуального организма с течением времени закономерно подвергается атакам СРК и делециям (укорочению нити мтДНК, уменьшению объема и качества закодированной в ней информации) и мутациям. Эти процессы ускоряются многочисленными внешними и внутренними экстремальными факторами. К тому же, с возрастом ослабляются внутриклеточные механизмы выбраковки и уничтожения дефектных митохондрий внутри клеток (митофагия, митоптозис). Укороченные копии мтДНК не только успешно конкурируют с полноценными за ограниченные внутриклеточные ресурсы, но и размножаются быстрее их [17, 18].

Согласно законам биохимической кинетики, укороченные молекулы мтДНК создают свои копии, дефектные клоны чуть быстрее, чем полноценные, имеющие большие размеры молекулы мтДНК [15, 20]. Этот объясняется феномен «клональной экспансии мутированной мтДНК», наблюдаемый как при нейродегенеративных заболеваниях, так и в условиях «нормального» старения.

Ускоренное внутриклеточное накопление обильно выделяющих СРК митохондрий приводит либо к апоптозу, либо повышает риск малигнизации. Массивный апоптоз вызывает снижение функциональных возможностей тканей и органов, тогда как его недостаточность – прямая предпосылка злокачественного перерождения клеток. И то и другое – характерные признаки процесса клеточного старения. Кроме того, при старении клетки внутри нее наблюдается уменьшение общего числа копий мтДНК, другими словами – уменьшение массы митохондрий.

Механизмы противодействия клональной экспансии мутированной мтДНК. Существуют ли в онтогенезе на протяжении жизненного цикла аэробов механизмы, препятствующие процессу деградации мтДНК? Есть ли у нашего «главного», ядерного генома возможность управлять качеством «подчиненного» митохондриального генома, может ли он «отделять зерно от плевел»? Ведь если засеянное пшеницей поле оставить на произвол судьбы, оно неизбежно зарастет сорняками.

Такие природные механизмы существуют и даже практически применяются в восстановительной и регенеративной медицине. К ним относятся дозированное периодическое голодание и дозированная периодическая физическая нагрузка [10, 11, 19].

Оба этих воздействия стимулируют внутриклеточную митофагию поврежденных митохондрий, что приводит к системному улучшению качества мтДНК путем избирательной элиминации ее копий, наиболее поврежденных окислительным стрессом, но парадоксально размножающихся быстрее, чем их неповрежденные предшественники.

Однако практическое применение этих подходов затруднено тем, что как раз наиболее в них нуждающиеся больные, те, кому эти методы могут радикально помочь, не в состоянии практически их использовать. Поскольку чаще всего уже пребывают в более или менее инвалидизированном состоянии. Те же, кому профилактическое применение обоих подходов помогло бы сохранить работоспособность и активность, значительно продлить период здоровой жизни, лишь изредка находят для этого время и средства.

Именно здесь необходимо вспомнить и применить природную стратегию улучшения качества митохондрий, столь успешно выполняющую функцию селекции в эмбриональном периоде развития. Напомним, что она осуществляется путем чередования периодов контролируемой гипоксии и реоксигенации на клеточно - митохондриальном уровне.

Гипо-гипероксическая тренировка в медицине. С давних времен известны целебные свойства гор, горных курортов, где основной лечебный фактор воздух, обедненный кислородом, иными словами «гипоксия».

По предложению академика Н.Н. Сиротинина с 1952 г. адаптация к гипоксии в горах стала использоваться для лечения бронхолегочных заболеваний, малокровия и других болезней. Была доказана высокая эффективность адаптации к гипоксии в среднегорье для повышения умственной и физической работоспособности больных и здоровых нетренированных лиц и спортсменов самой высокой квалификации.

С конца 80-х годов стала использоваться для этой цели прерывистая нормобарическая гипоксическая терапия *прерывистая нормобарическая гипоксия* (ПНГ) по Р.Б. Стрелкову, или, как ее точнее назвали в 1992 г. по предложению профессора А.З.Колчинской «*нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка*» (ИГТ) термин, более точно передающий механизм ее действия [4].

Она успешно применяется при бронхиальной астме, хроническом бронхите, заболеваниях сердечнососудистой системы, аллергии, железодефицитной анемией и др. ИГТ оказалась эффективным средством лечения и реабилитации больных с хроническими неспецифическими заболеваниями женской половой сферы, профилактики осложненных беременностей, подготовки к родам беременных группы высокого риска, сохранения их полноценного потомства. ИГТ эффективное средство профилактики осложнений и реабилитации после хирургических операций. Она успешно используется в эндокринологии для лечения диабета и гипотиреоза [2, 5, 7]. По оценке Минздрава РФ, гипоксическая терапия и гипоксическая тренировка позволяют снизить в этих случаях заболеваемость в 2,5-4 раза.

Итак, метод гипокситерапии не является методом лечения или профилактики какого-то специфического заболевания. Он повышает неспецифическую резистентность организма, благодаря чему достигается эффект лечения и профилактики многих заболеваний, устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям, повышению физической и умственной работоспособности [3, 6].

В последнее время на основе результатов изучения механизмов действия периодической гипоксии или гипероксии использовали новый метод: ИГТ, сочетающей периоды гипоксии и гипероксии. При этом способом достижения резистентности организма явилось применение в качестве фактора адаптации периодического воздействия газовой среды с различным уровнем кислорода как ниже, так и выше нормы, т.е. попеременное сочетание гипоксии и гипероксии. Метод стали называть *нормобарическая интервальная гипо-гиперокситерапия* (ИГГТ).

Суть ИГГТ в создании точно дозированного по времени и интенсивности гипоксического воздействия. При этом происходят колебания уровня кислорода в тканях они как раз и являются критическими для «отделения зерен от плевел» *избирательного митоптозиса поврежденных клеток*. Достигается это вдыханием гипоксической газовой смеси и затем реоксигенации по индивидуальной программе (15-20 процедур). *По сути, речь идет об идеальной, фундаментальной терапии клеточного старения.*

Современные аппараты для гипо-гипероксических тренировок точны и безопасны в использовании. Кардиологический модуль (мониторинг сегмента ST в ЭКГ) позволяет исключить риск нарушения перфузии миокарда, а такой важный параметр вариабельности сердечного ритма, как *RMSSD* выбрать подходящий уровень гипоксической нагрузки в зависимости от состояния вегетативной нервной системы. Все перечисленное дает возможность использовать гипоксикатор не только для проведения ИГГТ, но и в качестве диагностического прибора для оценки и контроля состояния организма.

Выводы. Нормобарическая интервальная гипо-гиперокситерапия обладает многокомпонентным профилактическим, терапевтическим и реабилитационным действием, и за счет преимуществ, а именно механизму избирательного уничтожения поврежденных митохондрий под действием нормобарической интервальной гипо-гиперокситерапии, а также сочетанию гипоксии и гипероксии, метод способствует качественному улучшению митохондриальных популяций и стимулирует регенеративный потенциал тканей.

Литература

1. Архипенко Ю.В. Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода. Матер. 2-й Всерос. конф. М.: 1999. С. 6–7.
2. Борукаева И.Х., Цыганова Т.Н. Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии в санаторно-курортном лечении бронхиальной астмы // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012. № 4. С. 10–14.
3. Волков Н.И. Интервальная тренировка в спорте. М: Физкультура и спорт, 2000. 162 с.
4. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка-эффективность, механизмы действия М.-Киев: 1992. 159 с.
5. Кончугова Т.В., Орехова Э.М., Кульчицкая Д.Б. Основные достижения и направления развития аппаратной физиотерапии // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2013. №1. С. 26–31.
6. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. 407 с.
7. Цыганова Т.Н. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в спорте (обзорная статья) // Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2015. № 6. С. 47–54.
8. Цыганова Т.Н. Экскурс в развитии науки о гипоксии // Физиотерапевт. 2015. №5. С. 76–84.
9. Bruin J.P., Dorland M., Speks E.R. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women // Biol Reprod. 2002. №66. P. 1151–1160.
10. Civitarese A.E., Carling S., Heilbronn L.K. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans // PLoS Med. 2007. №4. e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040076
11. Douglas C. Wallace. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease // J Clin Invest. 2013. №123 (4). P. 1405–1412.
12. Foram N. Ashar, Anna Moes, Ann Z. Moore. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality // Journal of Molecular Medicine. 2015. Vol. 93, Issue 2. P. 177–186.
13. Huckabee W., Metcalfe J., Prystowsky H. Blood flow and oxygen consumption of the pregnant uterus // Am J Physiol. 1961. №200. P. 274–278.
14. Jauniaux E., Watson A., Ozturk O. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy // Hum Reprod. 1999. №14. P. 2901–2904.
15. Khrapko K., Nekhaeva E., Kraysberg Y. Clonal expansions of mitochondrial genomes: implications for in vivo mutational spectra // Mutat Res. 2003. №522. P. 9–13.
16. Krakauer D.C., Mira A. Mitochondria and germ cell death // Nature. 1999. №400. P. 125–126.
17. Moraes C.T., Kenyon L., Hao H. Mechanisms of human mitochondrial DNA maintenance: the determining role of primary sequence and length over function // Mol Biol Cell. 1999. №10. P. 3345–3356.
18. Prokopov A. Intermittent Hypoxia and Health: From Evolutionary Aspects to Mitochondria Rejuvenation // Intermittent hypoxia and human diseases. 2010.

19. Wisløff U., Støylen A., Loennechen J.P. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study // *Circulation*. 2007. №115. P. 3086–3094.
20. Yoneda M., Chomyn A., Martinuzzi A. Marked replicative advantage of human mtDNA carrying a point mutation that causes the MELAS encephalomyopathy // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992. №89. P. 11164–11168.

References

1. Arhipenko JuV. Gipoksija i reoksigenacija: pljusy i minusy aktivacii kisloroda [Hypoxia and reoxygenation: pros and cons of oxygen activation]. Mater. 2-j Vseros. konf. Moscow; 1999. Russian.
2. Borukaeva IH, Cyganova TN. Kombinirovannoe primenenie gipoksiterapii i oksigenoterapii v sanatorno-kurortnom lechenii bronhial'noj astmy [Combined use of hypoxotherapy and oxygenotherapy in sanatorium-resort treatment of bronchial asthma]. *Voprosy kurortologii fizioterapii i lechebnoj fizicheskoy kul'tury*. 2012;4:10-4. Russian.
3. Volkov NI. Interval'naja trenirovka v sporte [Interval training in sports]. Moscow: Fizkul'tura i sport; 2000. Russian.
4. Kolchinskaja AZ. Interval'naja gipoksicheskaja trenirovka-jeffektivnost', mehanizmy dejst-vija [Interval hypoxic training-efficiency, mechanisms of action] Moscow-Kiev; 1992. Russian.
5. Konchugova TV, Orehova JeM, Kul'chickaja DB. Osnovnye dostizhenija i napravlenija razvitija apparatnoj fizioterapii [Main achievements and directions of development of hardware physiotherapy]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK*. 2013;1:26-31. Russian.
6. Kolchinskaja AZ, Cyganova TN, Ostapenko LA. Normobaricheskaja interval'naja gipoksicheskaja trenirovka v medicene i sporte [Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports]. Moscow: Medicina; 2003. Russian.
7. Cyganova TN. Jeffektivnost' interval'noj gipoksicheskoy trenirovki v sporte (obzornaja stat'ja) [The effectiveness of interval hypoxic training in sports (review article)]. *Lechebnaja fizkul'tura i sportivnaja medicina*. 2015;6:47-54. Russian.
8. Cyganova TN. Jekskurs v razvitii nauki o gipoksii [Excursion in the development of the science of hypoxia]. *Fizioterapevt*. 2015;5:76-84. Russian.
9. Bruin JP, Dorlandb M, Spekc ER. Ultrastructure of the resting ovarian follicle pool in healthy young women. *Biol Reprod*. 2002;66:1151-60.
10. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLoS Med*. 2007;4:e76. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040076
11. Douglas C. Wallace. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *J Clin Invest*. 2013;123(4):1405-12.
12. Foram N. Ashar, Anna Moes, Ann Z. Moore. Association of mitochondrial DNA levels with frailty and all-cause mortality. *Journal of Molecular Medicine*. 2015;93(2):177-86.
13. Huckabee W, Metcalfe J, Prystowsky H. Blood flow and oxygen consumption of the pregnant uterus. *Am J Physiol*. 1961;200:274-8.
14. Jauniaux E, Watson A, Ozturk O. In-vivo measurement of intrauterine gases and acid-base values early in human pregnancy. *Hum Reprod*. 1999;14:2901-4.
15. Khrapko K, Nekhaeva E, Kraysberg Y. Clonal expansions of mitochondrial genomes: implications for in vivo mutational spectra. *Mutat Res*. 2003;522:9-13.
16. Krakauer DC, Mira A. Mitochondria and germ cell death. *Nature*. 1999;400:125-6.
17. Moraes CT, Kenyon L, Hao H. Mechanisms of human mitochondrial DNA maintenance: the determining role of primary sequence and length over function. *Mol Biol Cell*. 1999;10:3345-56.
18. Prokopov A. Intermittent Hypoxia and Health: From Evolutionary Aspects to Mitochondria Rejuvenation. Intermittent hypoxia and human diseases. 2010.
19. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086-94.
20. Yoneda M, Chomyn A, Martinuzzi A. Marked replicative advantage of human mtDNA carrying a point mutation that causes the MELAS encephalomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:11164-8.

Библиографическая ссылка:

Цыганова Т.Н. Использование нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки в профилактике митохондриальных дисфункций (обзорная статья) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. №2. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-2.pdf> (дата обращения: 14.03.2019). *

Bibliographic reference:

Tsyganova TN. Ispol'zovanie normobaricheskoy interval'noj gipo-giperoksicheskoy trenirovki v profilaktike mitchondrial'nyh disfunkcij (obzornaja stat'ja) [The use of interval normobaric hypo-hyperoxic training in the prevention of mitochondrial dysfunction (review)] // *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2019 [cited 2019 Mar 14];1 [about 5 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/3-2.pdf>.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-2/e2019-2.pdf>