

ГИПОКСИЯ В ГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ МЕНТАЛЬНЫХ ОТКЛОНЕНИЙ: ОБЗОР

С. Н. Басович

Науки о жизни R&D, Мельбурн, Австралия

Hypoxia in Genesis and Therapy of Mental Deviations: a Review

S. N. Basovich

Life Sciences R&D, Melbourne, Australia

Цель настоящего обзора — проследить тенденции в изучении и применении гипоксии в области ментальных проблем. Был проведен обзор литературы с использованием базы данных PubMed до октября 2010 года. Согласно модели нейроразвития ментальных заболеваний, аномалии в развитии мозга в течение пре- и перинатальной жизни ведут к психотической манифестации в подростковом или в раннем зрелом возрасте. Исследования показывают, что гипоксия играет важную роль в почти любом факторе риска в развитии мозга в ранней жизни: преэклампсии (поздний токсикоз беременных), инфекции/воспалении, гипоксии/ишемии, преждевременных родах, асфиксии при родах. Приведенные данные показывают тенденции в использовании гипоксии, особенно в форме прерывистой гипоксической тренировки, для лечения и профилактики ментальных заболеваний, и тенденции в ее использовании для повышения умственных способностей.

The purpose of this review is to trace the trends in studying and applying hypoxia in the field of mental problems. A literature review was conducted using the PubMed database, with a time-frame extending to October 2010. According to the neurodevelopmental model of mental disorders, abnormalities in brain development during pre- and perinatal life lead to psychotic manifestation in adolescence or young adulthood. Studies show that hypoxia plays an important role in almost any risk factor related to brain development in early life: pre-eclampsia, infection/inflammation, hypoxia/ischemia, preterm birth, and asphyxia at birth. The cited data show trends in using hypoxia, especially in the form of intermittent hypoxic training, for the treatment and prevention of mental disorders, and trends in using it for increasing mental capacity.

Введение

Ментальные заболевания являются опустошающими болезнями, поражающими миллионы во всем мире, с существенным финансовым и эмоциональным бременем для пациентов, их семей и для общества. Общая годовая стоимость депрессии в Европе оценивалась в 118 миллиардов евро в 2004 году [1], оценочная общая социальная стоимость шизофрении для Англии составляла 6,7 миллиарда фунтов стерлингов в 2004/2005 году [2].

Около 30 лет тому назад была предложена как гипотеза модель нейроразвития ментальных заболеваний [3]. Она дала большой толчок психиатрическому исследовательскому сообществу и в настоящее время широко принята и развита. Эта модель предполагает, что аномалии в развитии мозга в течение пре- и перинатальной жизни ведут к психотической манифестации в подростковом или в раннем зрелом возрасте [3—12].

Известно, что аномалии в развитии мозга в течение пре- и перинатальной жизни появляются под влиянием различных стрессовых факторов. Роль гипоксии в стрессовых факторах, таких как гипоксия/ишемия и асфиксия, хорошо известны. Однако роль гипоксии в других стрессовых факторах недостаточно хорошо понятна, хотя, согласно современным концепциям, она включена в патогенез почти любого заболевания, «гипоксия — это типовой патологический процесс, обусловленный дисфункцией митохондриальных ферментов» [13]. Также недостаточно литературы по использованию гипоксии в профилактике и лечении ментальных заболеваний. Существует много слабо понимаемых фактов, связывающих гипоксию и ментальные заболевания; желательное согласование этих фактов с моделью нейроразвития.

Цель этого обзора — проследить тенденции в изучении и применении гипоксии в области ментальных проблем, в частности:

- 1) роль гипоксии в аномальном развитии мозга;
- 2) возможности гипоксии в повышении умственных способностей;
- 3) возможности гипоксии для лечения и профилактики ментальных заболеваний.

Методы. Был проведен обзор литературы с использованием базы данных PubMed до октября 2010 года. Были просмотрены более 11000 заголовков, около 400 рефератов и некоторое количество полнотекстовых статей.

Гипоксия в этиологии ментальных заболеваний

Влияния окружающей среды во время раннего развития мозга могут иметь долговременные последствия для функционирования зрелого мозга. В изученной литературе указываются следующие стрессовые факторы риска внешней среды, которые влияют на будущее развитие ментальных заболеваний: гипоксия (гипоксическая гипоксия), ишемия, асфиксия, инфекция, воспаление, преэклампсия, преждевременные роды, материнский психологический стресс во время беременности. Обзор этих факторов риска был сделан в [14—17].

Гипоксическая гипоксия (дыхание воздухом с низким содержанием кислорода) и циркуляторная гипоксия (ишемия, асфиксия) широко используются в опытах на животных для имитации преждевременных родов и других событий, приводящих к инвалидности из-за нейроразвития, включая шизофрению и депрессию.

Перинатальная сублетальная гипоксия, гипоксические/ишемические инсульты обычно использовались в экспериментах, которые показывают:

- существенное изменение в кортикогенезе: недостаточность роста мозга, прогрессивная церебральная вентрикуломегалия, уменьшение размеров субкортикальной белой материи, corpus callosum, уменьшение кортикального объема [18];

- изменение в продукции и сохранении глиальных и нейрональных клеток [19];

- разрушение белой материи [20];

- потеря кортикальных нейронов [21];

- модификации в corpus callosum, cingulum и в fimbria гиппокампуса [22];

- ослабленное развитие нейрональных процессов и соединений в гиппокампусе, мозжечке и в зрительной зоне коры [23];

- уменьшенный вес мозга, вентрикуломегалия, уменьшенный объем базального ганглия и отсутствие astrogliosis [24];

- облегчение пролиферации нейрональных стволовых клеток [25];

- уменьшенный вес тела и мозга, как и уменьшенный объем коры у новорожденных крыс; однако, гипоксированные крысы имели увеличенную нейрональную плотность и существенно больше корковых нейронов [26];

- изменения, относящиеся к субвентрикулярной зоне, гиппокампусу и dentate gyrus (зубчатой извилине медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга) [27—32].

Несколько статей [33—35] содержат эпидемиологические данные.

В проспективном групповом исследовании генетических и перинатальных влияний в этиологии шизофрении [33] было найдено, что вероятность шизофрении возрастает линейно с увеличением количества ассоциированных с гипоксией акушерских осложнений и что это влияние специфично для случаев раннего возраста проявления/первого лечения.

При изучении за 19-летний период фетальных/неонатальных осложнений, связанных с гипоксией/ишемией, было найдено [34], что эти осложнения были связаны в удвоением риска развития психотического заболевания.

Признаки асфиксии при родах ассоциированы с возросшим риском шизофрении в зрелые годы, согласно с популяционным исследованием методом случай-контроль [35]. В этом исследовании использовалось 524 случая шизофрении и 1043 контрольных случая.

Тканевая (гистотоксическая, цитотоксическая, цитопатическая) гипоксия появляется, когда ткани неспособны использовать кислород, несмотря на нормальную доставку кислорода. Этот тип гипоксии вовлечен в инфекцию/воспаление во время беременности, что ведет к преэклампсии и преждевременным родам. Каждое из этих обстоятельств ведет к увеличенному риску психозов среди взрослого потомства [36-40].

Главный патологический процесс инфекции/воспаления широко признан как синдром системного воспалительного ответа [16, 41, 42], который основан на тканевой гипоксии. При тканевой гипоксии клетки ведут себя так, что им слишком мало кислорода из-за вызванного воспалением изменения функции клетки, но не потому, что слишком мало кислорода для [обычного] функционирования клетки [43]. Исследования показывают, в частности, что:

- гипоксия и природный иммунный ответ являются двумя адаптивными механизмами, которыми организм отвечает на нарушение своих функций, играя главную роль в самопроизвольном абортации, ограничении интратиматочного роста, преэклампсии и преждевременных родах [44];

- плацента производит множество про- и противовоспалительных цитокинов, адипокинов и цитокиноподобных ангиогенных факторов роста, продукция которых изменяется при преэклампсии, стимулируемая (по крайней мере, частично) гипоксией [45];

- патологией, лежащей в основе преэклампсии, считается относительно гипоксированная или ишемическая плацента [46];

- иммунологические события в ранней фетальной жизни, ассоциированные с инфекцией, могут иметь более сильное влияние на развитие нервной системы по сравнению с инфекциями поздней беременности [47];

— внутриматочная бактериальная инфекция может серьезно изменить фетальную кардиоваскулярную функцию, приводя к дисрегуляции церебрального кровотока и последующему гипоксически-ишемическому повреждению мозга [17].

Материнский психологический стресс во время беременности, вероятно, также сопровождается гипоксией [48—50], но эта связь должна быть проанализирована более тщательно.

Вышеприведенные данные показывают, что гипоксия вовлечена в почти любой важный стрессовый фактор риска внешней среды в течение ранней жизни, ведя к избыточному, патологическому нейрогенезу. Такой патологический нейрогенез становится очевиден из измененных размеров определенных зон нейронной сети или их структуры, например, нейрональной плотности. Более того, патологический нейрогенез при ментальных заболеваниях рутинно виден в психиатрии, целью которой как раз и является удаление патологически измененных зон мозга. Патологический нейрогенез, возможно, связан с аномальным формированием элементов нейронной сети. Например, «специфика формирования синапса требует точного выполнения множества событий в процессе развития, включая условия гибели клетки, миграцию клетки, управление аксоном, рост дендритов, синаптический выбор цели и синаптогенез» [51]. Изменения в мозге, стимулируемые патологическим нейрогенезом, могут вести к аномальным коммуникациям в нейронной сети, которые вызовут аномальные ассоциации, идеи и действия, т.е. ментальные заболевания.

Гипоксия в повышении умственных способностей

Ранее было показано, что значительная гипоксия в ранней жизни является триггером аномального развития мозга, которое ведет к психотической манифестации в подростковом или в раннем зрелом возрасте. Модель нейроразвития ясно указывает, что умеренная гипоксия в ранней жизни может быть триггером умеренного усиления развития мозга, ведущего к усилению умственных способностей, возможно, до уровня гениальности, иногда, к ментальному заболеванию.

У различных народов в течение сотен или даже тысяч лет существуют поговорки, изречения и высказывания, связывающие гениальность и сумасшествие, например: «Тонкая грань между гениальностью и безумием», «От гения до безумства один шаг» (Пушкин), «Нет великого гения без примеси безумия» (Аристотель).

Была рассмотрена феноменология и психопатология гениальности [52]. Автор отмечает, что «связь между гениальностью и сумасшествием была предметом интереса с начала критического и философского мышления. Так, Аристотель в «Проблемате» спрашивает себя «почему все экстраординарные люди в области философии, политики, поэзии и искусства являются меланхоликами?», добавляя: «и некоторые из них находятся в таком состоянии, что они могут страдать от патологических проявлений, происходящих от черной желчи». В прошедшие десятилетия германский автор Телленбах (Tellenbach) изучал персоналии нескольких гениев, как из домислов (как Гамлет), так и из реальной жизни (как автор фон Клейст — von Kleist), заключая, что они страдали от специфической формы депрессии, которую он называл «Schwermut» (меланхолия), которая предположительно отлична от узко определяемого заболевания депрессии. Другой работой по этому предмету является экстенсивное исследование североамериканского автора Кэя Джемисона (Kay Jamison), который, после изучения биографии и древа большого списка писателей, композиторов и музыкантов, заключил, что все они в некоторой степени страдали от биполярного заболевания. Этот автор нашел, что, наряду с другими существенными особенностями, гении всегда демонстрировали формы деятельности и/или поведения, которые не попадают в рамки нормальности, хотя они не всегда могут быть классифицированы как патологические».

Существует много других примеров гениев, которые страдали ментальными дисфункциями: Рембрандт [53], Винсент ван Гог [54], Лев Толстой [55].

Усиленные умственные способности людей могут быть смоделированы в экспериментах на животных, где это должно отражаться как усиленное развитие условных рефлексов. Некоторые статьи [56-60] указывают на эту возможность.

Как было показано в [56], регулярная тренировка взрослых крыс в гипобарической камере к прерывистому воздействию высотной гипоксии вызывает выраженную активацию синтеза белков и рост концентрации РНК в мозге. Эта активация сопровождается лучшим сохранением выработанных условных рефлексов пассивного избегания и ростом резистентности к действию электрического шока.

Было найдено [57], что неонатальная экспозиция к прерывистой гипоксии улучшает показатели мыши в водном лабиринте и в задачах с 8-рукавным радиальным лабиринтом. Прерывистая гипоксия вырабатывалась в гипобарической камере на 2 км (16% O₂) или на 5 км (10,8% O₂) в течение 4 часов в день от рождения до 1, 2, 3 или 4 недель.

Авторы [58] установили, что умеренная прерывистая гипоксия (16% O₂, 4 ч/день, 4 недели) заметно улучшает пространственное обучение и память у постнатально развивающейся мыши. Из этих наблюдений они нашли, что Spine-associated Rap-specific GTPase-activating белок функционально необходим для синаптической пластичности и вносит вклад в это индуцированное прерывистой гипоксией улучшение.

Авторы [59] исследовали влияние гипоксического прекодиционирования на пространственную когнитивную способность мыши после острых и повторяющихся гипоксических экспозиций. Время толерантности прогрессивно удлинялось по мере удлинения экспозиции.

Было найдено [60], что кратковременная неонатальная гипоксия (100% N₂, 5 мин.) улучшает когнитивную функцию и свойства ткани мозга. Наблюдался значительный половой диморфизм у взрослых крыс. Было предположено, что кратковременная неонатальная гипоксия может оказывать долговременный положительный эффект посредством стимуляции нейрогенеза.

Приведенные данные экспериментов на животных могут указывать на то, что стимулирующее влияние гипоксии является основой возрастания умственных способностей, возможно, до уровня гениальности. Это может происходить очень редко, когда многочисленные параметры гипоксического воздействия сочетаются оптимальным образом. К сожалению, ни в одном из этих исследований [56—60] не было даже упомянуто о связи между возросшими умственными способностями и ментальными заболеваниями. Не было обнаружено статей с проведенными прямыми исследованиями зависимости ментального развития (нормальное; улучшенное; с признаками ментальных отклонений) как функции мощности гипоксии. Такое исследование было бы полезно, например, уже в недалеком будущем для выращивания умных собак для специальных служб и, в более отдаленном будущем, для повышения умственных способностей людей.

Гипоксия в лечении и профилактике ментальных заболеваний

Влияние разреженного воздуха на организм было известно столетиями, но первые научные исследования появились в конце 19 века.

Гораздо позже было найдено, что дыхание воздухом с низким содержанием кислорода может быть использовано как метод гипоксической стимуляции. Этот метод также известен как прерывистая гипоксическая тренировка (терапия), прерывистая нормобарическая гипоксия (ПНГ), нормобарическая гипоксическая тренировка (терапия), или гипокситерапия, и в течение последних 30 лет использовался примерно 2 миллионами пациентов. Этот немедикаментозный метод почти не имеет противопоказаний и применяется для восстановления при таких заболеваниях как бронхиальная астма, бессонница, сердечно-сосудистые, акушерские, гинекологические заболевания и депрессия [61—63]. Этот метод был официально рекомендован для использования в медицине [64] и также применяется для повышения физической работоспособности и выносливости, особенно в спорте [65—66]. Много литературы может быть найдено на веб-сайтах www.go2altitude.com (большей частью спорт) и www.bionova.ru (большей частью медицина).

Главная идея этого метода — бороться с гипоксией с помощью гипоксии, т.е. с помощью предварительной адаптации к гипоксии умеренной, безвредной гипоксией. В общем, этот подход подобен идее тренировки к любому вредному фактору, например, к инфекции с помощью вакцинации. Другой пример тренировки — бег трусцой, где создается гипоксия нагрузки. Гипоксия сопровождает почти любой патологический процесс, и поэтому гипоксическая тренировка к гипоксии очень важна.

Три базовых механизма лежат в основе благоприятного действия ПНГ [63]: регуляция дыхания, продукция свободных радикалов и митохондриальное дыхание. Было найдено, что ПНГ вызывает повышение вентиляторной чувствительности к гипоксии, так же как и другие относящиеся к гипоксии физиологические изменения, такие как возросшие гематопоз, альвеолярная вентиляция и легочная диффузионная емкость крови, и изменения в автономной нервной системе. Благодаря ПНГ стимулируются антиоксидантные защитные механизмы, клеточные мембраны становятся более стабильными, возрастает элиминирование Ca²⁺ из цитоплазмы, улучшается транспорт O₂ в тканях. ПНГ вызывает изменения в митохондриях, включая NAD-зависимый метаболизм, что повышает эффективность утилизации кислорода при продуцировании АТФ.

Гипоксическая тренировка не является, однако, методом лечения определенного заболевания. Скорее, гипоксическая тренировка является методом повышения общей резистентности организма, увеличивая возможность сопротивляться неблагоприятным факторам. Например, в [65] было исследовано влияние гипоксической тренировки (10% O₂) на повышение компенсаторной способности организма. Приведены экспериментальные данные на животных при асфиксии, острой гипоксии с гиперкапнией, геморрагическом шоке, физической нагрузке, вирусной инфекции клещевым энцефалитом, интоксикации 8 различными ядами. Приведены клинические данные для гинекологических и онкологических пациентов. Все данные показывают существенное и достоверное увеличение компенсаторной способности после предварительной гипоксической тренировки/прекодиционирования.

Защитное действие гипоксической тренировки как процедуры для прекодиционирования было также изучено другими исследователями в различных областях [67—69].

Следующие подразделы рассматривают вопросы, относящиеся к использованию различных вариантов гипоксической гипоксии для терапии/профилактики ментальных заболеваний.

Восхождение в высокогорье

В 1952—1954 гг. были проведены экспедиции в район Эльбруса (Кавказ) с больными шизофренией [70]. Были получены положительные, но недостаточно прочные результаты. Автор указывает, что лучшие результаты были получены не тогда, когда пациенты находились в горах, а когда они спустились вниз. По мнению автора, это было потому, что пациенты, после акклиматизации к высокогорному климату, были способны лучше использовать кислород.

В 1961—1963 гг. экспедиции с пациентами с шизофренией были проведены в Киргизии, в районе Тянь-Шаня [71—73]. На высоте 3540 м был организован временный летний стационар. Были получены положительные результаты для некоторых форм шизофрении, но еще лучшие результаты были получены, когда пациенты забирались на высоту 4000—4200 м. Интересно, что среди причин этих экспедиций было следующее: «мы обратили внимание на то, что среди жителей высокогорья Киргизии чрезвычайно мало психически больных».

Влияние пребывания в высокогорье на заболеваемость мужчин было описано в [74]. Изучение включало 130700 мужчин, располагавшихся на высоте между 760 м и уровнем моря, и 20000 мужчин, располагавшихся на высотах между 3692 и 5538 м в период от 1965 до 1972 г.г. (во время индийско-китайского конфликта). Среди мужчин в высокогорье было обнаружено существенно меньшее количество случаев большинства заболеваний, включая психиатрические, чем среди мужчин на уровне моря.

Гипобарическая камера

Было опубликовано несколько статей с исследованиями в гипобарической камере. Использование такой камеры вместо восхождения в высокогорье было привлекательным фактором для исследователей.

Пациенты входили в гипобарическую камеру вместе с доктором [75]. Давление в гипобарической камере постепенно уменьшалось до «высоты» 10500 м. Доктор был вынужден использовать кислородный аппарат, начиная с «высоты» 5000 м, в то время как пациенты легко переносили последующее разрежение. Не было «подъема» выше 10500 м, хотя пациенты не проявляли признаков бессознательности. Каждый сеанс продолжался 1—2 часа, сеансы проходили 3 раза в неделю, в среднем проводилось 6—8 сеансов. Было 16 пациентов, все с шизофренией. Достигалось только временное улучшение, большей частью кратковременное растормаживание. (Замечание: Удивительная переносимость пациентами гипоксии показывает, что их мозг, вероятно, находится в состоянии сильной гипоксии. Это важное обстоятельство может быть из-за избыточного патологического нейрогенеза, и необходимы дальнейшие исследования, используя неинвазивные методы церебральной оксиметрии. — С.Б.)

Было проведено [73] подобное исследование с теми же результатами.

Было найдено [76], что прерывистая гипобарическая гипоксия способствует нейрогенезу в гиппокампусе и производит антидепрессантное действие на взрослых крыс.

Нормобарическая гипокситерапия

Нормобарическая гипокситерапия в виде ПНГ является наиболее широко распространенным вариантом гипоксической тренировки, применяемом, благодаря своей доступности и практичности, в общей терапии и в спорте.

Первые испытания этого метода в психиатрии были проведены в США [77—81] в 1937—1940 гг., большей частью с пациентами с диагнозом шизофрения. Ведущий автор первоначальных исследований (Himwich) на основании своей исходной работы [78], где анализировались некоторые принятые в то время методы лечения, считал, что общим фактором в лечении гипогликемией и метразолом является уменьшенный церебральный метаболизм. Отсюда был сделан логичный вывод, что «если положительные результаты при лечении метразолом зависят от уменьшенного церебрального метаболизма, создаваемого гипоксической гипоксией, то острая гипоксическая гипоксия подобной же степени, создаваемая любыми средствами, должна быть в той же степени эффективна».

К такому же выводу на основании совершенно другого подхода еще раньше приходили другие исследователи. Так, «основоположник современной активной терапии психозов Вагнер Яурегг [Jahrbuch f. Psychiatrie 6 1889] еще в 1889 г. совершенно определенно высказался (на основании случаев излечения меланхолии после неудавшегося самоповешения) в том смысле, что аноксемия, так же как и инфекции, может быть средством для лечения психозов. В дальнейшем ряд авторов также на основании отдельных случаев самоповешения при депрессии высказывался в том же смысле» (приведено по [83], 1941 г.).

Результаты, полученные группой Himwich'a сначала на 5 больных [77], а затем на 12 больных [79], были существенные, но вдохновляющие. Однако у другой группы исследователей ([80, 81], 26 пациентов) положительных результатов не было.

Детальный анализ [82] методики и оборудования, использованного в этих испытаниях, показал, что причиной начально незначительных, а затем и нулевых результатов было слабое гипоксическое воздействие, особенно у второй группы исследователей. Причинами слабого гипоксического воздействия являются: 1) отсутствие контроля сатурации кислорода в крови пациентов (в то время еще не было оптического пульсоксиметра для оперативного измерения SpO_2 , тем более не было неинвазивных методов церебральной оксиметрии); 2) использование для подачи газа пациенту обычной ротоносовой маски, не обеспечивающей плотного контакта с лицом пациента, т.е. гарантированно низкой концентрации кислорода во вдыхаемом пациентом газе (следовало использовать ротовую маску и носовой зажим); 3) опасение исследователей навредить пациенту из-за возникающих у пациента судорог во время проведения процедуры (в то время еще не было опыта электросудорожной терапии по преодолению этих явлений). Таким образом, используя несложную современную методику, по-видимому, можно радикально улучшить терапевтические результаты.

Сравнивая метод электросудорожной терапии (наиболее эффективный метод при лечении тяжелых депрессий) и метод острой гипоксической гипоксии, можно предположить, что второй метод должен быть более эффективным вследствие своей селективности. Действительно, острая гипоксическая гипоксия оказывает деструктурирующее действие, прежде всего, на молодые элементы нейронной сети, в том числе явившиеся результатом ее патологического развития, в то время как действие электрического тока (электросудорожная терапия) такой селективностью, по-видимому, не обладает.

Положительный опыт лечения депрессий умеренной (9% O_2 и выше) гипоксической гипоксией был описан в [83].

Использование ПНГ в терапии эндогенных депрессий было описано в [84]. Методика была следующей: дыхание гипоксической газовой смесью с 10% O_2 через маску в течение 3—5 минут, затем дыхание атмосферным воздухом в течение 3-5 минут; это повторялось в течение 120 минут. Эта процедура была использована как монотерапия в группе из 51 пациента, положительный эффект был получен у 36 пациентов (71%). Терапевтическая эффективность положительно коррелировала со скоростью наступления терапевтического эффекта. Существенные улучшения были достигнуты у большинства участников после 3—4 недель лечения.

Было также изучено влияние ПНГ на постпсихозную депрессию [84, 85], терапевтическая эффективность достигала 57%.

Гипоксическая гипоксия как средство профилактики

Многочисленные исследования свидетельствуют о свойствах гипоксической гипоксии защищать мозг.

Влияние прекондиционирования с использованием умеренной повторяющейся гипоксической гипоксии (360 Торр, по 2 часа в течение 3 дней) изучено на крысах на модели депрессии с выученной беспомощностью [86]. Гипоксическое прекондиционирование имело явное антидепрессантное действие, возвращая поведенческие и гормональные параметры к контрольным уровням и было так же эффективно, как и антидепрессанты. Авторы исследования полагают, что результаты указывают на гипоксическое прекондиционирование как эффективное средство для профилактики пост-стрессовых аффективных патологий у людей.

На моделях на крысах было изучено защитное действие гипоксического прекондиционирования на развитие депрессивных состояний [87]. Трехкратное прекондиционирование интервальной гипобарической гипоксией (360 мм рт. ст., 2 ч) предотвращало возникновение депрессивных поведенческих реакций, гиперфункции гипоталамо-адренальной системы и нарушений ее торможения в дексаметазоновом тесте у крыс после неизбежного авersive стресса в модели эндогенной депрессии. По выраженности анксиолитического и антидепрессивного действия в экспериментах на крысах гипоксическое прекондиционирование не уступало тетрациклическому антидепрессанту лидомилу. Результаты свидетельствуют, что прекондиционирование интервальной гипобарической гипоксией повышает устойчивость к психоэмоциональным стрессам, обладает выраженным анксиолитическим и антидепрессивным эффектом и может быть использовано для профилактики депрессивных эпизодов.

Были также изучены гормональные механизмы нейропротекторных эффектов умеренного гипоксического прекондиционирования крыс [88].

Было найдено [25], что гипоксическая гипоксия предотвращает повреждение мозга и играет защитную роль в центральной нервной системе. Взрослые крысы поднимались на «высоту» 3000 и 5000 м на 4 часа в день в течение 2 недель. Авторы исследования уверены, что пролиферация нервных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне и в *dentate gyrus* (зубчатая извилина медиальной и нижней поверхности полушария большого мозга) может вносить вклад в адаптивные изменения, следующие за прерывистой гипоксией.

Что касается рутинной практики здравоохранения в отношении профилактики ментальных заболеваний, наиболее развитым типом профилактики является вторичная профилактика, т.е. ранняя интервенция [89—95]. Вакцинация [96, 97], улучшенное пренатальное питание [96] и пренатальное использование витами-

нов [97] могут быть полезны для первичной профилактики, но не показано, что эти меры существенно предотвращают ментальные заболевания. Было сделано пессимистическое заключение, что «первичная профилактика находится вне возможностей наших сегодняшних знаний» [89]. Однако, как видно из данного обзора, развивается тенденция решения проблемы эффективной первичной профилактики ментальных заболеваний путем использования ПНГ.

Как было проанализировано ранее, преэклампсия и инфекция /воспаление в течение пренатального периода, как и асфиксия при родах, тесно связаны с гипоксией и являются наиболее важными триггерами будущих ментальных заболеваний. Следовательно, успешное лечение или профилактика этих состояний будут одновременно предотвращать ментальные заболевания, т.е. ПНГ может рассматриваться как средство первичной профилактики ментальных заболеваний.

Было проведено исследование детей, рожденных матерями с преэклампсией, которые лечились нормобарической гипоксией [98]. Под наблюдением были 100 женщин, лечившихся ПНГ, и 50 контрольных женщин, которым давалось обычное лечение. ПНГ проводилась на 16–35 неделях беременности и состояла из 8–30 сеансов. Каждый сеанс включал 5-минутное дыхание гипоксической газовой смесью (10% O₂) через маску, прерываемое 5-минутным дыханием атмосферным воздухом, в целом 6 циклов в течение 1 часа. Все дети были под наблюдением при рождении и ежемесячно в течение первого года жизни. Измерялись следующие параметры: процент преждевременных родов, оценка по шкале Апгар, характеристики физического и нейropsychического развития, продолжительность вскармливания, процент детей с аллергическим диатезом, содержание гемоглобина в периферической крови, распространенность острых респираторных заболеваний. Все измеренные параметры были значительно лучше у детей, чьи матери были лечены ПНГ.

Кинетика кислородного метаболизма была исследована у 90 беременных женщин с высоким риском преэклампсии и ассоциированных сосудистых заболеваний [99]. Пациенты были лечены ПНГ. Исследование показало, что начальные заболевания тканевого дыхания характеризовались компенсаторной стимуляцией потребления кислорода тканями. Было найдено, что при начальных признаках преэклампсии интенсивность потребления была уменьшенной. В течение лечения было свидетельство нормализации кислородного метаболизма. Утверждается, что это лечение является эффективным методом профилактики преэклампсии.

Была изучена эффективность профилактического использования ПНГ у беременных женщин с высоким риском развития преэклампсии [100]. Авторы сфокусировались на уменьшении случаев преэклампсии, особенно тяжелых вариантов, и перинатальной смертности.

Использование ПНГ с 10% O₂ «не только совершенно безвредно для плодов и не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на течение беременности и ее исход, но и сопровождается достоверным повышением массы плаценты на 22,9—33,2% и массы плода на 8,5—12,2%» [61]. Приводится много других клинических данных для подтверждения безвредности ПНГ.

В [101] был сделан обзор использования ПНГ в акушерстве. Литература и собственные исследования автора указывают на более успешные роды, меньшую частоту нефропатии, фетальной гипоксии, преждевременных родов и лучшее физическое состояние новорожденных.

Использование ПНГ в акушерстве и гинекологии было рекомендовано в [102].

Влияние гипоксии было изучено в проведенных в последнюю треть беременности с использованием гипобарической барокамеры [103] экспериментах на животных (кролики, крысы). Было установлено, что умеренное гипоксическое воздействие в этот период способствует физиологическому созреванию плода; масса новорожденных была существенно увеличенной.

Инфекция/воспаление во время беременности, как было описано выше, является важным фактором риска будущих ментальных заболеваний. В статье [65] инфекция была упомянута среди многочисленных вредных влияний, по отношению к которым ПНГ может повысить резистентность. Эксперименты на мышцах, инфицированных вирусом клещевого энцефалита, показывают выживаемость 51,7±5,4% в основной группе против 33,3±5,1% в контрольной группе. Следовательно, ПНГ, повышая резистентность к инфекциям, является средством профилактики ментальных заболеваний, вызванных инфекцией.

Данные из литературы [61, 98—102], относящиеся к общей методике ПНГ, в частности, к акушерским применениям, указывают на следующую методику ПНГ для профилактики ментальных заболеваний: один курс ПНГ перед беременностью и один или два курса в течение беременности после 16-ой недели.

Эти данные ясно показывают тенденцию успешного использования ПНГ для первичной профилактики ментальных заболеваний, но необходимы дополнительные исследования.

Заключение

Гипоксия играет важную роль в почти всех факторах риска окружающей среды в отношении будущих ментальных заболеваний, действуя в течение раннего развития и способная стимулировать ментальные заболевания в

подростковом или в раннем зрелом возрасте как результат преэклампсии, инфекции/воспаления, гипоксии/ишемии, преждевременных родов или асфиксии при родах.

Гипоксия стимулирует нейрогенез. Избыточный, патологический нейрогенез становится очевидным из измененных размеров определенных зон нейронной сети или от изменения их структуры, например, возросшей нейрональной плотности. Изменения в мозге, стимулируемые патологическим нейрогенезом, могут привести к аномальным коммуникациям в нейронной сети, которые вызывают аномальные ассоциации, идеи и действия, т.е. ментальные заболевания.

Хотя должно быть проведено больше исследований, гипоксическая гипоксия, особенно в форме ПНГ, уже в недалеком будущем может иметь приложения в повышении умственных способностей и в лечении и профилактике ментальных заболеваний.

Literature

1. Sobocki P., Jönsson B., Angst J., Rehnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ* 2006 Jun; 9 (2): 87–98.
2. Mangalore R., Knapp M. Cost of schizophrenia in England. *J Ment Health Policy Econ* 2007 Mar; 10 (1): 23–41.
3. Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1982–1983; 17: 319–334.
4. Fatemi S. H., Folsom T. D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr Bull* 2009; 35: 528–548.
5. Cornblatt B. A., Lencz T., Smith C. W. et al. The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull*. 2003; 29: 633–651.
6. McGrath J. J., Féron F. P., Burne T. H. et al. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: a review of recent developments. *Ann Med* 2003; 35: 86–93.
7. Kalus P., Falkai P., Heinz A. [Structural and functional brain changes in schizophrenic disorders. Indications of early neuronal developmental disturbances?] *Nervenarzt* 2008; 79: 275–287. [Article in German].
8. Mjelle N., Kringlen E. Schizophrenia: a review, with emphasis on the neurodevelopmental hypothesis. *Nord J Psychiatry* 2001; 55: 301–309.
9. Rybakowski F., Rajewski A. [Is the developmental model accurate for all psychiatric disorders?] *Psychiatr Pol* 2006; 40: 191–203. [Article in Polish].
10. Gourion D., Gourevitch R., Leprovost J. B. et al. [Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia]. *Encephale* 2004; 30: 109–118 [Article in French].
11. Pantelis C., Yücel M., Wood S. J. et al. Early and late neurodevelopmental disturbances in schizophrenia and their functional consequences. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 399–406.
12. Rapoport J. L., Addington A. M., Frangou S., Psych M. R. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 434–449.
13. Лукьянова Л. Д. Митохондриальная дисфункция — типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии. В сб: «Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и клинические аспекты», 2004. — Москва. — п/ред Лукьяновой Л. Д., Ушакова И. Б. — с. 5–31.
14. Parer J. T. Effects of fetal asphyxia on brain cell structure and function: limits of tolerance. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; 119: 711–716.
15. Rees S., Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intrauterine environment. *Neurosci Lett* 2004; 361: 111–114.
16. Murthy V., Kennea N. L. Antenatal infection/inflammation and fetal tissue injury. *Best Pract Res Clin Obstet. Gynaecol* 2007; 21: 479–489.
17. Garnier Y., Coumans A. B., Jensen A. et al. Infection-related perinatal brain injury: the pathogenic role of impaired fetal cardiovascular control. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 450–459.
18. Ment L. R., Schwartz M., Makuch R. W., Stewart W. B. Association of chronic sublethal hypoxia with ventriculomegaly in the developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 1998; 111: 197–203.
19. Schwartz M. L., Vaccarino F., Chacon M. et al. Chronic neonatal hypoxia leads to long term decreases in the volume and cell number of the rat cerebral cortex. *Semin Perinatol* 2004; 28: 379–88.
20. Baud O., Daire J. L., Dalmau Y., Fontaine R. H. et al. Gestational hypoxia induces white matter damage in neonatal rats: a new model of periventricular leukomalacia. *Brain Pathol* 2004; 14: 1–10.
21. Fagel D. M., Ganat Y., Silbereis J. et al. Cortical neurogenesis enhanced by chronic perinatal hypoxia. *Exp Neurol* 2006; 199: 77–91.
22. Chabboune H., Ment L. R., Stewart W. B. et al. Hypoxic Injury during Neonatal Development in Murine Brain: Correlation between In Vivo DTI Findings and Behavioral Assessment. *Cereb Cortex* 2009; 12: 2891–2901.
23. Rees S., Mallard C., Breen S. et al. Fetal brain injury following prolonged hypoxemia and placental insufficiency: a review. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998; 119: 653–660.
24. Rehn A. E., Van Den Buuse M., Copolov D. et al. An animal model of chronic placental insufficiency: relevance to neurodevelopmental disorders including schizophrenia. *Neuroscience* 2004; 129: 381–391.
25. Zhu L. L., Zhao T., Li H. S. et al. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain Res* 2005; 1055: 1–6.
26. Stewart W. B., Ment L. R., Schwartz M. Chronic postnatal hypoxia increases the numbers of cortical neurons. *Brain Res* 1997; 760: 17–21.
27. Yang Z., Levison S. W. Hypoxia/ischemia expands the regenerative capacity of progenitors in the perinatal subventricular zone. *Neuroscience* 2006; 139: 555–564.
28. Yang Z., Covey M. V., Bitel C. L., Ni L. et al. Sustained neocortical neurogenesis after neonatal hypoxic/ischemic injury. *Ann Neurol* 2007; 61: 199–208.
29. Ong J., Plane J. M., Parent J. M., Silverstein F. S. Hypoxic-ischemic injury stimulates subventricular zone proliferation and neurogenesis in the neonatal rat. *Pediatr Res* 2005; 58: 600–606.
30. Morales P., Huaiquin P., Bustamante D. et al. Perinatal asphyxia induces neurogenesis in hippocampus: an organotypic culture study. *Neurotox Res* 2007; 12: 81–84.
31. Miles D. K., Kermie S. G. Hypoxic-ischemic brain injury activates early hippocampal stem/progenitor cells to replace vulnerable neuroblasts. *Hippocampus* 2008; 18: 793–806.
32. Scheepens A., Wassink G., Piersma M. J. et al. A delayed increase in hippocampal proliferation following global asphyxia in the neonatal rat. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 142: 67–76.
33. Cannon T. D., Rosso I. M., Hollister J. M. et al. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2000; 26: 351–366.
34. Zornberg G. L., Buka S. L., Tsuang M. T. Hypoxic-ischemia-related fetal/neonatal complications and risk of schizophrenia and other nonaffective psychoses: a 19-year longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 196–202.
35. Dalman C., Thomas H. V., David A. S. et al. Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia. Population-based case-control study. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 403–408.
36. Lindström K., Lindblad F., Hjern A. Psychiatric morbidity in adolescents and young adults born preterm: a Swedish national cohort study. *Pediatrics* 2009; 1: 47–53.
37. Ostafsson M. W., Josefsson A., Selling E. K., Sydsjö G. Preterm birth or foetal growth impairment and psychiatric hospitalization in adolescence and early adulthood in a Swedish population-based birth cohort. *Acta Psychiatr Scand* 2009; 1: 54–61.
38. Boog G. Obstetrical complications and subsequent schizophrenia in adolescent and young adult offsprings: is there a relationship? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 2: 130–136.
39. Byrne M., Agero E., Benmedsen B. et al. Obstetric conditions and risk of first admission with schizophrenia: a Danish national register based study. *Schizophr Res* 2007; 1–3: 51–59.
40. Cannon M., Jones P. B., Murray R. M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 7: 1080–1092.
41. Redman C. W., Sargent I. L. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009 Mar; 30 Suppl A: 38–42.
42. Schiessl B. Inflammatory response in preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28: 210–219.
43. Burchard K. W. Chapter 6, Shock. In: Lawrence PF, ed. *Essentials of general surgery*, 4th ed. Baltimore, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006; 113–115.
44. Challis J. R., Lockwood C. J., Myatt L. et al. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci* 2009; 16: 206–215.
45. Keelan J. A., Mitchell M. D. Placental cytokines and preeclampsia. *Front Biosci* 2007; 12: 2706–2727.
46. Myatt L., Webster R. P. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 375–384.
47. Meyer U., Yee B. K., Feldon J. The neurodevelopmental impact of prenatal infections at different times of pregnancy: the earlier the worse? *Neuroscientist* 2007; 13: 241–256.
48. Myers R. E. Maternal psychological stress and fetal asphyxia: a study in the monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 47–59.
49. Myers R. E. Production of fetal asphyxia by maternal psychological stress. *Pavlov J Biol Sci* 1977; 12: 51–62.

50. Morishima H. O., Pedersen H., Finster M. The influence of maternal psychological stress on the fetus. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 131: 286—290.
51. Colón-Ramos D. A. Synapse formation in developing neural circuits. *Curr Top Dev Biol* 2009; 87: 53—79.
52. Doerr-Zegers O. Phenomenology of genius and psychopathology. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2003; 105: 277—286.
53. Schildkraut J. J., Cohn M. B., Hawkins H. Then melancholy, now depression: a modern interpretation of Rembrandt's mental state in midlife. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195: 3—9.
54. Stiefelbagen P. [Genius and madness. On the 150th birthday of Vincent van Gogh (1853-1890)] *Internist (Berl)*. 2003; 44: 494—497 [Article in German].
55. Anargyros-Klinger A. The thread of depression throughout the life and works of Leo Tolstoy. *Int J Psychoanal* 2002; 83: 407—418.
56. Меерсон Ф. З., Кругликов Р. И., Меерсон А. З. и др. Активация синтеза РНК и белка в головном мозгу и повышение резистентности памяти к действию чрезвычайных раздражителей под влиянием тренировки к высотной гипоксии. *Космическая биология и медицина*, 1970, т. 4, №2, с. 56—59.
57. Zhang J. X., Chen X. Q., Du J. Z. et al. Neonatal exposure to intermittent hypoxia enhances mice performance in water maze and 8-arm radial maze tasks. *J Neurobiol* 2005; 65: 72—84.
58. Lu X. J., Chen X. Q., Weng J. et al. Hippocampal spine-associated Rap-specific GTPase-activating protein induces enhancement of learning and memory in postnatally hypoxia-exposed mice. *Neuroscience* 2009; 162: 404—414.
59. Shao G., Zhang R., Wang Z. L. et al. Hypoxic preconditioning improves spatial cognitive ability in mice. *Neurosignals*. 2006—2007; 15 (6): 314—321.
60. Martin N., Pourié G., Bossemeyer-Pourié C., Jazi R. et al. Conditioning-like brief neonatal hypoxia improves cognitive function and brain tissue properties with marked gender dimorphism in adult rats. *Semin Perinatol*. 2010 Jun; 34 (3): 193—200.
61. Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург, «Уральский рабочий», 2001.
62. Intermittent Hypoxia: From molecular mechanisms to clinical applications. Lei Xi and Tatiana V. Serebrovskaya, eds. Hauppauge, NY: Nova Science Publishers, 2009.
63. Serebrovskaya T. Intermittent Hypoxia Research in the Former Soviet Union and the Commonwealth of Independent States: History and Review of the Concept and Selected Applications. *High Altitude Medicine and Biology* 2002; 3: 205—221.
64. Министерство здравоохранения России. Нормобарическая гипокситерапия. Методические рекомендации. Москва, 1994.
65. Стрелков Р. Б., Караи Ю. М., Чижов А. Я. и др. Повышение неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции. *Доклады АН СССР*, 1987, т. 293, №2: 493—496.
66. Hamlin M. J., Hellemans J. Effect of intermittent normobaric hypoxic exposure at rest on haematological, physiological, and performance parameters in multi-sport athletes. *J Sports Sci* 2007; 25: 431—441.
66. Jung M. E., Simpkins J. W., Wilson A. M. et al. Intermittent hypoxia conditioning prevents behavioral deficit and brain oxidative stress in ethanol-withdrawn rats. *J Appl Physiol* 2008; 105 (2): 510—517.
68. Wasserfuhr D., Cetin S. M., Yang J. et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008; 378 (1): 27—32.
69. Wang R., Xu F., Liu J. Prenatal hypoxia preconditioning improves hypoxic ventilatory response and reduces mortality in neonatal rats. *J Perinat Med* 2008; 36 (2): 161—167.
70. Сиротинин Н. Н. Некоторые итоги изучения гипоксии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, 1957; 5: 13—20.
71. Канторович Н. В. Некоторые итоги двух психиатрических экспедиций в горы Тянь-Шаня. В: Сборник трудов кафедры психиатрии Киргизского Государственного медицинского института и Киргизского научного общества невропатологов и психиатров, Фрунзе, 1962; т. 23: 5—12.
72. Дурандина А. И., Юсупов С. Д. Влияние высокогорья на динамику психопатологических симптомов при шизофрении по данным экспедиции 1963 года. В: Сборник трудов кафедры психиатрии Киргизского Государственного медицинского института и Киргизского научного общества невропатологов и психиатров, Фрунзе, 1964; т. 24: 187—199.
73. Канторович Н. В. О влиянии пребывания в высокогорье на течение шизофрении. В: Труды 4 Всесоюзного съезда невропатологов и психиатров. Москва, 1965; т. 3, вып. 1: 296—302.
74. Singh I., Chohan I. S., Lal M., Khanna P. K. et al. Effects of high altitude stay on the incidence of common diseases in man. *Int J Biometeor* 1977; 21: 93—122.
75. Колчанская А. З., Расин С. В. О влиянии пониженного парциального давления кислорода на организм больных шизофренией (попытка лечения шизофреников гипоксией в камере). *Вопросы физиологии (Киев)*, 1953; 4: 219—228.
76. Zhu X. H., Yan H. C., Zhang J., Qu H. D. et al. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J Neurosci*. 2010 Sep 22; 30 (38): 12653—12663.
77. Himwich H. E., Alexander F. A. D., Lipetz B. Effect of acute anoxia produced by breathing nitrogen on the course of schizophrenia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1938; 39: 367—369.
78. Himwich H. E., Bowman K. M., Fazekas J. F., Orenstein L. L. Effect of metrazol convulsions on brain metabolism. *Proc Soc Exp Biol Med* 1937—1938; 37: 359—361.
79. Alexander F. A. D., Himwich H. E. Nitrogen inhalation therapy for schizophrenia. Preliminary report on technique. *Am J Psychiatry* 1939; 96: 643—655.
80. Green W. F., Adriani J. Effects of anoxia induced by nitrogen inhalation in treatment of psychoses. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 1022—1030.
81. Levine A., Schilder P. Motor phenomena during nitrogen inhalation. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44: 1009—1017.
82. Vasovich S. N. Recovering at the cost of amnesia? *Med Hypotheses* 2008; 71: 340—346.
83. Гуревич М. О., Сумская А. М., Хачатурян А. А. Опыт лечения депрессии аносемией. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 1941; 9—10: 3—9.
84. Каримулаев И. А. Применение метода адаптации к периодической нормобарической гипоксии в терапии эндогенных депрессий. Автореферат диссертации (к. м. н.). Москва, 2002.
85. Каримулаев И. А., Калинин А. В., Мосолов С. Н. Клиническая эффективность метода адаптации к периодической нормобарической гипоксии (АПНГ) при лечении постпсихотической депрессии у больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия*, 2003; 13, 4: 37—41.
86. Rybnikova E., Mironova V., Pivina S., Tulkova E. et al. Antidepressant-like effects of mild hypoxia preconditioning in the learned helplessness model in rats. *Neurosci Lett* 2007; 417: 234—239.
87. Rybnikova E. A., Samoilov M. O., Mironova V. I. et al. The possible use of hypoxic preconditioning for the prophylaxis of post-stress depressive episodes. *Neurosci Behav Physiol* 2008; 38: 721—726.
88. Рыбникова Е. А., Миронова В. И., Пивина С. Г. и соавт. Гормональные механизмы нейротропических эффектов гипоксического преколонирования у крыс. *Доклады РАН*, 2008, 421, 5: 1—3.
89. McGorry P. D., Killackey E. J. Early intervention in psychosis: a new evidence based paradigm. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2002 Oct—Dec; 11 (4): 237—47.
89. Berk M., Hallam, Malhi G. S. et al. Evidence and implications for early intervention in bipolar disorder. *J Ment Health* 2010 Apr; 19 (2): 113—126.
90. McGorry P. D., Killackey E., Yung A. Early intervention in psychosis: concepts, evidence and future directions. *World Psychiatry* 2008 Oct; 7 (3): 148—156.
92. Yung A. R., McGorry P. D. Prediction of psychosis: setting the stage. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Dec; 51: s1—8.
93. Marshall M., Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18; (4): CD004718.
94. Goldner-Vukov M., Cupina D. D., Moore L. J. et al. Early intervention in first episode psychosis: hope for a better future. *Spr Arh Celok Lek* 2007 Nov-Dec; 135 11—12: 672—678.
95. Compton M. T. Considering schizophrenia from a prevention perspective. *Am J Prev Med* 2004 Feb; 26 (2): 178—185.
96. McGrath J. Universal interventions for the primary prevention of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000 Nov; 34 Suppl: S58—64.
97. Moitabai R., Malaspina D., Sussner E. The concept of population prevention: application to schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2003; 29 (4): 791—801.
98. Вербоноль В. Ю., Чижов А. Я. Развитие детей, рожденных матерями, получавшими курс нормобарической гипоксии. *Педиатрия*, 1990; 5: 55—59.
99. Чижов А. Я., Евгеньева И. А., Караи Ю. М. Кинетика кислородного метаболизма у беременных группы высокого риска развития позднего токсикоза при использовании прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии. *Акушерство и гинекология*, 1989; 5: 17—20.
100. Евгеньева И. А., Караи Ю. М., Чижов А. Я. Профилактическое применение прерывистой нормобарической гипоксической гипоксии у беременных группы высокого риска развития позднего токсикоза. *Акушерство и гинекология*, 1989; 6: 50—53.
101. Цыганова Т. Н. Применение нормобарической гипоксической тренировки в акушерстве. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 1997; 5: 30—33.
102. Министерство здравоохранения России. «Интервальная гипоксическая тренировка в акушерской и гинекологической практике», «Методические рекомендации» М., 1993г.
103. Аршадский И. А. К анализу некоторых механизмов преобразования кислородного режима в процессе оттогенеза. В: *Кислородный режим организма и его регулирование. Материалы симпозиума*. Киев, Наукова думка, 1966; 65—78.

Сведения об авторе:

Семен Наумович Басович
Life Sciences R&D, Melbourne, Australia. 9/ 125 Thomas St., Hampton 3188, Vic., Australia
 E-mail: simonbas@tpg.com.au