



УДК 616.22-008.331.1+616.12-005.4]+615.835.14+615.22

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108

МЕХАНИЗМЫ ВАЗО- И КАРДИОПРОТЕКЦИИ ПРИ ГИПОКСИТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Г.А. Игнатенко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, просп. Ильича, 16, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация, 283003

Основные положения

• В статье изложено современное представление об основных звеньях функциональной системы регуляции кровообращения и их реакции на экзогенную гипоксию, а также описаны и систематизированы имеющиеся в литературе сведения о возможных молекулярных механизмах вазо- и кардиопротекции, вовлеченных в ответ на гипокситерапию у лиц с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца.

Резюме

Гипоксическое кондиционирование заняло важное место в спектре немедикаментозных методов стимуляции адаптационного потенциала здорового человека и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Существует множество подходов к применению различных способов экзогенной гипоксии, однако нет единого мнения относительно сущности саногенетических механизмов, обеспечивающих многоуровневую функциональную систему поддержания кислородного обеспечения и кровообращения. Описаны приспособительные реакции афферентного, центрального и эфферентного звеньев функциональной системы регуляции кровообращения при гипоксии у здорового человека. Представлены результаты исследований физиологических системных реакций, реализуемых путем дыхательной и вегетативной пластичности при использовании интервальной (перемежающейся) гипоксии. У больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца установлены факты хеморефлекторной индукции и модуляции вентиляции легких, вегетативного статуса, особенно симпатической активации периферических кровеносных сосудов и вагусной активации сердечной деятельности. Основные вазо- и кардиопротекторные свойства интервальной гипокситерапии базируются на нивелировании оксидативного стресса, воспаления, активации ангиогенеза, смещении секреторной активности эндотелия в сторону сосудорасширяющих, антипролиферативных и антитромботических медиаторов. Представлены доказательства роли напряжения сдвига и состояния гликокаликса, ангиопоэтина и адреномедулина в регуляции сосудистого тонуса, а также цитопротекторные свойства цитоплазматических и митохондриальных метаболических факторов в формировании ишемической толерантности кардиомиоцитов. Вопросы взаимосвязи системных (нейрональных и гуморальных) реакций и структурно-функциональных ответов клеток-мишеней в обеспечении адаптивных/компенсаторных механизмов регуляции кровообращения при воздействии экзогенной гипоксии требуют дальнейших исследований и оценки.

Ключевые слова

Гипоксия • Система кислородного обеспечения • Артериальная гипертензия • Ишемическая болезнь сердца • Интервальная гипокситерапия • Вазопротекция • Кардиопротекция

Поступила в редакцию: 05.10.2023; поступила после доработки: 14.11.2023; принята к печати: 06.12.2023

Для корреспонденции: Григорий Анатольевич Игнатенко, secretary@dnmu.ru; адрес: просп. Ильича, 16, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация, 283003

Corresponding author: Grigory A. Ignatenko, secretary@dnmu.ru; address: 16, Ilyich Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation, 283003

MECHANISMS OF VASOPROTECTION AND CARDIOPROTECTION
IN HYPOXYTHERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION
AND CORONARY ARTERY DISEASE

G.A. Ignatenko

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “M. Gorky Donetsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 16, Ilyich Ave., Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation, 283003

Highlights

- The article presents a modern understanding of the main links of the functional circulatory regulation system and its response to exogenous hypoxia, as well as describes the data available on molecular mechanisms of vasoprotection and cardioprotection involved in response to hypoxotherapy in patients with arterial hypertension and coronary artery disease.

Abstract

Hypoxic conditioning has taken an important place in the range of non-drug methods for stimulating the adaptive potential of a healthy person and patients with cardiovascular diseases. There are many approaches to the use of various methods of exogenous hypoxia, however, there is no consensus on the essence of sanogenetic mechanisms that provide a multi-level functional system for maintaining oxygen supply and blood circulation. Adaptive reactions of afferent, central and efferent links of the functional circulatory regulation system in hypoxia in a healthy person are described. The results of studies of physiological systemic reactions realized by respiratory and vegetative plasticity using interval (intermittent) hypoxia are presented. In patients with arterial hypertension and coronary artery disease, the facts of chemoreflexive stimulation and modulation of lung ventilation, autonomic nervous system status, especially sympathetic activity of peripheral blood vessels and vagal activation of cardiac activity have been established. The main vaso- and cardioprotective properties of interval hypoxotherapy are based on the leveling of oxidative stress, inflammation, activation of angiogenesis, and a shift in the secretory activity of the endothelium towards vasodilating, antiproliferative, and antithrombotic mediators. We present the evidence for the role of shear stress and the state of glycocalyx, angiopoietin and adrenomedulline in the regulation of vascular tone, as well as cytoprotective properties of cytoplasmic and mitochondrial metabolic factors in the formation of ischemic tolerance of cardiomyocytes. The issues of the relationship between systemic (neuronal and humoral) reactions and structural and functional responses of target cells in providing adaptive/compensatory mechanisms for regulating blood circulation under the influence of exogenous hypoxia require further research and evaluation.

Keywords

Hypoxia • Oxygen supply system • Arterial hypertension • Coronary artery disease • Interval hypoxotherapy • Vasoprotection • Cardioprotection

Received: 05.10.2023; received in revised form: 14.11.2023; accepted: 06.12.2023

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИГ – интервальная гипоксия

КТ – каротидное тельце
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС), существенно преобладают среди причин смертности населения в большинстве стран мира и в России [1–3]. Несмотря на значительный прогресс в терапевтических и хирургических стратегиях защиты миокарда, направленных на бы-

строе и эффективное восстановление коронарного кровотока, сохранение жизнеспособности миокарда, осложнения феномена ишемии/реперфузии сердца остаются основной причиной смерти пациентов [4]. При этом вследствие развития воспалительной реакции, нарушения гомеостаза Ca^{2+} , активации апоптотических генов, гибели кардиомиоцитов и других причин имеет место патологическое ремоделиро-

вание сердца, которое часто приводит к сердечной недостаточности [5]. Поэтому проблема кардиореабилитации стала наиболее актуальной в современном здравоохранении и определяет необходимость разработки новых кардиопротекторных методов вторичной профилактики АГ и ИБС [6, 7].

Известно, что остаточная ишемия миокарда и прогрессирование атеротромбоза рассматриваются в качестве главных мишеней вторичной профилактики ИБС [8], а главными целями последней являются торможение прогрессирования и регресс коронарного атеросклероза, предупреждение его клинических осложнений и обострений [9], уменьшение частоты и сроков госпитализации, предотвращение преждевременной смерти пациента, повышение качества и продолжительности жизни больного [10].

Медикаментозное лечение и хирургическая помощь пациентам с ИБС, основанная на стратегии реваскуляризации, оказываются эффективными в 23–47% случаев, эффективность немедикаментозных методов варьирует в пределах 44–70%, а значит превышает таковую для медикаментозного и оперативного вмешательства [11, 12]. Данные современных обзоров с метаанализом результатов первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний подтверждают важное значение немедикаментозных методов адаптивной медицины [13]. Как показали результаты современных клинических, физиологических, биохимических, морфологических, биофизических и многих других исследований фундаментальных механизмов, в основе действия вышеуказанных методов лежит формирование комплекса саногенетических реакций организма, обеспечивающих увеличение его функциональных резервов, восстановление нарушенных механизмов вегетативной регуляции, повышение резистентности органов, функциональных систем и организма в целом к неблагоприятному воздействию эндо- и экзогенных повреждающих факторов [14]. В основе саногенетических механизмов немедикаментозной вазо- и кардиопротекции лежит специфическая адаптация, которая при повторяющемся воздействии на организм стрессора умеренной интенсивности трансформируется в устойчивую долговременную адаптацию (прямая адаптация) [15], а также обеспечивает приспособление к другим повреждающим средовым факторам (перекрестная адаптация) [14].

Одним из перспективных подходов, направленных на активацию естественной защиты организма, вазо- и кардиопротекцию у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, является адаптация к гипоксии, которая представляет собой фундаментальный стрессорный раздражитель, индуцирующий механизмы адаптации физиологических систем организма. Возможности гипоксических нагрузок (гипоксического кондиционирования) стимулировать адаптационный потенциал человека заложили

основу одного из немедикаментозных методов – гипокситерапии. В многочисленных работах показано благоприятное воздействие различных режимов гипокситерапии на клиническое течение сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило рассматривать данный метод физиотерапевтического воздействия как перспективный для вторичной профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы и коморбидной патологии, эффективно дополняющий традиционные немедикаментозные и медикаментозные методы лечения [16–19].

Среди способов адаптации к гипоксии экспериментально обоснованы и используются в спортивной и клинической медицине прекодиционирование (для предотвращения повреждений сердца, мозга, печени и др. тканей, вызванных вероятными последующими экстремальными событиями), посткодиционирование (после перенесенного острого патологического процесса) [20]. Независимо от применяемых способов гипоксического кондиционирования в процессе реализации индуцированных гипоксией адаптационных реакций вовлеченные органы формируют многоуровневую функциональную систему, обеспечивающую устойчивый уровень кислорода в организме.

Проведен поиск публикаций (обзоры литературы, экспериментальные и оригинальные клинические исследования) в биомедицинской базе данных PubMed (Medline), посвященных изучению механизмов вазо- и кардиопротекции, реализуемых у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, с января 2007 г. до ноября 2023 г. (680 источников).

Системные реакции организма на экзогенную гипоксию

Известно, что у здорового человека финалом любой адаптационной реакции должна быть стадия сопротивления, при которой повышается резистентность организма путем позитивного ремоделирования функциональных систем [14]. Увеличение физиологических возможностей доминирующей системы (в условиях гипоксии – системы кислородного обеспечения) обеспечивает адаптацию к любому средовому фактору с последующим формированием структурного следа в каком-либо звене функциональной системы: афферентном, центральном, эфферентном [21]. Афферентным звеном функциональной системы кислородного обеспечения являются периферические (артериальные) хеморецепторы, которые служат детекторами парциального давления O_2 в артериальной крови (paO_2) и активируются в ответ на его снижение.

Каротидные тельца (КТ) представляют собой вторично чувствующий рецептор, где сенсорные клетки I типа связаны с нервными окончаниями нейронов нижнего ганглия языкоглоточного нерва,

формируя афферентное звено хемосенсорного рефлекса [22]. Однако до настоящего времени нет четкого понимания функциональных особенностей клеток I типа КТ, вызванных различными физиологическими и патофизиологическими условиями, ввиду использования различных экспериментальных моделей и подходов.

Известно, что периферические хеморецепторы КТ повышают свою активность в ответ на артериальную гипоксию (гипоксемию), связанную со снижением pO_2 in vivo, но не снижением содержания гемоглобина или насыщения его кислородом, инициируя сигнальный каскад, который вызывает быстрые рефлекторные реакции (увеличение частоты и глубины дыхания, кардиовagalной парасимпатической активности и периферической симпатической активности), что наряду со множеством сердечно-сосудистых, эндокринных, желудочно-кишечных, почечных и метаболических эффектов необходимо для облегчения доставки O_2 к тканям и снижения потребления O_2 , а в итоге – преодоления тканевой гипоксии.

Вентиляционная реакция на гипоксию опосредована в первую очередь рефлексом хеморецепторов КТ, вегетативные и сердечно-сосудистые реакции управляются хеморефлексами тела аорты. Так, хеморецепторный рефлекс с КТ главенствует в дыхательной реакции на гипоксемию, приводя к увеличению поглощения O_2 и доставки O_2 к тканям. Защитное действие брадикардии, вызванной хеморефлексом с КТ, проявляется в снижении потребности миокарда в O_2 [23]. Способность хеморецепторов аорты ощущать снижение содержания O_2 в артериальной крови и вызывать рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений и сократительной способности миокарда может обеспечить повышение доставки O_2 к периферическим тканям в условиях гипоксии. Различия физиологических эффектов хеморефлексов КТ и тела аорты на вентиляцию легких, функцию сердца и сосудистое сопротивление ставят вопрос о механизмах интеграции рефлексов при одновременной активации при экзогенной гипоксии в многоуровневую адаптивную функциональную систему поддержания кислородного обеспечения. Относительный вклад каждого механизма хемосенсорного рефлекса у разных видов в различных гипоксических условиях и влияние болезней плохо изучены, являются существенным пробелом в знаниях, который необходимо устранить в будущих исследованиях.

Индукцию собственных системных рефлексов на гипоксию обеспечивают импульсы не только с афферентных структур КТ и дуги аорты, но и хеморецепторы кровеносных сосудов почек, надпочечников, селезенки и костного мозга. Последние запускают изменения функциональной системы регуляции кровообращения, контролирующей объем циркулирующей крови, показатели сердечного

выброса, общее периферическое сопротивление и состояние сосудистой стенки. При этом сдвиги параметров системы кровообращения являются индивидуальными индикаторами адаптационно-приспособительных реакций организма к воздействию гипоксии, направленных на оптимальное обеспечение органов и тканей кровью [24].

Центральное звено реализует взаимодействие величины сердечного выброса и тонуса сосудов, представлено комплексом нервных структур, располагающихся на разных уровнях центральной нервной системы, формирующих четырехуровневый сосудодвигательный (вазомоторный) центр: первый уровень – спинномозговой (симпатические нейроны боковых рогов), второй – стволовой (области ретикулярной формации и бульбарных отделов моста), третий – структуры среднего и промежуточного мозга (ретикулярная формация, гипоталамус), четвертый уровень – корковый.

Эфферентное звено представлено нейрогуморальными регуляторными механизмами или вегетативной нервной системой, передающей свои управляющие сигналы местным звеньям регуляции нейрогенной, миогенной или эндокринной природы, локализующимся в органах-мишенях.

Величина интегрированного физиологического ответа центрального и эфферентного звена функциональной системы регуляции кровообращения определяет уровень толерантности организма к гипоксии. Симпатическая регуляция преобладает у восприимчивых к гипоксическому раздражителю крыс, в то время как парасимпатический тонус преобладает у толерантных животных [25]. У толерантных к гипоксии животных снижены возбудимость и тревожность, проявляются умеренная агрессивность, более выраженная внутренняя заторможенность, низкая чувствительность к любым провоцирующим факторам, тормозной реакцией на острую гипоксию. Симпатически-опосредованная вазоконстрикция мышц и внутренних органов, индуцированная хеморефлексом КТ и аорты, обеспечивают поддержание артериального давления и перенаправление кровотока (и доставка O_2) к мозгу и сердцу в случаях, если дыхание затруднено вследствие травмы или болезни. Снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений у крыс при гипоксии объясняется расширением сосудов в большинстве органов и тканей, что формирует благоприятный режим кислородного обеспечения [26].

При адаптации к экзогенной гипоксии помимо повышения эффективности O_2 -транспортной функции крови наблюдается увеличение мощности стресс-лимитирующих систем. Так, результатом активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гормоны которой (глюкокортикоиды) путем стабилизации мембран лизосом снижают повреждающее действие гипоксического фактора и пре-

пятствуют развитию гипоксического некробиоза, является повышение резистентности (толерантности) тканей к недостатку O_2 . По мнению R. Burda и соавт. [27], возможными триггерами толерантности также могут быть молекулы < 15 кДа, реализующие гуморальный путь ишемического кондиционирования: интерлейкины, стромальный фактор 1-альфа, фактор некроза опухоли-альфа, брадикинин-2, аденозин, опиоиды, оксид азота, микрорибонуклеиновые кислоты и, возможно, катехоламины.

Выраженность адаптивных реакций функциональной системы регуляции кровообращения на гипоксию зависит также от профиля гипоксического стимула: острый кратковременный, периодический (многократно повторяющийся), длительно действующий. Срочные адаптационные механизмы поддержания артериального давления под воздействием краткосрочной (острой) гипоксии проявляются сосудодвигательными реакциями и изменением работы сердца, которые индуцируются собственными (баро- и хеморецептивными) рефлексам, а также физиологическими эффектами адреналина и норадреналина [28].

Результаты публикаций, в которых использовались легкие формы интервальной гипоксии (ИГ) в виде коротких эпизодов (менее 5 мин), указывают на то, что после острого воздействия у здоровых мужчин и женщин наблюдается устойчивое повышение активности симпатических нервов [29], вследствие этого – изменения вариабельности сердечного ритма, снижение парасимпатической активности, хотя и не во всех случаях [30]. В вопросе направления вектора изменений артериального давления при ИГ отсутствует единодушное мнение, что может быть обусловлено как использованием различных протоколов процедуры, так и активацией различных физиологических звеньев регуляции гемодинамики [31].

При многократном гипоксическом воздействии механизмы адаптации проявляются повышением сопротивляемости организма к различным неблагоприятным факторам, стимуляцией иммунитета, нормализацией обмена веществ в органах и тканях, мобилизацией антистрессовых механизмов регуляции эндокринной и центральной нервной систем [21]. Так, в течение курса гипокситерапии формируется долгосрочная адаптация (тренировка) органов-мишеней путем перехода на новый уровень регуляции кислородного гомеостаза (внутриклеточных процессов биологического окисления и производства макроэргических соединений) [16].

Индукцируемые гипоксией изменения регуляции сердечно-сосудистой системы у больных АГ и ИБС

Следует различать физиологические механизмы адаптации здорового человека, оказавшегося в условиях гипоксии, и компенсаторные реакции на гипок-

сию пациента с кардиоваскулярной патологией, когда имеет место дисфункция одного или нескольких элементов доминирующей функциональной системы. Гипоксия может как способствовать патогенезу различных заболеваний сосудистой стенки [32], так и оказывать лечебно-профилактическое действие (ишемическое кондиционирование). Кроме того, при анализе механизмов адаптивного действия гипокситерапии следует учитывать эффекты лекарственных средств, назначаемых всем больным ИБС: антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел) и гиполипидемические (в первую очередь статины) препараты, а также средства, назначаемые по показаниям (β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). Применение перечисленных групп препаратов у больных ИБС модулирует вазопротекцию, кардиопротекцию, противоатеросклеротические и антитромботические защитные реакции [33].

Дисфункция хеморецепторов КТ была отмечена при многих заболеваниях, например при гипертонической болезни, сердечной недостаточности, апноэ во сне и брадиаритмии [22]. Кроме того, повышенная активность барорецепторов у пациентов с гипертонической болезнью ослабляет рефлекс с хеморецепторов.

Следует учесть, что при гипертензии и сердечной недостаточности артериальные и сердечно-легочные барорефлексы нарушаются, тогда как симпатико-возбуждающие рефлексы, вызванные активацией артериальных хеморецепторов, симпатических афферентов сердца, хемочувствительных почечных афферентов, часто преувеличены. Причиной повышенной тонической активности перечисленных сенсорных аппаратов при патологических состояниях является их сенсibilизация. В настоящее время имеются существенные пробелы в понимании механизмов, лежащих в основе сенсibilизации и тонической активности симпатико-возбуждающих сенсорных нейронов, а также в знаниях структуры нейронных цепей, реализующих взаимодействия с положительной обратной связью между сенсорными нервами, иннервирующими КТ, сердцем и почками [34].

Имеется множество доказательств, что именно хроническая перемежающаяся гипоксия является основным механизмом патогенеза АГ у больных синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС). В связи с этим парадоксальным кажется феномен снижения артериального давления у лиц с СОАС при многократном ежедневном воздействии экспериментально индуцированной легкой прерывистой гипоксии [35]. Сходный гипотензивный эффект легких форм перемежающейся гипоксии у лиц с АГ наблюдали T.V. Serebrovskaya и L. Xi [36].

Феномен двойственной природы ИГ имеет место и у больных ИБС: с одной стороны, хрониче-

ская ИБС является важным патологическим признаком СОАС, оказывающим атерогенное действие путем сложных и взаимодействующих механизмов, с другой стороны, экзогенная ИГ, не связанная с СОАС, оказывает благотворное или вредное воздействие на организм в зависимости от степени, продолжительности и цикличности гипоксии.

Существует мнение, согласно которому одной из причин разнонаправленных изменений артериального давления при СОАС и ИГ видится различие временного паттерна программ гипоксического воздействия: при моделировании СОАС применяют короткие (30–60 с), достаточно интенсивные (концентрация $O_2 < 8\%$) и многократные (30–120 сеансов/ч в течение 8–12 ч/день) периоды гипоксии. Напротив, в протекторных программах ИГ используется ограниченное количество (5–10 в день) более коротких (4–10 мин) сеансов умеренной интенсивности гипоксии (концентрация O_2 10–12%).

С нашей точки зрения, выявленные различия функциональных эффектов интервальной экзогенной и эндогенной (СОАС) гипоксии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями могут быть обусловлены как структурно-метаболическими изменениями элементов системы регуляции кровообращения, так и непосредственным воздействием недостаточного обеспечения кислородом на клетки-мишени стенки кровеносных сосудов, например эндотелиальных и гладкомышечных клеток [37]. Вероятно, эндогенная гипоксия при СОАС приводит к формированию патологического нейрогуморального статуса у больных АГ и ИБС, а применение на этом фоне интервальной экзогенной гипоксии запускает срочные адаптивные/компенсаторные нейрогенные реакции с формированием структурного следа. Не исключены и модуляция эфферентного звена гуморальной регуляции – клеток-мишеней сосудистой стенки путем пластичности рецепторного аппарата (изменение чувствительности, интернализация рецепторов), реконструкция внутриклеточных сигнальных систем и др.

Появляющиеся новые научные данные свидетельствуют о том, что в основе изменений клеточных функций в ответ на гипоксические воздействия (независимо от их природы) лежат изменения транскрипции, вызванные факторами, индуцируемыми гипоксией (HIFs), и они являются важным молекулярным механизмом гиперактивации симпатического звена вегетативной нервной системы и гипертензии [38]. Следует признать, что у больных АГ и ИБС нарушения кровообращения, эндотелий-зависимой вазомоторики и проницаемости возникают на фоне эндогенной гипоксии, обусловленной СОАС, при которой повышена экспрессия как HIF-1, так и HIF-2. Напротив, экзогенная перемежающаяся гипоксия приводит к дифференцированной регуляции HIF-1 α и HIF-2 α , причем изменяет

экспрессию субъединицы HIF- α во всех трех основных компонентах артериального хемосенсорного рефлекса, включая КТ (афферентное звено), ядро одиночного (солитарного) тракта и рострально-вентролатеральный продолговатый мозг (центральное звено), мозговое вещество надпочечников (эфферентное звено симпатической нервной системы).

Нарушения кровообращения в органах-мишенях могут быть обусловлены не только системными (эндотелий-независимыми), но и локальными эндотелий-зависимыми факторами. Экспрессия в эндотелиальных клетках HIF, ядерного фактора каппа-B (NF- κ B) и Toll-подобных рецепторов 4 (TLR4) вызывает воспалительные изменения в стенке кровеносных сосудов. Гипоксическая среда ингибирует активность эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), снижая уровни оксида азота, вызывает агрегацию тромбоцитов и вазоконстрикцию, индуцирует активацию продуктов перекисного окисления (малоновый диальдегид и активные формы кислорода), избыточное количество которых может способствовать продукции молекул клеточной адгезии сосудов (VCAM), активации лейкоцитов и системному воспалению, что приводит к вазоконстрикции, дисфункции и нарушению проницаемости эндотелия сосудов и прогрессированию кардиоваскулярной патологии.

Механизмы вазо- и кардиопротекции при ишемическом кондиционировании

Ввиду выявленных многоуровневых нарушений функциональной системы регуляции кровообращения Y. Li и соавт. [39] высказали предположение о том, что механизмы ишемического кондиционирования могут базироваться на защитных клеточных путях, таких как подавление окислительного стресса, аутофагии или апоптоза эндотелиальных клеток и хронической воспалительной реакции в стенке кровеносных сосудов.

В работах О.С. Глазачева и С.Ю. Крыжановской [14], Т.В. Serebrovskaya и L. Xi [36] показано, что кратковременное воздействие интервальной гипоксии легкой степени (интервальной нормобарической гипокситерапии) приводит к формированию адаптационных реакций, что ассоциируется с улучшением циркадного ритма артериального давления, поток-зависимой вазодилатации, снижением инсулинорезистентности, уменьшением жесткости сосудистой стенки, улучшением реологии крови, функции эндотелия и системы оксида азота, снижением уровней провоспалительных и протромботических цитокинов. Тем не менее уровень ишемического кондиционирования и степень гипоксии, которые возможно использовать у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы, все еще обсуждаются.

К адаптационным реакциям на молекулярно-кле-

точном уровне относят активацию различных сигнальных путей (кальциевого, инозитолфосфатного) и медиаторных систем (холин-, аденозин-, глутаматергической), а также индукцию биосинтеза и накопление ряда специфических транскрипционных факторов [16]. На основе результатов современных исследований [40] сформировалось мнение, согласно которому интервальная гипоксия может сопровождаться значительным повышением в клетках-мишенях уровня HIF1 α , фактора роста эндотелия сосудов, эритропоэтина и оксид азота, которые приводят к экспрессии генов, активации антиоксидантных ферментов, что способствует уменьшению оксидативного стресса, воспаления, ангиогенеза и улучшению эндотелиальной функции. В этом контексте эндотелий может играть решающую роль в вазопротекции. Нивелирование повышенного окислительного стресса обусловлено смещением секреторной активности эндотелия в сторону сосудорасширяющих, антипролиферативных и антитромботических медиаторов (оксид азота, простагландин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор EDH) [21].

В ряде сообщений были представлены доказательства роли напряжения сдвига и состояния гликокаликса в эндотелиальной модуляции сосудистого тонуса [41, 42].

Одним из наиболее изученных путей индуцирования проницаемости сосудов при системном воспалении является ось передачи сигналов ангиопоэтина (Ang)-Tie2 (Tie2 – трансмембранная тирозинкиназа, экспрессирующаяся на эндотелии) [43]. После активации Tie2 сигнальный каскад фосфатидилинозитол-3-киназа/протеинкиназа B (PI3K/Akt) приводит к увеличению актина в кортикальном слое цитоплазмы эндотелиальных клеток, что укрепляет цитоскелет, а также ингибирует киназу Src, предотвращая фосфорилирование и интернализацию VE-кадгерина, который играет решающую роль в контроле проницаемости сосудов в ответ на воспалительные стимулы. Модуляция пути ангиопоэтин-Tie2 является одной из стратегий восстановления функции сосудистого барьера при системном воспалении у больных сердечно-сосудистой патологией.

Еще одним фактором вазопротекции выступает аденомедуллин, который предотвращает образование стрессовых волокон в межэндотелиальном соединении посредством пути цАМФ – протеинкиназа A, а также является мишенью для медиаторов, ограничивающих проницаемость эндотелия: простагландина (PGI₂), простагландина E₂ (PGE₂) и агонистов β -адренергических рецепторов. Циркулирующий в крови аденомедуллин защищает сосудистый барьер при воспалении, тогда как интерстициальный аденомедуллин приводит к вазодилатации и нарушает функцию сосудистого барьера, что стало очевидным при использовании антител, индуцирующих перенос данного пептидного гормона в кровотоки [44].

В механизмы, вызывающие пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов в ответ на гипоксические стимулы, вовлечена HIF-1 α -зависимая экспрессия фермента, лимитирующего скорость пентозофосфатного пути, – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G6PD), активность которой была повышена в легких крыс с хронической гипоксией [45].

Механизмы кардиопротекции направлены на модуляцию последствий окислительного стресса и воспаления в миокарде посредством регуляции функции митохондрий [46]. Фосфопротеомный анализ выявил дефосфорилирование митохондриальной креатинкиназы в условиях ишемии при сохранении ее фосфорилированного состояния, что повышало жизнеспособность клеток и уровня митохондриального аденозинтрифосфата, позволяло сохранить потенциал митохондриальной мембраны и снизить образование активных форм кислорода.

T. Luo и соавт. [47] впервые продемонстрировали присутствие клаудина-5 в митохондриях кардиомиоцитов и представили убедительные доказательства кардиопротекторной роли клаудина-5 в сохранении митохондриальной динамики и жизнеспособности клеток при стрессе, вызванном гипоксией или ишемией.

Важную роль в кардиозащите играет экто-5'-нуклеотидаза (CD73), фермент «водитель ритма» внеклеточной продукции аденозина. Эффективность экто-5'-нуклеотидазы обеспечивается активацией аденозиновых рецепторов клеточной поверхности (A 1 AR, A 2A AR, A 2B AR, A 3 AR), а агонисты 5'-нуклеотидазы или A 2B AR могут быть использованы в качестве терапии ишемии миокарда [38].

Феномен кардиомиоцитов, направленный на улучшение функции митохондрий, реализуется при действии трийодтиронина. Данный гормон щитовидной железы обеспечивает усиление тканевого дыхания, выработку аденозинтрифосфата, способность удерживать кальций и снижение образования активных форм кислорода в той же степени, что и ишемическое посткондиционирование [48].

Цитопротекторной сигнальной молекулой с мощным антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим действием является эндогенный H₂S [49]. H₂S также играет решающую роль в электрической связи через щелевые контакты и неравномерное образование ионов K⁺, при этом АТФ-зависимые калиевые каналы в мембране кардиомиоцитов демонстрируют важнейшее значение в ишемическом preconditionировании. Данный феномен представляет собой защитный механизм миокарда, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии и предохраняет кардиомиоциты от повреждения во время последующих периодов снижения поступления кислорода в сердечную мышечную ткань. Сохранение митохондриальной

функции и ингибирование калиевых каналов, чувствительных к АТФ, присутствующих в саркоплазматических и митохондриальных мембранах, широко изучено, что позволило доказать их кардиопротекторные эффекты при хронической гипоксии.

Результаты исследований J. Shao и соавт. [50] показали, что ингибирование/нокаут АМФ-активируемых протеинкиназ и эндотелиальной синтазы оксида азота снижало аутофагическую активность в группе ишемического посткондиционирования и защищало сердце от гипоксического повреждения.

Таким образом, ишемическое кондиционирование миокарда является мощным эндогенным кардиопротекторным феноменом. Однако большинство клеточных механизмов кардиопротекции, по-видимому, до сих пор не изучены, поскольку кондиционирующие стимулы защиты миокарда связаны с многочисленными изменениями клеточной передачи сигналов, которые также включают глобальный профиль экспрессии кардиальных генов на уровне кодирующей и некодирующей РНК, протеома и метаболома. При ишемическом кондиционировании адаптация к гипоксии проявляется не только кардиопротекторными, но и вазопротекторными эффектами.

Заключение

Адаптация к гипоксии является одним из механизмов выживания организма человека, в том числе сердечно-сосудистой системы. Интервальная гипокситерапия представляет собой многообещающий немедикаментозный метод профилактики осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. В целом различные протоколы применения гипокситерапии позво-

ляют получать многообещающие результаты, обосновывающие целесообразность ее применения в качестве реабилитационного метода, но существуют значительные пробелы в понимании адаптационных и компенсаторных механизмов со стороны функциональной системы кислородного обеспечения и кровообращения, которые необходимы для разработки наиболее эффективных режимов гипокситерапии у людей. В частности, требуют дальнейшего изучения вегетативная пластичность и сопутствующие сердечно-сосудистые изменения после интервальной гипоксии у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, равно как и взаимодействие системных и локальных факторов реализации долговременной адаптации, их результирующий ответ на хемосенсорный рефлекс и тканевую гипоксию. Дальнейшая оценка соотношения риска и пользы крайне необходима для разработки серии стандартизированных руководств по интервальной гипокситерапии, которые могут облегчить потенциальное клиническое применение данного метода и продемонстрировать его эффективность в профилактической и восстановительной медицине сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов

Г.А. Игнатенко заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Автор заявляет об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Игнатенко Григорий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Донецк, Донецкая Народная Республика, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

Author Information Form

Ignatenko Grigory A., PhD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "M. Gorky Donetsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Donetsk, Donetsk People's Republic, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3611-1186

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойцов С.А., Самородская И.В., Никулина Н.Н., Якушин С.С., Андреев Е.М., Заратьянц О.В., Барбараш О.Л. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование. *Терапевтический архив*. 2017; 89 (9): 53-59. doi:10.17116/terarkh201789953-59.
2. Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019; 59 (3): 53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242.
3. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. Сердечно-сосудистая заболеваемость - одна из важнейших проблем здравоохранения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2019; 4 (1): 56-63.
4. Zhou D., Yang Y., Chen J., Zhou J., He J., Liu D., Zhang A., Yuan B., Jiang Y., Han R., Xia W., Xia Z. Role of ferroptosis in increased vulnerability to myocardial ischemia-reperfusion injury in type 1 diabetic mice and the treatment effects of N-acetylcysteine.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2023; 385 (S3): 562. <https://doi.org/10.1124/jpet.122.233180>.

5. Slone S., Anthony S.R., Green L.C., Nieman M.L., Alam P., Wu X., Roy S., Aube J., Xu L., Lorenz J.N., Owens A.Ph., Kanisicak O., Trante M.. HuR inhibition reduces post-ischemic cardiac remodeling by dampening acute inflammatory gene expression and the innate immune response. *bioRxiv*. 2023. 023.01.17.524420. doi: 10.1101/2023.01.17.524420.

6. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошниц В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лиля А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шальнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 18 (1): 5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

7. German C.A., Baum S.J., Ferdinand K.C., Gulati M., Polonsky T.S., Toth P.P., Shapiro M.D. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol.* 2022; 12:100432. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100432.
8. Gasecka A., Zimodro J.M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. *Platelets.* 2023; 34 (1): 2176173. doi: 10.1080/09537104.2023.2176173.
9. Сумин А.Н., Медведева Ю.Д., Щеглова А.В., Барбараш Л.С. Препараты неблагоприятных исходов у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2020; 13 (1): 41-47. doi:10.17116/kardio20201301141.
10. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Паниева Н.Ю. Качество жизни у гипертонических больных гипотиреозом на фоне разных режимов терапии. *Вестник гигиены и эпидемиологии.* 2020; 24 (2): 185-188.
11. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Драпкина О.М. Немедикаментозная терапия больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в программах кардиореабилитации. *Профилактическая медицина.* 2020; 23 (6): 57-64. doi:10.17116/profmed20202306257.
12. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явлов И.С. Национальные рекомендации «Кардиоваскулярная профилактика 2017». Методические рекомендации. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 23 (6): 7-122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
13. Avtaar S.S.S., Nappi F. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3010. doi: 10.3390/biomedicines10123010.
14. Глазачев О.С., Крыжановская С.Ю. Адаптационная медицина: стратегия психофизиологического приспособления человека к критическим измененной окружающей среде. *Вестник международной академии наук (русская секция).* 2019; 1: 48-55.
15. Панкова Н.Б. Механизмы срочной и долговременной адаптации. *Патогенез.* 2020; 18 (3): 77-86. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86.
16. Приходько В.А., Селизарова Н.О., Оковитый С.В. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I. *Архив патологии.* 2021; 83 (2): 52-61. doi:10.17116/patol20218302152.
17. Саютина Е.В., Осадчук М.А., Романов Б.К., Туаева Е.М., Буторова Л.И., Дибирова Г.О., Киреева Н.В., Корженков Н.П. Кардиореабилитация и вторичная профилактика после перенесенного острого инфаркта миокарда: современный взгляд на проблему. *Российский медицинский журнал.* 2021; 27 (6): 571-587. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-6 571-587.
18. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022; 67 (6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53.
19. Игнатенко Г.А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. *Вестник неотложной и восстановительной хирургии.* 2021; 6 (4): 73-80.
20. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauvoise C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.
21. Цыганова Т.Н., Кульчицкая Д.Б. Эффективность интервальной гипоксической тренировки в акушерстве и гинекологии (краткий обзор литературы). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* 2017; 4. Публикация 7-3. Режим доступа: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-3.pdf> (дата обращения: 16.05.2023). doi:10.12737/article_5a16df3ae1bf5.78205373.
22. Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2021; 101 (3): 1177-1235. doi: 10.1152/physrev.00039.2019.
23. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia. *Handb Clin Neurol.* 2022; 188: 103-123. doi: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6.
24. Лесова Е.М., Самойлов В.О., Филиппова Е.Б., Савокина О.В. Индивидуальные различия показателей гемодинамики при сочетании гипоксической и ортостатической нагрузок. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2015; 1 (49): 157-163.
25. Dzhililova D., Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi:10.3390/biomedicines8100428.
26. Sanotskaya N.V., Matsievskii D.D., Lebedeva M.A. Changes in Hemodynamics and Respiration in Rats with Different Resistance to Acute Hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 18-22. doi: 10.1007/BF0269446.
27. Burda R., Burda J., Morochovič R. Ischemic Tolerance-A Way to Reduce the Extent of Ischemia-Reperfusion Damage. *Cells.* 2023; 12 (6): 884. doi: 10.3390/cells12060884.
28. Fisher J.P., Roche J., Turner R., Walzl A., Roveri G., Gatterer H., Siebenmann C. Hypobaric hypoxia and cardiac baroreflex sensitivity in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022; 323 (5): H1048-H1054. doi: 10.1152/ajpheart.00452.2022.
29. Puri Sh., Panza G., Mateika J.H. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. *Exp Neurol.* 2021; 341: 113709. doi:10.1016/j.expneurol.2021.113709.
30. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieul S., Flore P., Doutreleau S., Verges S. Physiological responses to two hypoxic conditioning strategies in healthy subjects. *Front Physiol.* 2017; 7: 675. doi: 10.3389/fphys.2016.00675.
31. Ott E.P., Baker S.E., Holbein W.W., Shoemaker J.K., Limberg J.K. Effect of varying chemoreflex stress on sympathetic neural recruitment strategies during apnea. *J Neurophysiol.* 2019; 122 (4): 1386-1396. doi: 10.1152/jn.00319.2019.
32. Luo Z., Tian M., Yang G., Tan Q., Chen Y., Li G., Zhang Q., Li Y., Li Y., Wan P., Wu J. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1.
33. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Зубицкий К.С., Паламарчук Ю.С., Белевцова Э.Л. Влияние разных режимов терапии на проявления аритмического синдрома у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Медико-социальные проблемы семьи.* 2021; 26 (4): 49-56.
34. Sprick J.D., Mallet R.T., Przyklenk K., Caroline A. Rickards. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. *Exp Physiol.* 2019; 104 (3): 278-294. doi: 10.1113/EP087122.
35. Panza G.S., Puri S., Lin H.S., Badr M.S., Mateika J.H. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205 (8): 949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.
36. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241: 1708-1723. doi: 10.1177/1535370216657614.
37. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. *Нефрология.* 2007; 11 (3): 64-69. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69.
38. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишени М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29.
39. Li Y., Gao Y., Li G. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 967115. doi: 10.3389/fcvm.2022.967115.
40. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K., Prajumwongs P., Saengjan W., Wonnabussapawich P., Manimmanakorn N., Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible

factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol*. 2020; 120 (8): 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.

41. Nemecek M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2016; 18 (12): 87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.

42. Cosgun Z.C., Fels B., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function. *Am J Pathol*. 2020; 190 (4): 732-741. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.07.021.

43. Hellenthal K.E.M., Brabenec L., Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells*. 2022; 11 (12): 1935. doi: 10.3390/cells11121935.

44. Алиева А.М., Теплова Н.В., Воронкова К.В., Пинчук Т.В., Валиев Р.К., Шнахова Л.М., Рахаев А.М., Никитин И.Г. Аденомедуллин – биологический маркер сердечной недостаточности: обзор современной литературы. *CardioСоматика*. 2022; 13 (1): 64-69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472.

45. Chettimada S., Gupte R., Rawat D., Gebb S.A., McMurtry I.F., Gupte S.A. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015; 308 (3): L287-300. doi: 10.1152/ajplung.00229.2014.

46. Park N., Marquez J., Garcia M.V.F., Shimizu I., Lee S.R., Kim H.K., Han J. Phosphorylation in Novel Mitochondrial Creatine Kinase Tyrosine Residues Render Cardioprotection against Hypoxia/Reoxygenation Injury. *J Lipid Atheroscler*. 2021; 10 (2): 223-239. doi: 10.12997/jla.2021.10.2.223.

47. Luo T., Liu H., Chen B., Liu H., Abdel-Latif A., Kitakaze M., Wang X., Wu Y., Chou D., Kim J.K. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes. *Can J Cardiol*. 2021; 37(10): 1593-1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021.

48. Lieder H.R., Braczko F., Gedik N., Stroetges M., Heusch G., Kleinbongard P. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2021; 116 (1): 27. doi: 10.1007/s00395-021-00868-6.

49. Predmore B.L., Lefer D.J. Hydrogen sulfide-mediated myocardial pre- and post-conditioning. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011; 4 (1): 83-96. doi: 10.1586/ecp.10.56.

50. Shao J., Miao C., Geng Z., Gu M., Wu Y., Li Q. Effect of eNOS on Ischemic Postconditioning-Induced Autophagy against Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Biomed Res Int*. 2019; 2019: 5201014. doi: 10.1155/2019/5201014.

REFERENCES

1. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Nikulina N.N., Iakushin S.S., Andreev E.M., Zaratyants O.V., Barbarash O.L. Comparative analysis of mortality from acute forms of ischemic heart disease during a 15-year period in the Russian Federation and the United States and the factors influencing its formation. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2017; 89 (9): 53-59. doi:10.17116/terarkh201789953-59. (In Russian)

2. Boytsov S.A., Demkina A.E., Oshchepkova E.V., Dolgusheva Yu.A. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019; 59 (3): 53-59. doi:10.18087/cardio.2019.3.10242. (In Russian)

3. Glushchenko V.A., Irkliencko E.K. Serdechno-sosudistaya zabolevaemost' – odna iz vazhnejshih problem zdorovohraneniya. *Medicine and Health Care Organization*. 2019; 4 (1): 56-63. (In Russian)

4. Zhou D., Yang Y., Chen J., Zhou J., He J., Liu D., Zhang A., Yuan B., Jiang Y., Han R., Xia W., Xia Z. Role of ferroptosis in increased vulnerability to myocardial ischemia-reperfusion injury in type 1 diabetic mice and the treatment effects of N-acetylcysteine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2023; 385 (S3): 562. https://doi.org/10.1124/jpet.122.233180.

5. Slone S., Anthony S.R., Green L.C., Nieman M.L., Alam P., Wu X., Roy S., Aube J., Xu L., Lorenz J.N., Owens A.Ph., Kanisicak O., Trante M. HuR inhibition reduces post-ischemic cardiac remodeling by dampening acute inflammatory gene expression and the innate immune response. *bioRxiv*. 2023. 023.01.17.524420. doi: 10.1101/2023.01.17.524420.

6. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A., Boldueva S.A., Garganeeva N.P., Doshchitsin V.L., Karateev A.E., Kotovskaya Yu.V., Lila A.M., Lukyanov M.M., Morozova T.E., Pereverzev A.P., Petrova M.M., Pozdnyakov Yu.M., Syrov A.V., Tarasov A.V., Tkacheva O.N., Shalnova S.A. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18(1): 5-66. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-5-66. (In Russian)

7. German C.A., Baum S.J., Ferdinand K.C., Gulati M., Polonsky T.S., Toth P.P., Shapiro M.D. Defining preventive cardiology: A clinical practice statement from the American Society for Preventive Cardiology. *Am J Prev Cardiol*. 2022; 12:100432. doi: 10.1016/j.ajpc.2022.100432.

8. Gasecka A., Zimodro J.M., Appelman Y. Sex differences in antiplatelet therapy: state-of-the art. *Platelets*. 2023; 34 (1): 2176173. doi: 10.1080/09537104.2023.2176173.

9. Sumin A.N., Medvedeva Yu.D., Shcheglova A.V., Barbarash L.S. Predictors of unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2020; 13 (1): 41-47. doi:10.17116/kardio20201301141. (In Russian)

10. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Panieva N.Yu. Quality of life in hypertensive patients with hypothyroidism in the background of different therapy. *Vestnik of hygiene and epidemiology*. 2020; 24 (2): 185-188. (In Russian)

11. Aronov D.M., Bubnova M.G., Drapkina O.M. Non-pharmacological therapy of patients with cardiovascular diseases in cardiac rehabilitation programs. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020; 23 (6): 57-64. doi:10.17116/profmed20202306257. (In Russian)

12. Bojcov S.A., Pogoseva N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S., Kobalava Z.H.D., Koncevaya A.V., Kuharchuk V.V., Luk'yanov M.M., Maslennikova G.YA., Marceovich S.YU., Metel'skaya V.A., Meshkov A.N., Oganov R.G., Popovich M.V., Sokolova O.YU., Suhareva O.YU., Tkacheva O.N., SHal'nova S.A., SHestakova M.V., YUfereva YU.M., Yavelov I.S. Nacional'nye rekomendacii «Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017». Metodicheskie rekomendacii. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;23(6).7–122. doi: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122. (In Russian)

13. Avtaar S.S.S., Nappi F. Pathophysiology and Outcomes of Endothelium Function in Coronary Microvascular Diseases: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials and Multicenter Study. *Biomedicine*. 2022; 10 (12): 3010. doi: 10.3390/biomedicine10123010.

14. Glazachev O.S., Kryzhanovskaya S.Yu. Adaptive Medicine: Human Psychophysiological Adaptation Strategy to a Critically Altered Environment. *Herald of the International Academy of Science. Russian Section*. 2019; 1: 48-55. (In Russian)

15. Pankova N.B. Mechanisms of short-term and long-term adaptation. *Patogeneza [Pathogenesis]*. 2020; 18 (3): 77-86. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.77-86. (In Russian)

16. Prikhodko V.A., Selizarova N.O., Okovityi S.V. Molecular mechanisms for hypoxia development and adaptation to it. Part I. *Arkhiv Patologii*. 2021; 83 (2): 52-61. doi:10.17116/patol20218302152. (In Russian)

17. Sayutina E.V., Osadchuk M.A., Romanov B.K., Tuaeve E.M., Butorova L.I., Dibirova G.O., Kireeva N.V., Korzhnikov N.P. Cardiac rehabilitation and secondary prevention after acute myocardial infarction: a modern view on the problem. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2021; 27 (6): 571-587. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-6 571-587. (In Russian)

18. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Treatment potential of normobaric hypoxic therapy in therapeutic and pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67 (6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53. (In Russian)

19. Ignatenko G.A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyy metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoj patologii. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2021; 6 (4): 73-80. (In Russian)

20. Penna C., Andreadou I., Aragno M., Beauloye C., Bertrand L., Lazou A., Falcão-Pires I., Bell R., Zuurbier C.J., Pagliaro P., Hausenloy D.J. Effect of hyperglycaemia and diabetes on acute myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection by

- ischaemic conditioning protocols. *Br J Pharmacol.* 2020; 177 (23): 5312-5335. doi: 10.1111/bph.14993.
21. Tsyganova T.N., Kulchitskaya D.B. Effectiveness of interval hypoxic training in obstetrics and gynecology (brief literature report). *Journal of new medical technologies, eEdition.* 2017; 4. Publikaciya 7-3. Available at: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-4/7-3.pdf> (accessed 16.05.2023) doi:10.12737/article_5a16df3aea1bf5.78205373. (In Russian)
 22. Iturriaga R., Alcayaga J., Chapleau M.W., Somers V.K. Carotid body chemoreceptors: physiology, pathology, and implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2021; 101 (3): 1177-1235. doi: 10.1152/physrev.00039.2019.
 23. Prabhakar N.R., Peng Y.J., Nanduri J. Adaptive cardiorespiratory changes to chronic continuous and intermittent hypoxia. *Handb Clin Neurol.* 2022; 188: 103-123. doi: 10.1016/B978-0-323-91534-2.00009-6.
 24. Lesova E.M., Samoilo V.O., Filippova E.B., Savokina O.V. Individual differences of hemodynamics in terms of hypoxia and orthostatic stress. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy.* 2015; 1 (49): 157-163. (In Russian)
 25. Dzhaliilova D., Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi:10.3390/biomedicines8100428.
 26. Sanotskaya N.V., Matsievskii D.D., Lebedeva M.A. Changes in Hemodynamics and Respiration in Rats with Different Resistance to Acute Hypoxia. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2004; 138: 18-22. doi: 10.1007/BF0269446.
 27. Burda R., Burda J., Morochovič R. Ischemic Tolerance-A Way to Reduce the Extent of Ischemia-Reperfusion Damage. *Cells.* 2023; 12 (6): 884. doi: 10.3390/cells12060884.
 28. Fisher J.P., Roche J., Turner R., Walzl A., Roveri G., Gatterer H., Siebenmann C. Hypobaric hypoxia and cardiac baroreflex sensitivity in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2022; 323 (5): H1048-H1054. doi: 10.1152/ajpheart.00452.2022.
 29. Puri Sh., Panza G., Mateika J.H. A comprehensive review of respiratory, autonomic and cardiovascular responses to intermittent hypoxia in humans. *Exp Neurol.* 2021; 341: 113709. doi:10.1016/j.expneurol.2021.113709.
 30. Chacaroun S., Borowik A., Morrison S.A., Baillieu S., Flore P., Dautreleau S., Verges S. Physiological responses to two hypoxic conditioning strategies in healthy subjects. *Front Physiol.* 2017; 7: 675. doi: 10.3389/fphys.2016.00675.
 31. Ott E.P., Baker S.E., Holbein W.W., Shoemaker J.K., Limberg J.K. Effect of varying chemoreflex stress on sympathetic neural recruitment strategies during apnea. *J Neurophysiol.* 2019; 122 (4): 1386-1396. doi: 10.1152/jn.00319.2019.
 32. Luo Z., Tian M., Yang G., Tan Q., Chen Y., Li G., Zhang Q., Li Y., Li Y., Wan P., Wu J. Hypoxia signaling in human health and diseases: implications and prospects for therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 218. doi: 10.1038/s41392-022-01080-1.
 33. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Zubritskiy R.S., Palamarchuk Yu.S., Belevtsova E.L. Influence of different therapy modes on the manifestation of arrhythmic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Medical and Social Problems of Family.* 2021; 26 (4): 49-56. (In Russian)
 34. Sprick J.D., Mallet R.T., Przyklenk K., Caroline A. Rickards. Ischaemic and hypoxic conditioning: potential for protection of vital organs. *Exp Physiol.* 2019; 104 (3): 278-294. doi: 10.1113/EP087122.
 35. Panza G.S., Puri S., Lin H.S., Badr M.S., Mateika J.H. Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia Reduces Blood Pressure in Male Patients with Obstructive Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022; 205 (8): 949-958. doi: 10.1164/rccm.202108-1808OC.
 36. Serebrovskaya T.V., Xi L. Intermittent hypoxia training as non-pharmacologic therapy for cardiovascular diseases: Practical analysis on methods and equipment. *Exp Biol Med (Maywood).* 2016; 241: 1708-1723. doi: 10.1177/1535370216657614.
 37. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antihypertensive effectiveness of interval normobaric hypoxotherapy in patients with chronic glomerulonephritis and angina pectoris. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2007; 11 (3): 64-69. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69. (In Russian)
 38. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishenya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu [Molecular and cellular mechanisms of hypoxic response]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal.* 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29. (in Russian)
 39. Li Y., Gao Y., Li G. Preclinical multi-target strategies for myocardial ischemia-reperfusion injury. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 967115. doi: 10.3389/fcvm.2022.967115.
 40. Muangritdech N., Hamlin M.J., Sawanyawisuth K., Prajumwongs P., Saengjan W., Wonnabussapawich P., Manimmanakorn N., Manimmanakorn A. Hypoxic training improves blood pressure, nitric oxide and hypoxia-inducible factor-1 alpha in hypertensive patients. *Eur J Appl Physiol.* 2020; 120 (8): 1815-1826. doi: 10.1007/s00421-020-04410-9.
 41. Nemezc M., Alexandru N., Tanko G., Georgescu A. Role of MicroRNA in Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2016; 18 (12): 87. doi: 10.1007/s11906-016-0696-8.
 42. Cosgun Z.C., Fels B., Kusche-Vihrog K. Nanomechanics of the Endothelial Glycocalyx: From Structure to Function. *Am J Pathol.* 2020; 190 (4): 732-741. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.07.021.
 43. Hellenthal K.E.M., Brabenec L., Wagner N-M. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. *Cells.* 2022; 11 (12): 1935. doi: 10.3390/cells11121935.
 44. Alieva A.M., Teplova N.V., Voronkova K.V., Pinchuk T.V., Valiev R.K., Shnakhova L.M., Rahaev A.M., Nikitin I.G. Adrenomedullin is a biological marker of heart failure: review of modern literature. *Cardiosomatics.* 2022; 13 (1): 64-69. doi: 10.17816/22217185.2022.1.201472. (In Russian)
 45. Chettimada S., Gupte R., Rawat D., Gebb S.A., McMurtry I.F., Gupte S.A. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015; 308 (3): L287-300. doi: 10.1152/ajplung.00229.2014.
 46. Park N., Marquez J., Garcia M.V.F., Shimizu I., Lee S.R., Kim H.K., Han J. Phosphorylation in Novel Mitochondrial Creatine Tyrosine Residues Render Cardioprotection against Hypoxia/Reoxygenation Injury. *J Lipid Atheroscler.* 2021; 10 (2): 223-239. doi: 10.12997/jla.2021.10.2.223.
 47. Luo T., Liu H., Chen B., Liu H., Abdel-Latif A., Kitakaze M., Wang X., Wu Y., Chou D., Kim J.K. A novel role of claudin-5 in prevention of mitochondrial fission against ischemic/hypoxic stress in cardiomyocytes. *Can J Cardiol.* 2021; 37(10): 1593-1606. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.021.
 48. Lieder H.R., Braczko F., Gedik N., Stroetges M., Heusch G., Kleinbongard P. Cardioprotection by post-conditioning with exogenous triiodothyronine in isolated perfused rat hearts and isolated adult rat cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol.* 2021; 116 (1): 27. doi: 10.1007/s00395-021-00868-6.
 49. Predmore B.L., Lefer D.J. Hydrogen sulfide-mediated myocardial pre- and post-conditioning. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2011; 4 (1): 83-96. doi: 10.1586/ecp.10.56.
 50. Shao J., Miao C., Geng Z., Gu M., Wu Y., Li Q. Effect of eNOS on Ischemic Postconditioning-Induced Autophagy against Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. *Biomed Res Int.* 2019; 2019: 5201014. doi: 10.1155/2019/5201014.

Для цитирования: Игнатенко Г.А. Механизмы вазо- и кардиопротекции при гипокситерапии артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2024;13(1): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108

To cite: Ignatenko G.A. Mechanisms of vasoprotection and cardioprotection in hypoxotherapy of arterial hypertension and coronary artery disease. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2024;13(1): 98-108. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-1-98-108