

tation to hypoxia // ISAM. 7 th International Congress. August 20 - 23, 2003. - P. 40.

58. Sans S., Kesteloot H., Kromhout D. on behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. The burden of cardiovascular resistance mortality in Europe // *Eur. Heart J.*, 1997. - Vol. 18. - P. 1231-1248.

59. Sautebin L., Ialenti A., Ianaro A., Dirosa M. Modulation by nitric oxide of prostaglandin biosynthesis in the rat // *British J. Pharmacol.*, 1995. - V. 114. - P. 323-328.

60. Serebrovskaya T.V., Kurhaliuk N.M., Nosar V.I., Kolesnikova I.E. Intermittent hypoxic training with exogenous nitric oxide improves rat liver mitochondrial oxidation and phosphorylation during acute hypoxia // *Fiziol. Zh.*, 2001. - V. 47. - №1. - P. 85-92.

61. Serebrovskaya T.V., Safronova O.S., Hordii S.K. Free radical processes under different conditions of body oxygen allowance. *Fiziol. Zh.*, 2001. - Vol. 45. - № 6. - P. 92-103.

62. Uno H., Arakawa T., Fukuda T. et al. Nitric oxide stimulates prostaglandin synthesis in cultured rabbit gastric cells // *Prostaglandins*, 1997. - V. 53. - № 3. - P. 153-162.

63. Vane J.R., Botting R.M. Pharmacodynamic profile of prostacyclin // *Amer. J. Cardiol.*, 1995. - Vol. 75: A3 - A10.

64. Walberg P., McKee M., Shkolnikov V. et al. Economic change, crime, and mortality crisis in Russia // *Regional analysis. BMJ*, 1998. - Vol. 317. - P. 312-318.

65. Zhong N, Zhang I., Zhu H. F. Intermittent hypoxia exposure prevents mtDNA deletion and mitochondrial damage produced by ischemic/reperfusion injury // *Sheng Li Xue Bao*, 2000. - Vol. 52. - № 5. - P. 375-380.

## **К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМАХ ГИПОТЕНЗИВНОГО ЭФФЕКТА ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Ельчанинова С.А., Кореньяк Н.А., Павловская Л.И.,  
Макаренко В.В., Дрягина И.В., Симонова О.Г.  
*Алтайский гос. медицинский университет, г.Барнаул*

Исследовали механизмы гипотензивного эффекта 20-дневного курса прерывистой нормобариической гипоксии (ПНГ), который проводился с использованием установки "БИО-НОВА-204". В исследовании приняли участие 30 больных эссенциальной артериальной гипертензией I степени в возрасте 44±2 года, имевших не более 1-2 дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Курс ПНГ в отсутствие гипотензивной фармакотерапии приводил к снижению САД на 18,1 мм рт. ст. и ДАД на 13,8 мм рт.ст., улучшению микроциркуляции, по данным микроскопии бульбарной конъюнктивы. Это сопровождалось повышением в эритроцитах активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, снижением концентрации в плазме крови тиобарбитуратреактивных продуктов на 27%, а также концентрации эндотелиальных микрочастиц на 40%. Через 24 час после курса ПНГ в плазме крови повышалась концентрация васкулярного эндотелиального фактора роста в 2,6 раз с последующим снижением до исходных значений через 48 час и повторное возрастание в 1,6 раз через 72 час со снижением до исходного уровня к 14-м суткам. Концентрация основного фактора роста фибробластов повышалась на 23% через 24 час со снижением до исходных значений к 14-м суткам. Предполагается, что гипотензивный эффект ПНГ связан с уменьшением вазоконстрикторного эффекта оксидативного стресса, уменьшением перекисного повреждения эндотелия и стимуляцией процессов репарации эндотелия.

## **ON THE MECHANISMS OF THE HYPOTENSIVE EFFECT OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA IN ARTERIAL HYPERTENSION**

Yelchaninova S.A., Korenyak N.A., Pavlovskaya L.I., Makarenko V.V.,  
Dryagina I.V., Simonova O.G.  
*Altai State Medical University, Barnaul*

Mechanisms of the hypotensive effect of a 20-day course of intermittent normobaric hypoxia (INH) carried out with the use of the BIO-NOVA-204 installation were studied. Enrolled into the study were 30 stage I essential hypertension patients aged 44±2 and having no more than 1 - 2 additional risk factors of developing a cardiovascular disease. In the absence of hypotensive pharmacotherapy, the INH course resulted in a decrease of systolic BP and diastolic BP by 18.1 and 13.8 mm Hg, respectively, as well as in an improvement of microcirculation as evidenced by microscopy of bulbar conjunctiva. This was accompanied by an increase of activities of superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in red blood cells, as well as by a 27% decrease of thiobarbiturate-reactive products and by a 40% decrease of endothelial microparticles in the plasma. Concentration of the vascular endothelial growth factor in the plasma increased 2.6-fold 24 hours after the IHT session, then went back to the initial values 48 hours later and then again increased 1.6-fold after 72 hours, to come back to the initial level at day 14. Concentration of the main fibroblast growth factor increased by 23% after 24 hours and then decreased back to the initial level by day 14. We suppose that the hypotensive action of IHT is due to lowering of the vasoconstrictive effect of oxidative stress, lowering of the peroxide-mediated damage to the endothelium, and stimulation of endothelium repair processes.

Исследованиями последних лет показано, что прерывистая нормо-барическая гипоксия (ПНГ) у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) снижает артериальное давление (АД) [1], нормализует мозговой кровоток с коррекцией нарушений когнитивных функций и диссомнии [2]. В настоящее время интенсивно исследуются механизмы этих эффектов, включая механизмы влияния ПНГ на системы регуляции сосудистого тонуса.

Согласно современным представлениям, ключевую роль в патогенезе эссенциальной АГ играет дисфункция и повреждение эндотелия [3], которые обусловлены, в частности, недостаточностью антиоксидантных ферментов [4], ведущих к повышенному накоплению активных форм кислорода (оксидативному стрессу), нейтрализации ими оксида азота, а также перекисному повреждению сосудистой стенки. Ранее нами было показано, что сеансы ПНГ сопровождаются усилением продукции активных форм кислорода, вызывающих адаптивное возрастание активности основных внутриклеточных антиоксидантных ферментов у здоровых людей [5]. Эти факты в сочетании с данными об индукции гипоксией биосинтеза факторов ангиогенеза, активирующих пролиферацию эндотелиоцитов [6], позволили предположить, что одним из механизмов адаптивных преобразований системы кровообращения у больных АГ под воздействием ПНГ могут быть ослабление повреждающего действия активных форм кислорода на эндотелиоциты, а также активация процессов репарации эндотелия. Поэтому целью исследования явилась оценка влияния ПНГ на маркеры повреждения и репарации эндотелия, а также оксидативный гомеостаз у больных эссенциальной АГ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие больные эссенциальной АГ I степени (9 мужчин, 21 женщина) в возрасте  $44 \pm 2$  года, имеющие не более 1-2 дополнительных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (по классификации ДАГ 1, 2000). На протяжении не менее трех недель до включения в исследование и в период исследования больные не получали гипотензивных препаратов. Случаев досрочного выбывания больных из исследования по клиническим показаниям не было. Контрольная группа состояла из 30 нормотензивных добровольцев (10 мужчин, 20 женщин) в возрасте  $40 \pm 4$  года без документированных хронических заболеваний системы кровообращения.

Для проведения ПНГ использовали установку "Био-нова-204". Курс включал 20 ежедневных сеансов, состоящих из шести 10-минутных циклов чередования вдыхания гипоксической газовой смеси (ГГС, содержа-

щая 10-12 об.% кислорода) с вдыханием атмосферного воздуха. В первые 3-4 сеанса вдыхание ГГС увеличивалось от 1 до 5 минут, в последующие сеансы 5-минутное вдыхание ГГС чередовалось с 5-минутным вдыханием атмосферного воздуха.

До курса ПНГ, а затем через сутки, двое, четверо и четырнадцать суток после последнего сеанса у всех участников исследования определяли концентрацию васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР), основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) методом иммуноферментного анализа с реагентами фирмы Cytimmune Sciences Inc. (США). У больных АГ до и после курса ПНГ оценивали уровень АД методом Н.С.Короткова, состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы методом неинвазивной микроскопии [7], а также в плазме крови общую прооксидантную активность (ОПА), концентрацию тиобарбитуратреактивных продуктов (ТБРП) [8], концентрацию эндотелиальных микрочастиц (ЭМ) методом проточной цитофлуорометрии с использованием ФИТЦ-меченых антител к CD 31 фирмы Caltag Laboratories (USA), в эритроцитах - активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГП) [8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что после курса ПНГ у больных снижались как систолическое, так и диастолическое АД (соответственно от  $155,6 \pm 1,5$  до  $137,5 \pm 1,2$  мм рт. ст,  $p < 0,05$ ; от  $101,5 \pm 1,0$  до  $87,7 \pm 0,9$  мм рт. ст,  $p < 0,05$ ). По данным биомикроскопии бульбарной конъюнктивы это сопровождалось изменениями в микроциркуляторном русле, которые оценивали по патологическим признакам в баллах, суммированных в показателе конъюнктивального индекса (КИ). До курса ПНГ у больных АГ величина КИ была выше, чем у здоровых людей (соответственно  $12,2 \pm 1,1$  и  $2,7 \pm 0,1$  баллов,  $p < 0,001$ ). Курс ПНГ приводил к снижению КИ у больных АГ (до  $8,2 \pm 0,7$  баллов,  $p < 0,05$ ). Это происходило, главным образом, за счет уменьшения очагов периваскулярного отека, выравнивания калибра и уменьшения извитости венул, увеличения артериоло-венулярного соотношения, уменьшения количества зон запустевания капилляров и признаков сладж-феномена.

В подтверждение ранее полученных данных о неадекватности функциональных возможностей ферментных антиоксидантов и скорости продукции активных форм кислорода у больных АГ до курса ПНГ была выявлена сниженная активность антиоксидантных ферментов - СОД (на 18%  $p < 0,05$ ), КАТ (в 2 раза) и ГП (на 14%,  $p < 0,05$ ). Через 4 суток после курса ПНГ выявлялось возрастание активности всех ис-

следованных ферментов, что могло быть следствием субстратной индукции их биосинтеза активными формами кислорода и продуктами перекисного окисления липидов. Вероятность такого механизма согласуется с данными об интермиттирующем умеренном оксидативном стрессе при воздействии ПНГ [5].

До курса ПНГ в плазме крови больных АГ были существенно повышены маркеры оксидативного стресса - ОПА и концентрация ТБРП (табл. 1), которая могла служить косвенным показателем перекисного повреждения сосудистой стенки. При этом у больных была повышена и концентрация в плазме крови маркера повреждения эндотелия - ЭМ. Через 4 дня после курса ПНГ снижались ОПА, а также концентрация ТБРП и ЭМ (см. табл. 1).

**Таблица 1**

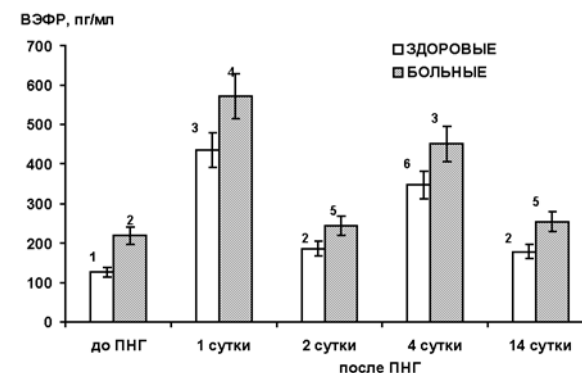
*Влияние прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) на маркеры оксидативного стресса и повреждения эндотелия у больных АГ (M ± m)*

Показатели	Здоровые (n=30)	Больные (n=30)	
		до курса ПНГ	после курса ПНГ
ОПА, %	13,3 ± 1,4	31,8 ± 2,9 p<0,05	22,5 ± 2,3 p<0,05 p <sub>1</sub> < 0,05
ТБРП, мкМ	3,7 ± 0,2	8,6 ± 0,9	6,3 ± 0,6 p<0,05 p <sub>1</sub> < 0,05
ЭМ, x10 <sup>9</sup> /л	2,14 ± 0,29	7,82 ± 0,68	4,69 ± 0,43 p<0,001 p <sub>1</sub> < 0,001

Примечание: p - достоверность различий с показателями здоровых; p<sub>1</sub> - достоверность различий с показателями до ПНГ по критерию Ньюмена-Кейлса.

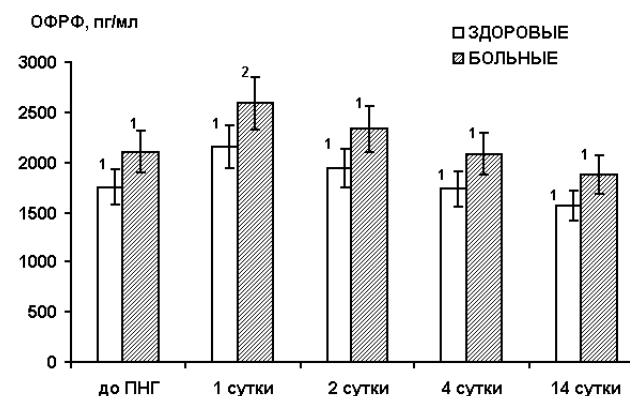
Одновременно у всех участников исследования наблюдалось повышение концентрации ВЭФР в первые сутки после курса гипокситерапии с последующим ее снижением ко вторым суткам. Затем отмечалось повторное возрастание концентрации фактора в четвертые сутки со снижением до исходных значений к 14 суткам. (рис.1). Эти две фазы ответа скорее всего обусловлены двумя разными механизмами, последовательно сменяющими друг друга. Данные, полученные в экспериментах на животных [6], позволяют рассматривать пер-

вый пик как следствие транзиторного слабовыраженного повреждения эндотелиоцитов оксидативным стрессом, тогда как второй развивается, вероятно, вследствие усиления биосинтеза ВЭФР. О возможности включения последнего механизма свидетельствуют, в частности, данные об усилении накопления мРНК ВЭФР в эндотелиоцитах через 3-5 суток после их острого повреждения гипоксией [6].



**Рис. 1.** Влияние прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) на концентрацию васкулярного эндотелиального фактора роста (ВЭФР) в плазме крови здоровых людей и больных АГ

Здесь и на рис. 2 различие цифр над отдельными столбиками гистограмм соответствует достоверным различиям по критерию Ньюмена-Кейлса.



**Рис. 2.** Влияние прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) на концентрацию основного фактора роста фибробластов (ОФРФ) в плазме крови здоровых людей и больных АГ

Динамика концентрации ОФРФ отличалась от таковой для ВЭФР: в первые сутки после курса ПНГ происходило слабовыраженное возрастание концентрации этого фактора с последующим постепенным снижением к четвертым суткам (рис. 2). Можно предполагать, что это связано с недостаточной в данном случае стимуляцией биосинтеза фактора. Данный феномен хорошо согласуется с фактами меньшей реактивности ОФРФ в ответ на различные стимулирующие ангиогенез факторы по сравнению с ВЭФР [9]. Следует отметить, что на протяжении всего периода исследования у больных АГ концентрация ВЭФР была выше, чем у здоровых.

Полученные данные позволяют предполагать, что механизм лечебного воздействия ПНГ при эссенциальной АГ включает ослабление перекисного повреждения эндотелия активными формами кислорода через развитие адаптивных возможностей антиоксидантных ферментов, а также стимуляцию процессов пролиферации эндотелиоцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чижов А.Я., Потиевская В.И. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике и лечении гипертонической болезни: Монография. - М.: Изд-во РУДН, 2002. - 187 с.
2. Ельчанинова С.А., Кореньяк Н.А., Смагина И.В. и др. Влияние интервальной гипоксии на оксидативный гомеостаз больных дисциркуляторной энцефалопатией на фоне гипертонической болезни // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2002. - № 11, С. 29-32.
3. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. - М., 1997. - 400 с.
4. Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П., Толмачева Н.В., Варшавский Б.Я. Активность внутриклеточных антиоксидантных ферментов у больных гипертонической болезнью // Тер.архив. - 2000. - № 4. - С. 51-53.
5. Ельчанинова С.А., Смагина И.В., Кореньяк Н.А., Варшавский Б.Я. Влияние интервальной гипоксической тренировки на процессы перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов//Физиология человека. - 2003. - том 29. - № 3. - С. 72-75.
6. Ferrara N., Terri D.-S. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor // Endocrine Reviews. - 1997. - V. 18. - № 1. - P. 4-25.
7. Волков В.С., Высоцкий Н.Н., Троцюк В.В., Мишин В.И. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии// Клин. медицина. - 1976. - № 7. - С. 115-118.
8. Ельчанинова С.А., Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Варшавский Б.Я. Состояние перекисного окисления у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. лаб. диаг. - 1998. - № 6. - С. 10-14.
9. Breen E.C., Johnson E.C., Wagner H. et al. Angiogenic growth factor mRNA response in muscle to a single bout of exercise // J. Appl. Physiol. - 1996. - V. 81. - № 1. - P. 355-361.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Жеребкер Е.М.

*Больница Пушинского научного центра*

Изучено влияние курса прерывистой нормобарической гипокситерапии на показатели интеллектуального функционирования больных гипертонической болезнью. Обследовано 20 амбулаторных больных (6 мужчин и 14 женщин), страдающих гипертонической болезнью (ГБ) в течение 13,55±2,1 года. 10 больных получали только патогенетическую терапию. 10 больным в дополнение был проведен курс процедур прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) с помощью портативных гипоксикаторов "Вершина". Продолжительность курса ПНГ, включающей 6 циклов дыхания по 5 минут в день, составила 6 недель. Интеллектуальное функционирование больных изучали до и после исследования. При анализе результатов исследования когнитивных функций выявлена положительная динамика у больных, проходивших курс ПНГ: увеличение объема долговременной слуховой памяти, непосредственной слухоречевой, зрительной и пространственной памяти. Когнитивные нарушения у больных, страдающих ГБ, представляют собой серьезную медицинскую проблему. Дополнение курса ПНГ к патогенетической терапии ГБ способствует улучшению самочувствия и качества жизни больных ГБ. Поэтому, метод ПНГ целесообразно использовать для профилактики и лечения ГБ.

## THE USE OF DISCONTINUOUS NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY IN THE TREATMENT OF ESSENTIAL HYPERTENSION

Zherebker E.M.

*Hospital of the Pushchino Scientific Center*

The effect of a course of discontinuous normobaric hypoxic therapy (DNH) on the intellectual functioning of patients with essential hypertension (EH) was studied. The trial included 20 out-patients (6 males, 14 females) with an essential hypertension history of 13.55 ±2.1 years. Ten patients received only pathogenetic therapy. Ten patients had an additional course of DNH procedures which employed portable hypoxicators. The DNH course included 6 breathing cycles of 5 minutes duration each and lasted for 6 weeks. Intellectual functioning was analyzed at baseline and at the end of the study. Positive dynamics of cognitive functions has been revealed in patients that received the DNH course. They demonstrated an increased volume of long-term acoustic memory, acoustic-oral memory, visual and spatial memory. Cognitive disorders in patients with EH present a serious medical problem. Addition of DNH to pathogenetic therapy of EH improves the condition of patients with EH. Therefore, the DNH method is suitable for prophylaxis and treatment of EH.