

АДАПТАЦИЯ К ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ: ВЛИЯНИЕ НА СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

© 2021 г. В. П. Катунцев^{1, *}, М. В. Баранов¹, С. Ю. Захаров¹,
Т. В. Сухоставцева¹, А. А. Пучкова¹, Д. М. Ставровская¹

¹ФГБУ ГНЦ РФ – Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

*E-mail: vpkat@yandex.ru

Поступила в редакцию 07.07.2020 г.

После доработки 25.09.2020 г.

Принята к публикации 24.12.2020 г.

При участии 10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 лет проведено изучение влияния 3-недельного курса нормобарических интервальных гипоксических тренировок (ИГТ) на состояние эндотелиальной функции (ЭФ). ИГТ проводили ежедневно, продолжительностью по 60 мин каждая, при рабочем уровне F_1O_2 , равном 9%, в циклическом режиме: “5 мин гипоксия/5 мин нормоксия”. Оценку состояния ЭФ и скорости распространения пульсовой волны (СРПВ, ΔСРПВ) выполняли аппаратом “Тонокард” неинвазивным методом, основанным на способности эндотелия высвобождать оксид азота (NO) в условиях реактивной гиперемии. Адаптация к интервальной гипоксии сопровождалась достоверным ($p < 0.05$) повышением в крови концентрации эритропоэтина (Эпо) на 34.3%, увеличением более чем в 2 раза количества ретикулоцитов, на 6.4% количества эритроцитов и на 4.1% содержания гемоглобина. После курса ИГТ значение ЭФ достоверно возрастало на 38.9% ($p < 0.05$), что могло быть обусловлено повышением эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа. При этом величины СРПВ и ΔСРПВ, отражающие характеристики упруго-вязких свойств сосудистой стенки, оставались на том же самом уровне, что и до начала исследования. Полученные в работе данные обсуждаются с позиции возможных триггерных эффектов транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией (*HIF-1* и *HIF-2*), в результате которых создается широкая молекулярная основа для активации эндотелиальных клеток и повышения продукции NO. Помимо увеличения продукции эритроцитов, имеющей огромное значение для поддержания кислородного гомеостаза организма в условиях пониженного PO_2 , Эпо может принимать участие в сложных механизмах перестройки вентиляторной реакции, активизации продукции NO эндотелиоцитами и ангиогенеза при адаптации организма к гипоксии.

Ключевые слова: интервальные гипоксические тренировки, эндотелиальная функция, эритропоэтин, оксид азота.

DOI: 10.31857/S0131164621030061

В настоящее время адаптация к гипоксии является хорошо обоснованным методом немедикаментозной коррекции измененного функционального состояния и повышения неспецифической резистентности организма человека [1–9]. В спортивной, клинической и авиакосмической медицине для адаптации к гипоксии наиболее часто используется метод интервальных гипоксических тренировок (ИГТ), проводимых в гипо- и (или) нормобарических условиях [7, 8, 10–12]. В основе повышения неспецифической резистентности лежат генетически детерминированные структурно-функциональные изменения в системах организма, развивающиеся на фоне дыхания в интервальном режиме газовыми смесями

с умеренно пониженным парциальным давлением кислорода (PO_2).

Центральная пусковая роль в развитии адаптационных реакций организма на гипоксию, как было установлено в 90-х гг. XX века, принадлежит специфическим транскрипционным факторам, индуцируемым гипоксией (*hypoxia-inducible factors, HIF's*) [13, 14]. К наиболее изученным из них относится *HIF-1* [15]. *HIF-1* присутствует во всех тканях организма млекопитающих и выполняет функцию глобального регулятора кислородного гомеостаза. В условиях гипоксии *HIF-1* активирует транскрипцию огромного количества генов, белковые продукты которых выполняют наиглавнейшую роль в инициации ответных реакций

кардиореспираторной системы, стимуляции эритропоэза, транспорте и метаболизме глюкозы, совершенствовании биоэнергетических процессов в митохондриях [14, 16–18]. Показано, что в результате проведения 2-недельного курса ИГТ происходит повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, содержания комплемента и иммуноглобулинов [19].

Гипоксическое воздействие способно активировать многие клеточные пути сигнализации, которые могут играть роль триггеров в развитии локальных и системных адаптивных реакций. Одной из таких сигнальных молекул является оксид азота (NO) [20]. NO продуцируется эндотелиоцитами, является мощным вазодилататором, принимающим участие в механизмах обеспечения адекватного капиллярного кровотока в системе регуляции кровообращения [21, 22]. Среди эндотелиальных факторов релаксации NO имеет основное значение [23, 24]. Действие большинства веществ, влияющих на тонус сосудов, опосредуется выделением NO из эндотелия [25]. Эндогенный NO усиливает также синтез сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGF*) [26]. Снижение синтеза NO является главным в развитии дисфункции эндотелия, лежащей в основе большинства сердечно-сосудистых факторов риска [22–24, 27, 28]. Однако нестабильность и короткий период жизни NO ограничивают применение биохимических методов определения NO в широкой клинической практике. В последнее время внимание специалистов привлекает неинвазивный метод оценки состояния эндотелиальной функции (ЭФ), основанный на анализе характеристик объемной пульсовой волны артериальных сосудов в ответ на пробу с реактивной гиперемией [28–30].

Гипоксия является одним из мощных факторов, модулирующих метаболизм эндотелиоцитов [31]. В исследованиях крови пациентов с артериальной гипертензией [32, 33] и на культуре эндотелиоцитов микрососудов легких человека [32] показано, что прерывистая нормобарическая гипоксия сопровождается увеличением концентрации *VEGF*.

Имеющиеся в литературе данные клинических исследований [32, 33], а также модельных экспериментов на животных и клеточных культурах [31, 34–36] указывают на то, что наблюдаемые в результате воздействия интервальной гипоксии адаптивные преобразования в организме могут включать изменения состояния ЭФ. Однако ввиду использования в клинических и экспериментальных работах разных по уровню P_1O_2 и продолжительности гипоксических воздействий механизм влияния интервальной гипоксии на состояние ЭФ остается недостаточно ясным. В настоящей работе предпринята попытка оценить основные

физиологические эффекты 3-недельного курса ИГТ и его воздействие на состояние ЭФ у здоровых мужчин-добровольцев.

МЕТОДИКА

В исследовании участвовали 10 практически здоровых мужчин-добровольцев в возрасте от 19 до 31 лет (средние значения возраста – 24.4 ± 1.3 лет; массы тела – 75.3 ± 3.1 кг; длины тела – 178.3 ± 2.8 см), успешно прошедших врачебно-экспертную комиссию и ознакомленных с программой исследования.

Для проведения ИГТ использовали установку для гипокситерапии “БИО-НОВА-204” (Россия), позволяющую выполнять работу одновременно с двумя обследуемыми. Дыхание гипоксической газовой смесью осуществляли в положении сидя через плотно прижимаемые к лицу специальные маски в нормобарических, хорошо вентилируемых условиях лабораторного помещения, предназначенного для проведения физиологических исследований с участием человека. ИГТ проводили ежедневно в течение трех недель (21 процедура), каждая по 60 мин, чередуясь друг за другом 6 циклами. Каждый цикл состоял из 5-минутного периода дыхания гипоксической газовой смесью и следующего за ним 5-минутного периода дыхания окружающим воздухом. При выполнении первой ИГТ F_1O_2 составляла 10%, что соответствует $P_1O_2 \sim 76$ мм рт. ст. Для второй и всех последующих ИГТ была использована более низкая величина F_1O_2 , равная 9% ($P_1O_2 \sim 68.5$ мм рт. ст.). Во время ИГТ проводили постоянное наблюдение за состоянием здоровья обследуемых лиц, через каждые 3 мин контролировали уровень насыщения крови кислородом (SpO_2), частоту сердечных сокращений (ЧСС), систолическое и диастолическое артериальное давление (АД).

Оценку ЭФ осуществляли до и после курса ИГТ неинвазивным методом, основанным на способности эндотелия высвобождать NO в условиях реактивной гиперемии [29, 37]. Исследования выполняли в утренние часы, в положении обследуемых сидя, аппаратом “Тонокард” (Россия), конструктивной особенностью которого является использование высокочувствительных датчиков, соединенных с пневматическими манжетами, располагаемыми в проекции плечевой артерии и артерий запястья [30]. После того как манжеты закреплены на руке, в компьютер вводили точное расстояние между ними (L). Время (Δt), за которое пульсовая волна проходит это расстояние, измеряли автоматически. Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) определяли как отношение $L/\Delta t$. С помощью манжеты, наложенной на запястье и соединенной с датчиком, в течение 30 с производили автоматиче-

Таблица 1. Результаты обследования мужчин-добровольцев до и после 3-недельного курса ИГТ

Показатель	3-недельный курс ИГТ ($n = 10$)	
	до ИГТ	после ИГТ
Эндотелиальная функция, %	44.5 ± 6.6	61.4 ± 6.8*
СРПВ, м/с	8.2 ± 0.3	8.2 ± 0.4
ΔСРПВ, %	21.8 ± 1.4	22.9 ± 2.3
Систолическое АД, мм рт. ст.	122.2 ± 2.4	116.3 ± 3.1 [#]
Диастолическое АД, мм рт. ст.	69.1 ± 1.4	67.3 ± 3.2
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹	67.0 ± 3.6	69.5 ± 3.2
Уровень эритропоэтина, мМЕ/мл	7.46 ± 0.37	10.02 ± 0.82*
Количество ретикулоцитов, %	7.0 ± 0.9	14.3 ± 1.3*
Количество эритроцитов × 10 ¹² /л	5.15 ± 0.16	5.48 ± 0.13*
Содержание гемоглобина, г/л	156.4 ± 3.96	162.8 ± 4.36*
Гематокрит, %	46.4 ± 1.8	46.01 ± 1.9
Проба Штанге, с	97.6 ± 10.3	120.3 ± 11.3*
Проба Генча, с	29.5 ± 2.7	36.7 ± 4.6*

Примечание: * – $p < 0.05$; [#] – $p = 0.1$ по сравнению с данными до ИГТ.

ский замер амплитуд пульсовой волны артерий запястья. Затем в манжету, расположенную на плече, на 3 мин нагнетался воздух под давлением, превышающим уровень систолического АД на 40 мм рт. ст. Через 3 мин давление сбрасывали. При этом в течение 60 с автоматически производили повторный замер амплитуды пульсовой волны на артериях запястья. Изменение амплитуды пульсовой волны после распускания манжеты выражали в процентах относительно исходных значений. ЭФ определялась как отношение амплитуд пульсовых волн до и после пережатия, выраженное в процентах. Одновременно с определением ЭФ на отрезке циклограммы до и после 3-минутного пережатия проводилось измерение СРПВ. Их соотношение, выраженное в процентах, обозначается как ΔСРПВ.

С целью оценки развития адаптивных процессов в организме к действию интервальной гипоксии перед началом курса ИГТ и на следующие сутки после его завершения проводили определение ряда гематологических показателей: количества ретикулоцитов, эритроцитов, содержание гемоглобина, уровень гематокрита и эритропоэтина (Эпо). Для этих исследований использовали образцы крови из локтевой вены, забираемой у обследуемых в утренние часы, натощак. Морфологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе *Ruby (Abbott Laboratories, США)*. Исследование концентрации Эпо в крови выполнялось методом иммуноферментного анализа (референсные значения для мужчин: 4.3–29 мМЕ/мл) на планшетном анализаторе *Expert Plus (Biochrom, Великобритания)*. До и после завершения курса ИГТ проводили также

определение времени максимальной произвольной задержки дыхания на высоте полного вдоха (проба Штанге) и при полном выдохе (проба Генча).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы *Microsoft Excel*. Соответствие нормальному распределению оценивали по критерию Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий определяли при вычислении t -критерия Стьюдента и непараметрического T -критерия Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные в табл. 1 представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Используемый в настоящем исследовании протокол проведения нормобарических ИГТ отличался от обычно применяемых другими авторами режимов интервальной гипоксии [8, 20, 38–42] более низким (~68.5 мм рт. ст.) рабочим уровнем P_1O_2 . Тем не менее, все обследуемые легко переносили это гипоксическое воздействие без каких-либо субъективных дискомфортных проявлений и побочных эффектов. При дыхании гипоксической газовой смесью SpO_2 снижалось в среднем с 97.0 ± 0.5 до $77.6 \pm 2.6\%$, ЧСС увеличивалась с 67.0 ± 3.6 до 86.8 ± 4.1 мин⁻¹ ($p < 0.05$). Достоверных изменений АД не наблюдалось. После перехода на дыхание обычным воздухом значения SpO_2 и ЧСС к началу следующего цикла гипоксической тренировки возвращались к своим исходным величинам.

Нормальные значения ЭФ, по использованной в настоящем исследовании методике, составляют 30–60% [30]. Как видно из представленных в табл. 1 данных, в исходном состоянии у испытуемых значение ЭФ соответствовало 45.6%. Проведение 3-недельных ежедневных ИГТ привело к увеличению значения ЭФ до 61.4%; другими словами, значение ЭФ достоверно повысилось на 38.9% ($p < 0.05$) и даже стало несколько превышать верхнюю границу нормы. При этом величины СРПВ и ΔСРПВ, отражающие характеристики упруго-вязких свойств сосудистой стенки [30], оставались на том же самом уровне, что и до начала исследования. Таким образом, проведенные исследования показали, что в результате курсового воздействия интервальной гипоксией происходит существенное увеличение эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа без изменения упруго-вязких свойств сосудистой стенки.

При сравнении показателей систолического и диастолического АД, а также ЧСС, зарегистрированных у испытуемых в спокойном состоянии перед началом и после завершения курса ИГТ, статистически значимых различий получено не было. Прослеживался лишь легкий тренд ($p = 0.1$) в сторону некоторого снижения уровня систолического АД. В работах других авторов [32, 41] в ответ на ИГТ у здоровых людей также не было обнаружено существенных изменений АД. Однако, согласно результатам ряда клинических исследований, включение ИГТ в комплексное лечение пациентов с гипертонической болезнью I–II стадии способствовало более стойкому достижению у них антигипертензивного эффекта [33, 42, 43]. Гипоксические тренировки усиливали терапевтический эффект фармакологических препаратов в направлении нормализации систолического и диастолического уровней АД, ЧСС и общего периферического сосудистого сопротивления [44].

Существенные изменения после завершения курса гипоксических тренировок отмечены со стороны большинства изучаемых гематологических показателей. Так, в результате систематических гипоксических воздействий происходило повышение на 34.3% ($p < 0.05$) концентрации Эпо. Как известно, главное предназначение этого гормона заключается в регуляции процессов образования в клетках костного мозга эритроцитов – основных переносчиков кислорода из крови к клеткам организма. Продукция Эпо существенным образом зависит от уровня артериального PO_2 : при снижении артериального PO_2 она инициируется *HIF-1α* и *HIF-2* и тормозится при его нормализации [18, 45]. Повышенный уровень Эпо в крови дает основание предполагать, что на данном этапе развития адаптационных процессов к интервальной гипоксии интенсивность продукции Эпо в почках, вероятно, превышала интен-

сивность его утилизации в костном мозге. Как следствие стимулирующего действия повышенной продукции Эпо на процессы эритропоэза, после завершения курса гипоксических тренировок у обследуемых наблюдалось более чем 2-кратное увеличение в крови количества молодых клеток красного ростка крови (ретикулоцитов), достоверное повышение на 6.4% количества эритроцитов ($p < 0.05$) и на 4.1% содержания гемоглобина ($p < 0.05$). Показатели гематокрита при этом оставались практически на одном и том же уровне.

При выполнении функциональных проб Штанге и Генча после завершения курса ИГТ найдено статистически значимое увеличение продолжительности максимальной произвольной задержки дыхания при полном вдохе на 23.3% ($p < 0.05$) и на 24.4% ($p < 0.05$) при полном выдохе по сравнению с исходными значениями этих показателей (табл. 1). С учетом обнаруженных сдвигов со стороны красного ростка крови можно полагать [18], что полученные данные являются следствием повышения кислородной емкости крови у обследуемых в результате проведенного курса ИГТ и развития в организме адаптационных процессов в ответ на периодическое воздействие гипоксической гипоксии.

При анализе полученных в данной работе результатов в целом следует принимать во внимание, что как NO, так и Эпо выполняют в организме разносторонние функции. NO является не только мощным вазодилататором. Он активизирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ингибирует их апоптоз, участвует в регуляции сокращений миокарда, нейрональной трансмиссии, иммуномодуляции, рассматривается как универсальный медиатор физиологических функций [20, 34]. Эндотелиальная система синтеза NO выполняет важную роль в механизмах регуляции сердечно-сосудистой системы, направленных на поддержание циркуляторного гомеостаза в организме [22]. За цикл работ по изучению роли оксида азота как сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы в 1998 г. группе ученых в составе *R. Furchgott*, *L. Ignarro* и *F. Murad* была присуждена Нобелевская премия [46].

Как показано в настоящем исследовании, проведение 3-недельного курса ИГТ у здоровых лиц приводит к усилению эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа. Причем найденная степень повышения ЭФ (на 38.9%) наблюдалась на фоне близкого по степени прироста (34.3%) Эпо. Основываясь на опубликованных в литературе данных, повышение ЭФ в процессе адаптации к интервальной гипоксии следует рассматривать с позиции триггерных эффектов индуцируемых гипоксией транскрипционных факторов. Большое количество

регулируемых *HIF-1* генов, ответственных за продукцию при гипоксии цитокинов, ряда ферментных комплексов и сигнальных белков, создает широкую молекулярную основу для активации эндотелиальных клеток [16, 36]. *HIF-1* активирует экспрессию ключевых генов ангиогенных факторов роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*), ангиопоэтин 1 (*ANGPT1*) и ангиопоэтин 2 (*ANGPT2*), а также эндотелиальную eNO-синтазу, при участии которой происходит синтез NO [35, 47, 48]. В дополнение к автономным клеточным эффектам генные продукты, индуцируемые при гипоксии в эндотелиальных клетках, оказывают существенное влияние на биологические свойства сосудов. Наряду с NO простаглицлин, продуцируемый в эндотелиальных клетках при гипоксии путем активации генов *PNGS1* и *PTGIS*, играет также важную роль в модуляции тонуса гладкой мускулатуры сосудистой стенки [49], что, в итоге, улучшает состояние ЭФ. В экспериментах на крысах путем измерения концентрации в крови метаболитов NO была подтверждена реальная возможность увеличения синтеза NO при адаптации животных к гипоксии [50]. Этой же группой исследователей выявлено участие NO-зависимой активации синтеза белка теплового шока HSP70 в механизмах повышения резистентности крыс к гипоксии [51]. В работе Ж.А. Дониной и др. [52] получены данные, указывающие на участие NO как вторичного мессенджера в механизмах влияния провоспалительного цитокина ИЛ-1 β на резистентность крыс к нарастающей гипоксии.

Известно, что Эпо, как гемопозитический фактор, оказывает свое влияние на эритропоэз путем связывания с рецептором EpoR. Это активирует сигнальные каскады, приводящие к дифференцировке, выживанию и пролиферации клеток-предшественников эритроцитов [18, 45]. В последние десятилетия установлено также, что субъединицы рецептора EpoR способны образовывать гетеродимеры с другими белками-рецепторами, в частности, с β CR, образуя EpoR/ β CR [45], который широко экспрессируется на различных иммунных клетках. Поэтому Эпо и его дериваты способны модулировать их активацию, дифференцировку и функцию, принимая участие в поддержании иммунного гомеостаза организма [53], а также выступать в качестве триггера AMPK-зависимого сигналинга, что приводит к увеличению образования β CR-AMPK-eNOS комплекса, продукции NO и, в итоге, ангиогенеза [54, 55]. Помимо этого, установлено присутствие EpoR в нейронных сетях центрального генератора дыхательного цикла — в комплексе *pre-Bötzing-er'a* и ядре одиночного пучка солитарного тракта, получающего афферентную импульсацию от каротидных хеморецепторов. Показано участие Эпо в механизмах изменения вентиляторного от-

вета организма на гипоксию [56, 57]. Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о возможном формировании при адаптации к гипоксии сложных перекрестных взаимосвязей Эпо с респираторной системой и эндотелием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение 3-недельного курса ежедневных ИГТ приводит к существенному повышению эндотелий-зависимой релаксации артериальных сосудов мышечного типа у здоровых людей на фоне повышенного уровня Эпо и активизации процессов эритропоэза, увеличения количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови. Улучшение состояния ЭФ в процессе адаптации к интервальной гипоксии следует рассматривать как следствие триггерных эффектов транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией, в результате которых создается широкая молекулярная основа для активации эндотелиальных клеток и повышения продукции NO.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комиссией по биомедицинской этике Федерального научно-клинического центра ФМБА России (Москва).

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Финансирование работы. Работа выполнена в рамках государственного задания ФМБА России без дополнительного финансирования.

Авторский вклад. Все авторы внесли равный вклад в выполнение данной работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Меерсон Ф.З., Твердохлеб В.П., Боев В.М., Фролов Б.А. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике. М.: Наука, 1989. 70 с.
2. Новиков В.С., Лустин С.И., Горанчук В.В. Гипобарическая гипоксия как метод коррекции и реабилитации в авиационной медицине // Воен.-мед. журнал. 1993. № 5. С. 45.
3. Лукьянова Л.Д., Германова Э.Л., Цыбина Т.А. и др. Эффективность и механизм действия различных типов гипоксических тренировок. Возможность их оптимизации // Патогенез. 2008. Т. 6. № 3. С. 32.

4. *Лустин С.И., Синькевич И.В.* Гипо- и нормобарическая гипоксия как методы коррекции функционального состояния операторов // Морской медицинский журнал. 1998. Т. 5. № 1. С. 32.
5. *Березовский В.А., Левашов М.И.* Введение в оротерапию. Киев: Изд. Академии проблем гипоксии РФ, 2000. 76 с.
6. *Ушаков И.Б., Усов В.М., Дворников М.В., Бухтияров И.В.* Современные аспекты проблемы гипоксии в теории и практике высотной физиологии и авиационной медицине / Проблемы гипоксии. Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. М.: Истоки, 2004. С. 170.
7. *Благинин А.А., Жильцова И.И., Благинина Е.А.* Коррекция функциональных расстройств вегетативной нервной системы у операторов авиакосмического профиля деятельности: моногр. СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2017. 96 с.
8. *Глазачев О.С., Дудник Е.Н.* Медико-физиологическое обоснование применения гипоксически-гипероксических тренировок в адаптивной физической культуре // Адаптивная физическая культура. 2012. Вып. 1(49). С. 2.
9. *Благинин А.А., Жильцова И.И., Михеева Г.Ф.* Гипоксическая тренировка как метод коррекции пограничных функциональных состояний организма операторов сложных эргатических систем. Нижневартовск: Изд. Нижневарт. гос. ун-та, 2015. 106 с.
10. *Levine B.D.* Intermittent hypoxic training: Fact and fancy // High Alt. Med. Biol. 2002. V. 3. № 2. P. 177.
11. *Горанчук В.В., Сапова Н.И., Иванов А.О.* Гипоксическая терапия. СПб.: ЭДБИ-СПб, 2003. 536 с.
12. *Faiss R., Girard O., Millet G.P.* Advancing hypoxic training in team sports: from intermittent hypoxic training to repeated sprint training in hypoxia // Br. J. Sports Med. 2013. V. 47. Suppl 1. P. i45.
13. *Semenza G.L., Wang G.L.* A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation // Mol. Cell. Biol. 1992. V. 12. № 12. P. 5447.
14. *Semenza G.L.* Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // Physiology. 2008. V. 24. P. 97.
15. *Трегуб П.П., Куликов В.П., Малиновская Н.А. и др.* HIF-1-альтернативные сигнальные механизмы активации и формирования толерантности к гипоксии/ишемии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019. Т. 63. № 4. С. 115.
16. *Semenza G.L.* O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1 // J. Appl. Physiol. 2004. V. 96. № 3. P. 1173.
17. *Лукьянова Л.Д.* Сигнальные механизмы гипоксии. М.: РАН, 2019. 215 с.
18. *Haase V.H.* Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors // Blood Rev. 2013. V. 27. № 1. P. 41.
19. *Серебровская Т.В., Никольский И.С., Ищук В.А., Никольская В.В.* Адаптация человека к периодической гипоксии: влияние на гемопоэтические стволовые клетки и иммунную систему // Вестник Международной академии наук (русская секция). 2010. № 2. С. 12.
20. *Lei J., Vodovotz Y., Tzeng E., Billiar T.R.* Nitric oxide, a protective molecule in the cardiovascular system // Nitric Oxide. 2013. V. 35. P. 175.
21. *Mitchell J.A., Ali F., Bailey L. et al.* Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium // Exp. Physiol. 2008. V. 93. № 1. P. 141.
22. *Godo S., Shimokawa H.* Divergent roles of endothelial nitric oxide synthases system in maintaining cardiovascular homeostasis // Radic. Biol. Med. 2017. V. 109. P. 4.
23. *Gimbrone M.A.* Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis // Am. J. Cardiol. 1995. V. 75. № 6. P. 67B.
24. *Мартынов А.И., Аветяк Н.Г., Акатова Е.В. и др.* Эндотелиальная дисфункция и методы ее определения // Российский кардиологический журнал. 2005. Т. 54. № 4. С. 94.
25. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of the endothelial cells of relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. V. 288. № 5789. P. 373.
26. *Dulak J., Józkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al.* Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2000. V. 20. № 3. P. 659.
27. *Мельникова Ю.С., Макарова Т.П.* Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96. № 4. С. 659.
28. *Шабров А.В., Апресян А.Г., Добкес А.Л. и др.* Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 6. С. 733.
29. *Гурфинкель Ю.И., Кацэ Н.В., Парфенова Л.М. и др.* Сравнительное исследование скорости распространения пульсовой волны и эндотелиальной функции у здоровых и пациентов с сердечно-сосудистой патологией // Российский кардиологический журнал. 2009. Т. 76. № 2. С. 38.
30. *Гурфинкель Ю.И., Сасонко М.Л., Талов Н.А.* Коррекция параметров микроциркуляции крови и функции эндотелия при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23. № 2. С. 1.
31. *Faller D.V.* Endothelial cell responses to hypoxic stress // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1999. V. 26. № 1. P. 74.
32. *Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Золовкина А.Г., Макаренко В.В.* Экспериментальное обоснование влияния прерывистой нормобарической гипоксической терапии на эндотелий микрососудов у больных артериальной гипертензией // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 1. С. 35.

33. *Ельчанинова С.А., Кореньяк Н.А., Павловская Л.И. и др.* К вопросу о механизмах гипотензивного эффекта прерывистой нормобарической гипоксии при артериальной гипертензии / Прерывистая нормобарическая гипокситерапия: Доклады Международной академии проблем гипоксии. М.: Бумажная галерея, 2005. Т. IV. С. 33.
34. *Манухина Е.Б., Мальшев И.Ю.* Стресс-лимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. журнал. 2000. Т. 86. № 10. С. 1283.
35. *Kimura H., Weisz A., Kurashima Y. et al.* Hypoxia response element of the human vascular endothelial growth factor gene mediates transcriptional regulation by nitric oxide: control of hypoxia-inducible factor-1 activity by nitric oxide // *Blood*. 2000. V. 95. № 1. P. 189.
36. *Manalo D.J., Rowan A., Lavoie T. et al.* Transcriptional regulation of vascular endothelial cell responses to hypoxia by HIF-1 // *Blood*. 2005. V. 105. № 2. P. 659.
37. *Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // *Circulation*. 1995. V. 91. № 5. P. 1314.
38. *Стрелков Р.Б., Чижов А.Я.* Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург: Уральский рабочий, 2001. 177 с.
39. *Евдокимова Л.Н., Кулешов В.И.* Нормобарическая интервальная гипокситерапия при бронхолегочной патологии. Магнитогорск: Минитип, 2008. 176 с.
40. *Лесова Е.М., Филиппова Е.Б., Голубев В.Н., Дергачёв В.Б.* Влияние интервальных гипоксических тренировок на показатели гемодинамики при ортостатической нагрузке // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2015. № 3(51). С. 109.
41. *Wee J., Climstein M.* Hypoxic training: clinical benefits on cardiometabolic factors // *J. Sci. Med. Sport*. 2015. V. 18. № 1. P. 56.
42. *Воробьев Л.П., Чижов А.Я., Потиевская В.И.* Возможности использования периодической нормобарической гипоксии для лечения гипертонии // Тер. архив. 1994. Т. 66. № 8. С. 12.
43. *Симоненко В.Б., Ермолаев А.Л., Потиевская В.И.* Гипоксическая терапия артериальной гипертензии у больных с различной вариабельностью артериального давления // Клиническая медицина. 2003. Т. 81. № 11. С. 35.
44. *Мухарлямов Ф.Ю., Смирнова М.И., Бедрицкий С.А., Лядов К.В.* Интервальные гипоксические тренировки при артериальной гипертензии // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2006. № 2. С. 5.
45. *Jelkmann W.* Regulation of erythropoietin production // *J. Physiol*. 2011. V. 589. Pt. 6. P. 1251.
46. *Furchgott R.F., Ignarro L.J., Murrad F.* The nobel assembly at the Karolinska Institute has decided to award the 1998 Nobel Prize in Physiology or Medicine jointly to Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro and Ferid Murad for their discoveries concerning nitric oxide as a signalling molecule in the cardiovascular system // *Review of Clinical Pharmacology and Pharmacokinetics, International Edition*. 1998. V. 12. P. 105.
47. *Xue C., Rengasamy A., Lecras T.D. et al.* Distribution of NOS in normoxic vs. hypoxic rat lung: Upregulation of NOS by chronic hypoxia // *Am. J. Physiol*. 1994. V. 267. № 6. P. 667.
48. *Sasaki R., Masuda S., Nagao M.* Erythropoietin: multiple physiological functions and regulations of biosynthesis // *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2000. V. 64. № 9. P. 1793.
49. *Geraci M.W., Gao B., Shepherd D.C. et al.* Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension // *J. Clin. Invest*. 1999. V. 103. № 11. P. 1509.
50. *Manukhina E.B., Malyshev I.Yu., Smirin B.V. et al.* Production and storage of nitric oxide in adaptation to hypoxia // *Nitric Oxide*. 1999. V. 3. № 5. P. 393.
51. *Malyshev I.Yu., Zenina T.A., Golubeva L.Yu. et al.* NO-Dependent Mechanisms of Adaptation to Hypoxia // *Nitric Oxide*. 1999. V. 3. № 2. P. 105.
52. *Донина Ж.А., Баранова Е.В., Александрова И.П.* Ингибирование гиперпродукции оксида азота в условиях прогрессивно нарастающей гипоксии на фоне действия ИЛ-1 β снижает выживаемость крыс после острой гипоксии // Рос. физиол. журнал. 2019. Т. 105. № 12. С. 1514.
53. *Peng B., Kong G., Yang C., Ming Y.* Erythropoietin and its derivatives: from tissue protection to immune regulation // *Cell Death Dis*. 2020. V. 11. № 2. P. 79.
54. *Sautina L., Sautin Yu., Beem E. et al.* Induction of nitric oxide by erythropoietin is mediated by the β common receptor and requires interaction with VEGF receptor 2 // *Blood*. 2010. V. 115. № 4. P. 896.
55. *Su K.H., Yu Y.B., Hou H.H. et al.* AMP-activated protein kinase mediates erythropoietin-induced activation of endothelial nitric oxide synthase // *J. Cell. Physiol*. 2012. V. 227. № 8. P. 3053.
56. *Soliz J., Joseph V., Soulage C. et al.* Erythropoietin regulates hypoxic ventilation in mice by interacting with brainstem and carotid bodies // *J. Physiol*. 2005. V. 568. Pt. 2. P. 559.
57. *Soliz J., Soulage C., Becskei C. et al.* Acute and chronic exposure to hypoxia alters ventilatory pattern but not minute ventilation of mice overexpressing erythropoietin // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 2007. V. 293. № 4. P. R1702.

Adaptation to Intermittent Hypoxia: Influence on the State of Endothelial Function

**V. P. Katuntsev^{a, *}, M. V. Baranov^a, S. Yu. Zakharov^a, T. V. Suchostavtseva^a,
A. A. Puchkova^a, D. M. Stavrovskaya^a**

^a*Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Moscow, Russia*

**E-mail: vpkat@yandex.ru*

With the participation of 10 healthy male volunteers aged 19 to 31 years the influence of a 3-week course of normobaric intermittent hypoxic training (IHT) on the state of endothelial function (EF) was investigated. IHT were performed daily, lasting 60 minutes each, with an operating level of F_1O_2 equal to 9%, in a cyclic mode: “5 min hypoxia/5 min normoxia”. The state of the EF and the pulse wave velocity (PWV, ΔPWV) were evaluated using the Tonocard device by a non-invasive method based on the ability of the endothelium to release a nitric oxide (NO) under reactive hyperemia. Adaptation to intermittent hypoxia was accompanied by a significant increase ($p < 0.05$) in the blood concentration of erythropoietin (Epo) on 34.3%, an increase of more than 2 times the number of reticulocytes, on 6.4% of the number of red blood cells and on 4.1% of the hemoglobin content. After the end of IHT the EF value significantly increased by 38.9% ($p < 0.05$), which could be due to an increase in endothelium-dependent relaxation of arterial muscular vessels. At the same time the values of PWV and ΔPWV , reflecting the characteristics of elastic-viscous properties of the vascular wall, remained at the same level as before the study. The data obtained are discussed from the position of possible trigger effects of the transcriptional factors inducible by hypoxia (HIF-1 and HIF-2), which create a broad molecular basis for activating endothelial cells, increasing the production of NO. Apart from increasing the production of red blood cells that is crucial to maintain oxygen homeostasis under reduced PO_2 , Epo can obviously take part in regulation of hypoxic ventilatory response, activation of NO production by endothelial cells and angiogenesis during adaptation to hypoxia.

Keywords: intermittent hypoxic training, endothelial function, erythropoietin, nitric oxide.