

УДК: 616.092:616.91+615.83

Цыганова Татьяна Николаевна,
д.м.н., профессор
ООО «СЕЛЛДЖИМ-РУС», г. Москва, Россия
Tsyganova Tatyana Nikolaevna,
doctor of medical sciences, professor, scientific consultant of CELLGIM-RUS LLC

ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ГИПО-ГИПЕРОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Аннотация. COVID-19 и ее возбудитель в первую очередь поражает легочные ткани и нарушает газообмен, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому, системной гипоксии и к повреждению легких. Известно, что для проникновения внутрь клетки легкого или кишечника вирусу COVID-19 нужны определенные условия со стороны клеточных мембран: наличие структур, которые позволяют вирусу «зацепиться» за клетку (ACE2-рецептор), белковая структура TMPRSS2. Такие коронавирусы, как SARS-CoV и SARS-CoV-2, активируются ферментом TMPRSS2 и, следовательно, ингибиторы этого фермента могут блокировать вирус. Вирус использует в качестве рецептора для входа в клетку, АПФ2 и TMPRSS2 необходим для активации вирусного S-белка. Без этих структур проникновение вируса COVID-19 в клетку невозможно. Было установлено, что активация HIF-1 α -сигнальный путь в условиях умеренной гипоксии будет уменьшать ACE2 и TMPRSS2 и увеличивать уровни ADAM17 на поверхности альвеолоцитов и, следовательно, уменьшать инвазивность SARS-CoV-2.

В последнее время была обоснована возможность использования новой методики: нормобарической интервальной гипо-гипероксической тренировки. На принципах, повышающих защиту от повреждающих воздействий, лежащих в обосновании механизмов действия, были сформулированы основные положения создания новой методики и нового поколения гипоксикатора, дающего не только гипоксические, но и гипероксические смеси. Интервальная гипо-гипероксическая тренировка незаменима не только в профилактике вирусной инфекции, но и в реабилитации после вирусной пневмонии, а также как метод, снижающий тяжесть протекания вирусной инфекции в случае заражения.

Ключевые слова: коронавирус 2 (SARSCoV-2), нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка, адаптация, гипероксия, гипоксикатор.

КОВИД-19 КОРОНАВИРУСУ ИНФЕКЦИЯСЫНЫН ӨТҮШҮП КЕТҮҮСҮН ДАРЫЛОО ЖАНА АЛДЫН АЛУУДА ГИПО-ГИПЕРОКСИЯЛЫК ТРЕНИНГДИ КОЛДОНУУНУ НЕГИЗДӨӨ

Аннотация. COVID-19 жана анын козгогучтары биринчи кезекте өпкө ткандарына таасир этет, газ алмашууну бузат, бул курч респиратордук дистресс синдромуна, системалык гипоксияга жана өпкөнүн бузулушуна алып келет. Белгилүү болгондой, өпкө же ичеги клеткасына кирүү үчүн, COVID-19 вирусу клетка мембраналарынан белгилүү бир шарттарды: вирустун клеткага «илешүүсүнө» мүмкүндүк берүүчү структуралардын болушу (ACE2 рецептору), TMPRSS2 белок структурасын талап кылат. SARS-CoV жана SARS-CoV-2 сыяктуу коронавирустар TMPRSS2 ферменти тарабынан активдештирилет, ошондуктан бул ферменттин ингибиторлору вирусту бөгөттөй алышат. Вирус клеткага кирүү үчүн рецептор катары ACE2 колдонот, ал эми TMPRSS2. вирустук S-белоктун активдешүүсү үчүн зарыл.

Бул структураларсыз COVID-19 вирусунун клеткага кириши мүмкүн эмес. Жеңил гипоксиянын шарттарында HIF-1 α -сигнал жолунун активдешүүсү ACE2 жана TMPRSS2 төмөндөтөт жана альвеолоциттердин бетинде ADAM17 деңгээлин жогорулатат жана ошондуктан, SARS-CoV-2 инвазивдүүлүгүн азайтат.

Жакында жаңы ыкманы: нормобарикалык интервал гипо-гипероксик машыгуу, колдонуу мүмкүнчүлүгү далилденди. Зыяндуу таасирлерден коргоону, иш-аракеттердин механизмдерин негиздөөнү күчөтүүчү принциптердин негизинде, гипоксиялык гана эмес, ошондой эле гипероксиялык аралашмаларды да берүүчү жаңы техниканы жана жаңы муундагы гипоксикаторду түзүүнүн негизги жоболору түзүлгөн.

Интервалдык гипо-гипероксиялык тренинг вирустук инфекциянын алдын алууда гана эмес, ошондой эле вирустук пневмониядан кийинки реабилитацияда, инфекция болгон учурда вирустук инфекциянын оорчулугун төмөндөтүүчү ыкма катары өтө зарыл.

Негизги сөздөр: коронавирус 2 (SARSCoV-2), нормобарикалык интервал гипо-гипероксиялык машыгуу, адаптация, гипероксия, гипоксикатор.

JUSTIFICATION OF THE USE OF HYPO-HYPEROXIC TRAINING IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION

Abstract. COVID-19 and its causative agent primarily affects the lung tissues and disrupts gas exchange, which leads to acute respiratory distress syndrome, systemic hypoxia and lung damage. It is known that the COVID-19 virus needs certain conditions from the cell membranes to penetrate into the lung or intestinal cells: the presence of structures that allow the virus to «catch on» to the cell (ACE2 receptor), the TMPRSS2 protein structure. The TMPRSS2 enzyme activates Coronaviruses such as SARS-CoV and SARS-CoV-2 and, therefore, inhibitors of this enzyme can block the virus. The virus uses APF2 as a receptor for entering the cell, and TMPRSS2 is necessary for the activation of the viral S-protein. Without these structures, the penetration of the COVID-19 virus into the cell is impossible. It was found that activation of the HIF-1 α -signaling pathway under conditions of moderate hypoxia will reduce ACE2 and TMPRSS2 and increase ADAM17 levels on the surface of alveolocytes and, consequently, reduce the invasiveness of SARS-CoV-2.

Key words: coronavirus 2 (SARSCoV-2), normobaric interval Hypo-hyperoxic training, adaptation, hyperoxia, hypoxicator.

Высокоинфекционный вирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает легочные ткани и нарушает газообмен, что приводит к острому респираторному дистресс-синдрому и системной гипоксии и в первую очередь разрушается система насыщения крови, а значит, и всего организма кислородом [1,2]. Растущая смертность в мировом масштабе требует новых разработок методов лечения и профилактики последствий заражения вирусом COVID-19. В этом плане особое место должны занимать эффективные методы бронхо-легочной и сердечно-сосудистой реабилитации после перенесенной пневмонии, вызванной COVID-19.

В 2019 году важную роль в изучении патогенетического влияния гипоксии на различные функциональные системы организма сыграли исследования английских и американских ученых Уильяма Кэлина, Питера Рэтклифф и Грегга Семенза, которые впоследствии получили Нобелевскую премию по медицине за цикл исследований в области адаптации клеток к недостатку или отсутствию кислорода [3,4].

В настоящее время известно, что для проникновения внутрь клетки легкого или кишечника вирусу COVID-19 нужны определенные условия со стороны клеточных мембран: наличие ACE2-рецептора и мембрано-связанной сериновой протеазы TMPRSS2 (Transmembrane protease, serine 2), которая обеспечивает проникновение содержимого оболочки вируса в клетку и активирует вирусный S-белок пепломера. Поскольку коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 активируются ферментом TMPRSS2, то его ингибиторы могут блокировать вирус [5]. Вирус SARS-CoV-2 использует в качестве рецептора для входа в клетку ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2 – мембранный белок, экзопептидаза) и TMPRSS2 необходим для активации вирусного S-белка пепломера. Без этих структур проникновение вируса COVID-19 в клетку невозможно. Эта аксиома может стать основой для применения гипокситерапии для профилактики и лечения последствий коронавирусных инфекций.

Т.В.Серебровской с соавт. [1] была выдвинута гипотеза о потенциальной полезности так называемого «гипоксического кондиционирования» для активации HIF-1-индуцированной цитопротекторной сигнализации (HIF-1 – *hypoxia-inducible factor-1*) с целью снижения тяжести заболевания и улучшения функций жизненно важных органов у пациентов с COVID-19. Авторы предположили, что активация HIF-1 α -сигнального пути в условиях умеренной гипоксии будет уменьшать активность ACE2 и TMPRSS2 и увеличивать ADAM17 (metalloproteinase 17) на поверхности альвеолоцитов и, следовательно, уменьшать инвазивность SARS-CoV-2. Напротив, белковые мишени HIF-1 α участвуют в тяжелой гипоксией индуцированной активации экспрессии провоспалительных цитокинов и последующем воспалительном процессе, и фазе цитокинового шторма COVID-19 [6].

Использование различных видов управляемой гипоксии в лечебных и профилактических целях имеет древнюю историю [7]. Клиническое применение контролируемой гипоксии вошло в практику, начиная с 80-х годов прошлого века, и называлась она нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка. Доказано, что этот фактор обладает выраженным терапевтическим эффектом при различных заболеваниях, сопровождающихся гипоксемией [8].

В этом плане важно подчеркнуть, что буквально недавно появилась новая клиническая дисциплина, получившая название «митохондриальной медицины», занимающаяся проблемами профилактики и лечения, первичных и вторичных митохондриальных нарушений [9,10].

Функциональные возможности различных органов и тканей, а также их регенеративный потенциал напрямую зависят от энергетического обеспечения, осуществляемого АТФ-производящими внутриклеточными органеллами, митохондриями. Известно, что при возникновении различных заболеваний, в том числе и вирусных инфекций, повреждаются митохондрии. В этом случае возникает целый каскад метаболических и энергетических нарушений, которые создают неблагоприятный патологический фон для процессов восстановления. Кроме того, митохондрии обладают сигнальной функцией, являются первичными сенсорами уровня кислорода и как только уровень кислорода

меняется, при участии этих внутриклеточных органелл, включаются механизмы адаптации.

Если меняется содержание кислорода (например, когда человек поднимается в горы), митохондрии включают вначале быстрые сигналы, затем начинают действовать более медленные механизмы адаптации. В конечном счете, через 2-3 недели пребывания в горах человек адаптируется к гипоксии. А когда он опускается на уровень моря, клетки, таким образом, уже могут использовать кислород более экономно, им надо меньше кислорода, чтобы произвести ту же работу. В то же время установлено, что при использовании метода интервальной гипогипероксической тренировки этот эффект усиливается [11].

При адаптации к периодической гипоксии повышается активность антиоксидантной системы, являющейся главной системой защиты клеточных мембран, снижается активность перекисного окисления липидов в мембранах клеток. Это приводит к уменьшению проницаемости клеточных мембран и улучшению работы ферментных систем клеток. Ученые из Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе обнаружили, что фермент каталаза может быть эффективен для снятия симптомов COVID-19, поскольку этот фермент способен подавлять размножение коронавируса в организме и регулировать выработку цитокинов [12]. Это помогает предотвратить цитокиновый шторм, что, в конечном счете, повышает резистентность клеток внутренней поверхности альвеол в легких.

У пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции отмечается повышенная активность ферментов антиоксидантной защиты. У этих людей наблюдается мощная ответная иммунная реакция на инфекционное начало, происходит выброс свободных радикалов, что приводит к элиминации вирусов и бактерий [13]. Но, если снижена активность супероксиддисмутазы, то возникает системная мощная воспалительная реакция по всему эндотелию, развивается микротромбоз и нарушение микроциркуляции, формируется гиперэргический системный ответ, который в конечном итоге приводит к летальному исходу. И чтобы этого не произошло, надо всего лишь наличие в клетках клетки большого антиоксидативного резерва за счет активации собственных ферментов.

В настоящее время интервальная гипоксическая тренировка широко и успешно

применяется в клинике, как в целях профилактики, так и для лечения и реабилитации множества хронических заболеваний, а также в спорте. Тем не менее, возможности этого метода используются далеко не в полной мере [14].

Известно, что горный климат полезен для здоровья, в горах люди болеют меньше и живут дольше. Начиная уже с 1952 г. по предложению академика Н.Н.Сиротинина используется адаптация к гипоксической гипоксии в горах. С конца 80-х годов стала использоваться для этой цели прерывистая нормобарическая гипоксическая терапия (ПНГ) по Р.Б.Стрелкову, или, как ее точнее назвали в 1992 г. по предложению профессора А.З.Колчинской «нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка» (ИГТ) – термин, более точно передающий механизм ее действия [14].

ИГТ успешно применяется при бронхиальной астме, хроническом бронхите, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, аллергии, железодефицитной анемией, при лечении и реабилитации больных с хроническими неспецифическими заболеваниями женской половой сферы, профилактики осложнений беременности, подготовки к родам беременных группы высокого риска, сохранения их полноценного потомства [11]. ИГТ – эффективное средство профилактики осложнений и реабилитации после хирургических операций. Она успешно используется в эндокринологии для лечения диабета и гипотиреоза.

В легких при использовании гипокситерапии увеличивается дыхательная поверхность и количество альвеол, увеличивается масса дыхательных мышц, происходит гипертрофия нейронов дыхательного центра, в результате чего повышается эффективность вентиляционной функции легких. И.Х.Борукаевой и Т.Н.Цыгановой было проведено комплексное обследование и лечение интервальной гипоксической тренировкой и энтеральной оксигенотерапией 285 больных бронхиальной астмой [15]. Установлено, что одновременное применение адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии оказывает положительное влияние на состояние больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести. Это достигается, во-первых, за счет механизмов, активирующихся при применении интервальной гипоксии: улучшаются процессы альвеоляр-

ной вентиляции, бронхиальной проходимости, увеличивается доля альвеолярной вентиляции в минутном объеме дыхания, что способствовало уменьшению функционально мертвого пространства. Изменения состава и количества конденсата выдыхаемого воздуха свидетельствовали о нормализации мукоцилиарного клиренса в дыхательных путях и улучшении метаболических процессов в легочной ткани, что свидетельствовало об уменьшении гипоксии и вызвано как активацией компенсаторных реакций при применении интервальной гипоксической тренировки, так и действием оксигенотерапии на бронхиальное дерево. Комбинированный прием кислородных коктейлей и гипокситерапии привели к улучшению всех звеньев функциональной системы, что отразилось на нормализации кислородного режима организма больных. В результате нормализации показателей функциональной системы дыхания и кислородного режима организма больных бронхиальной астмой после комбинированного метода лечения улучшилось клиническое течение астмы, увеличилось время ремиссии. Таким образом, комбинированное применение интервальной гипоксической тренировки и энтеральной оксигенотерапии может успешно применяться для лечения больных бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести.

Итак, метод гипокситерапии не является методом лечения или профилактики какого-то специфического заболевания. Он повышает неспецифическую резистентность организма, благодаря чему достигается эффект лечения и профилактики многих заболеваний, устойчивости организма к различным неблагоприятным воздействиям, повышению физической и умственной работоспособности [14].

С 2010 года в медицинской практике стали применять интервальную гипо-гипероксическую тренировку. При этом способом достижения резистентности организма явилось применение в качестве фактора адаптации периодического воздействия газовой среды с различным уровнем кислорода как ниже, так и выше нормы, т.е. попеременное сочетание гипоксии и гипероксии. Известно, что фактором развития устойчивости организма является не только собственно действие гипоксии, но и действие перехода от гипоксии к нормоксии – к реоксигенации. При этом образуются активные формы кислорода, которые, как известно, обладают

при высоких концентрациях повреждающим эффектом [16].

Доказано, что АФК (активные формы кислорода) принимают участие в начальных этапах внутриклеточной редокс-сигнализации, запускающей передачу сигнала к клеточному ядру. В результате редокс-сигнализация приводит к насыщению клетки молекулами, повышающими ее защиту от повреждающих воздействий, причем эндогенная, т.е. сформировавшаяся в самой клетке защита гораздо эффективней внешней, с помощью экзогенных добавок. Была сформулирована концепция участия активных форм кислорода в механизмах повышения неспецифической компоненты резистентности организма при периодически действующем факторе [17]. Поступающий при адаптации к периодической гипоксии свободнорадикальный сигнал вызывает повышение резистентности клеток к действию самых различных повреждающих факторов. В этих условиях возможно усиление интенсивности свободнорадикального сигнала не за счет углубления гипоксического воздействия, а за счет добавления гипероксии. И это стало важным обоснованием в создании нового поколения гипоксикатора [18]. Выяснилось, что адаптация к сочетанному применению гипоксии и гипероксии обладает выраженным защитным эффектом и адаптационный эффект достигается значительно раньше, чем при использовании для адаптации только периодов гипоксии.

Интервальная гипо-гипероксическая тренировка является признанным, в том числе международным научным сообществом, методом повышения неспецифической резистентности организма человека и его устойчивости к различным патологическим факторам окружающей среды, в том числе инфекционным [14]. Этот немедикаментозный аппаратный метод лечения, профилактики и реабилитации применяется в нашей отечественной медицине с 1982 года. Суть метода – в дыхании газовой смесью с пониженным (от 9 до 16% O₂), а затем с повышенным (до 37% содержанием кислорода) [14,18].

В настоящее время Министерством здравоохранения Российской Федерации выпущены Временные методические рекомендации

(профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции) [19]. В разделе Медицинской реабилитации 2-го этапа было рекомендовано проведение нормобарической гипокситерапии с целью насыщения тканей кислородом, увеличения органного кровотока, улучшения тканевого дыхания и уменьшения альвеолярной гипоксии с учетом противопоказаний к методу.

Для этих целей была разработана (патент № 2301686, 2007, аппарат для гипо-, гиперокситерапии [20]) установка для получения гипоксических и гипероксических газовых смесей ГИПО-ОКСИ-1 (торговая марка ОХУТERRA), который позволяет получать из окружающего воздуха как гипоксические газовые смеси с содержанием кислорода от 7 до 21% кислорода, так и гипероксические смеси (до 37% O₂). Наличие дополнительных приборов – вальмометра и пульсоксиметра, вариабельности сердечного ритма, смещение сегмента ST, позволяет вести определение многих функциональных показателей: дыхательного объема, минутного объема дыхания, его частоты, максимальной вентиляции легких, частота сердечных сокращений, насыщение гемоглобина кислородом, непрерывный ЭКГ-мониторинг с анализом сегмента S-T [18].

Перечисленное позволяет предложить использовать аппарат не только для проведения ИГТ, но и в качестве диагностического прибора, позволяющего оценивать и контролировать состояние организма пациентов. В настоящее время прибор прошел практически все испытания, получено регистрационное удостоверение №2009/06438и в настоящее время налажено промышленное производство.

Таким образом, интервальная гипо-гипероксическая тренировка как эффективный неспецифический метод повышения защитных сил организма незаменима и в профилактике вирусной инфекции и в реабилитации после вирусной пневмонии, а также как метод, снижающий тяжесть протекания вирусной инфекции в случае заражения. И что очень важно, сочетанное применение гипоксии и гипероксии приводит к более выраженному насыщению крови кислородом (сатурации) и к повышению ее кислородной емкости.

Список литературы:

1. *Серебровская З.О., Чонг Э.Ю., Серебровская Т.В., Тумановская Л.В., Лэй Си.* Гипоксия, HIF-1 α и COVID-19: от патогенных факторов к потенциальным терапевтическим мишеням // *Acta Pharmacologica Sinica*. – М, 2020. – С. 1–8.
2. *Цюй Е., Ван Б., Мао Дж.*, Патогенез и лечение «Цитокин шторм» в COVID-19 // *J.Infect.*, 2020. – v. 80. – P. 607–613.
3. *Semenza G.L.* Perspectives on oxygen sensing // *Cell*, 1999. – v.98. – P. 281–284.
4. *Semenza G.L.* Signal transduction to hypoxia-inducible factor // *J. Biochem. Pharmacol.*, 2002. – v.64. – P.993–998.
5. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S.* et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor // *Cell*, 2020. – v.181 (2). – P. 271.
6. *Хосе Р.Дж, Мануэль А.* Цитокиновый шторм COVID-19: взаимодействие между фиброцитом и коагуляция // *Ланцет. Респир. Мед.*, 2020; – т.8.– с46–с47.
7. *Цыганова Т.Н.* Экскурс в развитии науки о гипоксии // *Физиотерапевт*, 2015. – №5. – С. 76–84.
8. *Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А.* Интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. М.: Медицина, 2003. – 407 с.
9. *Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С.* Митохондриальная медицина – проблемы и задачи // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2012. – т. 4(2). – С.4–12.
10. *Цыганова Т.Н., Прокопов А.Ф.* Использование метода гипо-гиперокситерапии в практике митохондриальной медицины (обзорная статья) // *Физиотерапевт*, 2016. – №3. – С. 15–22.
11. *Цыганова Т.Н.* Автоматизированный анализ эффективности и механизмы действия нормобарической интервальной гипоксической тренировки в восстановительной коррекции функциональных резервов организма. Дисс...д.м.н., М.: 2004. – 289 с.
12. Common antioxidant enzyme may provide potential treatment for COVID-19 by University of Colifornia, Los Angeles. *Advanced materials*, 09.2020.
13. *Yu J., Yu J., Mani R.S., Cao Q.* et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell*. 2010; 17 (5): 443–449.
14. *Колчинская А.З.* Интервальная гипоксическая тренировка-эффективность, механизмы действия. – Киев, 1992. – 159 с.
15. *Борукаева И.Х., Цыганова Т.Н.* Комбинированное применение гипокситерапии и оксигенотерапии в санаторно-курортном лечении бронхиальной астмы // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*, 2012. – № 4. – С. 10–14.
16. *Сазонтова Т.Г., Анчишкина Н.А., Жукова А.Г.* и др. Роль активных форм кислорода и редоксигнализации в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода // *Фізіологічний журнал*, 2008. – т.54. – № 2. – С. 12–29.
17. *Arkhypenko Y., Vdovina I., Kostina N., Sazontova T., Glazachev O.* Adaptation to interval hypoxia-hyperoxia improves exercise tolerance in professional athletes: experimental substantiation and applied approbation // *European Scientific Journal*., 2014. – v.10. – P. 135–154.
18. *Цыганова Т.Н.* Нормобарическая интервальная гипо-гипероксическая тренировка – обоснование создания нового поколения гипоксикатора – гипокси-1(обзорная статья) // *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*, 2019. – №1. – С.47–66.
19. Временные методические рекомендации – профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9 (26.10.2020) Министерства здравоохранения РФ.
20. *Цыганова Т.Н., Бобровницкий И.П.* «Аппарат для гипо-, гиперокситерапии». Патент № 2301686, 2007.