

The “*injury*” phenomenon, in connection with the age-determined involution of the arterial substrate, instigates the synergism “atherosclerosis - gerontogenesis” - the fundamental phenomenon.

The systematic pathobiological study reveals and demonstrates the most important process: the *inclusion of immunoinflammation into the mechanisms of the atherogenesis* — a totally new concept, recently described in the monograph launched at *International Academy of Pathology*.

Rezumat

În lucrare se analizează cele mai recente date privind rolul proceselor autoimune și modificările de vârstă ale sistemului arterial în aterogeneză. Procesele de senescență contribuie la creșterea permeabilității arterelor, dereglarea barierei endoteliale, favorizând insudația componentelor plasmatice, inclusiv lipoproteinele, și infiltrația peretelui vascular cu monocite. Microscopia electronică cu baleiaj a suprafeței interne a arterelor coronariene umane a demonstrat că cel mai precoce indice al leziunilor aterosclerotice este tumefierea endoteliocitelor. Sinergismul “aterogeneza-geronto-geneza” reprezintă un fenomen fundamental în evoluția aterosclerozei, denumită și “rugina vieții”. Este expus detaliat rolul mecanismelor autoimune în patomorfogeneza aterosclerozei. Inflamația imună în peretele arterial, ca reacție la depunerea complexelor autoimune ce includ lipoproteinele modificate în calitate de antigen, este considerată un component important al aterosclerozei. Implicarea imuno-inflamației în mecanismele aterogenezei este apreciată drept o concepție complet nouă, originală, descrisă recent în monografia lansată în cadrul Academiei Internaționale de Patologie.

UNELE VALORI TERAPEUTICE CARDIOVASCULARE ALE HIPOXIEI NORMOBARICE REPETATE

Mihail Popovici, membru corespondent, prof. univ., **Ion Moraru**, cercet. științific, **Valeriu Cobeț**, dr. în biologie, conf. univ., **Nicolae Ciobanu**, dr. în medicină, **Ion Popovici**, dr. în medicină, **Vitalie Scripnic***, dr. în medicină,
Institutul de Cardiologie, * Centrul de Reabilitare Medico-Socială

Conceptul medicinei adaptive este tot mai amplu utilizat în profilaxia și tratamentul diferitelor maladii somatice, inclusiv patologia cardiovasculară. Esența acestuia constă în fortificarea componentelor sistemelor de streslimitare a organismului pentru a atenua acțiunea agresivă a diversilor factori de risc intrinseci sau extrinseci, intenție ce poate fi, de regulă, realizată prin dietă, exerciții fizice, expuneri periodice sau repetate la hipoxie. Ultima probă „copie” într-un mod deliberat beneficul aerului de munte de altitudine adaptogenă (2800-3200 m) și a obținut actualmente numeroase sufragii teoretice și practice în cadrul unui număr mare de investigații experimentale și clinice. Astfel, datele empirice certifică un set important de remanieri morfofuncționale și metabolice la nivel de celulă și de organ, care convențional se înscriu în așa-numitul contur de vestigii adaptogene, ce se contrapun acțiunilor alterative ale ischemiei, stresului oxidativ, factorilor neuroendocrini excesivi, citochinelor etc. [1-5]. De relevat la această conotație efectele adaptive ale hipoxiei, care incită mecanismele oportune de control al homeostaziei circulatorii, cum ar fi: stimularea expresiei enzimei nitricoxid-sintetazei endoteliale cinstitutive (NO_{Sec}), adrenomedulinei și a eliberării factorului endotelial de creștere, care activează sistemul de celule progenitoare, responsabile de procesele naturale de angiogeneză și reendotelizare; modularea sistemului imunocompetent și potențarea capacității antioxidante celulare și tisulare; majorarea numărului de mitocondrii în diferite celule (inclusiv neuronii centrali) și a capacității lor de energosinteză; diminuarea proteinelor de stres (*heat shock proteins*) și a expresiei moleculelor de adeziune și chemoatractante; creșterea activității neuronale cardiace (*imprimis* parasimpatice) și optimizarea funcționării pompelor ionice [6-12]. Aceste inerențe și-au găsit aplicație în medicina practică, fiind inițial valorificate în medicina sportivă și în cea cosmică, domenii în care o experiență notabilă au acumulat centrele medicale din Rusia [13-16].

În prezent implementarea conceptului adaptiv hipoxic demarcă tot mai mari proporții în lume, despre ce mărturisește și deschiderea în diferite țări a centrelor de studiu al acestei probleme. În Fe-

derația Rusă, la Moscova, funcționează cca 30 de centre de adaptare la hipoxie, toate sub auspiciul Academiei în Probleme de Hipoxie. În 1985 a fost fondată Societatea Internațională a Medicinii de Munte, care a avut ca scop antrenarea diferiților specialiști în elucidarea și perfectarea opțiunilor conceptuale și aplicative ale adaptării la hipoxie [17].

În acest context ne-am orientat spre un studiu al beneficiilor cardiovasculare induse prin trainingul hipoxic repetat.

Scopul lucrării este evaluarea complexă (clinico-funcțională și biochimică) a eficienței hipoxiei normobarice aplicate repetat la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și cardiopatie ischemică.

Materiale și metode. Hipoxia normobarică repetată (HNR) s-a aplicat la 120 de pacienți cu hipertensiune arterială esențială (HTAE), gr I-II, și la 80 de pacienți cu cardiopatie ischemică (CPI), angină pectorală de efort, C.F. I-II, din care 30 (37,5%) cu IC I-II NYHA, care urmau terapie convențională cu antihipertensive și antianginoase (loturile de studiu (LS)). Loturile de referință (LR) au fost constituite din 19 și, respectiv, 23 de pacienți, care au administrat exclusiv medicație specifică.

Hipoxia normobarică s-a reprodus în camere individuale speciale (barocamere), construite la uzina "Mezon" după prototipul tehnic elaborat de Institutul de Fiziologie al A.Ș. a Moldovei. În cameră se suflă în flux continuu amestec de aer cu azot la presiunea de 1 atm (regimul normobaric nu induce la pacienți hiperventilație, i.e. alcaloză respiratorie). Azotul din butelii se amestecă cu aerul într-un dispozitiv-reductor special cu reglare manuală a proporțiilor necesare concentrațiilor finale de oxigen. La suflarea continuă a amestecului de aer se asigură o concentrație constantă de oxigen în aerul inhalat pe tot parcursul ședinței, care avea o durată de 30 min. La această categorie de pacienți s-au aplicat 10 ședințe consecutive (în fiecare zi), cu o pantă de declin al concentrației O₂ de la 19% (primele 2-3 ședințe) până la 13% (ultimele), ceea ce corespunde cu o altitudine de circa 3200 m. Protocolul de studiu a inclus următoarele probe: monitorizarea valorilor TA și a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), ECG, EcoCG, testul de efort Bruce, estimarea componentelor stresului oxidativ, determinări ale colesterolului total și ale fibrinogenului.

Rezultate. Dinamica valorilor tensiunii arteriale (TA) la pacienții expuși trainingului hipoxic și la cei din lotul de referință este prezentată în *tab. 1*.

Tabelul 1

Dinamica valorilor TA la pacienții cu HTAE

<i>Indicii</i>	<i>Inițial</i>	<i>Ziua 5</i>	<i>Ziua 10</i>	<i>Ziua 15</i>
TAs – I mm Hg	170±5	156±4 - 8%, p>0,05	146±5 - 14%, p<0,01	141±4 - 17%, p<0,01
TAs – II mm Hg	169±5	162±6 - 4%, p>0,05	154±5 - 9%, p>0,05	148±5 - 12%, p<0,05
TAd – I mm Hg	107±4	101±3 - 6%, p>0,05	95±3 - 11%, p>0,05	93±3 - 15%, p<0,05
TAd – II mm Hg	107±5	103±5 - 4%, p>0,05	99±4 - 7%, p>0,05	96±4 - 10%, p>0,05
TAméd – I mm Hg	128±4	119±4 - 7%, p>0,05	112±3 - 12%, p<0,05	109±3 - 15%, p<0,05
TAméd – II mm Hg	128±5	123±5 - 4%, p>0,05	117±4 - 9%	113±4 - 12%, p<0,05

Legendă: TAs, TAd, TAméd – TA sistolică, diastolică și, respectiv, medie; I – lot de studiu; II – lot de referință; p - valoarea semnificației vs nivelul inițial; % - devierile procentuale estimate în comparație cu nivelul inițial (până la tratament).

Aplicarea a 10 ședințe de hipoxie normobarică s-a manifestat prin reducerea mai substanțială a TAs în ziua a 10-a a trainingului hipoxic (-14%, $p < 0,05$ vs -9%, $p > 0,05$ în lotul de referință). Important este că după sfârșitul curei de HNR TAs a continuat să scadă și în ziua a 15-a s-a înregistrat la o valoare medie de 141 mm Hg, contra 148±5 mm Hg la pacienții care au administrat numai terapie hipotensivă standard. Astfel, HNR deplasează curba dinamicii TAs spre stânga în medie cu 5 zile, fapt ce echivalează cu o eventuală posibilitate de reducere a dozei preparatelor hipotensive. TA diastolică, de asemenea, a suportat o micșorare mai considerabilă la pacienții expuși repetat la hipoxie normobarică (-15% în ziua a 15-a contra -10% în lotul de referință). În mod similar s-a desfășurat și dinamica TA medie, devierile ei fiind evident mai mici decât cele ale TAs.

Efectul hipotensiv al HNR a fost asociat și de o reducere mai esențială a frecvenței contracțiilor cardiace (FCC), fapt ce a condiționat o micșorare mai mare a valorii indicelui stresului hemodinamic (ISH), care s-a estimat ca produsul dintre FCC și Tas (*tab.2.*)

Tabelul 2

Dinamica FCC și ISH la pacienții cu HTAE

Indici	Inițial	Ziua 5	Ziua 10	Ziua 15
FCC – I 1/min	82±4	76±4 -7%, $p > 0,05$	69±4 -16%, $p < 0,05$	67±4 -18%, $p < 0,05$
FCC – II 1/min	83±5	80±5 -4%, $p > 0,05$	77±5 -7%, $p > 0,05$	76±5 -8%, $p > 0,05$
ISH – I mm Hg/min ²	140±5	119±4 -15%, $p < 0,05$	101±4 -28%, $p < 0,01$	94±4 -33%, $p < 0,001$
ISH – II mm Hg/min ²	140±6	130±5 -7%, $p > 0,05$	119±5 -15%, $p < 0,05$	112±5 -20%, $p < 0,01$

Legendă: p - valoarea semnificației vs nivelul inițial; % - devierile procentuale estimate în comparație cu nivelul inițial (până la tratament).

Astfel, valorile FCC și ISH în ziua a 10-a de aplicare a HNR au fost cu 10% și, respectiv, 15% depreciate în comparație cu indicii din lotul de referință. De menționat că acest recul a devenit și mai important în ziua a 15-a (-12% și, respectiv, -16%), deci după 5 zile de la sfârșitul ultimei ședințe de hipoxie normobarică, ceea ce poate indica instalarea unui vestigiu funcțional notabil, cu beneficii circulatorii, imanent adaptării organismului la hipoxie. Această evidență poate fi urmărită și la pacienții cu afecțiuni ischemice ale cordului. Testarea indicilor de bază, care reflectă toleranța la efort fizic a pacienților cu CPI, a decelat ameliorarea lor în ambele loturi pe parcursul a 10 zile de aplicare a schemelor terapeutice, numai că în cazul aplicării HNR ea a fost mai concludentă (*tab.3,4.*)

Tabelul 3

Timpul maxim, valorile FCC și TAs în testul fizic Bruce efectuat inițial

Lotul	Timpul maxim de efort, min	FCC repaus, 1/min	FCC efort, 1/min	TAs repaus, mmHg	TAs efort, mm Hg
LS	6,8±0,5	83±7	154±11	136±8	176±14
LR	6,7±0,5	84±8	151±11	132±8	173±14

Tabelul 4

Timpul maxim, valorile FCC și TAs în testul fizic Bruce efectuat după 10 zile

Lotul	Timpul maxim de efort, min	FCC repaus, 1/min	FCC efort, 1/min	TAs repaus, mmHg	TAs efort, mm Hg
LS	8,2 ±0,7	72±6	142±11	130±8	178±14
LR	7,7±0,7	82±8	156±11	134±8	175±14

În lotul de studiu timpul maxim de efort s-a majorat cu 1,4 min (+21%), iar în lotul de referință ameliorarea acestuia a fost mai inferioară (1,0 min +15%), dar fără ecart semnificativ față de LS la vârful probei. Dinamica FCC la pacienții expuși hipoxiei repetate dozate a evidențiat o valoare absolută maximă mai mică cu 12 b/min (9%) decât indicele respectiv din LR. De remarcat că pe fundalul aplicării HNR a scăzut și valoarea FCC în repaus, cu 11 b/min (-13%, p<0,05). Totodată, incrementul TAs a fost corelativ în ambele loturi.

Ameliorarea evidentă a capacității fizice a pacienților cu CPI inerentă HNR a fost acompaniată de remanieri funcționale notabile ale inimii, atestate în examenul ecocardiografic (tab.5).

Tabelul 5

Indicii EcoCG la pacienții cu CPI, angină pectorală de efort C.F. I-II, IC I-II NYHA

<i>Indicii</i>	<i>Lotul</i>	<i>Inițial</i>	<i>După 10 zile</i>
Diametrul atriului stâng, mm	LS (n=26)	41±2 *	39±2 *
	LR (n=10)	40±2 *	39±2 *
	Norma	28-32	
Diametrul telediastolic al ventriculului stâng, mm	LS (n=26)	56±2 *	53±2 *
	LR (n=10)	55±2 *	53±2 *
	Norma	45-49	
Diametrul telesistolic al ventriculului stâng, mm	LS (n=26)	44±2 *	41±2 *
	LR (n=10)	43±2 *	41±2 *
	Norma	30-35	
Frația de ejeție, %	LS (n=26)	48±2	51±2 *
	LR (n=10)	47±2	49±2 *
	Norma	>55	
Indicele Tei, u.c.	LS (n=26)	0,72±0,04 *	0,51±0,03 * &
	LR (n=10)	0,71±0,05 *	0,67±0,03 *
	Norma	<0,4	
Raportul Z, u.c.	LS (n=26)	0,71±0,06 *	0,79±0,07
	LR (n=10)	0,72±0,06 *	0,75±0,07 *
	Norma	>0,85<0,9	

Legendă: * - diferențe semnificative (p<0,05) cu norma; & - diferențe semnificative cu valoarea inițială.

În acest context merită o atenție deosebită dinamica indicelui Tei, care integral estimează funcția cordului, antrenând atât fazele de contracție și relaxare izovolumetrică, cât și faza de ejeție a sângelui. Valoarea acestui parametru s-a micșorat mai esențial la pacienții care au beneficiat de HNR: -29% contra -6% pentru lotul de referință. Un alt indice, care estimează integral funcția cordului, este raportul Z. Creșterea valorii lui certifică prezența unui reviriment funcțional, ea fiind mai superioară în lotul de studiu: +11% contra +4% pentru lotul de referință.

În cadrul evaluării complexe a beneficiilor cardiovasculare ale HNR am estimat și acțiunea acesteia asupra activității stresului oxidativ (tab.6). De menționat fenomenul de atenuare a peroxidării lipidelor, despre ce confirmă diminuarea cantității produselor ei intermediare și finale. La acest beneficiu se atribuie și creșterea potențialului sistemului antioxidant eritrocitar și seric.

Tabelul 6

Dinamica hidroperoxidilor lipidici (HPL), dialdehidei malonice (DAM), glutationreductazei (GR), catalazei și ceruloplasminei

<i>Indicii</i>	<i>Lotul sănătos</i>	<i>Inițial</i>	<i>LR după 10 zile</i>	<i>LS după 10 zile</i>
H P L, un.conv.dens.opt., ser	2,32±0,23	4,34±0,35 *	3,82±0,3 *	2,43±0,2 p<0,05
DAM, nmol/l, ser	0,45±0,44	0,88±0,07 *	0,77±0,06 *	0,51±0,03 p<0,05
GR, nmol/s x gHb, eritrocite	254±22	189±14 *	208±20	242±17 p<0,05

Catalază, $\mu\text{mol/s x gHb}$, eritrocite	2,66 \pm 0,23	1,61 \pm 0,13 *	1,90 \pm 0,1 *	2,49 \pm 0,2 p<0,05
Ceruloplasmină, mg/l,ser.	325 \pm 30	212 \pm 16 *	240 \pm 21 *	301 \pm 22 p<0,05

Legendă: * - discrepanțe semnificative vs lotul sănătos; p - valoarea semnificației vs valoarea inițială.

Un alt set de remanieri biochimice inerente HNR sunt atașate de capacitatea ei de a micșora astfel de indici proaterogeni, cum sunt: beta-lipoproteinele, colesterolul și fibrinogenul (*tab.7*).

Tabelul 7

Dinamica beta-lipoproteinilor, colesterolului și fibrinogenului

Indicii	Lotul sănătos	Până la tratament	LR după 10 zile	LS după 10 zile
β -lipopr.(u.c.)	50 \pm 4	73 \pm 4*	63 \pm 6*	57 \pm 4, p<0,05
Colesterol (mmol/l)	4.4 \pm 0.4	5.8 \pm 0.3*	5.3 \pm 0.5*	4.7 \pm 0.4, p<0,05
Fibrinogen, bărbați, (g/l)	2,8 \pm 0,2	3,8 \pm 0,25	3,5 \pm 0,25*	3,1 \pm 0,2, p<0,05

Legendă: * - discrepanțe semnificative comparativ cu lotul sănătos; p - valoarea semnificației vs indicele precurativ (până la tratament).

Așadar, trainingul hipoxic realizat prin 10 ședințe consecutive de hipoxie normobarică gradual progresivă, aplicate adițional la terapia medicamentoasă, induce un set de beneficii funcționale și biochimie, care stau la baza ameliorării statusului clinic al pacienților cu HTAE și CPI.

Discuții. Expunerea repetată și consecutivă la niveluri progresive de hipoxie normobarică a pacientului cu HTAE se manifestă prin acțiune hipotensivă, care evoluează relativ repede (după fiecare ședință valorile TA sistolice și diastolice se micșorau în medie cu 10-20 mm Hg). Acest fenomen ar putea fi explicat prin stimularea de către hipoxie a eliberării endoteliale de NO și prostaciclina [18]. Totodată, valori mai reduse ale TA versus lotul de referință au fost consemnate și după 5 zile de la sfârșitul curei de HNR, fapt ce indică și efectul de antrenare de durată a endoteliului circulației sistemice în vederea expresiei NOsec [6,19]. Această remodelare funcțională benefică a endoteliului poate fi modulată și prin activarea procesului de „reînnoire” a lui, deoarece trainingul hipoxic reglează „în sus” expresia factorului de creștere a endoteliului (VEGF) [7,20], care este un stimulator natural potent al sechestrării în sânge a celulelor endoteliale progenitoare, implicate în angiogeneză, neovascularizare și reendotelizare [21]. În același timp, HNR s-a impus și printr-un efect notabil de micșorare a FCC, care în contextul diminuării tonusului arterial (*imprimis* al arterelor rezistive) s-ar prezuma drept o consecință a majorării activității parasimpatice - o acțiune propice adaptării organismului la hipoxie [8,22].

Gradul de activitate a centrului vasomotor bulbar, conform datelor obținute în ultimi ani, este în corelație cu nivelul potențialului energetic al neuronilor SNC, micșorarea căruia (de regulă, de origine ereditară) se incriminează drept un mecanism patogenetic al HTAE, realizat prin majorarea eferențelor simpatiche cardiovasculare [23]. Deci dacă acțiunea hipoxiei majorează, după cum demonstrează unele investigații, numărul mitocondriilor și capacitatea lor de energosinteză [9,24], atunci putem pune în evidență o inerență oportună a beneficiului HNR: optimizarea viabilității energetice a celulelor nervoase centrale conduce la modularea activității centrului vasomotor bulbar, care va trimite predilect spre periferie eferente parasimpatice, urmând în consecință micșorarea rezistenței vasculare periferice (componentă funcțională importantă a efectului hipotensiv) și a FCC. Ultima evidență determină atenuarea stresului hemodinamic și prin aceasta se aduc beneficii și asupra remodelării endoteliului vascular.

Ameliorarea reactivității vasculare endotelii dependente, inclusiv cea coronariană, indusă prin HNR grație creșterii rezervelor de NO și a proceselor de reparație a endoteliului, precum și intensificarea influențelor parasimpatice pot servi drept repere concludente pentru evoluția beneficiilor cardiace atestate la pacienții cu CPI. Creșterea toleranței fizice este o dovadă a sporii capacității de utilizare miocardice a oxigenului și se raportează la o activare mai superioară a metabolismului energetic. Aceste particularități se corelează cu micșorarea semnificativă a indicelui Tei, care integral estimează funcția cardiacă, iar diminuarea valorii lui certifică scurtarea fazelor de contracție și de relaxare izovolumetrică în favoarea prelungirii fazei de ejecție.

M.Burtscher și colab. (2004), de asemenea, au decelat fenomenul de creștere a toleranței fizice a bărbaților cu vârsta cuprinsă între 50-70 de ani, cu afecțiuni ischemice cardiace sau fără, sub acțiunea unei cure de hipoxie intermitentă cu o durată de 3 săptămâni [25]. Acest reviriment a fost asociat de creșterea conținutului de oxigen în sângele arterial și de valori semnificativ reduse ale TA și FCC în cadrul probei de efort fizic submaximal.

Atenuarea stresului oxidativ sub acțiunea HNR merită o atenție deosebită în contextul accepțării unanime a acestuia drept o pârgie alterativă universală și un mecanism patogenic al evoluției maladiilor cardiovasculare. Potențarea sistemului antioxidant poate fi un suport important al vestigiilor funcționale de durată ale adaptării organismului la hipoxie. La această conotație de menționat că curele HNR pot fi repetate nu mai frecven decât la un interval de 4-5 luni.

Concluzii

1. HNR crește eficiența hipotensivă a medicației farmacologice aplicate la pacienții cu HTAE, iar diminuarea mai concludentă a valorilor TA la pacienții expuși trainingului hipoxic s-a asociat cu o reducere mai esențială a frecvenței contracțiilor cardiace și, respectiv, a indicelui stresului hemodinamic.

2. HNR crește complianța coronariană la pacienții cu CPI, angină pectorală de efort, C.F.I-II și timpul maxim de efort fizic pe fundalul unui platou de FCC depreciată în raport cu nivelul inițial (până la HNR), efecte ce asociază amplificarea capacității de utilizare a oxigenului.

3. HNR determină micșorarea concludentă (-29%) a indicelui Tei la pacienții cu CPI angină pectorală de efort C.F. I-II, IC I-II NYHA, semnificând îmbunătățirea performanțelor atât ale relaxării diastolice, cât și ale contractibilității miocardului.

4. HNR reduce semnificativ activitatea stresului oxidativ, crescută la pacienții cu HTAE și CPI, prin normalizarea componentelor tisulare și sangvine ale sistemului antioxidant.

5. HNR micșorează conținutul beta-lipoproteinelor și al colesterolului până la valori apropiate nivelurilor lotului sănătos, efect acompaniat de normalizarea cantitativă a fibrinogenului sanguin.

Bibliografie selectivă

1. Daneshrad Z., Garcia-Riera M.P., Verdis M., Rossia A., *Differential response to chronic hypoxia and dietary restriction of aerobic capacity and enzyme levels in the rat myocardium*. Mol Cell Biochem, 2000; 210(1-2): 159-66.

2. Chouabe C., Ricci E., Amsellem J. et al., *Effects of aging on the cardiac remodeling induced by chronic high-altitude hypoxia in rat*. Am J. Physiol Heart Circ Physiol, 2004; 287:H1246-H1253.

3. Taniguchi N., Ohno H., *Effects of hypobaric hypoxia on antioxidant enzymes in rats*. J. Physiol, 1995; 489: 869-76.

4. Wilhelm J., Frydrychova M., Vizek M., *Hydrogen peroxide in the breath of rats: the effect of hypoxia*. Physiol Res, 1999; 48(6):445-9.

5. Lebkova N.P., Chizov A., Boblov Iu., *The adaptational intracellular mechanisms regulating energy homeostasis during intermittent normobaric hypoxia*. Ross Fiziol Zh Im Sechenova, 1999; 85(3): 403-11.

6. Wilber R.L., *Current trends in altitude training*. Sports Med, 2001; 31(4):249-65.

7. Schweda F., Blumberg F.C., Schweda A. et al., *Effects of chronic hypoxia on renal PDGF-A, PDGF-B, and VEGF gene expression in rats*. Nephron, 2000; 86(2): 161-6.

8. Hofbauer K.H., Jensen B.L., Kurtz A., Sandner P., *Tissue hypooxygenation activates the adrenergic system in vivo*. Am J. Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000; 278(2): 513-9.

9. Bailey D.M., Davies B., Baker J., *Training in hypoxia: modulation of metabolic and cardiovascular risk factor for men*. Med Sci Sports Exerc, 2000; 32(6):1058-66.

10. Л.Д. Лукьянова, *Современные представления о биоэнергетических механизмах адаптации к гипоксии*. Нур Мед J., 2002; 10(3-4): 30-43.

11. В.А. Маслов, Т.Г. Сазонтова, А.И. Костин, *Свободнорадикальное окисление при лечении больных ишемической болезнью сердца с помощью методов периодической гипоксии*. Нур Мед J., 2004; 12(1-2): 23-6.

12. Zong P., Setty S., Sun W. et al., *Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction*. Exp Biol Med, 2004; 229:806-12.
13. В.В. Горанчук., Н.И. Сапова, А.О. Иванов, *Гипокситерапия*. Санкт-Петербург, 2003, 535 стр.
14. Р.Б. Стрелков, А.Я. Чижев, *Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации*. Екатеринбург, 2001, 397 стр.
15. Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлеб, В.М. Боев, Б.А. Фролов, *Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике*. «Наука», Москва, 1989, 70 стр.
16. Radzievskii P.A., *Use of hypoxic training in sports medicine*. Vestn Ross Akad Med Nauk, 1997; 5:41-6.
17. *International Society for Mountain Medicine*. Newsletter of ISMM, 2000; 10(4):1.
18. Л.Б. Доломан, А.В. Коцюрюба, А.С. Хромов, В.Ф. Сагач, *Влияние высокогорной гипоксии на содержание стабильных метаболитов монооксида азота в крови человека*. Нур Med J, 2004; 12(3-4): 56-9.
19. M. Popovici, V. Cobeș, V. Ivanov, M. Todiraș, I. Popovici, *Endoteliul și patologia cardiovasculară*. Chișinău, 2005, 196 p.
20. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E., *Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis*. Nature, 1992, 359: 843-5.
21. Carmen Urbich, Stefanie Dimmeler, *Endothelial progenitor cells. Functional characterization*. Trends Cardiovasc Med, 2004; 14: 318-2.
22. Ostadal B., Ostadolova I., Kokar F. et al., *Cardiac adaptation to chronic hypoxia*. Adv Organ Biol, 1998; 6: 43-60.
23. Ю.В. Постнов, *К развитию мембранной концепции патогенеза первичной гипертензии (нарушенная функция митохондрий и энергетический дефицит)* // Кардиология, 2000; 10:4-12.
24. Cervos N., Kunas R.C., Sampaolo S., Mansmann U., *Heart mitochondria in rats submitted to chronic hypoxia*. Histol Histopathol, 1999; 14(4): 1045-52.
25. Burtcher M., Pachinger O., Ehrenbourg I. et al., *Intermittent hypoxia increases exercise tolerance in elderly men with and without coronary artery disease*. International J of Cardiology, 2004; 96:247-54.

Rezumat

Hipoxia normobarică repetată a fost aplicată la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și cardiopatie ischemică, angină pectorală de efort, pe fundalul medicației specifice. Trainingul hipoxic în camere individuale speciale (10 ședințe consecutive a câte 30 min) a condiționat un set de beneficii (care s-au comparat cu efectele terapiei standard): micșorarea mai substanțială a valorilor TA și ale FCC, creșterea mai evidentă a timpului maxim de efort fizic, în asociere cu ameliorarea indicilor funcționali ecocardiografici și amplificarea mai considerabilă a potențialului sistemului antioxidant.

Summary

The repetitive normobaric hypoxia has been applied in patients with essential arterial hypertension and ischemic heart disease, angina pectoris additionally to specific treatment. Hypoxic training (10 consecutive settings in special individual chambers during 30 min) had led to a lot of benefits (being compared with effects of standard therapy): more prominent diminution of the arterial blood pressure levels and heart rate, more evident elevation of the maximum time of physical effort in association with improvement of the ecocardiographic functional indices and with more noted augmentation of the antioxidant system potential.