

УДК 616.132.2+615.835.3

Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Можейко, Н.Ю. Паниева, К.С. Щербаков, Н.А. Дашкина

ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк

## АДАПТАЦИЯ КОРОНАРНОЙ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ К ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

В настоящее время востребованы исследования по изучению основных адаптационных механизмов, обеспечивающих взаимную трансформацию патогенетических и саногенетических процессов кардиоваскулярной патологии, результаты которых будут положены в основу разрабатываемых методов и мероприятий по формированию здорового образа жизни [1]. Исходя из определения, адаптация представляет собой динамический процесс изменения мощности постоянно действующих функциональных систем организма, обеспечивающие поддержание постоянства внутренней среды для оптимальной устойчивости человека к действию факторов окружающей среды [2]. При этом формируется индивидуальная схема интеграции функциональных систем, ответственных за адаптацию определенных констант, или их ключевых звеньев [3].

Одним из немедикаментозных методов адаптационной медицины является нормобарическая гипокситерапия, обеспечивающая повышение компенсаторно-приспособительных возможностей организма человека с целью профилактики заболеваний, а также для лечения и реабилитации пациентов с различными нозологическими формами [4, 5].

Результаты многочисленных клинических исследований, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе, демонстрируют позитивные лечебные эффекты нормобарической гипокситерапии у больных с кардиоваскулярной патологией – у больных с артериальной гипертензией и с хроническими формами ишемической болезни сердца [4, 5, 7-9]. Многочисленные работы Игнатенко Г.А. [2, 4, 5-7] посвящены анализу применения интервальной нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, микрососудистой стенокардии, метаболического синдрома, а также реабилитации пациентов данного профиля. Полученные авторами результаты применения гипокситерапии свидетельствовали об оптимизации коронарного кровотока, уменьшении проявлений сер-

дечной и дыхательной недостаточности, увеличении толерантности к физической нагрузке. Гипокситерапия оказывает нормализующее действие на показатели углеводного, жирового, белкового и электролитного спектров крови, повышает противовоспалительный потенциал, активизирует деятельность жизненно важных систем организма и положительно влияет на его жизнеспособность при поражении ионизирующей радиацией [10].

Повторяющиеся коротковременные сеансы экзогенной нормобарической гипоксии (интервальная гипокситерапия) приводят к развитию ряда компенсаторных изменений дыхательной и сердечно-сосудистой систем, направленных на поддержание достаточной оксигенации периферических тканей, а также имеют вазо- и кардиопротекторный характер [4, 10]. Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы при гипоксии проявляется увеличением частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, повышением сердечного выброса, усилением эндотелий-зависимой и опосредованной оксидом азота (NO) периферической вазодилатации, улучшением функций эндотелия, снижением вязкости крови, артериального давления (АД), увеличением сродства гемоглобина к O<sub>2</sub>, увеличением экспрессии индуцируемого гипоксией фактора 1- $\alpha$  (HIF- $\alpha$ ) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), а также стимуляций ангиогенеза [10, 11].

Имеющиеся в настоящее время различные варианты применения гипоксии в клинической практике, позиционируются как методы адаптационной медицины, преимущества которого удачно дополняют возможности классических методов профилактики и лечения заболеваний системы кровообращения [2]. Однако недостаточно разработанными остаются вопросы:

1) специфика центральных механизмов регуляции коронарного кровообращения, определяющая компенсаторно-приспособительные возможности и адаптационный потенциал данной функции;

2) характер функциональных сдвигов в системе коронарного кровообращения в ответ на острые гипоксические (стрессорные) воздействия;

3) соотношение активности симпато-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и локальных регуляторных систем при формировании адаптивных кардио- и вазомоторных реакций коронарной макро- и микроциркуляции.

Хотя острая гипоксия имеет важнейшее патофизиологическое значение в здоровье и болезни, исследования ее влияния как на макро-, так и на микроциркуляцию немногочисленны. Дальнейшая комплексная разработка данной проблемы позволит расширить имеющиеся представления о системной и локальной регуляции функции коронарного кровообращения и, следовательно, более эффективно разрабатывать систему мероприятий, направленных на раннюю профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их эффективное лечение, реабилитацию пациентов с данной патологией.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Освещение современных знаний об анатомо-физиологической регуляции перфузии миокарда, а также о взаимодействии системных и локальных механизмов, которые могут влиять на адаптацию коронарного кровотока к нормobarической гипоксии.

## Физиология коронарной системы кровоснабжения

Коронарный круг кровообращения является специализированным и предназначен для снабжения миокарда кислородом ( $O_2$ ) и субстратами, необходимыми для нормального функционирования и жизнеспособности сердца. Ввиду ограничений анаэробной способности сердца коронарное сосудистое сопротивление постоянно находится под системным и локальным контролем, чтобы обеспечить доставку необходимого количества  $O_2$  в миокард как в условиях рабочего цикла, так и при функциональных нагрузках. Сердечная мышечная ткань постоянно функционирует, поэтому сердце имеет самое высокое потребление  $O_2$  в пересчете на грамм ткани среди других органов – около 50-100 мкл  $O_2$ /мин/г и использует в своей метаболической топке до 80% доставленного с кровью  $O_2$  даже в состоянии покоя. Этот факт свидетельствует о полной

зависимости сердечной деятельности от доставки крови в ткань и подтверждается многочисленными исследованиями. Z.C. Verwick и соавт в целой серии исследований [12-14] продемонстрировали тесную взаимосвязь между коронарным кровотоком и потреблением  $O_2$  миокардом ( $MVO_2$ ), которая проявлялась в виде функциональной гиперемии при физической нагрузке, поддержании коронарного кровотока при изменении перфузионного давления в широком диапазоне, погашении «кислородного долга» при реактивной гиперемии вследствие нарушения доставки  $O_2$  к миокарду, а другие авторы выявили увеличение коронарного кровотока в ответ на гипоксемию [15] и анемию [16]. Таким образом, адаптация макро- и микроваскулярной коронарной системы подразумевает способность к постоянной модуляции тонуса сосудов органа для обеспечения адекватной перфузии миокарда кровью.

Кровоснабжение сердца уникально тем, что его кровь поступает снаружи через эпикардальные коронарные артерии, которые разделяются и проникают внутрь миокарда и обеспечивают перфузию всех слоев миокарда, выполняя функцию проводимости, оказывая минимальное сопротивление потоку крови, а их диаметр регулируется напряжением сдвига и эндотелиальной функцией [9]. Поверхностные отделы эпикардальных коронарных артерий уменьшаются в диаметре и когда их внутренний диаметр достигает 1-3 мм они формируют перпендикулярно ориентированные к поверхности сердца притоки, а их нисходящие притоки (около 400-1500 мкм в диаметре) проникают трансмурально через эпикард в эндокард [17].

Важно учитывать наличие врожденных коллатеральных сосудов (естественных шунтов), которые формируют анастомозы между артериями без промежуточного микроциркуляторного русла. Эти сосуды обеспечивают альтернативный путь для богатой  $O_2$  крови между региональными территориями перфузии миокарда. Было описано два типа коллатералей: интракоронарная коллатераль, соединяющая ветви одних и тех же коронарных сосудов, и либо межкоронарная коллатераль – соединения между ветвями разных коронарных сосудов. Наличие интракоронарных коллатералей встречается примерно в пять раз чаще, а их тканевая плотность самая высокая в субэндокарде. Наличие хорошо развитых коллатералей оказывает защитное действие на перфузию, электрофизиологические нарушения, могут помочь сохранить сократительную функцию миокарда в условиях ишемической болезни сердца или инфаркта и снизить общую смертность [18].

Коронарное микроциркуляторное русло (КМЦР) представлено эпикардиальными преартериолами (диаметр <math>< 500 \text{ мкм}</math>), интрамиокардиальными артериолами (<math>< 100\text{-}200 \text{ мкм}</math>) и гемокапиллярами (<math>< 10 \text{ мкм}</math>). Эпикардиальные преартериолы обеспечивают большую часть сосудистого сопротивления и реагируют на стимулы, связанные с потоком крови. Преартериолы не находятся под влиянием вазоактивных метаболитов из-за их экстрамиокардиального расположения. Их основная функция заключается в поддержании давления в начале артериол в узком диапазоне при изменении коронарного перфузионного давления и кровотока. Это достигается путем корректировки калибра сосудов с помощью миогенных контрольных механизмов. Проксимальный компонент КМЦР более чувствителен к изменениям скорости движения крови, в то время как дистальный больше реагирует на изменения давления [19]. Интрамиокардиальные артериолы (<math>< 100 \text{ мкм}</math>) – самый дистальный отсек, являются местом наиболее значительного падения давления и, таким образом, называются «сосудами сопротивления». Артериолы обычно имеют высокий тонус покоя и значительный резерв дилататора. Эти сосуды очень чувствительны к вазоактивным метаболитам, вырабатываемым миокардом, и отвечают за метаболическую регуляцию коронарного кровообращения в ответ на потребность миокарда в  $O_2$  (ауторегуляция). Наконец, гемокапилляры выполняют функцию обменных сосудов, учитывая их большую площадь поверхности и относительно высокую проницаемость [20]

После обмена питательных веществ и газов в микроциркуляторном русле коронарная сосудистая система должна вернуть дезоксигенированную, бедную питательными веществами кровь обратно в системный кровоток. Это достигается через венозную сосудистую сеть, которая параллельна эпикардиальным коронарным артериям. В норме дренаж передней поверхности обеспечивается межжелудочковой веной и большой сердечной веной, которые впадают в коронарный синус, расположенный в задней атриоventрикулярной борозде, возвращая около 55% коронарного артериального кровоснабжения. Примерно 35% сердечного венозного дренажа возвращается непосредственно в правое предсердие посредством передних сердечных вен. Первая система обеспечивает большую часть возврата для левого желудочка, тогда как вторая система облегчает венозный возврат для правого желудочка.

### Регуляция коронарного кровотока

Регуляция коронарного кровотока довольно сложна и имеет более чем 100-летнюю историю

целенаправленных исследований. Физиологические регуляторные механизмы многочисленны и включают: внесосудистую (тканевую) компрессию, коронарное перфузионное давление, системные нервные и гуморальные факторы, локальные метаболические, эндотелиальные и миогенные влияния [9]. Хотя каждый из этих детерминант может оказывать глубокое влияние на перфузию миокарда, в основном через воздействие на ионные каналы конечных эффекторов, эти механизмы в совокупности модулируют коронарное сосудистое сопротивление и действуют, чтобы гарантировать адекватное обеспечение коронарным кровообращением потребности миокарда в  $O_2$  и субстратах. Краткосрочная регуляция коронарного кровотока в ответ на метаболические стимулы (например, экзогенная нормобарическая гипоксия) достигается посредством регуляции диаметра сосудов в различных сегментах коронарной микроциркуляторной системы в сочетании с механическими силами, вызывающими миогенные и потокоопосредованные реакции.

Коронарные артериолы экспрессируют как  $\alpha 1$ - (сосудосуживающие), так и  $\beta 2$ - (сосудорасширяющие) адренергические рецепторы и мускариновые рецепторы и снабжаются симпатическими и парасимпатическими (вагусными) волокнами соответственно [21]. Стимуляция мускариновых рецепторов, связанных с сосудистым эндотелием, вызывает коронарную вазодилатацию через путь NO-cGMP [22].

Гипоксия является мощным стимулом для увеличения коронарного кровотока. Ответом на вызванную гипоксемией активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы являются изменения в механической функции сердца. Системная гипоксия активирует рефлексы, которые увеличивают потребление  $O_2$  миокардом за счет увеличения сократимости миокарда, частоты сердечных сокращений и системного АД, в значительной степени в результате активации симпатической нервной системы [23]

Катехоламины, выделяемые мозговым веществом надпочечников, и норадреналин, выделяемый симпатическими нервными окончаниями, активируют как  $\alpha$ -, так и  $\beta$ -адренорецепторы. Активация миокардиальных  $\beta 1$  – и  $\beta 2$ -адренорецепторов увеличивает частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда, что приводит к высвобождению вазодилатирующих метаболитов. Кардиодепрессивные  $\beta 3$ -адренорецепторы также присутствуют на плазмолемме сократительных кардиомиоцитов сердечных миоцитах [24], но их эффект обычно подавляется положительным инотропным

действием  $\beta_1$  – и  $\beta_2$ -адренорецепторов. Кроме того, активация  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов вызывает вазодилатацию коронарных артерий [25]. Эти прямые и косвенные сосудорасширяющие механизмы эффективно конкурируют с коронарной вазоконстрикцией, опосредованной  $\alpha$ -адренорецепторами, и суммарной коронарной реакцией на стимуляцию сердечного симпатического нерва является вазодилатация. Если гипоксия не слишком тяжелая, коронарная вазодилатация обеспечивает доставку  $O_2$  к миокарду, чтобы сбалансировать повышенную потребность миокарда в  $O_2$ , несмотря на сниженное содержание  $O_2$  в артериальной крови [26].

Роль симпатической активации в контроле коронарного кровотока во время гипоксии сложна, поскольку симпатическая активация напрямую инициирует как вазодилататорные, так и вазоконстрикторные механизмы. В серии ранних экспериментов на собаках обнаружили противоположные феномены коронарного кровотока на «адренергическую блокаду» в виде гиперемической реакции на перфузию 5%  $O_2$  и 8%  $O_2$ , что может быть связано с использованием собак в различном состоянии – без анестезии и анестезированных [15, 27]. У анестезированных собак наблюдалась меньшая  $\alpha$ -опосредованная коронарная вазоконстрикция или большая  $\beta$ -опосредованная вазодилатация, чем в сознательном состоянии. При этом интерпретация результатов этих исследований затруднена неуточненным снижением потребности миокарда в  $O_2$ , вызванным адренергической блокадой. В обоих исследованиях сердечная функция снижалась после блокады, что согласуется с торможением нормального, вызванного гипоксией, симпатико-опосредованного усиления сократимости миокарда [26].

У человека с возрастом периферическая вазодилатация во время градуированной системной гипоксии, опосредованная симпатoadrenalной системой, ослабевает уступая главную роль в сосудистом контроле локальным вазомодулирующим механизмам [28].

После адренергической стимуляции эндотелиальные и гладкомышечные клетки коронарных артерий выделяют аденозин – вездесущий нуклеозид, который образуется при дефосфорилировании АТФ и АМФ. Аденозин действует на ряд тканей (включая иммунную и нервную системы) посредством активации четырех G-связанных мембранных рецепторов, называемых  $A_1R$ ,  $A_2AR$ ,  $A_2BR$  и  $A_3R$ , а также сильно влияет на сердечно-сосудистую систему, путем активации своих рецепторов [29]. Во время гипоксии увеличивается высвобождение адениловых нуклеотидов, а также увеличивается кон-

центрация аденозина как на внутриклеточном, так и на внеклеточном уровнях. Основные эффекты аденозина на сердечно-сосудистую систему включают частоту сердечных сокращений, вазомодуляцию и регуляцию артериального давления. Хотя эндогенный аденозин когда-то считался основным метаболитом, связывающим коронарный кровоток с потребностью миокарда в кислороде, в настоящее время считается, что аденозин участвует в локальной коронарной вазомоторной регуляции только тогда, когда присутствует стимул для его выработки, низкий уровень  $PO_2$  в тканях [30].

Продолжается изучение влияния гормонов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (кортиколиберин, адренкортикотропный гормон, аргинин-вазопрессин и глюкокортикоиды) на сердечно-сосудистую систему [31]. Кортиколиберин является частью семейства структурно родственных пептидов, известных как факторы, высвобождающие кортикотропин [32] и основным регулятором активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, поскольку его секреция запускает быстрое высвобождение адренкортикотропного гормона и, следовательно, высвобождение надпочечниками глюкокортикоидов. Что касается действия кортиколиберина на сердечно-сосудистую систему, большинство его эффектов являются косвенными, опосредованными через глюкокортикоидную сигнализацию. Однако исследования показывают, что кортиколиберин оказывает прямое воздействие на сердечно-сосудистую систему. Например, введение CRH приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и среднего артериального давления за счет стимуляции секреции норадреналина и адреналина. Также появляется все больше доказательств того, что кортиколиберин может оказывать прямое действие в регуляции вазодилатации, зависящей от оксида азота, и проницаемости сосудов [33].

Сообщается, что аргинин-вазопрессин также действует как мощный вазодилататор эндотелия коронарных артерий, хотя он может вызывать как коронарную вазоконстрикцию, так и вазодилатацию [34]. Оказалось, что эффект аргинин-вазопрессина зависит от условий: в нормоксическом состоянии он действует как вазоконстриктор и значительно снижает коронарный кровоток; напротив, во время гипоксии приводит к вазодилатации и, следовательно, сохраняет коронарный кровоток и улучшает функцию миокарда. В дополнение к прямому действию аргинин-вазопрессина на сосудистую систему и сердце, он совместно с кортиколиберином модулирует высвобождение глюко-

кортикоидов. Последние, безусловно, оказывают сердечно-сосудистые эффекты на уровне сосудистой сети и сердечной ткани, но являются ли эти эффекты системными или локальными, опосредованы глюкокортикоидными или минералокортикоидными рецепторами – вопросы, требующие ответов.

### Регуляция коронарной микроциркуляции

Во время повышенного метаболического спроса при экзогенной нормобарической гипоксии перфузия миокарда должна увеличиваться соразмерно увеличению потребления кислорода миокардом, что в основном достигается за счет регуляции коронарного микрососудистого сопротивления [17]. Понимание физиологических процессов, вовлеченных в эти адаптивные реакции, и задействованных механизмов до сих пор обсуждаются. Интенсивные поиски исследователей привели к пониманию, что оптимальный уровень диаметра коронарных сосудов достигается за счет жестко регулируемого баланса между различными вазоактивными механизмами, включая механические, метаболические, эндотелиальные и другие факторы.

Механические факторы подразумевают пассивные сосудистые реакции в ответ на изменения, вызванные компрессией миокарда во время систолы и внутрисосудистым растягивающим давлением, а также миогенная и поток-опосредованная реакция, вызванная изменениями перфузионного давления и напряжения сдвига жидкости. Напряжение стенки и напряжение сдвига оказывают важные физиологические эффекты на сосудистые клетки через процесс механотрансдукции, что приводит как к острой, так и к хронической адаптации калибра сосудов. Эти механизмы доминируют в промежуточных более крупных артериолах и мелких артериях (100-200 мкм), а опосредованное потоком расширение доминирует над вазомоторным тонусом мелких артерий (200-400 мкм).

Ионные каналы — это порообразующие белки, регулирующие распределение ионов через клеточную мембрану, тем самым обеспечивая установление покоящегося мембранного потенциала. Большое разнообразие ионных каналов экспрессируется коронарными микрососудистыми эндотелиальными и гладкомышечными клетками [35]. Для многих из этих ионных каналов было показано, что как сдвиговое напряжение, так и циклическое растяжение могут вызывать их обратимую деформацию, напрямую влияя на открытие этих каналов и, таким образом, на перевод механических стимулов в биомеханическую сигнализацию. Хорошо описанные ионные каналы, воспринимающие сосуди-

стые механические стимулы, включают каналы транзиторного рецепторного потенциала (TRP), пьезоканалы и эпителиальный натриевый канал (ENaC).

Кроме того, эффекты циклического растяжения и градиента давления через эндотелиальный слой (трансмуральное давление) также вызывают деформацию эндотелия, образование эндотелиальных гребней и изменения в эндотелиальной функции. Важной механосенсорной и механотрансдукционной структурой эндотелиальных клеток являются виментиновые промежуточные филаменты цитоскелета, которые являются гибкими при низком растяжении, но становятся более жесткими при высоком растяжении [36]. Это способствует стабилизации внутриклеточной среды, когда клетки подвергаются воздействию высоких механических сил, тем самым стимулируя выживание и функционирование эндотелиальных клеток. В гладкомышечных клетках коронарных сосудов воздействие циклического растяжения способствует полимеризации виментина, снижению экспрессии *Jagged1* и последующему снижению сигнализации *Notch3* в соседних гладких миоцитах [37]. Связывание *Jagged1* с рецептором *Notch3* запускает расщепление и высвобождение внутриклеточного домена *Notch*, который транслоцируется в ядро, чтобы действовать как фактор транскрипции для целевых генов (*Hes1* и *Hey1*). В зрелых артериях передача сигналов *Notch* между эндотелиальными клетками и гладкими миоцитами, а также между различными слоями гладкомышечных клеток, играет центральную роль в управлении адаптацией среды в ответ на механические стимулы, регулируя сократительный или синтетический фенотип *VSMC*, а также пролиферацию и выживание [8].

Тем не менее, локальные паракринные факторы эндотелия являются основными детерминантами регуляции сосудистого тонуса. Эти факторы включают мощные вазодилататоры, такие как оксид азота (NO), простагландины и эпоксидзатриеновые кислоты,  $K^+$  и  $H_2O_2$ , которые реализуют эндотелий-вызванную гиперполяризацию (EDH), хотя точная природа веществ, участвующих в EDH, остается не до конца изученной. Исследования показали, что NO-зависимые ответы возникают в основном в мелких артериях и крупных артериолах (100-300 мкм) и включают циклическую гуанозинмонофосфатную (цГМФ)-зависимую гиперполяризацию гладкомышечных клеток через открытие специфических каналов  $K^+$ . Эндотелин-1 (ET-1) был идентифицирован как мощный вазоконстриктор, роль которого усиливается при патологических. Более того, было показано, что простагландин

F2 $\alpha$ , тромбоксан и серотонин являются мощными вазоконстрикторами, в том числе в патологических ситуациях, таких как повреждение эндотелия и ишемическая болезнь сердца [17].

Метаболические факторы являются одними регуляторами коронарного сосудистого сопротивления. Точная природа факторов и механизмов, ответственных за локальный микрососудистый контроль метаболического тонуса, до сих пор полностью не изучена [30], но традиционно предполагают, что несколько тканевых метаболитов играют роль в регуляции коронарного микрососудистого сопротивления во время повышенных метаболических потребностей. К ним относятся растворенные O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>, а также аденозин, включающий активацию различных каналов K<sup>+</sup> [17]. Во время повышенного потребления O<sub>2</sub> миокардом падение напряжения кислорода в миокарде может привести к местному высвобождению аденозина и последующей коронарной вазодилатации. Действительно, было показано, что аденозин играет важную роль в коронарной вазодилатации во время ишемии. Совсем недавно было высказано предположение, что другие факторы, такие как адениннуклеотиды (АТФ) или NO, высвобождаемые эритроцитами во время гипоксии, опосредуют метаболическую вазодилатацию [25]. Хорошо документировано, что АТФ высвобождается из эритроцитов в среде с низким содержанием кислорода. Таким образом, учитывая резкое снижение PO<sub>2</sub>, обнаруженное в коронарных капиллярных руслах, разумно предположить, что стимул для высвобождения АТФ эритроцитами постоянно существует в сердце. Предполагается, что этот механизм отрицательной обратной связи реагирует на величину гипоксического стимула пропорциональным высвобождением АТФ, причем сенсором служит насыщение гемоглобина [38].

Оксид азота — это молекула, вырабатываемая эндотелием, которая вырабатывается из аминокислоты L-аргинина в реакции, требующей фермента NO-синтазы (NOS) [14]. Реакции, зависящие от оксида азота, происходят в основном в артериях, расположенных выше по течению, и крупных артериолах (диаметром 100-300 мкм), поскольку ингибирование синтазы оксида азота уменьшает диаметр покоящейся эпикардиальной коронарной артерии и устраняет дилатацию, вызванную сдвигом, в мелких коронарных артериях (более 160 мкм в диаметре) [17]. Этот эффект блокады синтазы оксида азота отсутствует в классически определяемой «резистивной сосудистой сети» (менее 100 мкм в диаметре). Чилиан и его коллеги [39] предположили, что физиологическое преимущество такого механизма эндотелиально-зависимого контроля

заключается в том, что он предотвращает чрезмерное напряжение сдвига в мелких и крупных коронарных артериях, тем самым сохраняя резервную способность вазодилататоров в резистивных коронарных артериолах и обеспечивая адаптивные реакции на гипоксию [11]. Активность NOS стимулируется увеличением концентрации Ca<sup>2+</sup> внутри эндотелиальной клетки, что происходит в ответ на взаимодействие химического агента, например, брадикинина и ацетилхолина, со специфическим мембранным рецептором и увеличением потока (напряжение сдвига). NO диффундирует в нижележащие сосудистые гладкие мышцы, где стимулирует выработку циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что приводит к расслаблению сосудов [40]. Продукция NO может служить контррегуляторным механизмом для ограничения эндотелин-зависимых эффектов на коронарные сосуды. Эндотелин-1 — это вазоконстрикторная молекула, также вырабатываемая в сосудистом эндотелии. Выработка эндотелина-1 стимулируется ангиотензином II, факторами, вырабатываемыми тромбоцитами, тромбином, активными формами кислорода и напряжением сдвига. Эндотелин-1 действует путем связывания с рецепторами ET A и ET B на гладких мышцах коронарных сосудов [9].

Другой класс эндотелиальных вазодилатирующих факторов включает метаболиты арахидоновой кислоты. Простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub> или простаглицлин) опосредует свое действие через изменение аденилатциклазной/цАМФ-зависимой активности на K<sup>+</sup>-каналах, которая, как неоднократно демонстрировалось, вызывает вазодилатацию во многих сосудистых руслах. Было показано, что высвобождение простаглицлина увеличивается после гипоксии, аноксии и ишемии миокарда [17], а ингибирование циклооксигеназы уменьшает продолжительность коронарной реактивной гиперемии, но только в присутствии ингибитора синтеза оксида азота [41]. Эти результаты подтверждают физиологическое взаимодействие между простаглицлинами и оксидом азота, что согласуется со значительным вазоконстрикторным эффектом ингибирования циклооксигеназы, отмеченным у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Таким образом, широкий спектр вазоактивных веществ, вырабатываемых эндотелием (ацетилхолин, серотонин, АДФ, CGRP, субстанция P, NO, простаглицлин, тромбин, брадикинин, гистамин, сосудистый эндотелиальный фактор роста и другие) стимулирует коронарный эндотелий, вызывая сосудорасширяющее действие в условиях острой нормобарической гипоксии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коронарный кровоток строго регулируется в соответствии с потребностями миокарда в кислороде. Основные механизмы контроля поддерживают коронарный венозный  $pO_2$  на довольно постоянном уровне при различных физиологических условиях. Адаптация коронарного кровотока к экзогенной нормобарической гипоксии может включать в себя прямой нейро-гуморальный, метаболический и эндотелий-зависимый контроль. При критической оксигенации сердца падение коронарного  $pO_2$  может

напрямую привести к открытию чувствительного к кислороду калиевого или закрытию кальциевых каналов, образованию вазоактивных метаболитов, например аденозина, оксида азота или простагландинов, а также к накоплению протонов. Все эти адаптационные механизмы поддерживают снижение сопротивления коронарных сосудов и должны быть положены в основу персонализированных подходов применения нормобарической гипокситерапии с учетом характеристики пациента, его биомаркерных и метаболических профилей, функциональной оценки коронарных поражений и степени.

*Н.Н. Бондаренко, Е.Ю. Можейко, Н.Ю. Паниева, К.С. Щербаков, Н.А. Дашкина*

*ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького» МЗ РФ, Донецк*

### АДАПТАЦИЯ КОРОНАРНОЙ МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ К ЭКЗОГЕННОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Цель работы. Освещение современных знаний об анатомо-физиологической регуляции перфузии миокарда, а также о взаимодействии системных и локальных механизмов, которые могут влиять на адаптацию коронарного кровотока к нормобарической гипоксии. Описаны анатомо-физиологические особенности коронарного круга кровообращения. Представлены известные на данный момент системные факторы регуляции системы макроциркуляции сердца и ее особенности. Локальные факторы регуляции в большей степени участвуют в регуляции коронарной микроциркуляции, обеспечивая гемоперфузию миокарда, адек-

ватную его метаболическим потребностям. Заключение. Адаптация коронарного кровотока к экзогенной нормобарической гипоксии может включать в себя нейро-гуморальный, метаболический и эндотелий-зависимый регуляторные механизмы, которые поддерживают снижение сопротивления коронарных сосудов и должны быть положены в основу персонализированных подходов применения нормобарической гипокситерапии.

**Ключевые слова:** коронарное кровообращение, физиология, регуляция, адаптация, нормобарическая гипоксия.

*N.N. Bondarenko, E.Yu. Mozheiko, N.Yu. Panieva, K.S. Shcherbakov, N.A. Dashkina*

*FSBEI HE «M. Gorky Donetsk State Medical University» MOH Russia, Donetsk*

### ADAPTATION OF THE CORONARY MACRO- AND MICROCIRCULATORY SYSTEM TO EXOGENOUS NORMOBARIC HYPOXIA

Objective. Coverage of modern knowledge about the anatomical and physiological regulation of myocardial perfusion, as well as the interaction of systemic and local mechanisms that can influence the adaptation of coronary blood flow to normobaric hypoxia. The anatomical and physiological features of the coronary circulation are described. The currently known systemic factors regulating the macrocirculatory system of the heart and its features are presented. Local regulatory factors are more involved in the regulation of coronary microcir-

ulation, providing myocardial hemoperfusion adequate to its metabolic needs. Conclusion. Adaptation of coronary blood flow to exogenous normobaric hypoxia may include neurohumoral, metabolic and endothelium-dependent regulatory mechanisms that support a decrease in coronary vascular resistance and should be the basis for personalized approaches to the use of normobaric hypoxia therapy.

**Key words:** coronary circulation, physiology, regulation, adaptation, normobaric hypoxia.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеренко К.Н., Беляков В.И. Клинико-физиологический анализ адаптационного статуса системы кровообращения и рисков кардиоваскулярной патологии при различной выраженности коронарного пове-

## REFERENCES

1. Kucherenko K.N., Belyakov V.I. Kliniko-fiziologicheskii analiz adaptatsionnogo statusa sistemy krovoobrashcheniya i riskov kardiovaskulyarnoi patologii pri razlichnoi vyrazhennosti koronarnogo povedeniya tipa A. Vest-

- дения типа А. Вестник медицинского института «РЕА-ВИЗ». 2018; 1: 102-110.
2. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. Клиническая медицина. 2008; 11 (1): 56.
  3. Шилов С.Н., Игнатова И.А., Игнатова И.А., Игнатова И.А., Муллер Т.А., Наливайко Н.Д., Пуликов А.С., Пуликов А.С. Теория адаптации-реадаптации в современных представлениях «здоровье». Фундаментальные исследования. 2015; 1-6: 1275-1280.
  4. Игнатенко Г. А., Денисова Е.М., Сергиенко Н.В. Гипокситерапия как перспективный метод повышения эффективности комплексного лечения коморбидной патологии. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2021; 6 (4): 73-80.
  5. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипокситерапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (6): 46-53.
  6. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Туманова С.В. Антигипертензивная эффективность интервальной нормобарической гипокситерапии у больных хроническим гломерулонефритом и стенокардией. Нефрология. 2007; 11 (3): 64-69.
  7. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Дзюбан А.С., Коваль А.С., Гавриляк В.Г., Паниева Н.Ю., Паниев Д.С., Чеботарева Е.Н. Кардиопротективная терапия у больных безболевой ишемией миокарда в условиях кардио-метаболической коморбидности. Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2019; 4 (1): 55-60.
  8. Morris H.E., Neves K.B., Montezano A.C., MacLean M.R., Touyz R.M. Notch3 signalling and vascular remodelling in pulmonary arterial hypertension. Clin Sci (Lond). 2019; 133 (24): 2481-2498. doi: 10.1042/CS20190835
  9. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020; 9 (9): 2880. doi: 10.3390/jcm9092880
  10. Бондаренко Н.Н., Хомутов Е.В., Ряполова Т.Л., Кишняя М.С., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Туманова С.В. Молекулярно-клеточные механизмы ответа организма на гипоксию // Ульяновский медико-биологический журнал. 2023; 2: 6-29. doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29
  11. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы). Нефрология. 2003; 7 (1): 41-45.
  12. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P., Kohr M.C., Sturek M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K (+) channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52 (4): 912-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004
  13. Berwick Z.C., Moberly S.P., Kohr M.C., Morrill E.B., Kurian M.M., Dick G.M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K+ and Ca2+ channels to coronary pressure-flow autoregulation. Basic Res Cardiol. 2012; 107: 264.
  14. Berwick Z.C., Payne G.A., Lynch B., Dick G.M., Sturek M., Tune J.D. Contribution of adenosine A (2A) and A (2B) receptors to ischemic coronary dilation: Role of K (V) and K (ATP) channels. Microcirculation. 2010; 17: 600-607.
  15. Herrmann S.C., Feigl E.O. Adrenergic blockade blunts adenosine concentration and coronary vasodilation during hypoxia. Circ Res. 1992; 70 (6): 1203-1216. doi: 10.1161/01.res.70.6.1203
  16. Fan F.C., Chen R.Y., Schuessler G.B., Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol. 1980; 238 (4): H545-22. doi: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H545
  17. Goodwill A.G., Dick G.M., Kiel A.M., Tune J.D. Regulation of coronary blood flow. Compr Physiol. 2017; 7 (2): 321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016
  18. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154
  19. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary nik meditsinskogo instituta «REAVIZ». 2018; 1: 102-110 (in Russian).
  2. Ignatenko G.A. Sovremennye vozmozhnosti adaptatsionnoi meditsiny. Klinicheskaya meditsina. 2008; 11 (1): 56 (in Russian).
  3. Shilov S.N., Ignatova I.A., Ignatova I.A., Ignatova I.A., Muller T.A., Nalivaiko N.D., Pulikov A.S., Pulikov A.S. Teoriya adaptatsii-readaptatsii v sovremennykh predstavleniyakh «zdorov'e». Fundamental'nye issledovaniya. 2015; 1-6: 1275-1280 (in Russian).
  4. Ignatenko G. A., Denisova E.M., Sergienko N.V. Gipoksiterapiya kak perspektivnyi metod povysheniya effektivnosti kompleksnogo lecheniya komorbidnoi patologii. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2021; 6 (4): 73-80 (in Russian).
  5. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksiterapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; 67 (6): 46-53 (in Russian).
  6. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Tumanova S.V. Antigipertenzivnaya effektivnost' interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom i stenokardiei. Nefrologiya. 2007; 11 (3): 64-69 (in Russian).
  7. Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Dzyuban A.S., Koval' A.S., Gavriylak V.G., Panieva N.Yu., Paniev D.S., Chebotareva E.N. Kardioprotektivnaya terapiya u bol'nykh bezbolevoi ishemiiei miokarda v usloviyakh kardio-metabolicheskoi komorbidnosti. Vestnik neotlozhnoi i vosstanovitel'noi khirurgii. 2019; 4 (1): 55-60 (in Russian).
  8. Morris H.E., Neves K.B., Montezano A.C., MacLean M.R., Touyz R.M. Notch3 signalling and vascular remodelling in pulmonary arterial hypertension. Clin Sci (Lond). 2019; 133 (24): 2481-2498. doi: 10.1042/CS20190835
  9. Vancheri F., Longo G., Vancheri S., Henein M. Coronary Microvascular Dysfunction. J Clin Med. 2020; 9 (9): 2880. doi: 10.3390/jcm9092880
  10. Bondarenko N.N., Khomutov E.V., Ryapolova T.L., Kishnya M.S., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Tumanova S.V. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy otveta organizma na gipoksiyu // Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal. 2023; 2: 6-29 (in Russian). doi: 10.34014/2227-1848-2023-2-6-29
  11. Mukhin I.V., Nikolenko V.Yu., Ignatenko G.A. Rol' oksida azota v patogeneze khronicheskogo glomerulonefrita (obzor literatury). Nefrologiya. 2003; 7 (1): 41-45 (in Russian).
  12. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P., Kohr M.C., Sturek M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K (+) channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52 (4): 912-9. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004
  13. Berwick Z.C., Moberly S.P., Kohr M.C., Morrill E.B., Kurian M.M., Dick G.M., Tune J.D. Contribution of voltage-dependent K+ and Ca2+ channels to coronary pressure-flow autoregulation. Basic Res Cardiol. 2012; 107: 264.
  14. Berwick Z.C., Payne G.A., Lynch B., Dick G.M., Sturek M., Tune J.D. Contribution of adenosine A (2A) and A (2B) receptors to ischemic coronary dilation: Role of K (V) and K (ATP) channels. Microcirculation. 2010; 17: 600-607.
  15. Herrmann S.C., Feigl E.O. Adrenergic blockade blunts adenosine concentration and coronary vasodilation during hypoxia. Circ Res. 1992; 70 (6): 1203-1216. doi: 10.1161/01.res.70.6.1203
  16. Fan F.C., Chen R.Y., Schuessler G.B., Chien S. Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol. 1980; 238 (4): H545-22. doi: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H545
  17. Goodwill A.G., Dick G.M., Kiel A.M., Tune J.D. Regulation of coronary blood flow. Compr Physiol. 2017; 7 (2): 321-382. doi: 10.1002/cphy.c160016
  18. Stoller M., Seiler C. Salient features of the coronary collateral circulation and its clinical relevance. Swiss Med Wkly. 2015; 145: w14154. doi: 10.4414/smw.2015.14154
  19. Rehan R., Yong A., Ng M., Weaver J., Puranik R. Coronary

- microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721
20. Crystal G.J., Klein L.W. Fractional Flow Reserve: Physiological Basis, Advantages and Limitations, and Potential Gender Differences. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11 (3): 209-219. doi: 10.2174/1573403X10666141020113318
21. Feigl E.O. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63 (1): 1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1
22. Crystal G.J., Zhou X., Alam S., Piotrowski A., Hu G. Lack of role for nitric oxide in cholinergic modulation of myocardial contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281 (1): H198-206. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H198
23. Setty S., Zong P., Sun W., Tune J.D., Downey H.F. Hypoxia-induced vasodilation in the right coronary circulation of conscious dogs: Role of adrenergic activation. *Auton Neurosci.* 2008; 138 (1-2): 76-82. doi: 10.1016/j.autneu.2007.10.004
24. Kitamura T., Onishi K., Dohi K., Okinaka T., Isaka N., Nakano T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35 (5): 786-790. doi: 10.1097/00005344-200005000-00016
25. Gorman M.W., Tune J.D., Richmond K.N., Feigl E.O. Feed-forward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 89 (5): 1892-1902. doi: 10.1152/jappl.2000.89.5.1892
26. Martinez R.R., Setty S., Zong P., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide contributes to RC vasodilation during systemic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (3): H1139-1146. doi: 10.1152/ajpheart.01139.2003
27. Doherty J.U., Liang C. Arterial hypoxemia in awake dogs. Role of the sympathetic nervous system in mediating the systemic hemodynamic and regional blood flow responses. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104: 665-677.
28. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312 (4): H832-H841. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2016
29. Guieu R., Deharo J.C., Maille B., Crotti L., Torresani E., Brignole M., Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366
30. Deussen A., Ohanyan V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 794-801. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001
31. Burford G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2150. doi: 10.3390/ijms18102150
32. Reyes T.M., Lewis K., Perrin M.H., Kunitake K.S., Vaughan J., Arias C.A., Hogenesch J.B., Gulyas J., Rivier J., Vale W.W., et al. Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 2843-2848. doi: 10.1073/pnas.051626398
33. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: Implications for physiology and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 260-286. doi: 10.1210/er.2005-0034
34. Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—Clinical physiology. *Crit. Care.* 2004; 8: 15-23. doi: 10.1186/cc2338
35. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol.* 2017; 7 (2): 485-581. doi: 10.1002/cphy.c160011
36. Antfolk D., Sjöqvist M., Cheng F., Isoniemi K., Duran C.L., Rivero-Muller A., Antila C., Niemi R., Landor S., Bouten C.V.C., Bayless K.J., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): 9911-9916. doi: 10.1073/pnas.1619311114
- microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721
20. Crystal G.J., Klein L.W. Fractional Flow Reserve: Physiological Basis, Advantages and Limitations, and Potential Gender Differences. *Curr Cardiol Rev.* 2015; 11 (3): 209-219. doi: 10.2174/1573403X10666141020113318
21. Feigl E.O. Coronary physiology. *Physiol Rev.* 1983; 63 (1): 1-205. doi: 10.1152/physrev.1983.63.1.1
22. Crystal G.J., Zhou X., Alam S., Piotrowski A., Hu G. Lack of role for nitric oxide in cholinergic modulation of myocardial contractility in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281 (1): H198-206. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.H198
23. Setty S., Zong P., Sun W., Tune J.D., Downey H.F. Hypoxia-induced vasodilation in the right coronary circulation of conscious dogs: Role of adrenergic activation. *Auton Neurosci.* 2008; 138 (1-2): 76-82. doi: 10.1016/j.autneu.2007.10.004
24. Kitamura T., Onishi K., Dohi K., Okinaka T., Isaka N., Nakano T. The negative inotropic effect of beta3-adrenoceptor stimulation in the beating guinea pig heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35 (5): 786-790. doi: 10.1097/00005344-200005000-00016
25. Gorman M.W., Tune J.D., Richmond K.N., Feigl E.O. Feed-forward sympathetic coronary vasodilation in exercising dogs. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 89 (5): 1892-1902. doi: 10.1152/jappl.2000.89.5.1892
26. Martinez R.R., Setty S., Zong P., Tune J.D., Downey H.F. Nitric oxide contributes to RC vasodilation during systemic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005; 288 (3): H1139-1146. doi: 10.1152/ajpheart.01139.2003
27. Doherty J.U., Liang C. Arterial hypoxemia in awake dogs. Role of the sympathetic nervous system in mediating the systemic hemodynamic and regional blood flow responses. *J. Lab. Clin. Med.* 1984; 104: 665-677.
28. Richards J.C., Crecelius A.R., Larson D.G., Luckasen G.J., Dinunno F.A. Impaired peripheral vasodilation during graded systemic hypoxia in healthy older adults: role of the sympathoadrenal system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2017; 312 (4): H832-H841. doi: 10.1152/ajpheart.00794.2016
29. Guieu R., Deharo J.C., Maille B., Crotti L., Torresani E., Brignole M., Parati G. Adenosine and the Cardiovascular System: The Good and the Bad. *J Clin Med.* 2020; 9 (5): 1366. doi: 10.3390/jcm9051366
30. Deussen A., Ohanyan V., Jannasch A., Yin L., Chilian W. Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2012; 52 (4): 794-801. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.10.001
31. Burford G., Webster N.A., Cruz-Topete D. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (10): 2150. doi: 10.3390/ijms18102150
32. Reyes T.M., Lewis K., Perrin M.H., Kunitake K.S., Vaughan J., Arias C.A., Hogenesch J.B., Gulyas J., Rivier J., Vale W.W., et al. Urocortin II: A member of the corticotropin-releasing factor (CRF) neuropeptide family that is selectively bound by type 2 CRF receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98: 2843-2848. doi: 10.1073/pnas.051626398
33. Hillhouse E.W., Grammatopoulos D.K. The molecular mechanisms underlying the regulation of the biological activity of corticotropin-releasing hormone receptors: Implications for physiology and pathophysiology. *Endocr. Rev.* 2006; 27: 260-286. doi: 10.1210/er.2005-0034
34. Holmes C.L., Landry D.W., Granton J.T. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2—Clinical physiology. *Crit. Care.* 2004; 8: 15-23. doi: 10.1186/cc2338
35. Tykocki N.R., Boerman E.M., Jackson W.F. Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Compr Physiol.* 2017; 7 (2): 485-581. doi: 10.1002/cphy.c160011
36. Antfolk D., Sjöqvist M., Cheng F., Isoniemi K., Duran C.L., Rivero-Muller A., Antila C., Niemi R., Landor S., Bouten C.V.C., Bayless K.J., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Selective regulation of Notch ligands during angiogenesis is mediated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): 9911-9916. doi: 10.1073/pnas.1619311114

- E4574-E4581. doi: 10.1073/pnas.1703057114
37. van Engeland N.C.A., Suarez R.F., Rivero-Müller A., Ristori T., Duran C.L., Stassen O.M.J.A., Antfolk D., Driessen R.C.H., Ruohonen S., Ruohonen S.T., Nuutinen S., Savontaus E., Loerakker S., Bayless KJ., Sjöqvist M., Bouten C.V.C., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Vimentin regulates Notch signaling strength and arterial remodeling in response to hemodynamic stress. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 12415. doi: 10.1038/s41598-019-48218-w
38. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D., Stephenson A.H., Dietrich H.H., Sprague R.S. Erythrocytes: Oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology (Bethesda).* 2009; 24: 107-116. doi: 10.1152/physiol.00038.2008
39. Chilian W.M., Yin L., Ohanian V.A. Mysteries in the local control of blood flow: A physiological «whodunit» involving red cell release of ATP? *Circ Res.* 2012; 111 (2): 156-157. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273060
40. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003; 27 (1-4): 201-206. doi: 10.1152/advan.00025.2003
41. Parent R., al Obaidi M., Lavallee M. Nitric oxide formation contributes to beta-adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res.* 1993; 73 (2): 241-251. doi: 10.1161/01.res.73.2.241
- ated by vimentin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114 (23): E4574-E4581. doi: 10.1073/pnas.1703057114
37. van Engeland N.C.A., Suarez R.F., Rivero-Müller A., Ristori T., Duran C.L., Stassen O.M.J.A., Antfolk D., Driessen R.C.H., Ruohonen S., Ruohonen S.T., Nuutinen S., Savontaus E., Loerakker S., Bayless KJ., Sjöqvist M., Bouten C.V.C., Eriksson J.E., Sahlgren C.M. Vimentin regulates Notch signaling strength and arterial remodeling in response to hemodynamic stress. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 12415. doi: 10.1038/s41598-019-48218-w
38. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Goldman D., Stephenson A.H., Dietrich H.H., Sprague R.S. Erythrocytes: Oxygen sensors and modulators of vascular tone. *Physiology (Bethesda).* 2009; 24: 107-116. doi: 10.1152/physiol.00038.2008
39. Chilian W.M., Yin L., Ohanian V.A. Mysteries in the local control of blood flow: A physiological «whodunit» involving red cell release of ATP? *Circ Res.* 2012; 111 (2): 156-157. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.273060
40. Webb R.C. Smooth muscle contraction and relaxation. *Adv Physiol Educ.* 2003; 27 (1-4): 201-206. doi: 10.1152/advan.00025.2003
41. Parent R., al Obaidi M., Lavallee M. Nitric oxide formation contributes to beta-adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res.* 1993; 73 (2): 241-251. doi: 10.1161/01.res.73.2.241