

## ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И СТИМУЛИРОВАННОЙ ГИПЕРКАПНИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ: ВЛИЯНИЕ НА УРОВНИ HSP70, NF-κB И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ

© Борукаева И.Х., Ашагре С.М., Абазова З.Х., Умов Т.А., Шаваева А.Т.

Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова (КБГУ)

Россия, 360004, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173

В патогенезе гипертонической болезни ключевую роль играют стресс-индуцированные шапероны семейства Hsp70 и транскрипционный фактор NF-κB, регулирующий воспалительные и иммунные ответы.

**Цель** – оценить воздействие нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией на иммунологические параметры у пациентов с гипертонической болезнью I стадии.

**Материалы и методы.** Обследованы 160 мужчин с гипертонической болезнью I стадии в возрасте 35–50 лет. Концентрация Hsp70, интерлейкинов IL-6, IL-10 и TNF-α в сыворотке крови и транскрипционного фактора NF-κB в мононуклеарах крови определялась методом твердофазного иммуноферментного анализа до и после проведения курса гипокситерапии.

**Результаты.** После 18-дневного курса у пациентов наблюдалось достоверное снижение уровней Hsp70 с  $3,65 \pm 0,24$  до  $2,95 \pm 0,23$  нг/мл ( $p < 0,05$ ) и NF-κB – с  $5,67 \pm 0,31$  до  $4,45 \pm 0,36$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), а также нормализация цитокинового профиля крови: снижение уровней IL-6 и TNF-α соответственно с  $7,21 \pm 0,31$  до  $6,34 \pm 0,22$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и с  $4,63 \pm 0,34$  до  $3,56 \pm 0,27$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), и увеличение IL-10 с  $2,41 \pm 0,18$  до  $3,18 \pm 0,26$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Между IL-6, TNF-α и уровнем артериального давления выявлены значимые положительные корреляции. Отмечено ослабление оксидативного стресса: уменьшение малонового диальдегида и рост активности антиоксидантных ферментов.

**Заключение.** Комбинация интервальной гипокситерапии и стимулированной гиперкапнии у больных гипертонической болезнью I стадии снижает Hsp70 и NF-κB, нормализует цитокиновый профиль и уменьшает оксидативный стресс, что подтверждает ее иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь; Hsp70; NF-κB; цитокины; гипокситерапия; гиперкапния; воспаление.

**Борукаева Ирина Хасанбиевна** – д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0000-0003-1180-228X. E-mail: irborukaeva@yandex.ru (автор, ответственный за переписку).

**Ашагре Сарон Мерша** – аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии человека медицинской, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0009-9780-6206. E-mail: srm19850103@gmail.com.

**Абазова Залина Хасановна** – канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии человека медицинской академии, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0000-0003-2827-5068. E-mail: zalina.abazova@mail.ru

**Умов Тембулат Алимбекович** – студент, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0001-7152-3576. E-mail: tembulat.umov@bk.ru.

**Шаваева Алина Тимуровна** – студент, КБГУ, г. Нальчик. ORCID iD: 0009-0005-6413-2904. E-mail: savaevaalina@gmail.com.

Гипертоническая болезнь (ГБ) остается одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности, в патогенезе которой лежит умеренное системное воспаление и эндотелиальная дисфункция, что поддерживает прогрессирование поражения органов-мишеней несмотря на медикаментозную терапию [1]. В последние годы ГБ все чаще рассматривают как состояние с выраженным иммуновоспалительным компонентом, включающим активацию врожденного иммунитета, смещение цитокинового баланса в сторону провоспалительных медиаторов и устойчивые изменения клеточного стресс-ответа [2].

Ключевым регулятором воспалительной транскрипции выступает ядерный фактор κB (NF-κB), активируемый под действием оксидативного стресса, ангиотензина II и сигналов опасности (damage-associated molecular pattern DAMP) [3]. Персистирующая активация NF-κB способствует повышению уровней TNF-α, IL-6 и других медиаторов, усугубляя сосудистое ремо-

делирование, нарушение биодоступности NO и симпатoadреналовую гиперактивность [4]. Параллельно усиливается клеточный стресс-ответ, важным маркером которого является белок теплового шока 70 кДа (Hsp70) [5]. Внутриклеточный Hsp70 выполняет цитопротективные функции – стабилизирует белки, ограничивает активацию ИКК и тем самым тормозит NF-κB; внеклеточный же Hsp70 может действовать как DAMP, взаимодействуя с рецепторами TLR2/4 и поддерживая воспаление [6, 7]. Направленное модулирование осей «Hsp70-NF-κB-цитокины» рассматривается как перспективная точка приложения немедикаментозных вмешательств.

Интервальная гипокситерапия (ИГТ) и стимулированная гиперкапния (СГ) представляют собой формы дозированного дыхательного вмешательства. Короткие повторные эпизоды умеренной гипоксии и гиперкапнии инициируют адаптационные каскады с участием HIF-зависимых путей, антиоксидантной защиты,

вагус-опосредованного противовоспалительного ответа и улучшения эндотелиальной функции. Продемонстрированы эффекты ИГТ на вариабельность сердечного ритма, толерантность к нагрузке, биодоступность NO и маркеры оксидативного стресса [8-11]. Гиперкапния умеренной степени способна усиливать церебральную и системную вазодилатацию, смещать рН-зависимые кривые диссоциации гемоглобина и, по ряду данных, снижать продукцию провоспалительных цитокинов [12, 13]. Однако патогенетические связи этих вмешательств с молекулярными маркерами воспаления при ГБ остаются недостаточно изученными.

Особый интерес представляет влияние сочетанного протокола ИГТ+СГ: гипоксия и гиперкапния по-разному воздействуют на хеморефлекторные и метаболические звенья регуляции, потенциально обеспечивая комплементарную модуляцию NF-κB-зависимой транскрипции, экспрессии Hsp70 и цитокинового профиля. При этом, несмотря на единичные работы [14, 15], систематических данных о направленности и величине изменений Hsp70, NF-κB и соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов при ГБ на фоне ИГТ и СГ недостаточно.

Целью настоящего исследования стала оценка иммуномодулирующего и противовоспалительного действия нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией у пациентов с гипертонической болезнью I стадии с фокусом на три взаимосвязанных маркера: уровень внеклеточного Hsp70, NF-κB и цитокиновый профиль крови (IL-6, IL-10, TNF-α).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн работы предполагал проспективное лонгитудинальное когортное исследование. Критериями включения в исследование являлось наличие подтвержденного диагноза гипертонической болезни I стадии (согласно Клиническим рекомендациям РФ 2024 (Россия): артериальная гипертония у взрослых), мужской пол, возраст от 35 до 50 лет, отсутствие острых респираторно-вирусных заболеваний и сопутствующей патологии в стадии декомпенсации, подписание добровольного информированного согласия. Этическое заключение получено в локальном этическом комитете ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», протокол № 17/22 от 10.10.2024 г.

Все обследованные были рандомизированы на две группы – основную и группу сравнения. В основную группу (n=85) вошли пациенты, ко-

торым наряду со стандартной медикаментозной терапией проводилось комбинированное лечение, включающее нормобарическую интервальную гипокситерапию (ИГТ) и дыхательную гимнастику по методу Бутейко. Группа сравнения (n=75) состояла из пациентов с аналогичным клиническим диагнозом, соответствующего возраста и получавших исключительно лекарственную терапию без применения немедикаментозных подходов. Средний возраст пациентов составил  $45,6 \pm 1,1$  года. Медикаментозная терапия включала монотерапию или комбинацию следующих препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – лизиноприл 20 мг в сутки, блокаторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан 40 мг в сутки, антагонисты кальциевых каналов – амлодипин 5 мг в сутки, тиазидные и тиазидоподобные диуретики – индапамид 1,5 мг в сутки, бета-адреноблокаторы (по показаниям) – бисопролол 2,5-5 мг в сутки. Все препараты назначались индивидуально, с учетом сопутствующих заболеваний, переносимости и уровня сердечно-сосудистого риска в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава РФ (2024) «Артериальная гипертензия у взрослых» [1].

ИГТ осуществлялась с использованием гипоксикатора OXYTERRA (Россия) по курсу из 18 ежедневных процедур длительностью по 40 минут. Для максимальной адаптации к гипоксии применялся ступенчатый протокол, предусматривающий поэтапное снижение концентрации кислорода в гипоксической смеси: от 12% в первые шесть процедур до 10% в заключительные. Каждая процедура включала четыре гипоксических цикла по 5 минут, чередующихся с пятиминутными интервалами дыхания атмосферным воздухом (содержание O<sub>2</sub> – 20,9%). Индивидуальный подбор концентрации кислорода осуществлялся до начала курса на основании гипоксического теста с мониторингом ЧСС, артериального давления и сатурации кислорода. Для пациентов с гипертонической болезнью I стадии оптимальной оказалась концентрация кислорода 11%, в связи с чем использовались газовые смеси с 12%, 11% и 10% O<sub>2</sub> для ступенчатой адаптации. В дополнение к ИГТ пациенты основной группы выполняли дыхательные упражнения по методике Бутейко пять раз в день на протяжении всего курса, что обеспечивало формирование состояния стимулированной гиперкапнии.

Биологическим материалом для исследования служила венозная кровь, взятая в утренние часы натощак. В крови до и после интервальной гипокситерапии определяли: концентрацию внеклеточных сывороточных белков HSP70 (набором ИФА для определения сывороточного HSP70, FineTest, Китай); цитокинов IL-6, IL-10 и TNF-α

в сыворотке крови (набором ИФА для определения IL-6, IL-10 и TNF- $\alpha$  человека, FineTest, Китай) и ядерного фактора NF- $\kappa$ B в мононуклеарных клетках крови (лимфоцитах, моноцитах) (набором ИФА для определения ядерного фактора NF- $\kappa$ B человека, FineTest, Китай) иммуноферментным методом на анализаторе MR-96A Mindray. Содержание малонового диальдегида в плазме крови (набором ИФА для определения малондиальдегида, FineTest, Китай), активность супероксиддисмутазы (набором ИФА для определения супероксиддисмутазы [Cu-Zn] (SOD1) человека, FineTest, Китай) и глутатионпероксидазы в эритроцитах (набором ИФА для определения глутатионпероксидазы 1 (GPX1) человека, FineTest, Китай) определяли спектрофотометрическим методом на спектрофотометре Rittun Ultra-3660 UV-VIS. Определение показателей проводилось по стандартным методикам.

Анализ данных проводился с применением программных средств MS Excel и Statistica 6.0 с использованием методов описательной статистики. Проверка распределения выборок на соответствие нормальному закону осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Анализ распределения значений основной группы и группы сравнения (для анализа использована выборка размером 45 пациентов в каждой группе) показал, что анализируемые выборки происходили из генеральных совокупностей, имеющих нормальное распределение (критерий Шапиро–Уилка;  $p > 0,05$ ). Для оценки статистически значимых различий использовали параметрический метод с помощью t-критерия Стьюдента. При сравнении независимых выборок применяли непарный (двухвыборочный) критерий Стьюдента, а при сравнении связанных выборок (до и после лечения) – парный t-критерий Стьюдента. Полученные результаты были представлены в виде средней арифметической величины и стандартной ошибки средней ( $M \pm m$ ). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Для выявления корреляционных зависимостей применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов основной группы после КМЛ наблюдалось достоверное снижение всех ключевых параметров артериального давления. Систолическое артериальное давление в среднем снизилось с  $146,3 \pm 4,2$  мм рт. ст. до  $131,8 \pm 3,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о выраженном вазодилатирующем и нейрогуморально-модулирующем эффекте КМЛ. Диастолическое артериальное давление уменьшилось

с  $91,7 \pm 2,5$  мм рт. ст. до  $82,6 \pm 2,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), что также отражало снижение тонуса периферических сосудов и улучшение барорефлекторной регуляции. Среднее артериальное давление снизилось с  $109,9 \pm 3,1$  мм рт. ст. до  $99,0 \pm 2,8$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Указанные изменения отражали не только гемодинамическую стабилизацию, но и косвенно подтверждали улучшение тонуса сосудистой стенки, вероятно, за счет комплексного действия гипоксических стимулов и регуляции дыхания. В контрольной группе в течение 18-дневного периода достоверных изменений артериального давления не наблюдалось.

После курса КМЛ отмечено статистически значимое снижение ( $p < 0,05$ ) концентрации внеклеточного Hsp70. Аналогично концентрация NF- $\kappa$ B в основной группе достоверно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем после КМЛ ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения изменения уровней Hsp70 и NF- $\kappa$ B статистической значимости не достигали (табл. 1).

Выявленное достоверное снижение уровня внеклеточного белка Hsp70, являющегося маркером клеточного стресса и повреждения, согласуется с данными ряда авторов и указывает на уменьшение выраженности стресс-ответа и воспалительной активации [16, 17]. Снижение содержания транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B – центрального регулятора провоспалительного ответа, играющего ключевую роль в активации генов цитокинов, хемокинов и молекул клеточной адгезии, также свидетельствовало об ослаблении системной воспалительной активности и торможении каскадов хронического воспаления и соответствуют данным исследований R. Shobatake et al.; J.R. Liu et al. и J. Korbecki et al. [18-20].

Уровень IL-6, как маркера воспаления и сосудистой активации, статистически значимо снизился ( $p < 0,05$ ), что указывало на уменьшение выраженности воспалительного ответа на фоне снижения стимуляции транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что совпадало с результатами исследований Y. Zheng et al. [21]. Концентрация TNF- $\alpha$ , связанная с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием сосудистой стенки, достоверно уменьшилась ( $p < 0,05$ ), что подтверждало противовоспалительное действие КМЛ и нашло подтверждение в работах L. Zhou et al. и T. Schumertl et al. [22, 23]. Уровень IL-10, выполняющего ключевую роль в торможении продукции провоспалительных медиаторов, напротив, возрос ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало об активации противовоспалительных механизмов и восстановлении цитокинового гомеостаза (рис. 1). О подавлении воспалительных генов-мишеней NF- $\kappa$ B под действием IL-10 за счет

эпигенетических механизмов также указывали работы В. Mishra et al. [24].

Выявлена статистически значимая положительная корреляция между уровнем IL-6 и систолическим артериальным давлением ( $r=0,665$ ;  $p<0,05$ ), указывающая на связь между активностью воспалительного процесса и выраженностью гемодинамических нарушений. Также зафиксирована положительная корреляция между концентрацией TNF- $\alpha$  и систолическим АД ( $r=0,648$ ;  $p<0,05$ ), что подтверждает участие данного цитокина в патогенезе гипертонии, особенно на фоне сосудистой дисфункции и оксидативного стресса и подчеркивает его патогенетическую значимость как биомаркера гипертонии.

Смещение цитокинового профиля в сторону противовоспалительного пути было обусловлено активацией HIF-зависимых механизмов, активизирующихся при ИГТ [25]. Гиперкапния, развивающаяся при дыхании по методике Бутейко, также усиливала стабилизацию HIF-1 $\alpha$  даже при нормоксии за счет снижения активности пролилгидроксилазы, приводящей к замедлению деградации HIF-1 $\alpha$  [26]. В результате повышения уровня HIF-1 $\alpha$  отмечалась активация генов адаптации к гипоксии и метаболическая перестройка организма [27]. Также HIF-1 $\alpha$  и CO<sub>2</sub> подавляют активность ИКК (IkB-киназы), препятствуя выходу NF- $\kappa$ B в ядро, снижая транскрипцию провоспалительных цитокинов [28]. Это свидетельствует о сдвиге иммунного ответа в сторону противовоспалительного, что, в свою

очередь, способствует нормализации сосудистого тонуса, уменьшению инфильтрации сосудистой стенки и замедлению ее ремоделирования. Нормализация цитокинового профиля, зафиксированная после лечения, свидетельствовала о выраженном иммуномодулирующем воздействии комбинированного метода лечения.

Хронический окислительный стресс является важным патогенетическим звеном гипертонической болезни, способствующим нарушению функции эндотелия, ремоделированию сосудистой стенки и устойчивости к гипотензивной терапии [29]. Как показали результаты проведенных исследований, после КМЛ уровень малонового диальдегида в сыворотке, отражающий интенсивность перекисного окисления липидов и степень повреждения клеточных мембран, достоверно снизился с  $3,11 \pm 0,27$  нмоль/мл до  $2,24 \pm 0,21$  нмоль/мл ( $p<0,05$ ), что свидетельствовало о снижении выраженности окислительного стресса под воздействием гипоксического и дыхательного тренинга. Активность супероксиддисмутазы, основного фермента первичного антиоксидантного звена, увеличилась с  $142,68 \pm 11,12$  Ед/мл до  $174,65 \pm 10,98$  Ед/мл ( $p<0,05$ ). Активность глутатионпероксидазы возросла с  $3582,40 \pm 251,00$  Ед/л до  $4523,85 \pm 309,78$  Ед/л ( $p<0,05$ ), отражая усиление вторичного звена антиоксидантной защиты. Полученные данные нашли подтверждение в работах S. Sharma et al. [30].

Таблица 1

Table 1

Изменение концентрации внеклеточного Hsp70 и NF- $\kappa$ B под действием комбинированного метода лечения у лиц основной группы и группы сравнения ( $M \pm m$ )

Changes in the concentration of extracellular Hsp70 and NF- $\kappa$ B under the influence of the combined treatment method in the main group and the comparison group ( $M \pm m$ )

| Показатели, нг/мл<br>Parametres, ng/mL | Основная группа<br>Main group<br>(n=85) |                        | Группа сравнения<br>Comparison group<br>(n=75) | P                  |
|--|---|------------------------|--|--------------------|
|  | До КМЛ<br>Before CTM                    | После КМЛ<br>After CTM |  |                    |
| Hsp70                                  | 3.65 $\pm$ 0.24                         | 2.95 $\pm$ 0.23        | 3.76 $\pm$ 0.18                                | p1<0.05<br>p2>0.05 |
| NF- $\kappa$ B                         | 5.67 $\pm$ 0.31                         | 4.45 $\pm$ 0.36        | 5.73 $\pm$ 0.24                                | p1<0.05<br>p2>0.05 |

*Примечание:* p1 – достоверность различий между показателями основной группы до и после КМЛ; p2 – достоверность различий основной группы до КМЛ и группы сравнения

*Note:* p1 – reliability of differences between the indicators of the main group before and after CTM; p2 – reliability of differences between the main group before CTM and the comparison group.

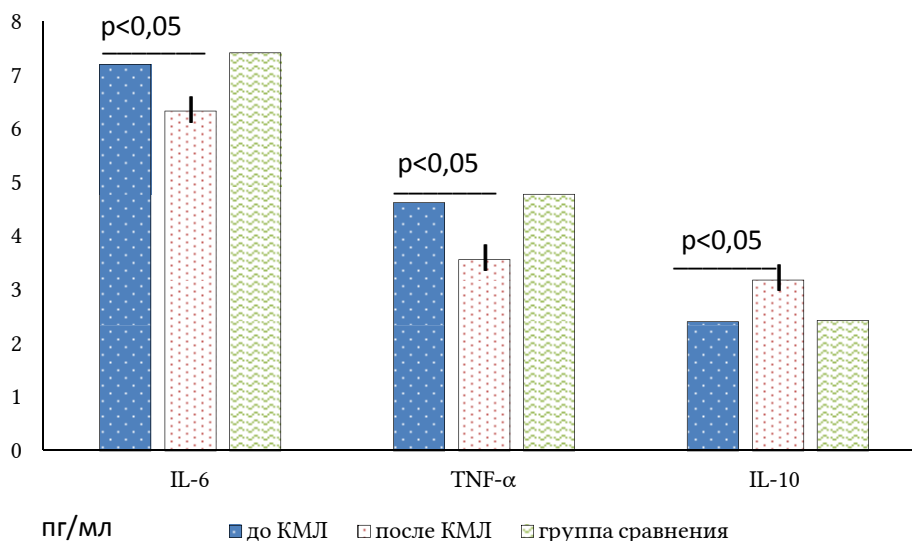


Рис. 1. Изменение показателей цитокинового профиля у лиц основной группы под действием комбинированного метода и группы сравнения ( $M \pm m$ ).

Fig 1. Changes in cytokine profile parameters in the main group under the influence of the combined method and in the comparison group ( $M \pm m$ ).

Полученные данные подтверждают, что интервальная гипокситерапия в сочетании с дыхательной тренировкой по методике Бутейко способствовала восстановлению редокс-гомеостаза, снижению повреждающего действия активных форм кислорода и, как следствие, нормализации сосудистой функции у пациентов с гипертонией.

Комбинированный метод способствовал достоверному увеличению  $pCO_2$  в альвеолярном воздухе у лиц основной группы. До начала лечения средний уровень альвеолярного  $pCO_2$  составлял  $33,2 \pm 1,4$  мм рт. ст., что соответствовало состоянию хронической легкой гипоксии. После завершения КМЛ наблюдалось повышение  $pCO_2$  до  $36,9 \pm 1,2$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ), что приближало показатель к физиологической норме (38-40 мм рт. ст.) и отражало стабилизацию дыхательной регуляции и свидетельствовало о безопасности и физиологичности используемого метода.

Таким образом, результаты исследования свидетельствовали о выраженном иммуномодулирующем и противовоспалительном эффекте нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании со стимулированной гиперкапнией (в ходе выполнения дыхательной гимнастики по методике Бутейко) у пациентов с гипертонической болезнью I стадии. Данный метод позволяет не только снижать АД, но и воздействовать на ключевые звенья патогенеза гипертонической болезни – воспаление, клеточный стресс, окислительное повреждение и дисбаланс иммунного ответа. Выявленные изменения указывают на подавление системного

воспаления и восстановление баланса в цитокиновом профиле, что подтверждает эффективность предложенного метода как средства дополнительной патогенетической терапии при гипертонической болезни I стадии.

#### СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», протокол № 17/22 от 10.10.2024 г. и соответствовал основным этическим принципам согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все больные добровольно подписали информированное согласие на участие в исследовании и на обработку персональных данных.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Внутреннего гранта КБГУ (Договор №49) в рамках программы «Приоритет 2030».

#### ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Борукаева И.Х. – разработка идеи и дизайна исследования, подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, редактирование, утверждение окончательной версии для публикации; Ашагре С.М. – написание текста, статистический анализ результатов работы; Абазова З.Х. – подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание текста; Умов Т.А. – подбор и анализ литературы, сбор мате-

риала, сбор данных; Шаваева А.Т. – подбор и анализ литературы, сбор материала, сбор данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шлякто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бобкова Н.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(9):6117. [Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., Shlyakhto E.V., Arutyunov G.P., Baranova E.I., Barbarash O.L., Bobkova N.V., et al. 2024 Clinical practice guidelines for Hypertension in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(9):6117 (in Russ.)]. DOI:10.15829/1560-4071-2024-6117. EDN: GUEWLU.
2. Rossi G.P., Bagordo D., Rossi F.B., Pintus G., Rossitto G., Seccia T.M. 'Essential' arterial hypertension: time for a paradigm change. *J Hypertens*. 2024;42(8):1298-1304. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003767.
3. Weinstein S, Leibowitz A. Role of the immune system in the pathogenesis of hypertension. *Harefuah*. 2021;160(4):256-259.
4. Lazaridis A., Gavriilaki E., Douma S., Gkaliagkousi E. Toll-Like Receptors in the Pathogenesis of Essential Hypertension. A Forthcoming Immune-Driven Theory in Full Effect. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3451. DOI: 10.3390/ijms22073451.
5. Jia X.Y., Jiang D.L., Jia X.T., Fu L.Y., Tian H., Liu K.L., Qi J., Kang Y.M., et al. Capsaicin improves hypertension and cardiac hypertrophy via SIRT1/NF- $\kappa$ B/MAPKs pathway in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Phytomedicine*. 2023;118:154951. DOI: 10.1016/j.phymed.2023.154951.
6. Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Pevzner A.M., Ibragimova M.K., Litviakov N.V. NF- $\kappa$ B as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer. *Exp Oncol*. 2020;42(4):263-269. DOI: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-42-no-4.15414.
7. Yu M., Wu X., Wang J., He M., Han H., Hu S., Xu J., Yang M., et al. Paeoniflorin attenuates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats by suppressing TAK1-MAPK/NF- $\kappa$ B pathways. *Int J Med Sci*. 2022;19(4):681-694. DOI: 10.7150/ijms.69289.
8. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Шхагумов К.Ю., Темиржанова Ф.Х., Ашагре С.М., Рагимбайова М.Р. Патофизиологические механизмы эффективности интервальной гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии в лечении больных гипертонической болезнью. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(S6):17. [Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Shkhagumov K.Yu., Temirzhanova F.Kh., Ashagre S.M., Ragimbayeva M.R. Pathophysiological mechanisms underlying the effectiveness of interval hypoxic therapy and enteral oxygen therapy in the treatment of patients with hypertension. *Russian Journal of Cardiology*, 2021;26(S6):17 (in Russ.)]. EDN: YMQSMH.
9. Игнатенко Г.А., Багрий А.Э., Игнатенко Т.С., Толстой В.А., Евтушенко И.С., Михайличенко Е.С. Возможности и перспективы применения гипокситерапии в кардиологии. *Архивъ внутренней медицины*. 2023;13(4):245-252. [Ignatenko G.A., Bagriy A.E., Ignatenko T.S., Tolstoy V.A., Evtushenko I.S., Mykhailichenko E.S. Possibilities and Prospects of Hypoxytherapy Application in Cardiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2023;13(4):245-252 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-4-245-252. EDN: ANXHPL.
10. Велижанина И.А., Гапон Л.И., Евдокимова О.В., Велижанина Е.С., Рудаков А.В. Оценка эффективности прерывистой нормобарической гипокситерапии в лечении артериальной гипертонии по данным суточного мониторирования артериального давления. *Клиническая практика*. 2017;(4):51-55. [Velizhanina I.A., Gapon L.I., Evdokimova O.V., Velizhanina E.S., Rudakov A.V. Evaluation of the effectiveness of intermittent normobaric hypoxic therapy in the treatment of arterial hypertension based on 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clinical Practice*. 2017;(4):51-55. (in Russ.)]. EDN: YWSVWL
11. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Мисирова И.А., Шхагумов К.Ю., Шаваева Ф.В., Молов А.А., Кипкеева Т.Б., Шокуева А.Г. Сохранение иммуномодулирующего действия интервальной гипокситерапии после коронавирусной инфекции в отдаленном периоде. *Медицинская иммунология*. 2023;25(4):809-814. [Borukaeva I.Kh., Abazova Z.Kh., Ivanov A.B., Misirova I.A., Shkhagumov K.Yu., Shavaeva F.V., Molov A.A., Kipkeeva T.B., Shokueva A.G. Preservation of the immunomodulatory effect of interval hypoxytherapy after coronavirus infection in the long-term period. *Medical Immunology*. 2023;25(4):809-814 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-POT-2767. EDN: YFNCZG.
12. Шишкина О.С. Дыхательная гимнастика К.П. Бутейко и ее влияние на организм человека. *Международный научный журнал «ВЕСТНИК НАУКИ»*. 2022;11(56):161-163. [Shishkina O.S. Buteiko breathing exercises & Its effect on human body. *International scientific journal "BULLETIN OF SCIENCE"*. 2022;11(56):161-163 (in Russ.)].
13. Салимова С.С., Беркинбай А.Б., Кожакан С.С., Абдикаим Д.Г., Абдилахат У.Т., Джазыкпаева Э.Т., Серикжан Ф.С., Ергешбай Б.К., и др. Эффективность тренировок дыхания по методу Бутейко у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Фтизиопульмонология*. 2025;1(47):151-161. [Salimova S.S., Berkinbay A.B., Kozhakhan S.S., Abdikaim D.G., Abdilakhat U.T., Dzhazykpayeva E.T., Serikzhan F.S., Yergeshbay B.K., et al. The effectiveness of Buteyko breathing training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Phthisiopulmonology*. 2025;1(47):151-161 (in Russ.)]. DOI: 10.26212/2227-1937.2025.56.29.018. EDN: GDHGSV.
14. Косарев М.О., Садова В.А., Сумная Д.Б., Николаева И.В. Гиперкапнически-гипоксические тренировки с помощью дыхательного тренажера «Карбоник» у пациентов с хронической ишемией головного мозга атеросклеротического генеза. *German International Journal of Modern Science*. 2021;9:21-25. [Kosarev M.O., Sadova V.A., Sumnaya D.B., Nikolaeva I.V. Hypercapnic-hypoxic training

- with the aid respiratory simulator "CARBONIC" in patients with chronic ischemia of the brain of atherosclerotic genesis. *German International Journal of Modern Science*. 2021;9:21-25 (in Russ.]. DOI: 10.24412/2701-8369-2021-9-1-21-25. EDN: ZBZZJK.
15. Трегуб П.П. Влияние гиперкапнии и гипоксии на физиологию и метаболизм церебрального эндотелия в условиях ишемии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022;108(5): 579-593. [Tregub P.P. The Effect of Hypercapnia and Hypoxia on the Physiology and Metabolism of the Cerebral Endothelium in Ischemic Conditions. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2022;108(5):579-593.]. DOI: 10.31857/S0869813922050120. EDN: TDITXD.
  16. Chen Y., Wang K., Di J., Guan C., Wang S., Li Q., Qu Y. Mutation of the BAG-1 domain decreases its protective effect against hypoxia/reoxygenation by regulating HSP70 and the PI3K/AKT signalling pathway in SY-SH5Y cells. *Brain Res*. 2021;1751:147192. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.147192.
  17. Madaeva I.M., Kurashova N.A., Semenova N.V., Ukhinov E.B., Kolesnikov S.I., Kolesnikova L.I. Heat Shock Protein HSP70 in Oxidative Stress in Apnea Patients. *Bull Exp Biol Med*. 2020;169(5):695-697. DOI: 10.1007/s10517-020-04957-9.
  18. Shobatake R., Ota H., Takahashi N., Ueno S., Sugie K., Takasawa S. The Impact of Intermittent Hypoxia on Metabolism and Cognition. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23,12957. DOI: 10.3390/ijms232112957.
  19. Liu J.R., Liu Q., Khoury J., Li Y.J., Han X.H., Li J., Ibla J.C. Hypoxic preconditioning decreases nuclear factor  $\kappa$ B activity via Disrupted in Schizophrenia-1. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;70:140-148. DOI: 10.1016/j.biocel.2015.11.013.
  20. Korbecki J., Simińska D., Gąsowska-Dobrowolska M., Listos J., Gutowska I., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Chronic and Cycling Hypoxia: Drivers of Cancer Chronic Inflammation through HIF-1 and NF- $\kappa$ B Activation: A Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10701. DOI: 10.3390/ijms221910701.
  21. Zheng Y., Li Y., Ran X., Wang D., Zheng X., Zhang M., Yu B., Sun Y., et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF- $\kappa$ B/IL-6 signaling pathway. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(6):311. DOI: 10.1007/s00018-022-04331-0.
  22. Schumertl T., Lokau J., Garbers C. IL-6 Signaling in Immunopathology: From Basic Biology to Selective Therapeutic Intervention. *Immunotargets Ther*. 2025;14:681-695. DOI: 10.2147/ITT.S485684.
  23. Zhou L., Zhang H., Liu L., Zhang F., Wang L., Zheng P., Mao Z., Zhu X., et al. Intermittent hypoxia aggravates asthma inflammation via NLRP3/IL-1 $\beta$ -dependent pyroptosis mediated by HIF-1 $\alpha$  signalling pathway. *Chin Med J (Engl)*. 2025;138(14):1714-1729. DOI: 10.1097/CM9.00000000000003608.
  24. Mishra B., Mishra B., Bachu M., Yuan R., Wingert C., Chaudhary V., Brauner C., Bell R., et al. IL-10 targets IRF transcription factors to suppress IFN and inflammatory response genes by epigenetic mechanisms. *Nat Immunol*. 2025 May;26(5):748-759. DOI: 10.1038/s41590-025-02137-3.
  25. Sato T., Takeda N. The roles of HIF-1 $\alpha$  signaling in cardiovascular diseases. *J Cardiol*. 2023;81(2):202-208. DOI: 10.1016/j.jjcc.2022.09.002.
  26. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Роль гипоксического сигнального пути в адаптации клеток к гипоксии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(4):207-213. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. The role of the hypoxia signaling pathway in cellular adaptation to hypoxia. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(4):207-213 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-4-207-213. EDN: EQPBIM.
  27. Балыкин М.В., Сагидова С.А., Жарков А.С., Айзятупова Е.Д., Павлов Д.А., Антипов И.В. Влияние прерывистой гипобарической гипоксии на экспрессию HIF-1A и морфофункциональные изменения в миокарде. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2017;2:125-135. [Balykin M.V., Sagidova S.A., Zharkov A.S., Ajzyatulova E.D., Pavlov D.A., Antipov I.V. The effect of intermittent hypobaric hypoxia on HIF-1A expression and morphofunctional changes in the myocardium. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2017;2:125-135 (in Russ.)]. DOI: 10.23648/UMBJ.2017.26.6227. EDN: YTFJCP.
  28. Hajam Y.A., Rani R., Ganie S.Y., Sheikh T.A., Javid D., Qadri S.S., Pramodh S., Alsulimani A., et al. Oxidative Stress in Human Pathology and Aging: Molecular Mechanisms and Perspectives. *Cells*. 2022;11(3):552. DOI: 10.3390/cells11030552.
  29. Xu X., Pang Y., Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduct Target Ther*. 2025;10(1):190. DOI: 10.1038/s41392-025-02253-4.
  30. Sharma S., Sharma P., Subedi U., Bhattarai S., Miller C., Manikandan S., Batinic-Haberle I., Spasojevic I., et al. Mn(III) Porphyrin, MnTnBuOE-2-PyP<sup>5+</sup>, Commonly Known as a Mimic of Superoxide Dismutase Enzyme, Protects Cardiomyocytes from Hypoxia/Reoxygenation Induced Injury via Reducing Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7):6159. DOI: 10.3390/ijms24076159.

Поступила в редакцию 17.07.2025

Подписана в печать 25.12.2025

**Для цитирования:** Борукаева И.Х., Ашагре С.М., Абазова З.Х., Умов Т.А., Шаваева А.Т. Иммуномодулирующее действие интервальной гипокситерапии и стимулированной гиперкапнии при гипертонической болезни: влияние на уровни Hsp70, NF- $\kappa$ B и цитокиновый профиль. *Человек и его здоровье*. 2025;28(4):123-130. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/14. EDN: ZBENXG.

## IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF INTERVAL HYPOXIC THERAPY AND STIMULATED HYPERCAPNIA IN HYPERTENSIVE DISEASE: IMPACT ON HSP70, NF- $\kappa$ B LEVELS, AND CYTOKINE PROFILE

© Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Abazova Z.Kh., Umov T.A., Shavaeva A.T.

**Kabardino-Balkarian State University named after Kh.M. Berbekov (KBSU)**

173, Chernyshevsky Str., Nalchik, Kabardino-Balkarian Republic, 360004, Russian Federation

In the pathogenesis of hypertension, stress-induced Hsp70 family chaperones and the transcription factor NF- $\kappa$ B, which regulates inflammatory and immune responses, play key roles.

**Objective** – to assess the effects of normobaric intermittent hypoxic therapy combined with stimulated hypercapnia on immunological parameters in patients with stage I hypertension.

**Materials and methods.** 160 men aged 35–50 years with stage I hypertension were examined. Serum concentrations of Hsp70, interleukins IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , and NF- $\kappa$ B levels in blood mononuclear cells were measured by solid-phase ELISA before and after the hypoxic therapy course.

**Results.** After an 18-day course, patients showed significant decreases in Hsp70 from  $3.65 \pm 0.24$  to  $2.95 \pm 0.23$  ng/mL ( $p < 0.05$ ) and NF- $\kappa$ B from  $5.67 \pm 0.31$  to  $4.45 \pm 0.36$  ng/mL ( $p < 0.05$ ), along with normalization of the cytokine profile: IL-6 and TNF- $\alpha$  decreased from  $7.21 \pm 0.31$  to  $6.34 \pm 0.22$  pg/mL ( $p < 0.05$ ) and from  $4.63 \pm 0.34$  to  $3.56 \pm 0.27$  pg/mL ( $p < 0.05$ ), respectively, while IL-10 increased from  $2.41 \pm 0.18$  to  $3.18 \pm 0.26$  pg/mL ( $p < 0.05$ ). Significant positive correlations were found between IL-6, TNF- $\alpha$ , and blood pressure levels. Oxidative stress was attenuated, with a decrease in malondialdehyde and increased activity of antioxidant enzymes.

**Conclusion.** In patients with stage I hypertension, the combination of intermittent hypoxic therapy and stimulated hypercapnia reduces Hsp70 and NF- $\kappa$ B, normalizes the cytokine profile, and lowers oxidative stress, confirming its immunomodulatory and anti-inflammatory effects.

**Keywords:** hypertension; Hsp70; NF- $\kappa$ B; cytokines; intermittent hypoxia; hypercapnia; inflammation.

**Borukaeva Irina Kh.** – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1180-228X. E-mail: irborukaeva@yandex.ru (corresponding author)

**Ashagre Saron M.** – Post-graduate student of the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0009-9780-6206. E-mail: srm19850103@gmail.com

**Abazova Zalina Kh.** – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Normal and Pathological Human Physiology, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2827-5068. E-mail: zalina.abazova@mail.ru

**Umov Tembulat A.** – Student, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0001-7152-3576. e-mail: tembulat.umov@bk.ru.

**Shavaeva Alina T.** – Student, KBSU, Nalchik, Russian Federation. ORCID iD: 0009-0005-6413-2904. E-mail: savaevaalina@gmail.com.

### COMPLIANCE WITH PRINCIPLES OF ETHICS

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Kabardino-Balkarian State University named after H.M. Berbekov (Protocol No. 17/22 dated 10.10.2024) and complied with the fundamental ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All participants voluntarily signed informed consent forms for participation in the study and for the processing of personal data.

### CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

### SOURCE OF FINANCING

The study was carried out with the financial support of an Internal Grant from KBSU (Contract No. 49) within the framework of the PRIORITY-2030 program.

### AUTHORS CONTRIBUTION

Borukaeva I.Kh. – conception and design of the study, literature review and analysis, data collection and material preparation, data analysis and interpretation, manuscript editing, approval of the final version for publication; Ashagre S.M. – manuscript writing, statistical analysis of the results; Abazova Z.Kh. – literature review and analysis, data and material collection, data analysis and interpretation, manuscript writing; Umov T.A. – literature review and analysis, material preparation, data collection; Shavaeva A.T. – literature review and analysis, material preparation, data collection.

Received 17.07.2025

Accepted 25.12.2025

**For citation:** Borukaeva I.Kh., Ashagre S.M., Abazova Z.Kh., Umov T.A., Shavaeva A.T. Immunomodulatory effects of interval hypoxic therapy and stimulated hypercapnia in hypertensive disease: impact on Hsp70, NF- $\kappa$ B levels, and cytokine profile. *Humans and their health*. 2025;28(4):123–130. DOI: 10.21626/vestnik/2025-4/14. EDN: ZBENXG.