

УДК 616.12-008.331.1:616.152.21

В.Г. Гавриляк

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

## ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

У человека на любое гипоксическое воздействие формируется срочный генерализованный ответ (фаза индукции адаптации) в виде одномоментной активации различных регуляторных сигнальных систем и, как следствие, повышается резистентность организма к гипоксии [1].

Несмотря на универсальность физиологических реакций человека очевидным видится различный адаптивный ответ (эффект) на гипоксию, обусловленный индивидуальной резистентностью (толерантностью) организма и предполагающий персонализацию интенсивности и продолжительности гипоксического воздействия в случае применения немедикаментозных методов реабилитации, в частности, гипоксического кондиционирования. Клинические и патофизиологические исследования позволили выделить две полярные группы лабораторных животных (по результатам оценки времени до появления нарушений дыхания и признаков асфиксии) и людей (по способности адаптироваться к недостатку кислорода ( $O_2$ ) и различиям в их базовой устойчивости к гипоксии) – толерантные (высокоустойчивые) и восприимчивые к недостатку  $O_2$  (низкоустойчивые) [2-6], при этом механизмы, определяющие различия в устойчивости, остаются не до конца изученными. Тем не менее, до настоящего времени остается актуальным поиск молекулярно-биологических показателей (маркеров) различной устойчивости людей к дефициту  $O_2$  [7, 8], что обусловлено возрастающим интересом клиницистов к использованию гипокситерапии в качестве метода адаптивной медицины [9, 10].

Внедрение во врачебную практику интервальной гипоксической терапии (ИГТ) как метода немедикаментозной терапии больных с патологией органов сердечно-сосудистой системы актуализирует индивидуальный подход к разработке режима процедуры и выбору гипоксической дозы. Для оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии применяют несколько подходов. Глазачев О.С. и соавт. [11] проводят острый гипоксический тест (ОГТ) – дыхание через маску газовой смесью с 12%  $O_2$  в течение 10 минут с

ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ ). Фиксируются исходное и минимальное значение  $SaO_2$  (до 80%), а также время (в минутах) его достижения. Отношение времени снижения  $SaO_2$  ( $T_c$ ) к времени восстановления ( $T_v$ ) –  $T_c/T_v$ , получило название индекса гипоксической устойчивости (I-Нур) и рекомендовано в качестве критерия индивидуальной чувствительности к гипоксии. При этом критериями прекращения дыхания гипоксической газовой смесью служили:

1)  $SpO_2 < 80\%$ ,

2) истечение 9 мин теста,

3) выраженная тахикардия в форме устойчивого повышения ЧСС на 30% и более от исходного уровня.

Игнатенко Г.А. и соавт. [12] выполняли трехступенчатый гипоксический тест с целью определения индивидуальной переносимости гипоксии. Он включал дыхание в течение 5 минут газовой смесью с 16% кислорода на первой ступени, затем с 14% насыщением кислородом на второй, а при удовлетворительной переносимости ( $SaO_2$  выше 86%) – с 12% кислорода на третьей ступени ( $SaO_2$  колебалась от 85% до 80%).

Следует подчеркнуть, что во всех используемых ОГТ по определению индивидуальной переносимости гипоксии выбран 80%-ный порог сатурации кислорода. Согласно канонам физиологии немедленной (в течение нескольких секунд) системной реакцией организма на вдыхание воздуха с пониженным содержанием  $O_2$  является активация симпатической нервной системы, увеличение минутного объема дыхания и альвеолярной вентиляции, частоты сердечных сокращений, минутного объема кровообращения и ударного объема сердца, периферического сопротивления и системного артериального давления, т.е. по сути ОГТ представляет собой кардиопульмональный нагрузочный тест. Учитывая, что у больных эссенциальной арте-

риальной гипертензией (ЭАГ) имеет место повышенная хроническая гемодинамическая нагрузка и нейрогуморальная активация, что может сочетаться с полиморфизмом генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, приводит к развитию гипертрофии левого желудочка сердца [13, 14], то вероятно, кардиореспираторная реакция в ОГТ будет изменена и снижение сатурации до 80% может усугубить эндотелиальную дисфункцию и нарушение состояния миокарда, что чревато развитием осложнений.

Механические силы, ламинарное напряжение сдвига и циклическая деформация являются основными и хорошо известными регуляторами развития и адаптации сосудов [15]. Усиление альвеолярной вентиляции и сердечно-сосудистой реакции увеличивает потребность в  $O_2$  и ускоряет кровоток, а значит возрастает сдвиговое напряжение и гемодинамическое давление в кровеносных сосудах органов, наиболее нуждающихся в кислородном обеспечении – головного мозга, миокарда, почек [16]. Кроме того, сдвиговое напряжение приводит к увеличению продукции оксида азота (NO) эндотелиальными клетками. У больных с ЭАГ имеет место нарушение метаболической трансформации оксида азота, снижение его образования эндотелиоцитами и/или биодоступности, что является одним из патогенетических механизмов заболевания [17]. К тому же молекула NO нестабильна и быстро метаболизируется до более стабильных суммарных метаболитов (нитрита и нитрата), поэтому в качестве независимого предиктора эндотелиальной дисфункции можно использовать натрийуретический пептид типа В (BNP) [18], поскольку важным физиологическим действием BNP является регуляция сосудистого тонуса посредством связывания с натрийуретическим пептидным рецептором-А, вызывающим NO-опосредованную эндотелий-зависимую вазодилатацию [19]. BNP представляет собой полипептид из 32 аминокислот, который синтезируется и секретируется преимущественно правым и левым желудочками сердца в условиях механического стресса сердца с перегрузкой давлением или объемом [20]. В этом случае баланс гуморальных модуляторов тонуса сосудов микроциркуляторного русла, а именно эндотелийзависимую вазоконстрикцию обеспечивает эндотелин-1 (ЭТ-1). Имеются данные экспериментальных работ, указывающие, что у восприимчивых к гипоксии животных экспрессия ЭТ-1 увеличивалась в 30 раз в миокарде, что вызывало его гипертрофию и нарушение функции сердца, тогда как в крови его концентрация также была увеличена у восприимчивых к гипоксии крыс [5].

Ввиду вышеперечисленного, у пациентов с ЭАГ актуальной является оптимизация оценки индивидуальной устойчивости к гипоксии с учетом патогенетических механизмов заболевания и биомаркеров структурно-функционального состояния сердечной мышечной ткани путем выбора дополнительных информативных критериев острого гипоксического теста.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Усовершенствовать оценку индивидуальной устойчивости пациента с эссенциальной артериальной гипертензией к гипоксическому стимулу для персонификации протокола интервальной нормобарической гипокситерапии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в соответствии и при соблюдении этических норм (Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правил клинической практики в Российской Федерации», утвержденных Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России, пациенты подписывали информированное согласие.

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтической и внутренней медицины Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького «Применение методов адаптационной терапии в комплексном лечении заболеваний внутренних органов».

В исследование включено 38 больных ЭАГ (основная группа) и 30 здоровых добровольцев. Критериями включения были: возраст больных и здоровых от 45 до 60 лет, ЭАГ 1-2-й степени. Критериями исключения были: ЭАГ 3-й степени, некоррегированные клапанные пороки сердца; рестриктивные поражения сердца; активные воспалительные заболевания сердца (миокардит, перикардит); острые формы ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда и нестабильная стенокардия в предшествующие 3 месяца до включения в исследование); атриоventрикулярная блокада III степени; 6) хроническая болезнь почек IV-V стадии (СКФ <30 мл/мин и/или креатинин крови  $\geq$  220 мкмоль/л); беременность; феохромоцитома; бронхиальная астма; облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с симптомами ишемии в состоянии покоя (IV стадия по Фонтейну); злокачественные новообразования; злоупотребление алкоголем; серьезные психические или неврологические расстройства.

Группа больных (основная группа n=38) и здоровых добровольцев (контрольная группа, n=30) были статистически однородны по возрасту ( $\chi^2=1,8$ , p=0,33) и полу ( $\chi^2=2,3$ , p=0,15).

Пациенты основной группы получали только стандартное медикаментозное лечение гипертензивного синдрома (бета-адреноблокатор/ивабрадин, антагонист кальция и/или ингибитор АПФ/сартан, статины, антитромбоцитарный препарат, при необходимости – диуретик).

Пациентам ОГТ выполняли спустя 2 недели лечения. Индивидуальную чувствительность к гипоксии осуществляли путем проведения 10-минутного гипоксического теста – дыхание через маску газовой смесью, содержащей 12% O<sub>2</sub> с ежеминутным мониторингом ЧСС и насыщения гемоглобина кислородом (SaO<sub>2</sub>) [11] с использованием гипоксикатора «Био-Нова 204AF» (научно-техническое объединение «Био-Нова», Россия). Регистрировали насыщение артериальной крови кислородом (SpO<sub>2</sub>) с помощью пульсоксиметра Nonin-8600 (США): исходное значение SaO<sub>2</sub>, минимальное значение SaO<sub>2</sub> и время (в минутах) его достижения, рассчитывали индекс гипоксической устойчивости (I-Нур).

За сутки до и сразу после ОГТ у обследованных лиц контролировали систолическое (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС) и дыхания (ЧД), насыщение крови кислородом (SpO<sub>2</sub>), получали образцы периферической венозной крови (3-5 мл) для измерения про-BNP и ЭТ-1 в сыворотке крови. Уровень эндотелина 1 (ЭТ1) определяли на иммуноферментном анализаторе «PR2100 Sanofi Diagnostic Pasteur» (Франция) с использованием наборов «Amercham Pharmacia Biotech» (Великобритания). Концентрацию NT-proBNP в сыворотке измеряли с помощью специфического набора для хемилюминесцентного иммуноанализа (Roche Diagnostics, Базель, Швейцария).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA (v.10.0) с проверкой на нормальность распределения при помощи метода Шапиро-Уилка.

Переменные с нормальным распределением выражали как среднее со стандартным отклонением, а при их сравнительном анализе использовали критерий Стьюдента для зависимых/не зависимых выборок. Переменные с ненормальным распределением были выражены как медианы с межквартильным диапазоном, сравнительный анализ осуществляли с помощью U-теста Манна-Уитни. Сравнительный анализ категориальных переменных проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. В качестве основного подхода использовали кластерный анализ и проверку однородности распределений кластеров при помощи дисперсионного анализа в случае нормального распределения, и по методу Краскела-Уоллиса для показателей, имеющих отличное от нормального распределение. Результаты расценивали как статистически значимые при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все обследованные пациенты основной и контрольной групп проходили ОГТ на устойчивость к гипоксии. Перед тестом осуществляли подробный инструктаж по процедуре проведения ОГТ, которую производили в покое, в сидячем положении обследуемого. По результатам измерения Tc и Tv рассчитывали I-Нур, значения которого в обеих группах лиц продемонстрировали широкий разброс, что послужило основанием для проведения кластерного анализа. Оценка числа кластеров при помощи пакета NbClust показала, что наиболее вероятное число кластеров равно 3 (см. табл.).

Обращало на себя внимание наибольшее сходство в каждой группе средних значений I-Нур по выборке и значений показателя во втором кластере (соответственно в контрольной 3,03±0,09 и 2,94±0,06, в основной 2,11±0,5 и 2,18±0,08), что что дает основание рассматривать показатели именно этого кластера как соответствующие «нормальной» толерантности к гипоксии. При анализе значений I-Нур двух других кластеров (первого и третьего) можно предположить, что их совокупность отражает различ-

Таблица.

Характеристики кластеров для индекса гипоксической устойчивости (I-Нур) в группах обследованных лиц, Me [Q1; Q3]

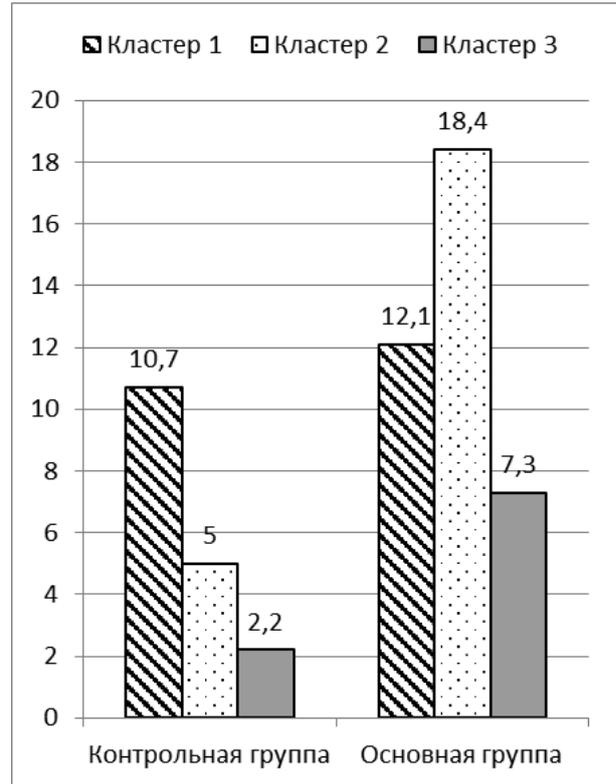
Группа	Кластер 1 (восприимчивые)	Кластер 2 (толерантные)	Кластер 3 (высокотолерантные)
Контрольная	1,47 [1,03; 1,90] n=2	2,83 [2,06; 3,06] n=18	4,40 [3,11; 7,25] n=10
Основная	1,15 [0,44; 1,67] n=9	2,07 [2,01; 2,56] n=20	3,66 [2,82; 5,91] n=9

ную толерантность к острой гипоксии – низкую (третий кластер) и высокую (первый кластер).

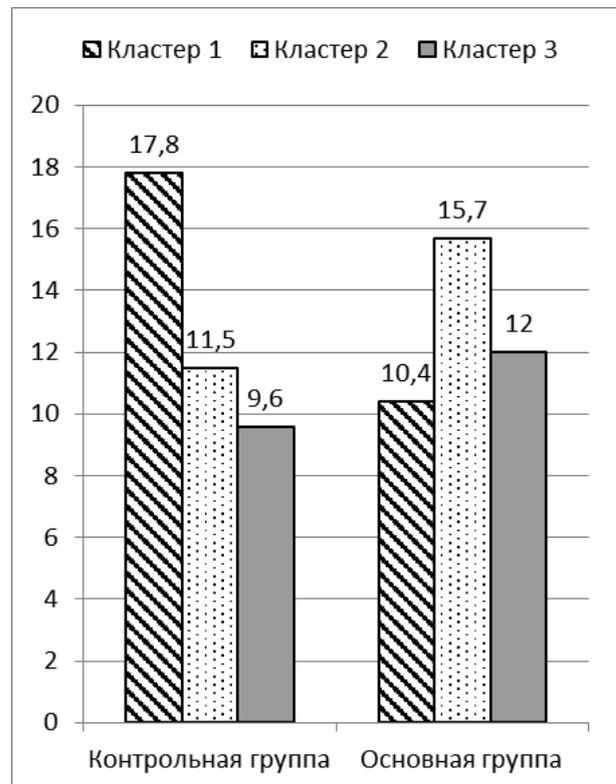
Данные источников литературы четко подтверждают наличие многочисленных факторов, определяющих различия в устойчивости организмов к гипоксии и их пространственно-временного паттерна. Однако, поскольку применяемый в исследовании гипоксический тест имел острый характер, то самой быстройдействующей реакцией на снижение концентрации  $O_2$  во вдыхаемом воздухе будет кардиопульмональный рефлекс, запускаемый с периферических хеморецепторов каротидных телец, реагирующих на гипоксемию [21]. Следствием реализации гипоксического хеморефлекса является гипервентиляция и симпатическая активация. В основной группе пациентов следует учитывать наличие хронической системной гипертензии, приводящей к нарушению барорефлекторной функции, что может оказывать либо тормозное влияние на хеморефлексы с каротидных телец, либо потенцировать чувствительность периферического хеморефлекса. Отражением данного явления стали результаты оценки частоты сердечных сокращений и дыхания до и после острого гипоксического теста (см. рис.).

Недавно в эксперименте было доказано, что ЭТ-1 может функционировать как нейромодулятор при гипертонии, связанной с хронической прерывистой гипоксией, повышая чувствительность каротидного тельца к гипоксии путем связывания с рецептором ETA и индукции сигнальных путей фосфолипазы C, протеинкиназы C и p38 митоген-активируемой протеинкиназы [22].

Функциональные резервы эндотелиальной функции были оценены по изменению содержания ЭТ-1 и NT-proBNP в сыворотке крови обследованных лиц за сутки до и сразу после проведения ОГТ. Так, содержание ЭТ-1 в контрольной группе до ОГТ не отличалось значимой разницей в разных кластерах и составило в среднем  $3,29 \pm 0,67$  пг/мл. Напротив, у больных с ЭГА 1-го кластера исходная концентрация пептида была ниже контрольных на 20,63% ( $p=0,017$ ), 2-го кластера – превышала контрольные значения на 28,75% ( $p=0,038$ ), а 3-го кластера – недостоверно отличалась от контрольных. После проведения ОГТ в контрольной группе уровень ЭТ-1 приобрел специфические различия в каждом из кластеров, которые по степени его прироста расположились 1 кластер < 3 кластер < 2 кластер, хотя его относительный прирост не превышал  $15,74 \pm 3,05\%$  по сравнению с исходными значениями. У пациентов с ЭАГ по окончании ОГТ максимальный прирост показателя имел место в 1-м кластере (на  $30,44 \pm 2,90\%$  больше исходного), а наименьший – в 3-м кластере (на  $8,63 \pm 1,11\%$ ).



а



б

**Рис.** Динамика прироста частоты сердечных сокращений (а) и частоты дыхания (б) у обследованных лиц с разной к гипоксии. Кластер 1 – восприимчивые лица, кластер 2 – толерантные лица, кластер 3 – высокотолерантные лица.

Повышенное образование мощного вазоконстриктора ЭТ-1 во многом определяет эндотелиальную дисфункцию и опережает клинические проявления гипоксемии, что объясняет его предпочтение в выборе информативного показателя вазомодуляции, а у больных ЭАГ уровень ЭТ-1 рассматривается как маркер и предиктор тяжести и исхода системной гипертензии [17]. Причем, следует учитывать регуляторные возможности пула неклассических CD14+CD16++ моноцитов – способность изменять клиренс ЭТ-1 путем опосредованного рецептором ET В захвата [23, 24], расщеплять пептид за счет активности металлопротеазы клеточной поверхности (NEP) [25] и, как следствие, снижать уровень систолического и диастолического артериального давления [20].

Уровень N-концевого про-натрийуретического пептида типа В (NT-proBNP) у добровольцев контрольной группы до выполнения ОГТ был минимальным, составив в среднем по группе 5,86±2,13 пг/мл, а в основной группе варьировал в 1-3 кластерах от 41,88±5,09 до 79,22±10,40 пг/мл. Характерно, что после ОГТ в контрольной группе, независимо от кластерной принадлежности пациентов средний прирост сыровоточного содержания NT-proBNP составил в среднем 50,05±7,12% от исходного, тогда как у больных ЭАГ имел достоверные межкластерные различия. В 1-м кластере показатель достигал 103,80±9,95 пг/мл, во 2-м – 84,21±4,66 пг/мл и в 3-м кластере – 46,63±5,07 пг/мл (превысив исходные значения соответственно в 2,47 раза в 1-м кластере, на 51,61±7,73% во 2-м кластере и снизился на 41,31±4,88% в 3-м кластере).

Прогностический интерес вызвала динамика отношения прироста NT-proBNP/ЭТ-1 после ОГТ. В контрольной группе значения данного отношения уменьшались от 1 до 3 кластера – соответственно составив 4,12, 3,18 и 1,27, причем снижение показателя было обусловлено в большей степени уменьшением прироста повышенного уровня NT-proBNP. В основной группе данный показатель продемонстрировал иной характер – максимальным был в 1-м кластере (6,81), средним – во 2-м кластере (4,78), и минимальным – в 3-м кластере (за счет снижения уровня NT-proBNP). Таким образом, у лиц с высокой толерантностью к гипоксии в обеих группах прирост ЭТ-1 и NT-proBNP был ниже такового у лиц с менее выраженной толерантностью и восприимчивых к гипоксии.

Натрийуретический пептид типа В (BNP) и NT-proBNP секретируются кардиомиоцитами в ответ на повышенное напряжение стенки миокарда объемом [20]. В ответ на повышенное напряжение стенки миокарда из-за перегрузки

объемом или давлением ген BNP активируется в кардиомиоцитах. Это приводит к образованию внутриклеточного предшественника пропептида (proBNP); дальнейшая обработка этого пропептида приводит к высвобождению биологически активного BNP и биологически инертного NT-proBNP [26]. В данном исследовании показано, что повышенный уровень BNP >15 пг/мл указывает на эндотелиальную дисфункцию, способствующую восприимчивости к гипоксии, в то время как BNP ≤15 пг/мл в нормобарических условиях предполагает толерантность к гипоксии.

С практической точки зрения, уровень NT-proBNP менее 125 пг/мл может быть весьма показательным для исключения диагностики и прогнозирования развития сердечной недостаточности [27]. Хотя руководящие принципы сердечно-сосудистого общества одобряют тестирование NT-proBNP, не существует общепринятых точек отсечения, которые разграничивают ненормальное от нормального [28].

Кроме того, по сравнению с BNP определение сыровоточного уровня NT-proBNP предпочтительнее, поскольку не связывается с NPR-A или NPR-C, выводится из кровообращения медленнее, чем BNP (период полувыведения 72 часа против 24 часа) [29].

Установленная нами вазомоторная эндотелиальная дисфункция, сформировавшаяся на фоне ЭАГ, может приводить к гипоксии миокарда, усугубляя гипоксемию, возникающую в ОГТ, что следует учитывать при разработке протокола последующей нормобарической гипокситерапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно заключить, что как в группе здоровых добровольцев, так и в группе больных с эссенциальной гипертонической болезнью, имеют место различия устойчивости организма к острому гипоксическому воздействию, что подтвердило существование восприимчивых и толерантных лиц. Варианты сниженной и повышенной устойчивости к гипоксии у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией определяются разнонаправленными изменениями системного кардиореспираторного ответа и дисбалансом модуляторов микроциркуляторного русла и свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших исследований в рамках поиска дополнительных критериев оценки гипоксического теста (выраженность кардиореспираторной реакции и отношение относительного прироста NT-proBNP и ЭТ-1) для последующего персонализированного подбора режимов нормобарической гипокситерапии.

**В.Г. Гавриляк**

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

**ОПТИМИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ УСТОЙЧИВОСТИ К ГИПОКСИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Цель работы. Совершенствование оценки индивидуальной устойчивости пациента с эссенциальной артериальной гипертензией к гипоксическому стимулу для персонализации протокола интервальной нормобарической гипокситерапии. Материалы и методы. Обследовано 38 больных с артериальной гипертензией 1-2-й степени. Контрольную группу составили 30 здоровых добровольцев. Результаты. На основе кластерного анализа результатов острого гипоксического теста в основной и контрольной группе установили кластеры пациентов с различными значениями I-Нур, соответствующими толерантным и восприимчивым к недостатку кислорода когортам. Изменения показателей кардиореспираторного рефлекса у восприимчивых пациентов с артериальной гипертензией в течении гипоксического теста варьировали в меньшей степени по сравнению со здоровыми лицами неза-

висимо от характера устойчивости к гипоксии, а динамика NT-proBNP и ЭТ-1 (до и после гипоксического воздействия) отражала дисбаланс основных вазомодуляторов. Заключение. Выявленные изменения системного ответа на гипоксию и дисбаланс модуляторов микроциркуляторного русла у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией свидетельствуют о необходимости использования других критериев оценки гипоксического теста (выраженность кардиореспираторной реакции и отношение относительного прироста NT-proBNP и ЭТ-1) для последующего персонализированного подбора режимов нормобарической гипокситерапии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, острый гипоксический тест, индивидуальная устойчивость, N-концевой про-натрийуретический пептид типа В, эндотелин-1.

**V.G. Havrylyak**

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

**OPTIMIZATION OF ASSESSMENT OF INDIVIDUAL RESISTANCE TO HYPOXIA IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION**

Objective. Improving the assessment of individual resistance of a patient with essential arterial hypertension to a hypoxic stimulus to personalize the protocol of interval normobaric hypoxic therapy. Materials and methods. 38 patients with arterial hypertension of 1-2 degrees were examined. The control group consisted of 30 healthy volunteers. Results. Based on cluster analysis of the results of the acute hypoxic test, clusters of patients with different I-Hyp values corresponding to the tolerant and susceptible cohorts to oxygen deficiency were established in the main and control groups. Changes in the cardiorespiratory reflex indices in patients with arterial hypertension during the hypoxic test varied to a lesser extent compared to healthy individuals, regardless of the nature of resistance to hypoxia, and the dynamics of NT-

proBNP and ET-1 (before and after hypoxic exposure) reflected the imbalance of the main vasomodulators, more pronounced in patients susceptible to hypoxia. Conclusion. The identified changes in the systemic response to hypoxia and the imbalance of microcirculatory modulators in patients with essential arterial hypertension indicate the need to use other criteria for assessing the hypoxic test (the severity of the cardiorespiratory response and the ratio of the relative increase in NT-proBNP and ET-1) for subsequent personalized selection of normobaric hypoxic therapy regimens.

**Key words:** arterial hypertension, acute hypoxic test, individual resistance, N-terminal pro-natriuretic peptide type B, endothelin-1.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лукьянова Л.Д., Кирова Ю.И., Сукоян Г.В. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии их роль в системной регуляции. Биологические мембраны. 2012; 29 (4): 238-252.
2. Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N., Murzaeva S.V., Gorbacheva O.S., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. J. Bioenerg. Biomembr. 2010; 42: 473-481. doi: 10.1007/s10863-010-9316-5
3. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Differential activation of myocardial ER stress response: A possible role in hypoxic tolerance. Int. J. Cardiol. 2013; 168: 4667-4677.

**REFERENCES**

1. Luk'yanova L.D., Kirova Yu.I., Sukoyan G.V. Signal'nye mekhanizmy adaptatsii k gipoksii ikh rol' v sistemnoi regulyatsii. Biologicheskie membrany. 2012; 29 (4): 238-252 (in Russian).
2. Mironova G.D., Shigaeva M.I., Gritsenko E.N., Murzaeva S.V., Gorbacheva O.S., Germanova E.L., Lukyanova L.D. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. J. Bioenerg. Biomembr. 2010; 42: 473-481. doi: 10.1007/s10863-010-9316-5
3. Jain K., Suryakumar G., Prasad R., Ganju L. Differential activation of myocardial ER stress response: A possible role in hypoxic tolerance. Int. J. Cardiol. 2013; 168: 4667-4677.

- doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.180
4. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., Portnichenko V., Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97: 392-399. doi: 10.1139/cjpp-2018-0642
  5. Belosludtsev K.N., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Starinets V.S., Tenkov K.S., Zakharova N.M., Belosludtseva N.V. Transport of Ca<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup>-Dependent Permeability Transition in the Liver and Heart Mitochondria of Rats with Different Tolerance to Acute Hypoxia. *Biomolecules.* 2020; 10: 114. doi: 10.3390/biom10010114
  6. Байбурина Г.А., Нургалева Е.А., Аглетдинов Э.Ф., Степанова Е.М. Соотношение между показателями свободнорадикального окисления липидов и белков в плазме крови после системной аноксии у животных с разной устойчивостью к гипоксии. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016; 54 (12): 6-9. doi: 10.18454/IRJ.2016.54.148
  7. Джалилова Д.Ш., Косырева А.М., Цветков И.С., Макарова О.В. Фагоцитарная активность моноцитов периферической крови в условиях *in vivo* и *in vitro* гипоксии у высокоустойчивых и низкоустойчивых к недостатку кислорода крыс. *Медицинская иммунология.* 2023; 25 (3): 551-556. doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2779
  8. Dzhililova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi: 10.3390/biomedicines8100428
  9. 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.
  10. 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.
  11. Глазачев О.С., Дудник Е.Н., Поздняков Ю.М. Адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии в реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* 2014; 1: 58-64.
  12. Игнатенко Г.А., Мухин И.В. Применение интервальной нормобарической гипокситерапии и системной энзимотерапии в комплексном лечении гипертензивных больных хроническим мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом с генетической предрасположенностью. *Университетская клиника.* 2023; 47 (2): 5-13.
  13. Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Поражение сердца при артериальной гипертензии. Методы воздействия на гипертензию и сократительную дисфункцию. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 88-92.
  14. Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Роль полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада в возникновении и прогрессировании первичной артериальной гипертензии у подростков и взрослых. *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (S6): 8-9.
  15. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.-R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 9762959. doi: 10.1155/2016/9762959
  16. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы). *Нефрология.* 2003; 7 (1): 41-45.
  17. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е., Попыхова Э.Б., Лагутина Д.Д. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; vol. 64, 1: 34-41.
  18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.J.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.180
  4. Kurhaluk N., Lukash O., Nosar V., Portnychenko A., Portnichenko V., Wszedybyl-Winklewska M., Winklewski P.J. Liver mitochondrial respiratory plasticity and oxygen uptake evoked by cobalt chloride in rats with low and high resistance to extreme hypobaric hypoxia. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2019; 97: 392-399. doi: 10.1139/cjpp-2018-0642
  5. Belosludtsev K.N., Dubinin M.V., Talanov E.Y., Starinets V.S., Tenkov K.S., Zakharova N.M., Belosludtseva N.V. Transport of Ca<sup>2+</sup> and Ca<sup>2+</sup>-Dependent Permeability Transition in the Liver and Heart Mitochondria of Rats with Different Tolerance to Acute Hypoxia. *Biomolecules.* 2020; 10: 114. doi: 10.3390/biom10010114
  6. Baiburina G.A., Nurgaleeva E.A., Agletdinov E.F., Stepanova E.M. Sootnoshenie mezhdru pokazatelyami svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidov i belkov v plazme krovi posle sistemoi anoksii u zhivotnykh s raznoi ustoiichivost'yu k gipoksii. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2016; 54 (12): 6-9 (in Russian). doi: 10.18454/IRJ.2016.54.148
  7. Dzhililova D.Sh., Kosyeva A.M., Tsvetkov I.S., Makarova O.V. Fagotsitarnaya aktivnost' monotsitov perifericheskoi krovi v usloviyakh in vivo i in vitro gipoksii u vysokoustoiichivyykh i nizkoustoiichivyykh k nedostatku kisloroda krys. *Meditsinskaya immunologiya.* 2023; 25 (3): 551-556 (in Russian). doi: 10.15789/1563-0625-PAO-2779
  8. Dzhililova D, Makarova O. Differences in Tolerance to Hypoxia: Physiological, Biochemical, and Molecular-Biological Characteristics. *Biomedicines.* 2020; 8 (10): 428. doi: 10.3390/biomedicines8100428
  9. 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).
  10. 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).
  11. Glazachev O.S., Dudnik E.N., Pozdnyakov Yu.M. Adaptatsiya k interval'noi gipoksii-giperoksii v reabilitatsii patsientov s ishemicheskoi bolezn'yu serdtsa. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* 2014; 1: 58-64 (in Russian).
  12. Ignatenko G.A., Mukhin I.V. Primenenie interval'noi normobaricheskoi gipoksiterapii i sistemoi enzimoterapii v kompleksnom lechenii gipertenzivnykh bol'nykh khronicheskim mezangial'nym proliferativnym glomerulonefritom s geneticheskoi predraspolozhennost'yu. *Universitetskaya klinika.* 2023; 47 (2): 5-13 (in Russian).
  13. Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Porazhenie serdtsa pri arterial'noi gipertenzii. *Metody vozdeistviya na gipertenziyu i sokratitel'nuyu disfunktsiyu.* *Consilium Medicum.* 2017; 19 (1): 88-92 (in Russian).
  14. Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Rol' polimorfizma genov belkov renin-angiotenzinovogo kaskada v vzniknovenii i progressirovanii pervichnoi arterial'noi gipertenzii u podrostkov i vzroslykh. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022; 27 (S6): 8-9 (in Russian).
  15. Krenning G., Barauna V.G., Krieger J.E., Harmsen M.C., Moonen J.-R. Endothelial Plasticity: Shifting Phenotypes through Force Feedback. *Stem Cells Int.* 2016; 2016: 9762959. doi: 10.1155/2016/9762959
  16. 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).
  17. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., Popykhova E.B., Lagutina D.D. Markery endotelial'noi disfunktsii: patogeneticheskaya rol' i diagnosticheskoe znachenie (obzor literatury). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2019; vol. 64, 1: 34-41 (in Russian).
  18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.J.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang

18. Pauriah M., Khan F., Lim T.K., Elder D.H., Godfrey V., Kennedy G., Belch J.F.F., Booth N.A., Struthers A.D., Lang C.C. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin. Sci.* 2012; 123: 307-312. doi: 10.1042/CS20110168
19. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 522-531. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x
20. Ghobadi H., Aslani M.R., Hosseinian A., Farzanehc E. The Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide and Interleukin-6 with Quality of Life Using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Med Princ Pract.* 2018; 26 (6): 509-515. doi: 10.1159/000484900
21. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177 (3): 377-84. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x
22. Li J., Yang S., Yu F., Ji E., Weiss J.W. Endothelin-1 enhanced carotid body chemosensory activity in chronic intermittent hypoxia through PLC, PKC and p38MAPK signaling pathways. *Neuropeptides.* 2019; 74: 44-51. doi: 10.1016/j.npep.2018.12.004
23. Чумакова С.П., Винс М.В., Уразова О.И., Азарова Д.А., Шипулин В.М., Пряхин А.С., Букреева Е.Б., Буланова А.А., Кошель А.П., Чурина Е.Г., Ситникова А.В., Гарганеева Н.П., Новицкий В.В. Субпопуляции моноцитов крови у больных с генерализованной гипоксией. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019; 18 (1): 277-285. doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-277-285
24. Oh P., Horner T., Witkiewicz H., Schnitzer J.E. Endothelin induces rapid, dynamin-mediated budding of endothelial caveolae rich in ET-B. *J Biol Chem.* 2012; 287 (21): 17353-17362. doi: 10.1074/jbc.M111.338897
25. Schreiter A., Gore C., Labuz D., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Stein C., Machelska H. Pain inhibition by blocking leukocytic and neuronal opioid peptidases in peripheral inflamed tissue. *FASEB J.* 2012; 26 (12): 5161-5171. doi: 10.1096/fj.12-208678
26. Suzuki S., Sugiyama S. The Molar Ratio of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide/B-type Natriuretic Peptide for Heart Failure-related Events in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2018; 57 (18): 2621-2630. doi: 10.2169/internalmedicine.0471-17
27. Kim H-N., Jr .J.L.J. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011; 123 (18): 2015-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500
28. Mu S., Echouffo-Tcheugui J.B., Ndumele C.E., Coresh J., Juraschek S., Brady T., McEvoy J.W., Ozkan B., Tang O., Christenson R.H., Selvin E. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults. *J Appl Lab Med.* 2023; 8 (4): 700-712. doi: 10.1093/jalm/jfad024
29. Ontario Health (Quality) . Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021; 21 (2): 1-125.
- C.C. B-type natriuretic peptide is an independent predictor of endothelial function in man. *Clin. Sci.* 2012; 123: 307-312. doi: 10.1042/CS20110168
19. Kuhn M. Endothelial actions of atrial and B-type natriuretic peptides. *Br. J. Pharmacol.* 2012; 166: 522-531. doi: 10.1111/j.1476-5381.2012.01827.x
20. Ghobadi H., Aslani M.R., Hosseinian A., Farzanehc E. The Correlation of Serum Brain Natriuretic Peptide and Interleukin-6 with Quality of Life Using the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test. *Med Princ Pract.* 2018; 26 (6): 509-515. doi: 10.1159/000484900
21. Kara T., Narkiewicz K., Somers V.K. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003; 177 (3): 377-84. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01083.x
22. Li J., Yang S., Yu F., Ji E., Weiss J.W. Endothelin-1 enhanced carotid body chemosensory activity in chronic intermittent hypoxia through PLC, PKC and p38MAPK signaling pathways. *Neuropeptides.* 2019; 74: 44-51. doi: 10.1016/j.npep.2018.12.004
23. Chumakova S.P., Vins M.V., Urazova O.I., Azarova D.A., Shipulin V.M., Pryakhin A.S., Bukreeva E.B., Bulanova A.A., Koshel' A.P., Churina E.G., Sitnikova A.V., Garganeeva N.P., Novitskii V.V. Subpopulyatsii monotsitov krvi u bol'nykh s generalizovannoi gipoksiei. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2019; 18 (1): 277-285 (in Russian). doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-277-285
24. Oh P., Horner T., Witkiewicz H., Schnitzer J.E. Endothelin induces rapid, dynamin-mediated budding of endothelial caveolae rich in ET-B. *J Biol Chem.* 2012; 287 (21): 17353-17362. doi: 10.1074/jbc.M111.338897
25. Schreiter A., Gore C., Labuz D., Fournie-Zaluski M.C., Roques B.P., Stein C., Machelska H. Pain inhibition by blocking leukocytic and neuronal opioid peptidases in peripheral inflamed tissue. *FASEB J.* 2012; 26 (12): 5161-5171. doi: 10.1096/fj.12-208678
26. Suzuki S., Sugiyama S. The Molar Ratio of N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide/B-type Natriuretic Peptide for Heart Failure-related Events in Stable Outpatients with Cardiovascular Risk Factors. *Intern Med.* 2018; 57 (18): 2621-2630. doi: 10.2169/internalmedicine.0471-17
27. Kim H-N., Jr .J.L.J. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011; 123 (18): 2015-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500
28. Mu S., Echouffo-Tcheugui J.B., Ndumele C.E., Coresh J., Juraschek S., Brady T., McEvoy J.W., Ozkan B., Tang O., Christenson R.H., Selvin E. NT-proBNP Reference Intervals in Healthy U.S. Children, Adolescents, and Adults. *J Appl Lab Med.* 2023; 8 (4): 700-712. doi: 10.1093/jalm/jfad024
29. Ontario Health (Quality) . Use of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) as Diagnostic Tests in Adults With Suspected Heart Failure: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2021; 21 (2): 1-125.