

УДК 616.12-008.331.1-018.74+615.853.3]-055.1

**М.В. Туманова, С.Р. Сметанина, М.Т. Датуашвили, А.М. Голикова,
Д.А. Чулкова, Ю.С. Камыгина, В.В. Горяева, Д.В. Гладкая**

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

ЭФФЕКТЫ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Известно о благоприятном влиянии интервальной нормобарической гипоксической терапии (ИНГТ) на сердечно-сосудистую систему, что позволяет включить и использовать генетически запрограммированные механизмы, направленные на повышение неспецифической резистентности организма [1, 2]. Одним из возможных дополнительных немедикаментозных методов лечения артериальной гипертензии является повторное ежедневное воздействие легкой прерывистой гипоксии [3, 4]. Ранее было показано триггерные эффекты транскрипционных факторов, индуцируемых гипоксией (HIF-1 и HIF-2), в результате чего создается саногенетическая основа для активации эндотелиальных клеток и гиперпродукции оксида азота [5-7]. Кроме того, гипоксическое воздействие изменяет баланс основных регуляторов сосудисто-тромбоцитарного гемостаза – производных арахидоновой кислоты, высвобождающиеся из тромбоцитов под влиянием фосфолипаз в условиях повышенной концентрации цитоплазматического кальция. В дальнейшем из арахидоновой кислоты под влиянием циклооксигеназы образуются простагландины (G2 и H2), из которых при участии тромбоксансинтетазы синтезируется мощный агрегирующий фактор – тромбоксан А2, а в сосудистой стенке под влиянием простациклинсинтетазы – основной дезагрегант простациклин (простагландин I2) [8]. Данные метаболиты арахидоновой кислоты обладают и вазомодулирующими свойствами, а дисбаланс между ключевыми эйкозаноидами в виде уменьшения влияния вазодилаторов (включая простациклин) и преобладания действия вазоконстрикторов играет первостепенную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ) [9]. В источниках литературы имеются сведения о половых различиях функциональной активности тромбоцитов, которые проявляются преобладанием гиперагрегации тромбоцитов у женщин по сравнению с мужчинами (на 66,7%), опосредованной эйкозаноидами [10,

11]. Очевидно, существуют различия и вазомодулирующих свойств тромбоксана А2 и простациклина у мужчин и женщин.

Таким образом, мы предположили, что повторное ежедневное применение гипокситерапии в сочетании с традиционным медикаментозным лечением может привести к снижению артериального давления (АД) у пациентов с гипертензией.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка вазомодулирующих свойств интервальной нормобарической гипокситерапии, опосредованных эйкозаноидами, у мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основную группу составили мужчины (средний возраст 45,2±9,3 лет) с верифицированным диагнозом артериальная гипертензия I степени (систолическое АД в состоянии покоя 140-159 мм рт. ст., диастолическое АД 90-99 мм рт. ст.) (подгруппа 1, n=26) и II степени (систолическое АД 160-179 мм рт. ст., диастолическое АД 100-109 мм рт. ст.) (подгруппа 2, n=33) согласно рекомендациям Российского Кардиологического Общества и Европейского Общества Кардиологов [12], исключая симптоматический характер АГ с помощью общепринятых клинических методов исследования. В группу сравнения, где применялась традиционная медикаментозная терапия АГ вошли 15 мужчин с I степенью АГ (подгруппа 3) и 20 мужчин со II степенью заболевания (подгруппа 4). Набор участников проводился посредством скрининга на месте. Контрольную группу составили 16 здоровых мужчин того же возраста и пола без истории сердечно-сосудистых, эндокринных и/или метаболических заболеваний.

© М.В. Туманова, С.Р. Сметанина, М.Т. Датуашвили, А.М. Голикова, Д.А. Чулкова, Ю.С. Камыгина, В.В. Горяева, Д.В. Гладкая, 2024
© Университетская Клиника, 2024

Распределение больных по группам осуществляли по скринингу АД в течение трех последовательных визитов к врачу. Все участники ознакомились и подписали форму информированного согласия перед участием в исследовании. Критериями включения были: эссенциальная артериальная гипертензия I и II степени. Критерии не включения: сопутствующие заболевания, в том числе сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет 1 или 2 типа; курение; ожирение II или III степени (измеренное по ИМТ), инфекционные заболевания, аутоиммунные заболевания, заболевания печени, почек, злокачественные заболевания.

Артериальное давление измеряли с помощью ртутного сфигмоманометра по стандартной методике. Учитывая вариабельность значений артериального давления в дневное и ночное время [13] последовательно в течение суток получали три записи артериального давления, и артериальное давление определяли как среднее значение второй и третьей записи.

Сеансы ИНГТ осуществляли в условиях лаборатории адаптационной медицины ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России на протяжении 10 дней с использованием установки для гипокситерапии "БИО-НОВА-204" (Россия). Ежедневный сеанс длился 60 мин с чередующимися друг за другом циклами в положении больного сидя. Каждый цикл включал 5-минутный период дыхания гипоксической газовой смесью (10-12% кислорода) и следующий за ним 5-минутный период дыхания воздухом.

До начала гипокситерапии и по ее окончании из локтевой вены больного получали образцы венозной крови и помещали в вакутейнеры с ЭДТА. Плазму получали путем центрифугирования образцов при 1000g в течение 10 минут при 4°C, разделяли на аликвоты и замораживали при -80°C до проведения анализов. Содержание тромбосана А2 (ТхА2) и простацилина (PGI2) в плазме крови определяли путем

иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы Assay designs (США), результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США) методами вариационной и альтернативной статистики. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До выполнения сеансов ИНГТ пациенты обследованных групп отличались от контроля достоверно большими значениями систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) (см. табл.).

По окончании 10-дневного сеанса ИНГТ у больных с артериальной гипертензией, независимо от степени заболевания, регистрировали снижение средних значений САД: в группе 1 – на 9,5% ($p=0,044$), в группе 2 – на 7,3% ($p=0,029$); ДАД: в группе 1 – на 6,7% ($p=0,049$), в группе 2 – на 6,8% ($p=0,035$) по сравнению с исходными значениями, что в абсолютных значениях для САД составило соответственно -8,75 и -10,9 мм рт. ст, а для ДАД соответственно -6,12 и -7,09 (рис. 1.). У пациентов, получавших традиционное медикаментозное лечение, степень снижения САД и ДАД после 10 дней терапии была менее выраженной, чем у пациентов, получивших комплексное лечение с сеансом ИНГТ.

Исходные уровни метаболитов арахидоновой кислоты у больных АГ отличались от контрольных. У больных подгруппы 1 имело место незначительное повышение содержания ТхА2 (на 8,9% превышало контрольное, $p=0,13$) при снижен-

Исходные характеристики обследованных пациентов и здоровых добровольцев

Таблица.

Подгруппы обследованных лиц	Возраст (лет)	ИМТ кг/м ²	САД мм рт. ст.	ДАД мм рт. ст.	Частота сердечных сокращений (в мин.)
Контрольная группа, n=16	42,9±3,1	22,5±2,3	118,6±8,2	79,9±4,8	70,6±10,1
Подгруппа 1, n=26	47,9±3,5	25,3±1,7	136,8±15,9*	91,7±8,5*	78,9±9,6*
Подгруппа 2, n=33	43,2±4,6	26,1±2,1	164,3±27,5*	104,7±4,1*	85,4±7,8*
Подгруппа 3, n=15	45,1±2,8	22,9±3,3	139,5±7,7*	90,8±6,5	76,6±4,5
Подгруппа 4, n=20	48,3±5,1	24,8±4,2	152,6±11,4*	102,7±5,9*	87,3±5,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

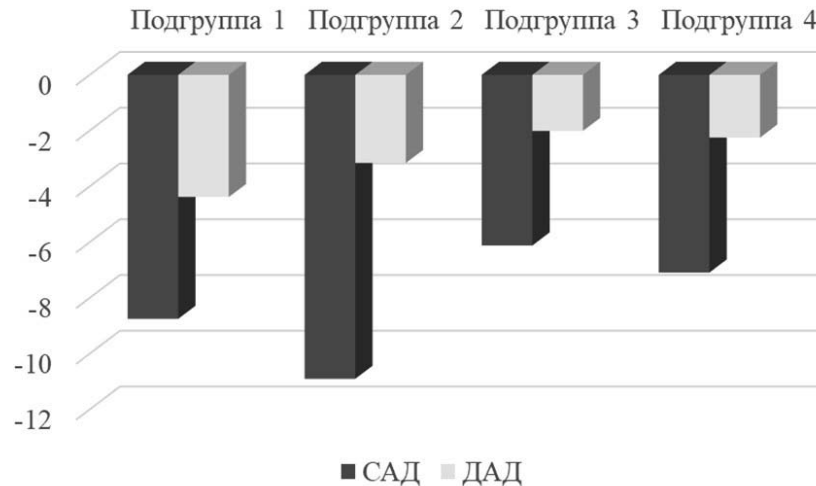


Рис. 1. Динамика изменений показателей артериального давления у мужчин с эссенциальной АГ, получавших традиционное медикаментозное лечение и комплексное лечение с применением ИНГТ (значения в мм рт.ст. по сравнению с исходными).

ном на 27,7% ($p=0,026$) уровне PGI2. В подгруппе 2 отмечали сходные с контролем значения уровня TxA2 в плазме 9,95 (5,71; 16,99) пг/мл против 9,86 (6,15; 18,28) пг/мл ($p<0,05$) при уменьшении концентрации PGI2 на 31,4 % ($p=0,011$) по сравнению с контрольной группой.

Исходные значения (до лечения) отношения PGI2/TxA2 в подгруппах 1 и 2 были меньше таковых в контроле (6,24), и составили соответственно 5,27 и 4,06. Причем, в подгруппе 1 и 2 уменьшение значений данного отношения было обусловлено значимым ингибированием продукции PGI2 на фоне практически неизменного содержания TxA2.

После 10-дневного сеанса ИНГТ у пациентов подгруппы 1 отношения PGI2/TxA2 возросло до 9,95 в большей степени за счет увеличения содержания PGI2. Аналогичная динамика имела место и у пациентов подгруппы 2 – показатель возрос до 23,47 в результате разнонаправленных изменений уровня PGI2 (возрос) и TxA2 (снизился) (рис. 2.).

У пациентов подгруппы 3 и 4 после 10-дневной традиционной медикаментозной терапии АГ отношения PGI2/TxA2 отличалось разнонаправленными изменениями: в подгруппе 3 снизилось до 9,24 в большей степени за счет уменьшения содержания обоих эйкозаноидов, тогда как у пациентов подгруппы 4 – показатель возрос до 13,8 в результате ингибирования продукции TxA2.

Выявленный в исследовании дисбаланс TxA2 и PGI2 у мужчин с АГ, прогрессирующий по мере увеличения ее степени, согласуется с имеющимся в литературе мнением об участии метаболи-

тов арахидоновой кислоты в патогенезе заболевания. Учитывая вазомодулирующие свойства эйкозаноидов, можно констатировать у мужчин, страдающих АГ, снижение уровня PGI2, являющегося мощным вазодилататором, и повышение пула TxA2 (вазоконстриктора), может быть результатом разнонаправленных изменений активности ферментов метаболизма арахидоновой кислоты – циклооксигеназы 2 (ЦОГ)-2 и ЦОГ-1, тромбоксансинтетазы, простациклинсинтетазы.

Синтез PGI2 осуществляется постоянно в эндотелии, где он не депонируется, а секретируется через люминальную поверхность в циркулирующую кровь. В отличие от других простагландинов, простациклин не разрушается в малом круге кровообращения, поэтому в случае локального

увеличения его синтеза могут наблюдаться системные эффекты. Простациклин оказывает вазодилатирующее действие путем стимуляции специфических рецепторов гладких миоцитов сосудов, что приводит к повышению активности в них аденилатциклазы и к увеличению образования циклического АМФ [14]. Возможно влияние простациклина на калиевые каналы и гиперполяризацию клеток. Увеличение продукции простациклина наблюдается при повреждении эндотелия, гипоксии, под влиянием вазоактивных веществ (адреналин, гистамин, брадикинин, ангиотензин II, эндотелин-1), цитокинов, тромбина, гемодинамических факторов.

TxA2 играет очень важную роль при различных сердечно-сосудистых заболеваниях посредством своего воздействия на агрегацию тром-

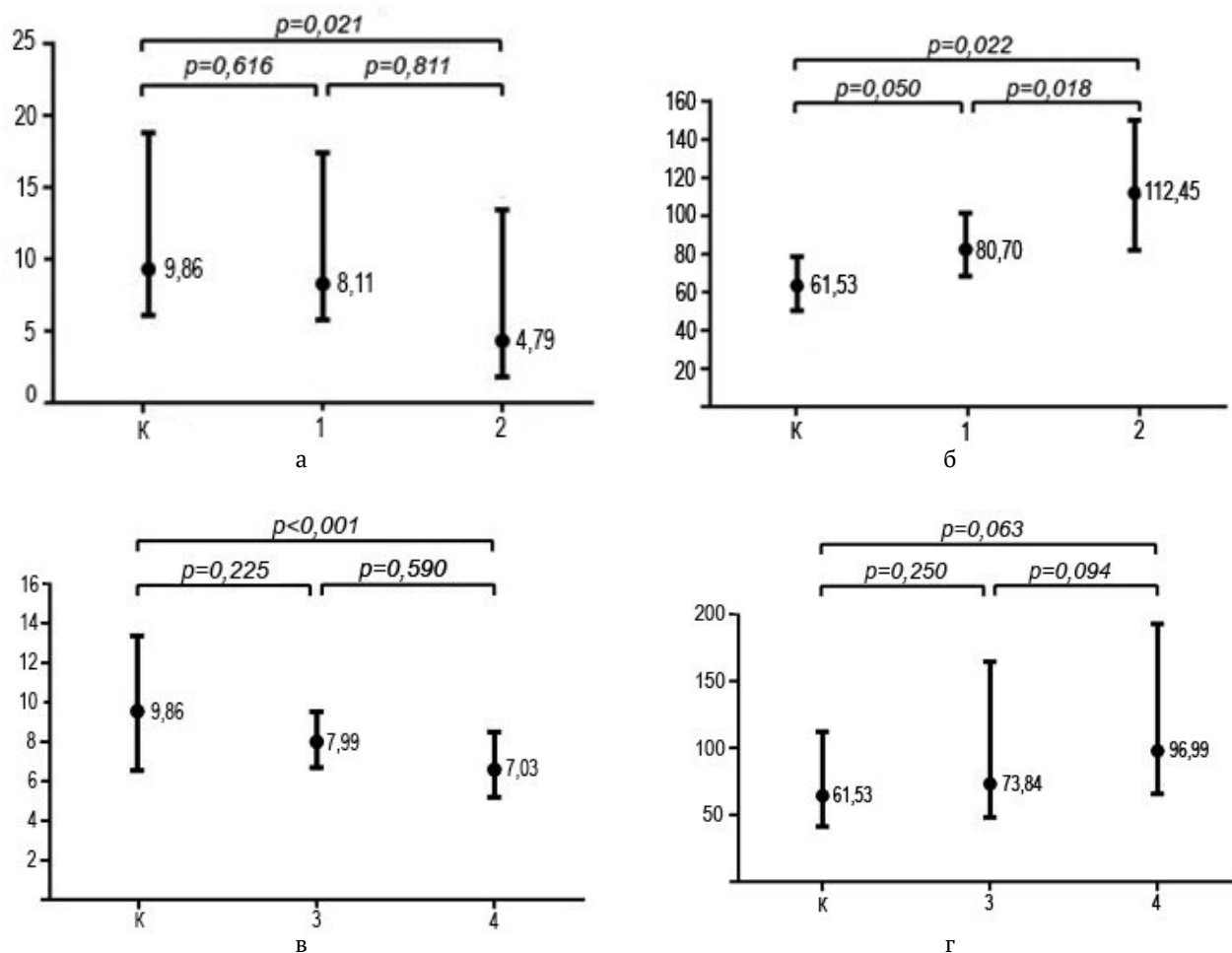


Рис. 2. Плазменный уровень тромбоксана А2 (пг/мл, А, В) и простаглицлина (пг/мл, Б, Г) после 10-дневной терапии: А и Б – комплексное лечение с сеансом интервальной нормобарической гипокситерапии, В и Г – традиционное медикаментозное лечение. Примечание: К – контрольная группа, 1, 2, 3, 4 – подгруппы обследованных лиц. Значения показателя представлены Me [Q1;Q3].

боцитов, вазоконстрикцию и пролиферацию [15]. Вазоконстрикторный эффект ТхА2 является эндотелий-зависимым процессом. Последовательные реакции метаболизма арахидоновой кислоты в тромбоцитах приводят к образованию ТхА2, который в итоге стимулирует рецептор ТхА2 на гладкомышечных клетках []. Эндотелий-зависимые сокращения, связанные с ТхА2 могут вызывать ионофор кальция А23187, простагландин Н2 или агонист мускариновых рецепторов – ацетилхолин.

Динамический баланс между PGI2 и ТхА2 (в дополнение ко многим другим медиаторам, обладающих вазомодулирующим действием) имеет решающее значение для поддержания сердечно-сосудистого гомеостаза и имеет критические патофизиологические и терапевтические последствия [14]. Учитывая преобладание у лиц мужского пола мощности вазомодуляторного эффекта простаглицлина над таковым тромбоксана А2, а также ингибирующий эффект PGI2 на продукцию тромбоцитами ТХА2, мож-

но предположить участие иных вазоконстрикторных агентов (центрального и/или периферического действия) в патогенезе эссенциальной АГ и саногенетических механизмах ИНГТ, а также особенности полиморфизма генов, например полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада, генов арахидоновой кислоты (COX, LOX и CYP) [8, 16]. Однако, использование в протоколе лечения пациентов всех подгрупп фармакологических препаратов, блокирующих периферические звенья патогенеза АГ [17], позволяет констатировать действие ИНГТ на центральные механизмы регуляции сосудистого гомеостаза или на эпигенетические модификации молекулярных внутриклеточных путей метаболизма эндотелиальных клеток и гладких миоцитов. Данное предположение требует проведения дополнительных экспериментальных исследований с помощью уникальных методик, например, межфазной тензиометрии биологических жидкостей [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в отличие от потенциального неблагоприятного воздействия выраженной экзогенной хронической гипоксии, применение в комплексном лечении мужчин с эссенциальной АГ сеансов интервальной нормобарической гипоксии позволяет улучшить эффективность медикаментозной терапии и добиться снижения уровня артериального давления. ИНГТ может оказывать вазомодулирующее действие за счет

улучшения баланса метаболитов арахидоновой кислоты (вазодилаторов и вазоконстрикторов), который определяется функциональным взаимодействием в системе «тромбоцит – эндотелиоцит – гладкий миоцит». В перспективе целесообразным видится анализ специфических молекулярных механизмов (центральных и внутриклеточных) реакции элементов данной системы на прерывистую гипоксию и их роль в реализации индивидуальных особенностей регуляции сосудистого тонуса.

М.В. Туманова, С.Р. Сметанина, М.Т. Датуашвили, А.М. Голикова, Д.А. Чулкова, Ю.С. Камыгина, В.В. Горяева, Д.В. Гладкая

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

ЭФФЕКТЫ ИНТЕРВАЛЬНОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У МУЖЧИН С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Целью работы стало изучение влияния 10-дневного курса ИНГТ в сочетании с комплексным медикаментозным лечением мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией I и II степени. 60-минутные сеансы ИНГТ осуществляли в циклично-фракционном режиме с применением дыхания газовой смесью через маску согласно стандартной программе аппарата гипокситерапии «Био-Нова-204» по схеме: 5 мин дыхание газовой смесью с 10-12%-ным содержанием кислорода, 5 мин дыхание атмосферным воздухом (1 цикл). Основная группа включала 94 участников мужского пола (четыре подгруппы), контрольная – 16 здоровых добровольцев. Среднесуточное систолическое артериальное давление после 10 дней применения ИНГТ в комплексной терапии снижалось в боль-

шей степени по сравнению с подгруппами, где пациенты получали только традиционное медикаментозное лечение. Также отмечалось значимое повышение плазменного PGI₂ при недостоверном снижении содержания TxA₂, более выраженное после сеанса ИНГТ. ИНГТ оказывает благоприятный вазомодулирующий эффект у мужчин с эссенциальной артериальной гипертензией посредством изменения баланса PGI₂ и TxA₂ в крови, что не исключает вовлечение в реакцию на интервальную нормобарическую гипоксию центральных и внутриклеточных молекулярных механизмов нормализации сосудистого гомеостаза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, тромбоксан A₂, простациклин, интервальная нормобарическая гипокситерапия.

M.V. Tumanova, S.R. Smetanina, M.T. Datuashvili, A.M. Golikova, D.A. Chulkova, Yu.S. Kamygina, V.V. Goryaeva, D.V. Gladkaya

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

EFFECTS OF INTERVAL NORMOBARIC HYPOXIC THERAPY IN MEN WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

The aim of the work was to study the effect of a 10-day course of INGT in combination with complex drug treatment of men with essential arterial hypertension of stages I and II. 60-minute sessions of INGT were carried out in a cyclic-fractional mode using breathing a gas mixture through a mask according to the standard program of the hypoxitherapy device «Bio-Nova-204» according to the scheme: 5 min breathing a gas mixture with 10-12% oxygen content, 5 min breathing atmospheric air (1 cycle). The main group included 94 male participants (four subgroups), the control group – 16 healthy volunteers. The average daily systolic blood pressure after 10 days of using INGT in complex therapy decreased to a greater ex-

tent compared to the subgroups where patients received only traditional drug treatment. A significant increase in plasma PGI₂ with an insignificant decrease in the content of TxA₂ was also noted, more pronounced after the INGT session. INGT has a beneficial vasomodulatory effect in men with essential arterial hypertension by changing the balance of PGI₂ and TxA₂ in the blood, which does not exclude the involvement of central and intracellular molecular mechanisms of normalization of vascular homeostasis in the response to interval normobaric hypoxia.

Key words: arterial hypertension, thromboxane A₂, prostacyclin, interval normobaric hypoxic therapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Игнатенко Г.А., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Возможности применения нормобарической гипоксии-терапии в терапевтической и педиатрической практиках. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67 (6): 46-53. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53
- Panza G.S., Puri S., Lin H.-S., Mateika J.H. Divergent Ventilatory and Blood Pressure Responses are Evident Following Repeated Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia in Males with OSA and Hypertension. *Front Physiol.* 2022; 13: 897978. doi: 10.3389/fphys.2022.897978
- 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. doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69
- Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L., Downey H.F., Mallet R.T. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233: 627-650. doi: 10.3181/0710-MR-267
- Катунцев В.П., Баранов М.В., Захаров С.Ю., Сухоставцева Т.В., Пучкова А.А., Ставровская Д.М. Адаптация к интервальной гипоксии: влияние на состояние эндотелиальной функции. *Физиология человека.* 2021; 47 (3): 72-79. doi: 10.31857/S0131164621030061
- Игнатенко Г.А. Теоретические основы гипокситерапии. *Российский медицинский журнал.* 2023; 29 (5): 383-398.
- Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens.* 2011; 29: 2265-2272. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5846
- Aradhyula V., Breidenbach J.D., Khatib-Shahidi B.Z. et al. Transcriptomic Analysis of Arachidonic Acid Pathway Genes Provides Mechanistic Insight into Multi-Organ Inflammatory and Vascular Diseases. *Genes (Basel).* 2024; 15 (7): 954. doi: 10.3390/genes15070954
- Ткачева А.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Патогенетическое обоснование применения простаноидов и местного ингаляционного илопроста в лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Кардиологический вестник.* 2023; 18 (1): 23-30.
- Sabetta A, Lombardi L, Stefanini L. Sex differences at the platelet-vascular interface. *Intern Emerg Med.* 2022; 17 (5): 1267-1276. doi: 10.1007/s11739-022-02994-y
- Yeo W.J., Abraham R., Surapaneni A.L. et al. Sex Differences in Hypertension and Its Management Throughout Life. *Hypertension.* 2024; 81 (11): 2263-2274. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22980
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Меморандум экспертов Российского кардиологического общества по рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2018 г. *Российский кардиологический журнал.* 2018; 12: 131-142. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
- Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология.* 2003; 7 (2): 50-54.
- Stitham J., Midgett Ch., Martin K.A., Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol.* 2011; 13 (2): 24. doi: 10.3389/fphar.2011.00024
- Chen H. Role of thromboxane A(2) signaling in endothelium-dependent contractions of arteries. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018; 134: 32-37. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.11.004
- 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.

REFERENCES

- Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Vozmozhnosti primeneniya normobaricheskoi gipoksi-terapii v terapevticheskoi i pediatricheskoi praktikakh. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii.* 2022; 67 (6): 46-53 (in Russian). doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-6-46-53
- Panza G.S., Puri S., Lin H.-S., Mateika J.H. Divergent Ventilatory and Blood Pressure Responses are Evident Following Repeated Daily Exposure to Mild Intermittent Hypoxia in Males with OSA and Hypertension. *Front Physiol.* 2022; 13: 897978. doi: 10.3389/fphys.2022.897978
- 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). doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-3-64-69
- Serebrovskaya T.V., Manukhina E.B., Smith M.L., Downey H.F., Mallet R.T. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med (Maywood).* 2008; 233: 627-650. doi: 10.3181/0710-MR-267
- Katuntsev V.P., Baranov M.V., Zakharov S.Yu., Sukhostavtseva T.V., Puchkova A.A., Stavrovskaya D.M. Adaptatsiya k interval'noi gipoksii: vliyaniye na sostoyaniye endotelial'noi funktsii. *Fiziologiya cheloveka.* 2021; 47 (3): 72-79 (in Russian). doi: 10.31857/S0131164621030061
- Ignatenko G.A. Teoreticheskie osnovy gipoksiterapii. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2023; 29 (5): 383-398 (in Russian).
- Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J Hypertens.* 2011; 29: 2265-2272. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834b5846
- Aradhyula V., Breidenbach J.D., Khatib-Shahidi B.Z. et al. Transcriptomic Analysis of Arachidonic Acid Pathway Genes Provides Mechanistic Insight into Multi-Organ Inflammatory and Vascular Diseases. *Genes (Basel).* 2024; 15 (7): 954. doi: 10.3390/genes15070954
- Tkacheva A.A., Valieva Z.S., Martynyuk T.V. Patogeneticheskoe obosnovanie primeneniya prostanoidov i mesto ingalyatsionnogo iloprosta v lechenii patsientov s legochnoi arterial'noi gipertenziei. *Kardiologicheskii vestnik.* 2023; 18 (1): 23-30 (in Russian).
- Sabetta A, Lombardi L, Stefanini L. Sex differences at the platelet-vascular interface. *Intern Emerg Med.* 2022; 17 (5): 1267-1276. doi: 10.1007/s11739-022-02994-y
- Yeo W.J., Abraham R., Surapaneni A.L. et al. Sex Differences in Hypertension and Its Management Throughout Life. *Hypertension.* 2024; 81 (11): 2263-2274. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.124.22980
- Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. i dr. Memorandum ekspertov Rossiiskogo kardiologicheskogo obshchestva po rekomendatsiyam Evropeiskogo obshchestva kardiologov/Evropeiskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii po lecheniyu arterial'noi gipertenzii 2018 g. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2018; 12: 131-142 (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142
- Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Pilipenko V.V., Subbotina E.A., Kosheleva E.N. Sutochnaya variabel'nost' arterial'nogo davleniya u bol'nykh khronicheskim glomerulonefritom. *Nefrologiya.* 2003; 7 (2): 50-54 (in Russian).
- Stitham J., Midgett Ch., Martin K.A., Hwa J. Prostacyclin: an inflammatory paradox. *Front Pharmacol.* 2011; 13 (2): 24. doi: 10.3389/fphar.2011.00024
- Chen H. Role of thromboxane A(2) signaling in endothelium-dependent contractions of arteries. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018; 134: 32-37. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2017.11.004
- Ignatenko G.A., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Rol' polimorfizma genov belkov renin-angiotenzinovogo kaskada v vozniknovenii i progressirovanii pervichnoi arterial'noi gipertenzii u podrostkov i vzroslykh. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal.* 2022; 27 (S6): 8-9 (in Russian).
- Mancia G., Omboni S., Chazova I. et al. Effects of the ler-

17. Mancia G., Omboni S., Chazova I. et al. Effects of the lercanidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016; 34 (1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767
18. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей в терапии. Донецк: Донецщина; 2003. 584.
- canidipine-enalapril combination vs. the corresponding monotherapies on home blood pressure in hypertension: evidence from a large database. *J Hypertens.* 2016; 34 (1): 139-148. doi: 10.1097/HJH.0000000000000767
18. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Ignatenko G.A. i dr. *Mezhfaznaya tenziometriya biologicheskikh zhidkosti v terapii.* Donetsk: Donechchina; 2003. 584 (in Russian).