

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ И ЭНТЕРАЛЬНОЙ ОКСИГЕНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Ашагре Сарон Мерша¹, Борукаева И.Х.¹

¹ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

Проведено детальное исследование состояния кислородного обеспечения организма, оксидантного стресса, электрофизиологических и эхокардиографических свойств сердца, функционального состояния сосудов у больных гипертонической болезнью I стадии. Выявлено, что интервальная нормобарическая гипокситерапия в сочетании с энтеральной оксигенотерапией у больных гипертонической болезнью снижает повреждающее действие свободнорадикального разрушения липидов и белков эндотелия, активизирует защитную систему ферментов-антиоксидантов, нормализует липидный баланс крови, улучшает кислородтранспортную функцию крови, оказывает регуляторное действие на автономную нервную систему, приводя к снижению тонуса симпатической нервной системы на сосуды и сердце, тем самым снижая артериальное давление. Улучшение коронарного кровотока уменьшает проявления ишемии миокарда, повышая его сократимость, что увеличивает ударный и минутный объем крови, нормализует системный кровоток. Проведенные исследования явились доказательством эффективности комбинированного лечения больных гипертонической болезнью. Гипокситерапия приводит к мобилизации всех защитно-компенсаторных механизмов адаптации к гипоксии, уменьшает гипоксемию и тканевую гипоксию в результате улучшения кислородтранспортной функции организма на всех этапах. Проведенные исследования выявили, что комбинированное использование гипокситерапии и энтеральной оксигенотерапии более эффективно, чем отдельно используемые интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия, в реабилитации пациентов с артериальной гипертонией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, интервальная нормобарическая гипокситерапия, энтеральная оксигенотерапия, липидный баланс крови, прооксидантная система, антиоксидантная система.

PATHOPHYSIOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF INTERVAL HYPOXYTHERAPY AND ENTERAL OXYGEN THERAPY IN THE TREATMENT OF HYPERTENSION

Ashagre Saron Mersha¹, Borukaeva I.Kh.¹

¹Kabardino-Balkarian State University named after HM. Berbekova, Nalchik, e-mail: irborukaeva@yandex.ru

A detailed study of the state of oxygen supply, oxidative stress, electrophysiological and echocardiographic properties of the heart, functional state of vessels in hypertensive patients of stage I was carried out. It has been revealed that interval normobaric hypoxytherapy in combination with enteral oxygen therapy in hypertensive patients reduces the damaging effects of free radical destruction of lipids and endothelial proteins, activates protective system of antioxidant enzymes, normalizes blood lipid balance, improves oxygen transport function of blood, has a regulatory effect on the autonomic nervous system, leading to a decrease in the tone of the sympathetic nervous system on blood vessels and heart and thereby reducing blood pressure. Improvement of coronary blood flow reduces manifestations of myocardial ischemia, increasing myocardial contractility, which increases stroke and minute blood volume, normalizing the systemic blood flow. The conducted studies have proved the effectiveness of combined treatment of hypertensive patients. Hypoxytherapy leads to the mobilization of all protective-compensatory mechanisms of adaptation to hypoxia, reduces hypoxemia and tissue hypoxia as a result of improving the oxygen transport function of the body at all stages. The studies revealed that the combined use of hypoxia and enteral oxygen therapy is more effective than the separately used interval hypoxia and enteral oxygen therapy in the rehabilitation of patients with arterial hypertension.

Keywords: hypertension, interval normobaric hypoxia, enteral oxygen therapy, blood lipid balance, pro-oxidant system, antioxidant system.

Артериальная гипертония (АГ) является одним из наиболее часто встречаемых хронических заболеваний человека, при котором регистрируется повышенное артериальное

давление более 140/90 мм рт. ст. Диагноз «артериальная гипертензия» ставится, если высокое давление выявляется при измерении в течение 4 недель. У лиц старшей возрастной группы распространенность АГ возрастает и достигает 60% и более [1, 2]. Артериальная гипертензия является одним из решающих факторов риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (острая и хроническая коронарная недостаточность, снижение сократительной способности миокарда), сосудов головного мозга (острое и хроническое нарушение мозгового кровообращения), почек [3, 4]. Среди наиболее известных факторов риска развития сосудистых катастроф артериальная гипертензия вышла на четвертое место по приросту в качестве основной причины их возникновения (увеличение на 6,7% с 2005 по 2021 гг.) [5, 6]. При АГ отмечается бессимптомное поражение органов, обусловленное повышенным артериальным давлением (АД). Ожидается, что к 2025 г. число больных АГ достигнет почти 1,6 млрд [7]. Высокая распространенность гипертонической болезни (ГБ) среди взрослого населения (30–45%) объясняет важность поиска различных методов лечения и профилактики этого заболевания [8]. Непереносимость медикаментозной терапии, множество побочных эффектов, сложность корректировки дозы и частота приема лекарственных препаратов, связанная с индивидуальностью пациента, объясняют необходимость поиска новых немедикаментозных методов лечения гипертонической болезни.

В течение длительного периода нормобарическая интервальная гипокситерапия (ИГТ) широко применялась для лечения заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной систем, анемий [9, 10, 11]. Первым попытался использовать в лечении различных патологических состояний гипокситерапию в сочетании с кислородотерапией академик Н.Н. Сиротинин в прошлом веке [12]. Однако до настоящего времени в литературе имеется не так много работ о патофизиологических механизмах положительного воздействия на организм больных гипертонической болезнью энтеральной кислородотерапии и ИГТ. Поэтому возникла необходимость проведения комплексного изучения состояния больных ГБ для патогенетического обоснования использования нормобарической гипокситерапии и приема кислородных коктейлей в лечении больных гипертонической болезнью.

Цель исследования: провести комплексное исследование больных ГБ I стадии для патофизиологического обоснования совместного использования интервальной нормобарической гипокситерапии и энтеральной кислородотерапии в лечении больных гипертонической болезнью.

Материал и методы исследования. В группу исследования были включены 170 больных мужского пола в возрасте 45–65 лет (средний возраст 52,3 года) диагностированной гипертонической болезнью I стадии, из них 55 пациентов получали только стандартную антигипертензивную терапию без гипокситерапии и оксигенотерапии (группа сравнения).

Для определения скорости потребления кислорода использовали расчетный способ Дугласа–Холдейна. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на портативном спирометре Spiro PRO фирмы «BTL-08» (Великобритания/Чехия). ЭХО-кардиографическое (ЭХО-КГ) исследование проводили на аппарате CX50 фирмы «PHILIPS» (Нидерланды). АД измеряли по классической методике Н.С. Короткова.

Всем больным выполняли клинический анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и определением СОЭ. Для выявления нарушений липидного состава крови исследовали уровни холестерина (ХС), липопротеинов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). Активность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию малонового диальдегида в крови по методу В.Б. Гаврилова, активность глутатионпероксидазы (ГТФ) в эритроцитах определяли по методу В.М. Мейн, а супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови – по методу Нишикими. Все лабораторные исследования были проведены на базе ГБУЗ «Медицинский консультативно-диагностический центр» Министерства здравоохранения Кабардино-Балкарской Республики. Исследование биоэлектрических свойств миокарда проводили с помощью электрокардиографа CARDIOVIT AT-101 фирмы «Schiller» (Швейцария) с регистрацией электрокардиограммы в 12 стандартных отведениях. Эффективность лечения оценивали по динамике изменения в течение суток профиля АД до и после лечения и суточному мониторингованию электрокардиограмм (ЭКГ) с помощью аппарата HOLTEN H600 фирмы «BTL-08» (Великобритания/Чехия).

Гипокситерапию проводили на аппарате гипоксикатор «Гипо-Окси» фирмы «Oxyterra» (Россия), который создавал необходимую гипоксическую смесь, используемую попеременно с вдыханием атмосферного воздуха. Проводимый гипоксический тест перед гипокситерапией определял содержание кислорода, с которого необходимо было начать тренировку. В первые 5 дней больной вдыхал смесь с 14% O₂, затем 5 дней – с 13% O₂ и последние 5 дней – с 12% O₂, т.е. осуществлялось постепенное снижение содержания кислорода во вдыхаемом воздухе для включения адаптационных механизмов. Энтеральная оксигенотерапия заключалась в приеме кислородных коктейлей, для приготовления которых использовался кислородный концентратор-коктейлер JAY-8 фирмы «Lonfian» (КНР). Статистическая обработка результатов проводилась с использованием современных статистических методов. На этапе математической обработки количественных признаков осуществлялась оценка вариационных рядов на нормальность распределения результатов. При этом использовался критерий χ^2 . Анализ статистически значимых и незначимых различий средних показателей между различными выборками осуществлялся с применением t-критерия Стьюдента для парных измерений. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее групповое значение величины,

m – ошибка средней величины. В ряде исследуемых показателей характер распределения был отличным от нормального, поэтому расчет описательной статистики осуществлялся с применением непараметрических методов. Описательная статистика включала определение медианы, 25% и 75% квартилей. Для оценки динамики показателей после до и лечения использовался парный непараметрический метод анализа по Вилкоксоу. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$ [13].

Результаты исследования и их обсуждение. Совместное применение гипокситерапии и кислородотерапии привело к улучшению всех отделов функциональной системы дыхания. Отмечалось статистически значимое увеличение дыхательного объема (на $13,25 \pm 1,01\%$), минутного объема дыхания (на $11,54 \pm 1,03\%$), альвеолярной вентиляции (на $15,27 \pm 1,02\%$), жизненной емкости легких (на $12,5 \pm 0,02\%$), объема форсированного выдоха (на $12,1 \pm 0,2\%$). После лечения у больных улучшились показатели кровообращения, проявившиеся в статистически значимом снижении ЧСС с $86,4 \pm 0,16$ уд/мин до $75,3 \pm 0,14$ уд/мин и возрастании систолического объема сердца на $13,17 \pm 1,06$ мл. Уменьшение ЧСС и увеличение систолического объема привели к существенному возрастанию минутного объема крови на $12,34 \pm 1,26\%$ ($p < 0,05$). Эти изменения развиваются в результате увеличения коронарного кровотока и усиления сократительной способности миокарда. Нормализация вентиляционной, перфузионной и диффузионной способности легких привела к повышению сатурации крови кислородом (SaO_2) с $95,4 \pm 0,02\%$ до $98,5 \pm 1,01\%$. Возрастание способности ткани утилизировать кислород из артериальной крови привело к увеличению разницы напряжения кислорода в артериальных и венозных сосудах и скорости потребления кислорода на $21,4 \pm 2,3\%$.

Увеличение содержания гемоглобина в крови со $123,5 \pm 2,18$ г/л до $145,8 \pm 3,27$ г/л со статистически значимым возрастанием кислородной емкости крови со $176,6 \pm 2,18$ г/л до $195,41 \pm 2,1$ мл/л обусловлено действием индуцируемого гипоксией фактора-1 – HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1), выделяемого при развитии гипоксии при ИГТ, что подтверждается данными литературы [14, 15].

У больных с ГБ лечение способствовало статистически значимому снижению систолического и диастолического АД. Контроль офисного артериального давления у 115 пациентов выявил положительную динамику. Результаты суточного мониторинга АД после лечения показали снижение уровня САД сут, ДАД сут, среднего артериального давления за сутки, ЧСС. Отмечалось также снижение индекса площади САД сут и ДАД сут, индекса времени САД сут и ДАД сут. Вариабельность САД сут и ДАД сут не изменилась (табл. 1).

Изменение показателей суточного мониторирования АД у больных гипертонической болезнью I стадии после комбинированного лечения

Показатели	До лечения	После лечения
САД мм рт. ст.	145,26±1,09	133,47±1,32*
ДАД мм рт. ст.	91,26±1,11	83,32±1,13*
АД среднее, мм рт. ст.	104,16±1,31	95,33±1,06*
ЧСС, уд/мин	85,74±1,05	77,2±1,02*
ИПСАД, мм рт. ст. x час	271,26±21,25	174,26±17,31**
ИПДАД, мм рт. ст. x час	85,15±2,63	47,36±2,17**
ИВСАД, %	66,52±1,01	52,74±1,06*
ИВДАД, %	36,06±1,01	23,63±1,05*
ВСАД, мм рт. ст.	16,47±1,14	15,68±1,05
ВДАД, мм рт. ст.	13,63±1,53	12,47±1,27

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия по отношению к значениям показателей до лечения

САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИПСАД – индекс площади систолического давления, ИПДАД – индекс площади диастолического давления, ИВСАД – индекс времени систолического давления, ИВДАД – индекс времени диастолического давления, ВСАД – показатель стандартного отклонения систолического давления, ВДАД – показатель стандартного отклонения диастолического давления

Анализ изменений показателей суточного мониторирования АД при лечении в различные периоды суток показал, что в период бодрствования происходит статистически значимое снижение уровня САД, ДАД, среднего артериального давления, а также индексов времени и площади САД и ДАД. Отмечалось значительное снижение ЧСС ($p < 0,05$). В период сна изменений артериального давления выявлено не было, что свидетельствовало о наилучшем эффекте комбинированного лечения в дневное время, в период бодрствования, когда отмечается повышение активности симпатической нервной системы. В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было.

При проведении ЭКГ у больных гипертонической болезнью были выявлены следующие изменения: снижение амплитуды зубца Т в V_3-V_5 отведениях (у 15% больных), смещение сегмента ST более 1 мВ в V_3-V_5 отведениях, «коронарный» зубец Т в I, aVL, V_3 , V_4 отведениях (у 32% больных), что свидетельствовало о гипоксическом поражении миокарда. Синусовая тахикардия отмечалась в 85% случаев. Суправентрикулярные аритмии встречались у 51% больных, а желудочковые аритмии – у 12%. Дистрофические изменения миокарда привели к электрической нестабильности миокарда, в результате чего повысилась чувствительность миокарда к различным раздражителям и увеличилась вероятность появления эктопических очагов повышенной возбудимости, являющихся причиной

возникновения наджелудочковых и желудочковых экстрасистол, фибрилляций и трепетания предсердий, пароксизмальных тахикардий.

О повышении возбудимости миокарда у больных ГБ свидетельствовали выявленные предсердные экстрасистолы у 46% и желудочковые единичные экстрасистолы у 16% больных. У 26% больных были обнаружены увеличение длительности комплекса QRS более $0,12 \pm 0,01$ с, отрицательный зубец Т в отведениях V_1 , V_2 , aVR и положительный зубец Т в отведениях I, V_5 , V_6 . Эти ЭКГ-признаки являлись проявлением неполной блокады правой ножки пучка Гиса, что свидетельствовало о нарушении проводимости у больных ГБ. У 25% больных отмечалось удлинение интервала P-Q более $0,21 \pm 0,01$ с без выпадения желудочкового комплекса, что говорило об атриовентрикулярной блокаде (АВ-блокаде) 1-й степени. АВ-блокада 2-й степени выявлялась у 14% пациентов, что являлось более серьезным нарушением проводимости миокарда. У 15% больных артериальной гипертонией наблюдали ЭКГ-признаки начальной стадии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – основной реакции миокарда на повышение общего периферического сопротивления сосудов. При действии нагрузки активизируются многочисленные патогенетические механизмы, определяющие прогрессирование гипертрофии левого желудочка: изменение экспрессии генов сократительных белков миокарда, повышение тонуса симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, развитие вторичного альдостеронизма. Признаками гипертрофии левого желудочка являлось возрастание продолжительности комплекса QRS, увеличение амплитуды зубца S в правых грудных отведениях (V_1 , V_2), увеличение амплитуды зубца R в левых грудных отведениях (V_5 , V_6), отклонение электрической оси сердца влево.

При проведении ЭХО-КГ исследования у 35% больных признаков поражения сердца выявлено не было, у 45% – регистрировали признаки гипертрофического ремоделирования с сохраненной диастолической функцией левого желудочка. Важным результатом лечения явилась остановка прогрессирования гипертрофического ремоделирования и гипертрофии левого желудочка.

Гипокситерапия в сочетании с оксигенотерапией привела к снижению повышенной возбудимости миокарда, что проявилось на ЭКГ уменьшением количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол в результате блокады эктопических очагов, которые генерировали внеочередные импульсы. После лечения у больных нормализовался синусовый ритм, снизились приступы синусовой тахикардии. Как показали исследования N.R. Prabhakar [15], стимуляция ангиогенеза, расширение коронарных артерий при долгосрочной адаптации к гипоксии привели к усилению кровотока по венечным артериям, активации окислительного фосфорилирования в миокарде, что уменьшило дистрофические изменения в сердце и нашло отражение в наших исследованиях. Лечение привело к ускорению проведения импульсов по

проводящей системе сердца, что проявлялось на ЭКГ уменьшением частоты встречаемости блокад ножек пучка Гиса, синоатриальных и атриовентрикулярных блокад.

Лечение привело к повышению активности противооксидантной системы и подавлению процессов окислительного разрушения липидов и белков. Об этом свидетельствовало уменьшение содержания малонового диальдегида до 65,48 (44,7–75,14) мкмоль/л ($p < 0,05$); при этом снизилось повреждающее действие активных радикалов на клеточные мембраны и органеллы. В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было. О повышении антиоксидантной системы говорило статистически значимое увеличение активности ферментативных антиоксидантов: пероксидазы глутатиона и супероксиддисмутазы (СОД) (табл. 2).

Таблица 2

Изменение оксидантного стресса у больных гипертонической болезнью после комбинированного лечения [медиана и 25-й и 75-й квартиль]

Больные ГБ (n = 115)	Показатели		
	Малоновый диальдегид, мкмоль/ л	Пероксидаза глутатиона, мкмоль/ 1г Нв/ мин	Супероксиддисмутаза, ед. акт./ 1г Нв
До лечения	105,4 (67,5–115,5)	48,4 (45,1–68,4)	2,9 (2,12–3,47)
После лечения	65,48 (44,7–75,14)**	99,72 (77,4–153,2)**	4,06 (3,02–5,78)*

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – статистически значимые отличия от значений показателей до лечения.

Комбинированное лечение оказалось эффективным средством подавления оксидантного стресса, развивающегося у больных гипертонической болезнью. Об этом свидетельствовали снижение содержания перекисных соединений в организме, усиление активности ферментативных антиоксидантов, что привело к подавлению перекисного окисления липидов и белков сосудистой стенки, эндотелия и способствовало нормализации артериального давления.

Положительное действие комбинированного лечения на оксидантный стресс привело к улучшению липидного профиля больных ГБ. После лечения уменьшилось содержание общего холестерина в крови с $7,2 \pm 0,13$ ммоль/л до $5,4 \pm 0,06$ ммоль/л ($p < 0,05$), уровня триглицеридов с $3,25 \pm 0,04$ ммоль/л до $2,15 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$). Повышение липопротеидов высокой плотности (с $0,75 \pm 0,01$ ммоль/л до $1,01 \pm 0,01$ ммоль/л; $p < 0,05$) на фоне снижения липопротеидов низкой (с $7,4 \pm 0,01$ ммоль/л до $3,62 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$) и очень низкой плотности привело к уменьшению коэффициента атерогенности. В группе сравнения статистически значимых изменений выявлено не было. Важным патогенетическим

механизмом нового метода лечения явились снижение содержания общего холестерина в крови, ЛПНП и ЛПОНП, повышение ЛПВП, что привело к достоверному уменьшению атерогенного потенциала крови и снизило риск прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и артериальной гипертонии.

Выявленные изменения позволили снизить дозы базисных антигипертензивных препаратов (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, центральных и периферических бета-адреноблокаторов, ингибиторов медленных кальциевых каналов), что крайне важно для больных артериальной гипертонией, так как им требуется постоянный прием лекарственных препаратов в связи с высоким риском возникновения осложнений.

Выводы. Сочетанное использование интервальной гипокситерапии с приемом кислородных коктейлей обусловило нормализацию всех этапов функциональной системы, что привело к улучшению кислородного обеспечения организма больных на уровне внешнего дыхания, кровообращения, переноса кислорода кровью и его потребления тканями. Проведенные исследования позволили патогенетически обосновать применение нормобарической интервальной гипокситерапии в сочетании с приемом кислородных коктейлей для лечения артериальной гипертонии. Гипокситерапия в сочетании с энтеральной кислородотерапией приводит к мобилизации различных адаптационных механизмов, уменьшает гипоксемию и тканевую гипоксию в результате улучшения кислородтранспортной функции организма на всех этапах.

Список литературы

1. Клименко А.А., Аничков Д.А., Демидова Н.А. Рекомендации по артериальной гипертонии европейского общества кардиологов и европейского общества артериальной гипертонии 2018 года: что нового? // Клиницист. 2018. Т. 12. № 2. С. 5-10. DOI: 10.17650/1818-8338-2018-12-2-10-15.
2. Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения // Молодой ученый. 2018. № 50. С. 86-90.
3. Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В. Особенности течения артериальной гипертонии у мужчин и женщин (по данным национального регистра артериальной гипертонии) // Терапевтический архив. 2019. Т. 91. № 1. С. 4-12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021.
4. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Драпкина О.М., Котовская Ю.В., Либис

- Р.А., Лопатин Ю.М., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ратова Л.Г., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А. 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. С. 131-142. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-131-142.
5. Kollias A., Ntineri A., Stergiou G.S. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens.* 2017. vol. 35. no. 3. P. 442-452. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001189.
6. Garjón J., Saiz L.C., Azparren A., Elizondo J.J., Gaminde I., Ariz M.J., Erviti J. First-line combination therapy versus first-line monotherapy for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017. no. 1. P. 13-16. DOI: 10.1002/14651858.CD010316.pub2.
7. Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и когнитивные функции: значение антигипертензивной терапии и контроля артериального давления // *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2018. № 2. С. 3-11.
8. Кобалава Ж.Д., Колесник Э.Л., Троицкая Е.А. Современные европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы // *Клиническая фармакология и терапия.* 2019. № 2. С. 13-16. DOI: 10.32756/0869-5490-2019-2-7-18.
9. 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. Т. 26. № S6. С. 17. DOI: 10.15829.
10. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Рагимбекова М.Р. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в лечении больных ишемической болезнью сердца // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2019. Т. 96. № 2-2. С. 44. DOI: 10.17116.
11. Борукаева И.Х., Абазова З.Х., Иванов А.Б., Шхагумов К.Ю. Интервальная гипокситерапия и энтеральная оксигенотерапия в реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2019. № 2. С. 27-32. DOI: 10.17116/kurort20199602127.
12. Моррисон В.В., Яцкевич С.Н., Завьялов А.И. Научный вклад академика АМН СССР Н.Н. Сиротинина в развитие отечественной патофизиологии // *Медицинская профессура СССР: материалы 14-й международной научной конференции.* М., 2016. С. 164-166.

13. Золотов И.А. Методологические основы статистического исследования в области здравоохранения // Медицинская статистика и оргметодрабoта в учреждениях здравоохранения. 2013. № 2. С. 14-17.
14. Bergeron M., Gidday J.M., Yu A.Y., Semenza G.L., Ferriero D.M., Sharp F.R. Role of hypoxia-inducible factor-1 in hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain. *Ann. Neurol.* 2000. vol. 48. no. 3. P. 285-296.
15. Prabhakar N.R. Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J. Physiol.* 2013. vol. 591. no. 9. P. 2245-2257. DOI: 10.1113/jphysiol.2012.247759.