

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ХЕМОРЕФЛЕКСА

Трембач Н.В.¹, Трембач И.А.¹, Вейлер Р.В.¹, Мусаева Т.С.¹, Федунец Д.Э.¹, Дряев С.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, e-mail: corpus@ksma.ru

Основной целью исследования было сравнить методы оценки чувствительности периферического хеморефлекса и их отличия. Критерии включения: молодой возраст (от 18 до 40 лет) респондентов, отсутствие сопутствующей патологии (обструктивного сонного апноэ, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и т.д.), а также работы последних 10 лет (2013–2023 гг.). Работы, проведенные на животных, людях старшего возраста или имеющих сопутствующую патологию, были исключены из исследования. В ходе анализа литературы русскоязычных и зарубежных источников были отобраны 9 работ. Исследования были разделены на группы в зависимости от вызванного стимула для оценки чувствительности периферического хеморефлекса: изокапническая гипоксия, гиперкапническая гипоксия и возвратное дыхание. Однако в ходе исследования работ обнаружены некоторые ограничения. В частности, это малые группы, участвующие в экспериментах, описанных авторами исследований. У каждого метода оценки периферического хеморефлекса есть как преимущества, так и недостатки: одни относительно точные, но имеют вероятность развития осложнений, достаточно трудоемкие, дорогостоящие, требующие дополнительного оборудования; другие хоть безопасны и просты, а также воспроизводят естественные реакции адаптации организма на воспроизводимые воздействия, в то же время косвенны, нуждаются в валидации метода на более обширной группе респондентов. Значение и роль периферических хеморецепторов в процессе регуляции дыхания подтвердили свою неоспоримость, хотя ответы на поставленные в анализе вопросы неоднозначны и остаются открытыми.

Ключевые слова: физиология человека, периферический хеморефлекс, чувствительность, кардиореспираторная система, методы оценки, сравнительный анализ.

PERIPHERAL CHEMOREFLEX SENSITIVITY ASSESSMENT: COMPARATIVE ANALYSIS OF METHODS

Trembach N.V.¹, Trembach I.A.¹, Veyler R.V.¹, Musaeva T.S.¹, Fedunets D.E.¹, Dryaev S.A.¹

¹FGBOU VO «Kuban State Medical University» Ministry of Health of Russia, Krasnodar, e-mail: corpus@ksma.ru

The aim of the study was to compare methods for assessing the sensitivity of the peripheral chemoreflex and their differences. Inclusion criteria included young age (from 18 to 40 years) of respondents, absence of concomitant pathology (obstructive sleep apnea, chronic heart failure, coronary heart disease, etc.), also studies in the last 10 years (2013–2023). Studies conducted on animals, older people or those with comorbidities were excluded from the study. During the analysis of literature from Russian and foreign sources, 9 works were selected. The studies were divided into groups depending on the evoked stimulus to assess the sensitivity of the peripheral chemoreflex: isocapnic hypoxia, hypercapnic hypoxia and rebreathing technique. However, during the study of the works, some limitations were discovered. In particular, these are small groups participating in the experiments described by the authors of the studies. Each method for assessing the peripheral chemoreflex has both advantages and disadvantages: some are relatively accurate, but are likely to develop complications, are quite labor-intensive, expensive, and require additional equipment; others, although safe and simple, and also reproduce natural adaptation reactions to reproducible influences, are at the same time indirect and require validation of the method on a larger group of respondents. The significance and role of peripheral chemoreceptors in the process of breathing regulation have confirmed their validity, although the answers to the questions posed in the analysis are ambiguous and open for discussions.

Keywords: human physiology, peripheral chemoreflex, sensitivity, cardiorespiratory system, assessment methods, comparative analysis.

Во время различных физиологических состояний, которые изменяют метаболическую активность в организме, целью вентиляции является поддержание надлежащей концентрации

кислорода, углекислого газа и ионов водорода в жидкостях организма. Таким образом, суммарная метаболическая активность отдельных клеток является важнейшим фактором, регулирующим дыхательную активность [1].

Основными сенсорами кислорода в организме человека являются периферические хеморецепторы, расположенные в каротидных и аортальных тельцах. Они снабжаются чувствительными волокнами, идущими в синусовых и аортальных нервах, а также получают симпатическую и парасимпатическую двигательную иннервацию. Каротидные рецепторы и некоторые аортальные рецепторы необходимы для немедленного повышения вентиляторного и артериального давления при острой гипоксической гипоксемии, а также вносят важный вклад в дыхательную компенсацию острых нарушений кислотно-щелочного баланса. Сосудистые эффекты стимуляции периферических хеморецепторов включают коронарную вазодилатацию и вазоконстрикцию в скелетных мышцах и висцеральной области. Брадикардия и периферическая вазоконстрикция во время стимуляции каротидных хеморецепторов могут быть уменьшены или регрессированы эффектами, возникающими в результате сопутствующего гиперпноэ [2, 3].

Также периферические хеморецепторы у человека реагируют не только на гипоксемию, но и на повышение напряжения углекислого газа в артериях (P_aCO_2), ацидотический pH, гипогликемию и гипоперфузию [4].

С патологической точки зрения выяснено, что усиленный хемосенсорный выброс каротидного тельца способствует вегетативной дисфункции при обструктивном апноэ во сне, гипертонии, сердечной недостаточности и кардиометаболических заболеваниях. Повышенная хемосенсорная реактивность, вызванная окислительным стрессом, связана с симпатической гиперактивностью, кардиореспираторной нестабильностью, гипертонией и резистентностью к инсулину [5]. Следовательно, определение чувствительности периферического хеморефлекса имеет клиническую значимость, и ее определение играет роль в прогнозировании состояния здоровых респондентов, степени тяжести и терапевтической эффективности у людей, имеющих заболевания сердечно-сосудистой и респираторной систем.

Цель исследования: найти ответ на вопрос: «Какие методы оценки чувствительности периферического хеморефлекса изучены на данный момент и в чем их отличия?»

Материалы и методы исследования. Для поиска литературных источников русскоязычных авторов использовалась научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, зарубежных, в основном англоязычных, – Elsevier и PubMed. Ключевыми словами в ходе скрининга служили «периферический хеморефлекс», «чувствительность периферического хеморефлекса», «методы оценки чувствительности хеморефлекса», «peripheral chemoreflex», «peripheral chemoreflex sensitivity», «test of peripheral chemoreflex sensitivity».

Критериями включения в исследование были выбраны молодой возраст (от 18 до 40 лет) респондентов, отсутствие сопутствующей патологии (обструктивного сонного апноэ, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и т.д.).

В анализ вошли публикации последних 10 лет (2013–2023 гг.), были исключены литературные обзоры и исследования, проведенные на животных.

Результаты исследования и их обсуждение. Всего в русскоязычной поисковой базе были найдены 72 источника, из которых 11 исследований исключены из-за наличия у респондентов сопутствующей патологии, 7 – возраст меньше или больше выбранного в критериях включения, оставшиеся статьи отсеяны ввиду другой направленности анализа.

В англоязычных научных платформах были найдены 68 источников. Отсеяны 59 статей как не соответствующие критериям включения. Таким образом, в итоговый анализ вошли 9 работ, что и составило основной пул исследований, удовлетворяющих критериям включения.

Научные исследования, вошедшие в анализ, были разделены в зависимости от вызванного стимула для определения чувствительности периферического хеморефлекса (табл. 1).

Таблица 1

Методы оценки чувствительности периферического хеморефлекса

№	Авторы	Название и год публикации	Стимул
1.	Hendrik Kronsbein и соавт.	«Testing individual baroreflex responses to hypoxia-induced peripheral chemoreflex stimulation», 2020 Перевод с англ. яз.: «Тестирование индивидуальных барорефлекторных ответов на стимуляцию периферического хеморефлекса, вызванную гипоксией»	Изокапнический гипоксический
2.	Shigehiko Ogoh и соавт.	«Effect of acute hypoxia on blood flow in vertebral and internal carotid arteries», 2013 Перевод с англ. яз.: «Влияние острой гипоксии на кровоток в позвоночных и внутренних сонных артериях»	
3.	Kristin M. Milloy и соавт.	«Assessing central and peripheral respiratory chemoreceptor interaction in humans», 2022 Перевод с англ. яз.: «Оценка взаимодействия центральных и периферических респираторных хеморецепторов у человека»	
4.	Tyler D. Vermeulen и соавт.	«Peripheral chemoreflex contribution to ventilatory long-term facilitation induced by acute intermittent hypercapnic hypoxia in males and females», 2020 Перевод с англ. яз.: «Вклад периферического хеморефлекса в долговременное облегчение вентиляции,	Гиперкапнический гипоксический

		вызванное острой перемежающейся гиперкапнической гипоксией у мужчин и женщин»	
5.	Jamie R. Pfoh и соавт.	«Comparing and characterizing transient and steady-state tests of the peripheral chemoreflex in humans», 2016 Перевод с англ. яз.: «Сравнение и характеристика переходных и стационарных тестов периферического хеморефлекса у человека»	
6.	Trembach Nikita, Zabolotskikh Igor	«Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflex sensitivity in healthy subjects», 2017 Перевод с англ. яз.: «Тест задержки дыхания в оценке чувствительности периферических хеморефлексов у здоровых лиц»	
7.	Nicolle J. Domnik и соавт.	«CO ₂ rebreathing: an undergraduate laboratory to study the chemical control of breathing», 2013 Перевод с англ. яз.: «Возвратное дыхание CO ₂ : студенческая лаборатория по изучению химического контроля дыхания»	Возвратное дыхание в модификации J. Duffin
8.	Lindsey M. Boulet и соавт.	«Influence of prior hyperventilation duration on respiratory chemosensitivity and cerebrovascular reactivity during modified hyperoxic rebreathing», 2016 Перевод с англ. яз.: «Влияние продолжительности предшествующей гипервентиляции на респираторную хемочувствительность и цереброваскулярную реактивность при модифицированном, гипероксическом, возвратном дыхании»	
9.	Nasimi A. Guluzade и соавт.	«A test of the interaction between central and peripheral respiratory chemoreflexes in humans», 2023 Перевод с англ. яз.: «Тест взаимодействия центральных и периферических респираторных хеморефлексов у человека»	

Изокапнический гипоксический стимул

Исследование, проведенное Hendrik Kronsbein и соавт. и направленное, в основном, на новый подход к изучению индивидуальных баро-хеморефлекторных взаимодействий с использованием повторных болюсных введений фенилэфрина, также продемонстрировало гипоксическую стимуляцию периферических хеморецепторов [6]. Сатурация артериальной крови респондентов составила $98,1 \pm 0,4\%$ при нормоксии и $81,0 \pm 0,4\%$ при гипоксии ($p < 0,001$),

а $P_{et}CO_2$ осталась на исходных значениях ($38,31 \pm 0,9$ [нормоксия] против $37,78 \pm 1,1$ мм рт. ст. [гипоксия]; $p=0,245$), частота дыхания (16 ± 1 против 16 ± 1 /мин; $p=0,588$) не изменилась. При гипоксии дыхательный объем увеличивался с $0,77 \pm 0,04$ до $0,95 \pm 0,07$ л ($p=0,002$), а минутный объем вентиляция увеличивался с $11,86 \pm 0,51$ до $13,95 \pm 0,49$ л/мин ($p=0,036$); средний респираторный хеморефлекторный ответ ($\Delta V_i/SpO_2$) составил $11,79 \pm 4,80$ (л/мин)/%.

Это наблюдение исключает серьезные изменения во взаимосвязи между симпатической активностью и вазоконстрикцией при гипоксии. В ходе исследования было выявлено, что временная гипоксия обеспечивает более селективный стимул периферических хеморецепторов, и таким образом, может служить методом оценки периферического хеморефлекса [7]. Гипоксия оказывает пролонгированное влияние на симпатическую активность [8], хотя последовательность сеансов в данной работе не повлияла на результаты. Более того, у пациентов с резистентной к лечению артериальной гипертензией не наблюдалось существенного влияния гипоксии на симпатическую активность или реакции на электрическую стимуляцию каротидного синуса [9, 10].

Исследование, опубликованное Shigehiko Ogoh и соавт., ставит перед учеными вопрос: «Равномерно ли усиливается приток крови ко всем частям головного мозга при гипоксии?» [11]. Как считают авторы данной работы, ответ может скрываться в рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, именно в стимуляции дыхательного хеморефлекса, таким способом снижается напряжение CO_2 . Добровольно участвующие достигали путем эксперимента целевого уровня гипоксии ($PO_2=86$ мм рт. ст.). Во время воспроизведения данного метода оценки в качестве респираторных параметров определялись поток вдыхаемой газовой смеси, концентрации O_2 и CO_2 , а также дыхательный объем (TV), минутная вентиляция (V_i), $P_{et}CO_2$. Кроме того, P_aCO_2 вычислялась с помощью уравнения [12]:

$$P_aCO_2 = 2,367 + 0,884 \times P_{et}CO_2$$

Как гипоксия, так и изокапническая гипоксия снижали $P_{et}O_2$ примерно на одинаковом уровне ($-65 \pm 1\%$ и $-63 \pm 2\%$ соответственно; $p < 0,01$ (табл. 1)). SpO_2 уменьшалась на $-7,7 \pm 0,4\%$ при гипоксии, при изокапнической гипоксии — на $5,1 \pm 0,4\%$. $P_{et}CO_2$ при гипоксии снижалась на $-6,3 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$) за счет гипервентиляции ($V_i + 12,9 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$); однако не изменялась во время изокапнической гипоксии. Частота сердечных сокращений (ЧСС) была увеличена в обоих экспериментальных условиях.

Таблица 2

Кардиореспираторные реакции на гипоксию и изокапническую гипоксию

Параметр	Гипоксия		Изокапническая гипоксия	
	Базовый уровень	Экспериментальный уровень	Базовый уровень	Экспериментальный уровень

PetO ₂ (мм рт. ст.)	102,6±1,6	35,6±1,5**	103,4±2,3	38,4±2,2**
SpO ₂ (%)	97,2±0,3	89,5±0,7**	97,6±0,3	92,5±0,5**
PetCO ₂ (мм рт. ст.)	39,9±1,4	37,4±1,3**	39,4±1,2	38,5±0,8
Вычисленный PaCO ₂ (мм рт. ст.)	37,7±1,3	35,4±1,1**	37,2±1,1	36,4±0,7
Минутная вентиляция, V _i (л/мин.)	7,9±0,6	8,9±0,5**	8,1±0,6	8,4±0,6
Среднее АД (мм рт. ст.)	80±3	77±4	78±4	80±5
ЧСС (уд./мин.)	59±3	65±3**	60±3	66±3**

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с базовым уровнем.

В заключение проведенной работы можно сделать вывод о том, что степень гипоксии при применении данного метода вызывала дыхательный ответ, характеристика которого отражалась в изменении кардиореспираторных параметров. Несмотря на это, результирующая степень гипоксии была низкой для осмысления цереброваскулярных параметров. При изучении исследования перед авторами настоящего обзора не стояла задача анализа изменений потока крови во внутренней сонной и позвоночной артериях, однако имелось желание измерить комплексную, с точки зрения рефлекторной регуляции кардиореспираторной системы, реакцию на гипоксию [13].

Основной целью работы Kristin M. Milloy и соавт. было исследование взаимодействия между центральными и периферическими хеморецепторами у здоровых людей с использованием тестов ступенчатого увеличения фракции вдыхаемого углекислого газа для активации центральных механизмов кардиореспираторной системы и транзиторной гипоксии – для воздействия периферических [14]. Респонденты подвергались трем последовательным попыткам транзиторной гипоксии с использованием вдохов со 100% N₂, между которыми, согласно протоколу эксперимента, был минимальный интервал в 2 минуты для восстановления до исходного уровня таких измеряемых параметров, как SpO₂, PetO₂, PetCO₂ и V_i (рис. 1).

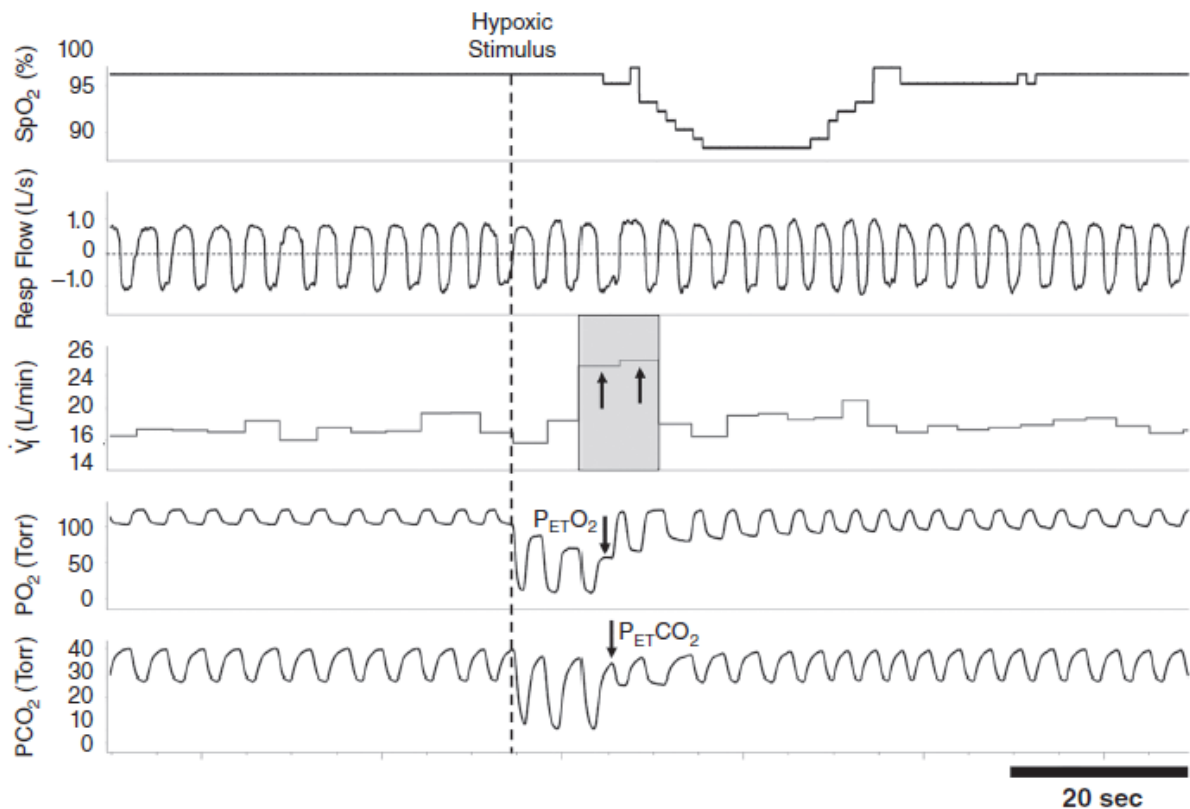


Рис. 1. Отображение реакции одного из участников на гипоксический тест, показывающий изменения значений периферической сатурации артериальной крови (SpO_2), потока дыхания ($Resp. Flow$), минутной вентиляции (V_i), и парциального давления кислорода и углекислого газа (PO_2 и PCO_2 соответственно)

Основные результаты проведенного исследования заключились в том, что взаимодействия между центральными и периферическими хеморецепторами являются зависимыми по таким респираторным параметрам, как минутная вентиляция и частота дыхания, по сравнению с меньшей зависимостью в виде дыхательного объема.

Гиперкапнический гипоксический стимул

Целью исследования, описанного Tyler D. Vermeulen и соавт., было определить наличие экспрессии длительной вентиляции легких (ДВЛ) после 40-минутной периодической гиперкапнической гипоксии (ПГГ) и сохранения в течение 50-минутного изокапнически-нормоксического восстановления, и способствования тонической активности периферических хеморецепторов ДВЛ у людей [15]. Авторы предполагают, что после ПГГ минутная вентиляция (V_i) будет высокой по сравнению с исходным уровнем в течение 50 минут, а преходящее угнетение периферического хеморефлекса вследствие гипероксии приведет к снижению V_i во время восстановления после ПГГ, что может указывать на сенсорную модуляцию периферических хеморецепторов [16, 17]. В течение каждого 1-минутного цикла, усредненного по всей продолжительности воздействия, среднее минимальное значение SpO_2

респондентов составляло $83\pm 4\%$, среднее пиковое значение – $97\pm 1\%$. Среднее значение ΔPetCO_2 было 3 ± 1 мм рт. ст., рассчитанное как разница между пиковыми (44 ± 2 мм рт. ст.) и исходным (41 ± 2 мм рт. ст.). Во время ПГГ общая продолжительность показателя SpO_2 ниже 95, 90 и 85% составила 24 ± 5 , 13 ± 4 и 5 ± 4 минуты соответственно. Во всех точках времени восстановления после ПГГ, V_i увеличивалась по сравнению с исходным уровнем, демонстрируя экспрессию ДВЛ ($p<0,001$), что было преимущественно результатом увеличения частоты дыхания на 5-й, 10-й и 15-й минуте восстановления ($p<0,001$, $p=0,002$ и $p=0,032$ по сравнению с исходными данными соответственно), повышение дыхательного объема (ДО) также наблюдалось на 30-й и 50-й минуте восстановления ($p=0,002$ и $p=0,004$ по сравнению с исходными данными соответственно). В группе участников, подверженных ПГГ, V_i была выше, чем в контрольной, в период после 5–20 минут восстановления ($p<0,05$) и не отличалась статистически ни в какие другие моменты времени (диапазон значений: $p=0,094$ – $0,594$). Аналогично, более высокая ЧД в когорте ПГГ была очевидна только через 5, 15, 20 и 45 минут восстановления по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). Результаты данной работы контрастируют с результатами опубликованных ранее работ, в которых использовалась аналогичная ПГГ, но без успешной экспрессии ДВЛ [18, 19]. Эти противоречивые данные могут быть следствием различий в тяжести или продолжительности воздействия. Стоит отметить, что авторы пришли к выводу о том, что ПГГ индуцирует ДВЛ в первые 30 минут периода восстановления.

Jamie R. Pfoh и соавт. охарактеризовали в своем исследовании кардиореспираторные и цереброваскулярные реакции в ответ на гипоксию [20]. Протокол включал несколько гипоксических тестов, в том числе однократный вдох респондентами смеси, содержащей 13% CO_2 . Результаты показали, что среднее значение PetCO_2 после 5 попыток составило $43,9\pm 0,54$ мм рт. ст., что соответствовало среднему значению гиперкапнического дыхательного ответа $1,20\pm 0,2$ л/мин./мм рт. ст. Частота сердечных сокращений увеличивалась на $2,42\pm 0,6$ уд./мин., или $3,35\pm 0,83\%$ ($p=0,002$), среднее артериальное давление увеличилось на $2,18\pm 0,43$ мм рт. ст., или $2,46\pm 0,49\%$ (табл. 3).

Таблица 3

Кардиореспираторные реакции в ответ на гиперкапническую гипоксию

Показатель	Абсолютное значение	Изменение в %	ΔPetCO_2
Частота сердечных сокращений, уд./мин.	$2,42\pm 0,6$	$3,35\pm 0,83$	$0,31\pm 0,07$
Среднее артериальное давление, мм рт. ст.	$2,18\pm 0,43$	$2,46\pm 0,49$	$0,28\pm 0,06$

Таким образом, авторы приходят к выводу о том, что транзиторный тест с использованием гиперкапнической смеси стимулирует периферические хеморецепторы и оказывает минимальное влияние на сердечно-сосудистые и цереброваскулярные параметры, следовательно, может быть представлен как исключительный метод оценки периферического хеморефлекса.

Nikita Trembach, Igor Zabolotskikh определили целесообразность использования теста с задержкой дыхания для оценки чувствительности периферического хеморефлекса по сравнению с однократным дыханием диоксида углерода [21]. Средняя чувствительность периферического хеморефлекса, измеренная при втором углекислотном тесте с однократным дыханием, составила $0,37 \pm 0,10$ л/мин./мм рт. ст. Средняя продолжительность задержки дыхания составила 52 ± 11 сек. Коэффициент вариабельности в пробе с однократным дыханием диоксида углерода колебался от 0 до 32% при среднем значении $10 \pm 7\%$. Коэффициент вариабельности теста задержки дыхания колебался от 0 до 19% при среднем значении $6 \pm 4\%$ ($p < 0,05$). В ходе корреляционного анализа была отмечена сильная обратная корреляция между результатами двух парадигм теста ($-0,82$; $R^2 = 0,68$; $p < 0,05$).

Результаты исследования продемонстрировали положительную корреляцию между длительностью задержки дыхания и жизненной емкостью легких [22]. Учитывая вышеизложенное, продолжительность задержки дыхания зависит не только от чувствительности периферического хеморефлекса, но и от исходного уровня газов крови и скорости обмена веществ, т.е. скорости газообмена, что необходимо учитывать при проведении данного теста.

Возвратное дыхание в модификации J. Duffin

Nicolle J. Domnik и соавт. представили исследование, целью которого было рассмотреть гипотезу о том, что результаты возвратного дыхания, воспроизводимого необученными испытуемыми, достаточно надежны и достоверны для оценки чувствительности периферического хеморефлекса [23]. На основании техники J. Duffin [24, 25] были построены графики зависимости V_i от $P_{et}CO_2$ каждого участника исследования для визуальной идентификации базового уровня вентиляции (горизонтальное плато ниже точки перегиба, т.е. порога) и чувствительности (наклона выше порога) (рис. 2).

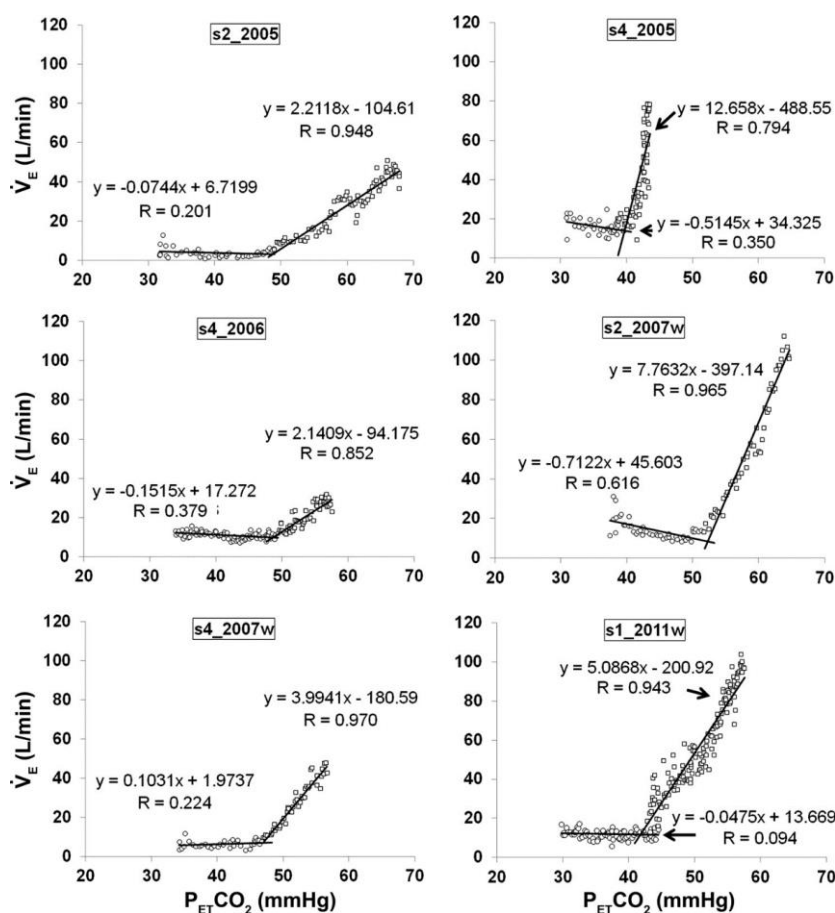


Рис. 2. Графики V_i и $P_{et}CO_2$ для 6 субъектов, иллюстрирующие линии регрессии для вентиляции ниже и выше порога. Пересечение линий регрессии указывает на порог.

Показаны уравнения регрессии и значения R

К каждому графику были построены две линейные регрессии: для данных ниже (базовый уровень) и данных выше (чувствительность) порога. Последний определяли как точку пересечения двух линейных регрессий, а чувствительность – по наклону линейной регрессии, полученной на основе данных выше порога.

Для набора данных, включенных в окончательный анализ, среднее стандартное отклонение порога для $P_{et}CO_2$ составило $43,3 \pm 3,8$ мм рт. ст. (диапазон: 36,4–52,2 мм рт. ст.), чувствительности — $4,6 \pm 3,04$ л/мин./мм рт. ст. (диапазон: 1,64–13,54 л/мин./мм рт. ст.). Пороговые значения имели нормальное распределение (по Колмогорову–Смирнову: 0,102; $p > 0,2$), в то время как значения чувствительности отражали распределение по Колмогорову–Смирнову 0,201; $p = 0,002$. Данные также сравнивались со значениями для мужчин и женщин, – коэффициенты вариации чувствительности и порога составили 65,2% и 8,8% соответственно.

Авторы отмечают успешность использования в исследовании модифицированного метода возвратного дыхания, который, по сравнению с вариантом, предложенным J. Duffin [24,

25], с измененным составом газовой смеси в мешке Дугласа (95% O₂ и 5% CO₂ вместо 93% O₂ и 7% CO₂ [25]), недорог и доступен.

Lindsey M. Boulet и соавт. охарактеризовали и сравнили в своей работе кардиореспираторные реакции в широком физиологическом диапазоне на модифицированный J. Duffin [24, 25] тест с гипероксическим повторным дыханием, что позволило количественно оценить базальную вентиляцию и порог рекрутирования вентиляции (ПРВ) [26].

Стандартный протокол включал в себя 5 минут предварительной гипервентиляции для истощения запасов CO₂ в организме, хотя экспериментальных доказательств обоснования этого времени нет. Авторы предположили, что индивидуальные различия в кардиореспираторных реакциях будут отсутствовать даже при укороченной продолжительности гипервентиляции перед повторным дыханием. Статистический анализ полученных данных выражался в отсутствии существенных различий реактивности ЧД (ЧД/PetCO₂, p=0,69), ДО (ДО/PetCO₂, p=0,33) или респираторной реактивности (V_i/PetCO₂, p=0,12). Интересующая в данном систематическом обзоре респираторная реактивность как отражение хеморефлекса коррелировала между 1-й и 3-й минутами гипервентиляции (r=0,86; p<0,0001), 1-й и 5-й минутами (r=0,77; p<0,0001) и 3-й и 5-й минутами (r=0,91; p<0,0001). Также наблюдалась разница во времени до ПРВ, при этом продолжительность предшествующей гипервентиляции в течение 1 минуты была короче (135,4±19,7 сек.), чем за 3 и 5 минут (176,3±15,1 сек. и 187,2±11,6 сек. соответственно).

Рассмотренный способ оценки респираторного хеморефлекса действительно отражает его изменения в ответ на вентиляцию, а также показывает, как описывают авторы, что 5-минутная предварительная гипервентиляция не требуется во время модифицированного повторного дыхания при его использовании для количественной оценки респираторных или цереброваскулярных реакций и может быть сокращена до 1 минуты, что уменьшает время протокола и повышает комфорт участников во время эксперимента.

Респонденты в исследовании Nasimi A. Guluzade и соавт., в свою очередь, выполняли три модифицированных вдоха с фиксированным PetO₂ на уровне 150, 70, 60 и 50 мм рт. ст. [27] V_i, ДО и ЧД увеличивались с исходного уровня линейно с PetCO₂ (p<0,0001). Основным эффектом заключался в том, что эти респираторные показатели повышались по мере падения PetO₂.

У большинства респондентов не наблюдалось гипо- или гипераддитивного эффекта центральных хеморецепторов на периферический хеморефлекс. Исходя из этого, периферический хеморефлекторный ответ на гипоксию сохранял положительную линейную связь с PetCO₂, несмотря на увеличение активации центрального хеморефлекса. Эти данные свидетельствуют о том, что у здоровых людей центральные хеморецепторы не оказывают существенного влияния на периферический респираторный хеморефлекторный ответ на

гипоксию. Кроме того, зависимость чувствительности периферического хеморефлекса от PetCO_2 в большинстве случаев была линейной, что также свидетельствует о том, что периферические хеморецепторы, вероятно, не влияют на центральный респираторный хеморефлекс.

Выводы. Большинство исследований последних 10 лет, направленных на изучение периферических хеморецепторов и их функции, в особенности периферического хеморефлекса, отразили высокую чувствительность в анализе данного явления. Однако в ходе исследования работ, удовлетворяющих критериям включения в анализ, обнаружены некоторые ограничения. В частности, это малые группы, участвующие в экспериментах, описанных авторами вышеизложенных статей.

У каждого метода оценки периферического хеморефлекса есть как преимущества, так и недостатки: одни относительно точные, но имеют вероятность развития осложнений, достаточно трудоемкие, дорогостоящие, требующие дополнительного оборудования; другие – хотя безопасны, просты и воспроизводят естественные реакции адаптации организма на воспроизводимые воздействия, в то же время косвенны и нуждаются в валидации метода на более обширной группе респондентов.

Значение и роль периферических хеморецепторов в процессе регуляции дыхания неоспоримы, хотя ответы на поставленные в анализе вопросы неоднозначны и остаются открытыми.

Список литературы

1. Kulej-Lyko K., Niewinski P., Tubek S., Krawczyk M., Kosmala W., Ponikowski P. Inhibition of peripheral chemoreceptors improves ventilatory efficiency during exercise in heart failure with preserved ejection fraction - a role of tonic activity and acute reflex response // *Front Physiol.* 2022. Vol. 13. P. 911636. DOI: 10.3389/fphys.2022.911636.
2. Lazovic B., Zlatkovic Svenda M., Durmic T., Stajic Z., Duric V., Zugic V. The regulation role of carotid body peripheral chemoreceptors in physiological and pathophysiological conditions // *Med Pregl.* 2016. Vol. 69 (11-12) P. 385-390. DOI: 10.2298/mpns16123851.
3. Zoccal D.B. Peripheral chemoreceptors and cardiorespiratory coupling: a link to sympatho-excitation // *Exp Physiol.* 2015. Vol. 100 (2). P. 143-148. DOI: 10.1113/expphysiol.2014.079558.
4. Paton J.F., Sobotka P.A., Fudim M., et al. The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases // *Hypertension.* 2013. Vol. 61 (1). P. 5-13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00064.

5. Iturriaga R. Translating carotid body function into clinical medicine // *J. Physiol.* 2018. Vol. 596 (15). P. 3067-3077. DOI: 10.1113/JP275335.
6. Kronsbein H., Gerlach D.A., Heusser K., et al. Testing individual baroreflex responses to hypoxia-induced peripheral chemoreflex stimulation // *Clin Auton Res.* 2020. Vol. 30 (6). P. 531-540. DOI: 10.1007/s10286-019-00660-6.
7. Heusser K., Thöne A., Lipp A., et al. Efficacy of Electrical Baroreflex Activation Is Independent of Peripheral Chemoreceptor Modulation // *Hypertension.* 2020. Vol. 75 (1). P. 257-264. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13925.
8. Niewinski P., Janczak D., Rucinski A., et al. Dissociation between blood pressure and heart rate response to hypoxia after bilateral carotid body removal in men with systolic heart failure // *Exp Physiol.* 2014. Vol. 99 (3). P. 552-561. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.075580.
9. Peebles K., Celi L., McGrattan K., Murrell C., Thomas K., Ainslie P.N. Human cerebrovascular and ventilatory CO₂ reactivity to end-tidal, arterial and internal jugular vein PCO₂ // *J. Physiol.* 2007. Vol. 584 (1). P. 347-357. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.137075.
10. Xing T., Pilowsky P.M., Fong A.Y. Mechanism of sympathetic activation and blood pressure elevation in humans and animals following acute intermittent hypoxia // *Prog Brain Res.* 2014. Vol. 209. P. 131-146. DOI: 10.1016/B978-0-444-63274-6.00007-2.
11. Ogoh S., Sato K., Nakahara H., Okazaki K., Subudhi A.W., Miyamoto T. Effect of acute hypoxia on blood flow in vertebral and internal carotid arteries // *Exp Physiol.* 2013. Vol. 98 (3). P. 692-698. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.068015.
12. Ogoh S., Shibata S., Ito G., Miyamoto T. Dynamic characteristics of cerebrovascular reactivity or ventilatory response to change in carbon dioxide // *Exp Physiol.* 2020. Vol. 105 (9). P. 1515-1523. DOI: 10.1113/EP088800.
13. Keough J.R.G., Cates V.C., Tymko M.M., et al. Regional differences in cerebrovascular reactivity in response to acute isocapnic hypoxia in healthy humans: Methodological considerations. // *Respir Physiol Neurobiol.* 2021. Vol. 294. P. 103770. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103770.
14. Milloy K.M., White M.G., Chicilo J.O.C., Cummings K.J., Pfoh J.R., Day T.A. Assessing central and peripheral respiratory chemoreceptor interaction in humans // *Exp Physiol.* 2022. Vol. 107 (9). P. 1081-1093. DOI: 10.1113/EP089983.
15. Vermeulen T.D., Benbaruj J., Brown C.V., Shafer B.M., Floras J.S., Foster G.E. Peripheral chemoreflex contribution to ventilatory long-term facilitation induced by acute intermittent hypercapnic hypoxia in males and females // *J. Physiol.* 2020. Vol. 598 (20). P. 4713-4730. DOI: 10.1113/JP280458.

16. Hoiland R.L., Howe C.A., Coombs G.B., Ainslie P.N. Ventilatory and cerebrovascular regulation and integration at high-altitude // *Clin Auton Res.* 2018. Vol. 28 (4). P. 423-435. DOI: 10.1007/s10286-018-0522-2.
17. Bilo G., Caravita S., Torlasco C., Parati G. Blood pressure at high altitude: physiology and clinical implications // *Kardiol Pol.* 2019. Vol. 77 (6). P. 596-603. DOI: 10.33963/KP.14832.
18. Diep T.T., Khan T.R., Zhang R., Duffin J. Long-term facilitation of breathing is absent after episodes of hypercapnic hypoxia in awake humans // *Respir Physiol Neurobiol.* 2007. Vol. 156 (2). P. 132-136. DOI: 10.1016/j.resp.2006.08.011.
19. Deacon N.L., McEvoy R.D., Stadler D.L., Catcheside P.G. Intermittent hypercapnic hypoxia during sleep does not induce ventilatory long-term facilitation in healthy males // *J. Appl Physiol.* 2017. Vol. 123 (3). P. 534-543. DOI: 10.1152/jappphysiol.01005.2016.
20. Pfoh J.R., Tymko M.M., Abrosimova M., et al. Comparing and characterizing transient and steady-state tests of the peripheral chemoreflex in humans // *Exp Physiol.* 2016. Vol. 101 (3). P. 432-447. DOI: 10.1113/EP085498.
21. Trembach N, Zabolotskikh I. Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflex sensitivity in healthy subjects // *Respir Physiol Neurobiol.* 2017. Vol. 235. P. 79-82. DOI: 10.1016/j.resp.2016.10.005.
22. Ideguchi H., Ichiyasu H., Fukushima K., et al. Validation of a breath-holding test as a screening test for exercise-induced hypoxemia in chronic respiratory diseases // *Chron Respir Dis.* 2021. Vol. 18. P. 14799731211012965. DOI: 10.1177/14799731211012965.
23. Domnik N.J., Turcotte S.E., Yuen N.Y., Iscoe S., Fisher J.T. CO₂ rebreathing: an undergraduate laboratory to study the chemical control of breathing // *Adv Physiol Educ.* 2013. Vol. 37 (4). P. 361-369. DOI: 10.1152/advan.00075.2013.
24. Duffin J., Mohan R.M., Vasiliou P., Stephenson R., Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement // *Respir Physiol.* 2000. Vol. 120 (1). P. 13-26. DOI: 10.1016/s0034-5687(00)00095-5.
25. Duffin J. Measuring the respiratory chemoreflexes in humans // *Respir Physiol Neurobiol.* 2011. Vol. 177 (2). P. 71-79. DOI: 10.1016/j.resp.2011.04.009.
26. Boulet L.M., Tymko M.M., Jamieson A.N., Ainslie P.N., Skow R.J., Day T.A. Influence of prior hyperventilation duration on respiratory chemosensitivity and cerebrovascular reactivity during modified hyperoxic rebreathing // *Exp Physiol.* 2016. Vol. 101 (7). P. 821-835. DOI: 10.1113/EP085706.
27. Guluzade N.A., Huggard J.D., Duffin J., Keir D.A. A test of the interaction between central and peripheral respiratory chemoreflexes in humans // *J. Physiol.* 2023. Vol. 601 (20). P. 4591-4609. DOI: 10.1113/JP284772.