

ISSN 1607-419X  
ISSN 2411-8524 (Online)  
УДК 616.8:616.12-008.331.1

## Цереброваскулярная и кардиоваскулярная $\text{CO}_2$ -реактивность в патогенезе артериальной гипертензии

**В. П. Куликов, Д. В. Кузнецова, А. Н. Заря**  
Алтайский государственный медицинский университет,  
Барнаул, Россия  
Алтайский медицинский институт последипломного  
образования, Барнаул, Россия

**Контактная информация:**  
Куликов Владимир Павлович  
Алтайский медицинский институт  
последипломного образования,  
ул. Ползунова, 34 а, Барнаул,  
Россия, 656043.  
Тел.: +7(3852)635748  
E-mail: altmedinst@gmail.com

*Статья поступила в редакцию  
17.05.17 и принята к печати 09.10.17.*

### Резюме

Выраженные эмоции вызывают возбуждение центральной нервной системы (ЦНС), симпатическую активацию, подъем артериального давления (АД) и гипервентиляцию. При продолжительных отрицательных эмоциях, сопровождающихся гипервентиляцией, хемочувствительность к  $\text{CO}_2$  повышается, что поддерживает хроническую гипокапнию и приводит к нарушению регуляции АД и стабилизации артериальной гипертензии (АГ). Ключевым механизмом гипертензивного эффекта хронической гипервентиляции является, вероятно, изменение чувствительности хеморецепторов к  $\text{CO}_2$ . Респираторные тренировки с периодической гиперкапнией имеют существенный терапевтический потенциал при АГ, восстанавливая чувствительность хеморецепторов к  $\text{CO}_2$  и усиливая антиоксидантную активность. Гипокапния нарушает ауторегуляцию, и мозговые сосуды утрачивают способность нивелировать скачки АД, что оказывает неблагоприятное воздействие на связанные с хеморецепторами процессы регуляции дыхания и АД. При прогрессировании АГ возникает зависимое от степени повышения АД нарушение церебральной ауторегуляции. Также при гипокапнии снижается тонус внутричерепных вен, что может быть причиной повышения внутричерепного давления и нарушения центральной регуляции АД. Порог кардиоваскулярной  $\text{CO}_2$ -реактивности в норме выше порога цереброваскулярной  $\text{CO}_2$ -реактивности. Кардиоваскулярная  $\text{CO}_2$ -реактивность изменяется уже на начальном этапе развития АГ. В отличие от здоровых лиц, у больных с АГ реакция АД на гипер/гипокапнию развивается медленнее, и величина АД не восстанавливается после его снижения на гипокапнию, что может отражать нарушение механизма контроля АД. Цереброваскулярная  $\text{CO}_2$ -реактивность при АГ в целом снижается. При этом вазодилатационный резерв мозговых сосудов сохраняется в большей степени, чем вазоконстрикторный, что отражает характер ремоделирования мозговых сосудов при АГ, для которого характерно сужение просвета за счет гипертрофии стенки.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипокапния, гиперкапния, цереброваскулярная реактивность, кардиоваскулярная реактивность

*Для цитирования:* Куликов В. П., Кузнецова Д. В., Заря А. Н. Цереброваскулярная и кардиоваскулярная  $\text{CO}_2$ -реактивность в патогенезе артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):433–446. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-433-446

## Role of cerebrovascular and cardiovascular CO<sub>2</sub>-reactivity in the pathogenesis of arterial hypertension

V. P. Kulikov, D. V. Kuznetsova, A. N. Zarya  
Altai State Medical University, Barnaul, Russia  
Altai Medical Institute of Postgraduate Education,  
Barnaul, Russia

Corresponding author:  
Vladimir P. Kulikov  
Altai Medical Institute  
of Postgraduate Education,  
34a Polzunova st., Barnaul,  
656043 Russia.  
Tel.: +7(3852)635748  
E-mail: aitmedinst@gmail.com

Received 17 May 2017;  
accepted 9 October 2017.

### Abstract

Intense emotions cause arousal of the central nervous system, sympathetic activation, blood pressure (BP) increase and hyperventilation. Continuous negative emotions coming with hyperventilation lead to increase in CO<sub>2</sub>-chemosensitivity that keeps chronic hypocapnia constant and results in BP dysregulation and stable arterial hypertension (AH). The key mechanism of a hypertensive effect of chronic hyperventilation probably lies in sensitivity changes of CO<sub>2</sub>-chemoreceptors. Respiratory training with periodic hypercapnia has potential therapeutic effect in HTN by restoring CO<sub>2</sub>-chemoreceptor sensitivity and increasing antioxidant activity. Hypocapnia violates autoregulation mechanisms. Cerebral blood vessels lose their ability to neutralize BP surges, which negatively affects chemoreceptor-related processes of respiratory and BP regulation. With the HTN progression, cerebrovascular dysregulation occurs depending on the BP level. Moreover, hypocapnia is accompanied by the reduction of intracranial venous tone which can lead to increased intracranial pressure and problems with BP regulation in the brain. The threshold level of cardiovascular CO<sub>2</sub>-reactivity is normally higher than the threshold level of cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity. The changes in cardiovascular CO<sub>2</sub>-reactivity occur already in the initial period of HTN. Compared to healthy people, hypertensive patients develop slower BP reaction to hyper/hypocapnia, and hypercapnia induced low BP does not restore to the baseline level that can result from the BP dysregulation. In general, cerebrovascular CO<sub>2</sub>-reactivity is decreased in HTN patients. However, the cerebrovascular vasodilator function is preserved better than the vasoconstrictor reserve demonstrating that cerebral vessel remodeling in HTN is characterized by luminal narrowing due to the vascular wall hypertrophy.

**Key words:** arterial hypertension, hypocapnia, hypercapnia, cerebrovascular reactivity, cardiovascular reactivity

*For citation:* Kulikov VP, Kuznetsova DV, Zarya AN. Role of cerebrovascular and cardiovascular CO<sub>2</sub>-reactivity in the pathogenesis of arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2017;23(5):433–446. doi:10.18705/1607-419X-2017-23-5-433-446

### Введение

Напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO<sub>2</sub>) играет исключительно важную роль в регулировании мозгового кровотока. Увеличение PaCO<sub>2</sub> (гиперкапния) приводит к расширению мозговых артериол и прекапиллярных сфинктеров, что снижает региональное сосудистое сопротивление и стимулирует мозговой кровоток (МК), в то время

как снижение PaCO<sub>2</sub> (гипокапния) приводит к сужению резистивных артериальных сосудов мозга с последующим снижением МК [1, 2]. Механизм вазодилатации церебральных резистивных сосудов при гиперкапнии связывают с CO<sub>2</sub>-опосредованным снижением внеклеточного pH [3, 4], активацией K<sup>+</sup>-каналов в сосудистых гладкомышечных клетках [5, 6], усилением синтеза эндотелиальной и нейрональ-

ной NO-синтазы с накоплением NO и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [7, 8]. Все это в итоге ведет к снижению содержания внутриклеточного кальция и расслаблению гладкомышечных клеток со снижением сосудистого тонуса. Считается, что вазоконстрикторный эффект гипокапнии, в отличие от гиперкапнической вазодилатации, обусловлен исключительно изменением pH и увеличением концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  в гладкомышечных клетках, что приводит к повышению тонуса церебральных сосудов [9]. Основные механизмы контроля мозгового кровообращения схематически показаны на рисунке 1.

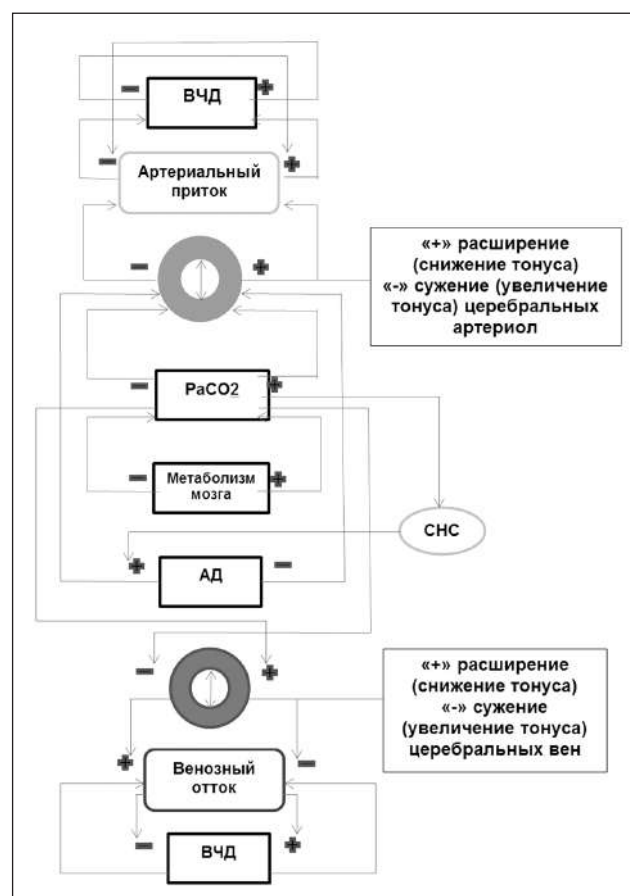
Также хорошо известно, что углекислый газ эффективно изменяет системное артериальное давление (АД). Гиперкапния приводит к повышению АД за счет активации симпатической нервной системы (СНС) посредством возбуждения центральных и периферических хеморецепторов и, как следствие, увеличения сосудистого тонуса и сердечного выброса [10, 11]. Соответственно при гипокапнии происходит снижение АД [12].

Из этого следует, что углекислый газ двояко влияет на тонус кровеносных сосудов. При непосредственном воздействии на гладкомышечные клетки  $\text{CO}_2$  — вазодилататор. Но на системном уровне он вазоконстриктор, опосредующий свой эффект через активацию СНС.

Представляется очевидным, что, обладая столь выраженными эффектами на сосудистый тонус и системную гемодинамику,  $\text{CO}_2$  должен играть существенную роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ). Однако в современных патофизиологических концепциях АГ углекислому газу уделяется мало внимания. Между тем хроническая гипервентиляция и гипокапния встречаются чрезвычайно часто, учитывая распространенность психоэмоционального стресса и неврозов. Приступы дыхательной недостаточности с гиперкапнией могут стимулировать гипервентиляцию и гипокапнию в межприступный период, как например, при бронхиальной астме и апноэ во время сна [13]. Такие изменения  $\text{PaCO}_2$  могут играть существенную роль в патогенезе АГ. Например, обструктивное апноэ во время сна с хронической интермиттирующей (периодической) гипоксией является независимым фактором риска АГ [14]. Важно, что апноэ во время сна характеризуется не только периодической гипоксией, но также чередованием гиперкапнии и гипокапнии.

Для обозначения широко распространенных отклонений в  $\text{PaCO}_2$  мы ввели термин «дискапния». **Дискапния** — типовой патологический процесс, характеризующийся стойкими или чередующимися отклонениями от состояния нормокапнии в сторону

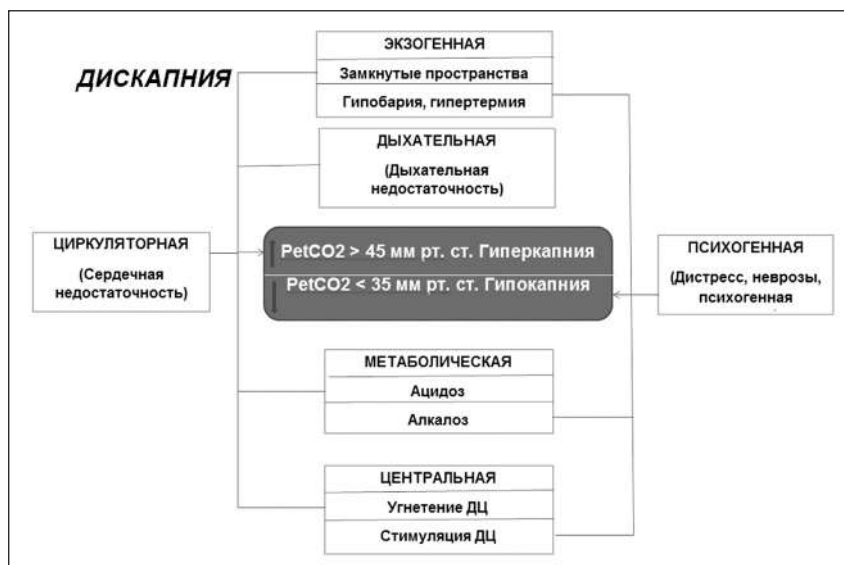
Рисунок 1. Основные механизмы контроля мозгового кровообращения



**Примечание:** АД — артериальное давление;  $\text{PaCO}_2$  — напряжение  $\text{CO}_2$  в артериальной крови; ВЧД — внутричерепное давление; СНС — симпатическая нервная система.

повышения (гиперкапния) или понижения (гипокапния)  $\text{PaCO}_2$ . Как известно, содержание в организме  $\text{CO}_2$  характеризуется тремя состояниями — нормокапния/гиперкапния/гипокапния, в отличие от кислорода, для которого в реальных условиях существует только два состояния — нормоксия и гипоксия, что связано с близким к 100-процентному нормальным насыщением гемоглобина кислородом. Патофизиологические варианты дискапнии схематически показаны на рисунке 2. Аналогично гипоксии дискапния развивается при изменении атмосферного давления и парциального давления дыхательных газов (экзогенная), при дыхательной и сердечной недостаточности (респираторная, циркуляторная), при нарушениях метаболизма (гиперкапния при метаболическом ацидозе и гипокапния при алкалозе), при угнетении (гиперкапния) и стимуляции (гипокапния) дыхательного центра (центральная). Особое место занимает широко распространенная психогенная дискапния, развивающаяся вследствие гипервентиляции при стрессах и неврозах и характеризующаяся гипокапнией и нормоксией.

Рисунок 2. Патофизиологические варианты дискапнии



**Примечание:**  $PetCO_2$  — парциальное давление углекислого газа в альвеолярном воздухе; ДЦ — дыхательный центр.

В настоящей работе представлены данные литературы и опубликованных нами ранее исследований, которые, на наш взгляд, свидетельствуют об участии дискапнии в патогенезе первичной АГ.

*Психоэмоциональный стресс, гипокапния и артериальная гипертензия*

Говоря об участии дискапнии в патогенезе АГ, прежде всего мы имеем в виду механизмы АГ, связанные с психоэмоциональным возбуждением. Психоэмоциональный стресс традиционно рассматривается в качестве важнейшего звена патогенеза первичной артериальной гипертензии, начиная от известной «нейрогенной теории» Ланга Г. Ф. и Мясникова А. Л. [15]. Психоэмоциональное напряжение рассматривается в качестве одного из трех важнейших патофизиологических механизмов АГ и в концепции Folkow [16]. Опубликованные недавно данные метаанализа подтверждают роль хронического психоэмоционального напряжения в качестве фактора риска АГ [17]. В этой работе показано, что психологический стресс связан с повышенным риском развития АГ (отношение шансов: ОШ = 2,40, 95-процентный доверительный интервал: 95% ДИ = 1,65–3,49), а лица с АГ характеризуются более высоким уровнем психосоциального стресса по сравнению с нормотензивными пациентами (ОШ = 2,69, 95% ДИ = 2,32–3,11). Современные доказательные исследования свидетельствуют, что стресс запускает неблагоприятные изменения гемодинамики и стресс-реактивности, приводящие к АГ, сердечно-сосудистым заболеваниям и их осложнениям [18, 19].

Однако при этом не учитывается, что стресс всегда сопровождается гипервентиляцией и ги-

покапнией. У здорового человека на уровне моря объем легочной вентиляции регулируется по  $PaCO_2$  путем сравнения заданного уровня в дыхательном центре (установка) с информацией, приходящей от хеморецепторов, и обеспечивает его поддержание на уровне 35–45 мм рт. ст. [20] Выраженные эмоции (страх, паника, агрессия) сопровождаются возбуждением ЦНС, симпатической активацией, подъемом АД и гипервентиляцией. Гипервентиляция поддерживается благодаря вызванному возбуждением ЦНС временному игнорированию установки по  $PaCO_2$  [21]. Тревога, страх, паника вызывают учащение и углубление дыхания со снижением  $PaCO_2$  вплоть до респираторного алкалоза [22]. При продолжительных отрицательных эмоциях, тревожных расстройствах и бронхиальной астме хемочувствительность к  $CO_2$  повышается, что поддерживает постоянную гипервентиляцию и хроническую гипокапнию [23–25].

Как было сказано выше, гипокапния приводит к снижению кровяного давления и может быть физиологическим фактором, препятствующим опасному подъему и стабилизации высокого АД при стресс-индуцированной симпатической активации. Однако продолжительный стресс ведет к гипервентиляционному синдрому с хронической гипокапнией и алкалозом, что, напротив, может приводить к нарушениям метаболизма, регуляции АД и стабилизации АГ.

Ключевым механизмом гипертензивного эффекта хронической гипервентиляции может быть изменение чувствительности хеморецепторов к  $CO_2$ ,  $O_2$ ,  $H^+$ , аналогично тому, как это происходит при формировании стрессорной гипервентиляции [24]. Повышение чувствительности каротидных

хемотрецепторов к кислороду экспериментально установлено при хронической интермиттирующей гипоксии с активацией каротидного хеморефлекса и повышением симпатического тонуса, ведущего к гипертензии [14]. По мнению авторов, с этим могут быть связаны симпатическая гиперреактивность и кардиореспираторная гиперреактивность на гипоксию у пациентов и животных, подвергшихся воздействию интермиттирующей гипоксии. Повышенная чувствительность центральных хеморецепторов к  $\text{CO}_2$  является ключевым фактором гипертензии симпатической нервной системы, гипервентиляции и высокого АД у спонтанно гипертензивных крыс [26]. Существует четкая связь между увеличенной афферентной сигнализацией от каротидных хеморецепторов с симпатической сверхактивностью при сердечной недостаточности [27]. Автор отмечает, что величина вентиляторного ответа на активацию периферических хеморецепторов пропорциональна уровню частоты сердечных сокращений (тахикардия) и кровяного давления (гипертензия).

Все больше экспериментальных доказательств подтверждают концепцию о решающем вкладе аномально повышенной чувствительности каротидной хеморецепции в избыточную активацию симпатической нервной системы и развитие кардиометаболической патологии [28, 29]. Показано, что селективная абляция каротидных телец повышает выживаемость в экспериментальных моделях сердечной недостаточности [30, 31], предупреждает развитие инсулинорезистентности и АГ у крыс, находившихся на диете с высоким содержанием жиров [32], и ослабляет гипертензию, индуцированную хронической интермиттирующей гипоксией в крысиной модели обструктивного апноэ во сне [33].

Абляция каротидных телец была предложена и для лечения тяжелой и резистентной АГ у человека [29]. При этом существуют технические сложности и проблемы безопасности интервенции на каротидных тельцах [27]. В этом отношении перспективными могут быть респираторные тренировки, задачей которых как раз и является восстановление чувствительности хеморецепторов к  $\text{CO}_2$  [13]. Ранее нами было показано снижение цереброваскулярной  $\text{CO}_2$ -реактивности при регулярных респираторных тренировках с гиперкапнической гипоксией у людей [34], что можно объяснить снижением чувствительности соответствующих хеморецепторов под влиянием периодической гиперкапнии. С восстановлением чувствительности хеморецепторов можно связывать и терапевтическую эффективность гиперкапнической гипоксии, создаваемой по методу Бутейко или аппаратным методом с использовани-

ем возвратного дыхания [13]. Можно полагать, что ключевую роль в этом воздействии играет гиперкапния. Так, было показано, что гиперкапния оказывает более выраженный по сравнению с гипоксией эффект на увеличение толерантности головного мозга к ишемии/гипоксии, а их сочетанное применение (гиперкапническая гипоксия) существенно эффективнее изолированного [35, 36]. Кроме того, известно, что реакция МК на сочетанное воздействие гипоксии и гиперкапнии в основном определяется уровнем  $\text{PaCO}_2$ , а не дефицитом  $\text{PaO}_2$  [37].

Важной для диагностики, прогноза и подбора терапии на начальном этапе развития АГ может стать оценка нарушения реакции АД на гипер/гипокапнию (кардиоваскулярная реактивность,  $\text{KBPCO}_2$ ), подобно тому как исследование цереброваскулярной реактивности на  $\text{CO}_2$  ( $\text{CBPCO}_2$ ) является авторитетным тестом при нарушениях мозгового кровообращения. По мнению P. Niewinski (2017), тестирование кардиоваскулярной реактивности на гиперкапнию или гипоксию может быть важным для контроля устранения гиперсимпатикотонии при лечении сердечной недостаточности, тем более что все ответы на активацию периферических хеморецепторов (легочная вентиляция, частота сердечных сокращений и АД) могут быть измерены неинвазивными, безопасными и воспроизводимыми методами [27].

Еще одним важным механизмом гипертензивного эффекта хронической гипервентиляции и гипокапнии может быть усиление оксидативного стресса, который играет существенную роль в патогенезе АГ, вызывая повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [38]. Дело в том, что углекислый газ существенно усиливает антиоксидантную активность [39], активируя супероксиддисмутазу, стабилизируя комплекс железо-трансферрин, нейтрализуя активные формы кислорода, связываясь с пероксинитритом, затем переходя в нитрокарбонат и при соединении с водой образуя карбокси-анион и нитроксид-анион [40–42].

В эксперименте, моделирующем воздействие гипоксии и гиперкапнии на беспозвоночных животных [43], было показано, что эти два фактора в умеренном режиме способствуют активации системы антиоксидантной защиты клеток при повреждении, увеличивая транскрипцию генов цитоплазматической Mn-супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и пептид-метионин-оксид-редуктазы. Эта антиоксидантная активность  $\text{CO}_2$  может иметь существенный терапевтический потенциал при АГ, как, например, показанная нами ранее высокая эффективность гиперкапнической гипоксии при экспериментальном инсульте [44].

*Гипокапния, церебральная ауторегуляция и артериальная гипертензия*

Как нам представляется, мозговому кровообращению и нарушению ЦВРСО<sub>2</sub>, так же как и дискапнии, в целом отводится недостаточно места в патогенезе АГ. Мозгу жизненно необходим не только относительно большой, но главное — постоянный объем перфузии. Только так могут быть обеспечены функции мозга, включая работу сосудодвигательного центра, каротидный хеморефлекс и нейрогенную регуляцию АД. Как известно, нейроны чрезвычайно чувствительны к гипоксии, возникающей при снижении артериального притока крови к мозгу (ишемия). Но и гиперемия так же губительна для мозга, находящегося в замкнутой черепной коробке, так как приводит к внутричерепной гипертензии и нарушению мозговой перфузии (рис. 1). Постоянство мозговой перфузии обеспечивается благодаря уникальному механизму ауторегуляции мозгового кровообращения. Как известно, церебральная ауторегуляция заключается в поддержании постоянного объема мозгового кровотока в условиях изменения среднего гемодинамического давления в пределах 50–170 мм рт. ст. [45]. В ответ на увеличение системного АД тонус мозговых резистивных сосудов возрастает, что защищает мозг от гиперперфузии и гиперемии. При падении АД, напротив, сосуды мозга расширяются, сопротивление падает, что предотвращает падение мозговой перфузии.

Механизм мозговой ауторегуляции до конца не установлен. Важную роль в этом механизме, вероятно, играет миогенная регуляция сосудистого тонуса (феномен Бейлиса) [46]. Главная проблема заключается в том, что выход РаСО<sub>2</sub> за пределы нормокапнии делает ауторегуляцию неэффективной [47, 48]. Из-за выраженного сосудодвигательного эффекта СО<sub>2</sub> в условиях дискапнии мозговые сосуды утрачивают способность нивелировать скачки АД и поддерживать при этом постоянную перфузию. Поэтому возникающее при дискапнии нарушение МК может приводить к нарушению функции сосудодвигательного центра и нарушению контроля АД. В подтверждение этого можно привести результаты исследования, показавшего зависимость от степени повышения АД нарушение ауторегуляции МК у пациентов с АГ [49]. Возникающие под влиянием дискапнии нарушения цереброваскулярной функции оказывают воздействие на связанные с хеморецепторами процессы регуляции дыхания и АД. Так, обусловленное изменением РаСО<sub>2</sub> изменение рН на уровне центральных хеморецепторов приводит к изменению МК, которое в свою очередь сказывается на центральном управлении дыханием [50, 51]. Исследо-

вания показали корреляционную связь сниженной ЦВРСО<sub>2</sub> с возникновением центрального апноэ во сне у пациентов с застойной сердечной недостаточностью [52], а также связь с обструктивным апноэ во сне [53].

*Церебральная венозная СО<sub>2</sub>-реактивность и артериальная гипертензия*

Установленная недавно более высокая по сравнению с артериальной церебральная венозная реактивность на СО<sub>2</sub> [54] не позволяет игнорировать возможную роль нарушений церебральной венозной циркуляции при дискапнии в патогенезе АГ. Цереброваскулярная СО<sub>2</sub>-реактивность рассматривается почти исключительно с позиции регуляции артериального притока крови к мозгу. Очевидно, что для предотвращения губительной для мозга гиперемии увеличение притока требует усиления оттока. Исходя из этого, можно ожидать выраженную реакцию церебральной венозной гемодинамики на гиперкапнию.

Мы исследовали реакцию на гиперкапнию кровотока в венах мозга [54]. Типичная реакция заключалась в существенном увеличении скорости кровотока в базальных венах. Коэффициент реактивности составил  $60 \pm 22,7\%$  (ДИ 52,9–67,2%), что более чем в два раза превышает реакцию артериального кровотока в средней мозговой артерии (СМА). Такое выраженное увеличение скорости кровотока во внутричерепных венах при гиперкапнии невозможно объяснить лишь пассивной реакцией оттока на увеличение притока. Вероятно, наряду с пассивным механизмом гиперкапния задействует активный механизм стимуляции венозного оттока в виде веноконстрикции. Принципиальная возможность СО<sub>2</sub>-индуцированной веноконстрикции была показана в эксперименте на животных [55]. Еще одним подтверждением этому могут быть результаты исследования церебральной венозной СО<sub>2</sub>-реактивности у пациентов с сотрясением головного мозга, сопровождающимся дистонией церебральных вен [56]. Результаты исследования показали, что реакция на гиперкапнию кровотока в базальной вене у пациентов с сотрясением головного мозга, в отличие от здоровых, не превышала таковой в СМА. Эти результаты можно объяснить утратой при сотрясении головного мозга активной СО<sub>2</sub>-индуцированной веноконстрикции с сохранением только пассивной реакции венозного оттока на увеличение артериального притока.

Выраженная церебральная венозная реактивность на СО<sub>2</sub> предполагает нарушение венозного оттока от мозга при гипервентиляции и гипокапнии, что может быть причиной повышения внутричереп-

ного давления и нарушения функционального состояния мозга, в том числе его участия в контроле АД.

### *Цереброваскулярная и кардиоваскулярная $CO_2$ -реактивность в норме*

Методология исследования эффектов дискапнии на церебральную и системную гемодинамику заключается в одновременном синхронном мониторинге в реальном времени скорости мозгового кровотока, АД и парциального давления  $CO_2$  в альвеолярном воздухе ( $PetCO_2$ ), как это было подробно описано нами ранее [57].

Скорость мозгового кровотока в сегменте М1 средней мозговой артерии (СМА) регистрировали с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ), с 2 МГц импульсно-волновыми датчиками (Angiodin Universal, BIOS, Russia). Датчики были закреплены в области средних темпоральных акустических окон с обеих сторон с помощью специального головного шлема. ТКДГ измеряет линейную скорость кровотока в СМА, а не церебральную перфузию как таковую. Тем не менее исследования показывают, что линейная скорость кровотока в СМА представляет собой надежный и достоверный показатель мозговой перфузии [58–60]. Кроме того, ТКДГ позволяет проводить билатеральное исследование МК, а также обладает достаточным временным разрешением для оценки цереброваскулярной реактивности.

При исследовании МК и системного АД мы проводили капнографический контроль с оценкой  $PetCO_2$  (end-tidal partial pressure of  $CO_2$ ), который отличается от  $PaCO_2$  всего на 1–2 мм рт. ст. и адекватно отражает его значение [61]. Капнографический контроль осуществлялся на протяжении всего исследования (OEM module, Oridion, USA).

В течение всего исследования проводили мониторинг среднего АД (mean arterial blood pressure, MAP, мм рт. ст.) методом пальцевой фотоплетизмографии, используя непрерывное beat-to-beat (от сокращения к сокращению) неинвазивное измерение, на левых среднем и указательном пальцах (CNAF Monitor 500, CNSystems, Austria).

Сатурацию артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ , %) измеряли методом пульсоксиметрии (BPM-200, Biosys, Korea).

Для создания гиперкапнии мы использовали метод возвратного дыхания через дыхательный контур, как и многие другие авторы [62, 63]. При использовании дыхательного контура не требуется наличия дополнительного оборудования и газовых смесей. При возвратном дыхании возникает не только гиперкапния, но и гипоксия. Однако реакция МК на сочетанное воздействие гипоксии и гипер-

капнии в основном определяется уровнем  $PaCO_2$ , а не дефицитом  $PaO_2$  [37], поэтому мы выбрали возвратное дыхание для оценки влияния гиперкапнии на скорость МК. Для создания гипокапнии мы использовали метод произвольной гипервентиляции с частотой один дыхательный цикл за 2 секунды на протяжении 2 минут.

Добровольцы проходили три этапа исследования: покой (baseline), возвратное дыхание (rebreathing) и гипервентиляция (hyperventilation). На первом этапе испытуемые в течение 5 минут дышали комнатным воздухом (нормокапния). Вторым этапом было возвратное дыхание, с помощью которого мы создавали гиперкапнию. Для этого к маске присоединялся дыхательный контур (Карбоник, Россия) с дополнительным объемом мертвого пространства 1000 мл, и испытуемые дышали через него в течение 10 минут. Это обеспечивало повышение  $PetCO_2$  на 10–15 мм рт. ст. После возвратного дыхания следовал пятиминутный отдых, в течение которого гемодинамические параметры и капнограмма возвращались к исходным значениям. Затем следовал этап гипервентиляции, с помощью которого мы создавали гипокапнию со снижением  $PetCO_2$  на 10–15 мм рт. ст.

Создаваемые с помощью возвратного дыхания и гипервентиляции гиперкапния и гипокапния позволяют охватить широкий диапазон  $PetCO_2$ . Однако мы не стали создавать постепенное увеличение  $CO_2$  от гипокапнии до гиперкапнии, как в методе возвратного дыхания Duffin [64], так как считаем, что более физиологичным является создание повышения и снижения  $PaCO_2$  от исходного состояния нормокапнии.

В покое среднее (SD)  $PetCO_2$  для всей выборки составляло 33,6 (3,1) мм рт. ст., что было несколько меньше классических представлений о нормокапнии (35–45 мм рт. ст.). При этом у женщин среднее (SD)  $PetCO_2$  составляло 31,8 (1,2) мм рт. ст., а у мужчин — 35,1 (3,5) мм рт. ст. Такое снижение  $PetCO_2$  при спокойном дыхании у здоровых женщин можно объяснить особенностями вентиляции в зависимости от фазы менструального цикла. Мы тестировали женщин в лютеиновой и начале фолликулярной фазы менструального цикла, когда уровень эстрогенов наименьший, для минимизации влияния повышенного эстрогенного фона на цереброваскулярную реактивность [65]. Известно, что в этот же период менструального цикла наблюдаются функциональная гипервентиляция и снижение  $PaCO_2$  на 2,5–3 мм рт. ст. [66]

Данные линейной скорости кровотока в правой и левой СМА (MCAv left and right),  $PetCO_2$ , среднего АД (MAP) и  $SpO_2$  были усреднены в течение

5-минутного периода нормокапнии для каждого испытуемого. На этом основании были рассчитаны средние значения ( $M \pm SD$ ) указанных параметров для всей выборки. Были вычислены максимальные изменения всех параметров при возвратном дыхании и гипервентиляции по сравнению с состоянием покоя ( $\Delta$ ), их абсолютное и процентное значение. Данные MCAv за каждые 10 секунд возвратного дыхания и гипервентиляции были преобразованы в процентное изменение от среднего значения в покое (%MCAv left and right). Затем %MCAv left and right были сопоставлены с  $P_{ET}CO_2$ . Абсолютное изменение скорости МК было стандартизовано на 1 мм рт. ст.  $P_{ET}CO_2$ .

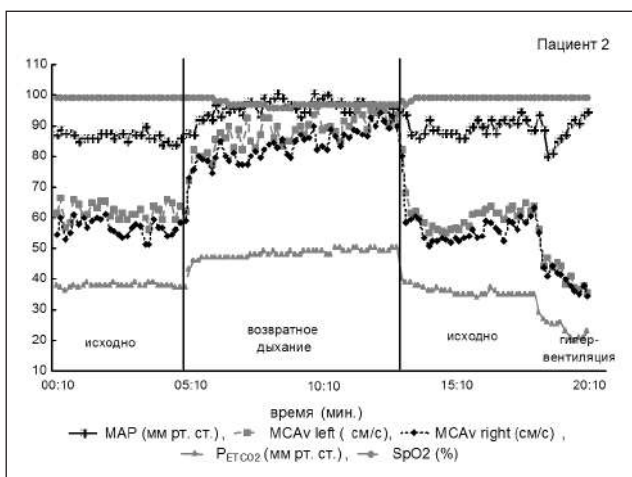
Для оценки сосудистой мозговой реактивности на  $CO_2$  рассчитывали индекс цереброваскулярной реактивности на гиперкапнию (CVRhyper $CO_2$ ) и гипокапнию (CVRhypo $CO_2$ ) по Lindegaard с соавторами (1986) по формулам [67]:

$$CVR_{hyperCO_2} = (\Delta MCAv_{hyper} / MCAv_{norm}) / \Delta P_{ET}CO_2_{hyper} \times 100,$$

$$CVR_{hypoCO_2} = (\Delta MCAv_{hypo} / MCAv_{norm}) / \Delta P_{ET}CO_2_{hypo} \times 100,$$

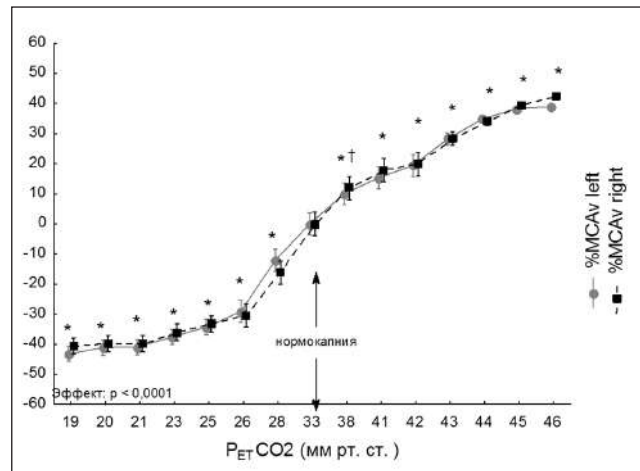
где MCAv norm — значение MCAv при нормокапнии,  $\Delta MCAv_{hyper}$  ( $\Delta MCAv_{hypo}$ ) — изменение MCAv при гиперкапнии (гипокапнии) относительно MCAv norm,  $\Delta P_{ET}CO_2_{hyper}$  ( $\Delta P_{ET}CO_2_{hypo}$ ) — изменение  $P_{ET}CO_2$  при гиперкапнии (гипокапнии) относительно  $P_{ET}CO_2$  при нормокапнии.

**Рисунок 3. Типичная реакция исследуемых параметров (субъект 2) в покое, при возвратном дыхании и гипервентиляции [57]**



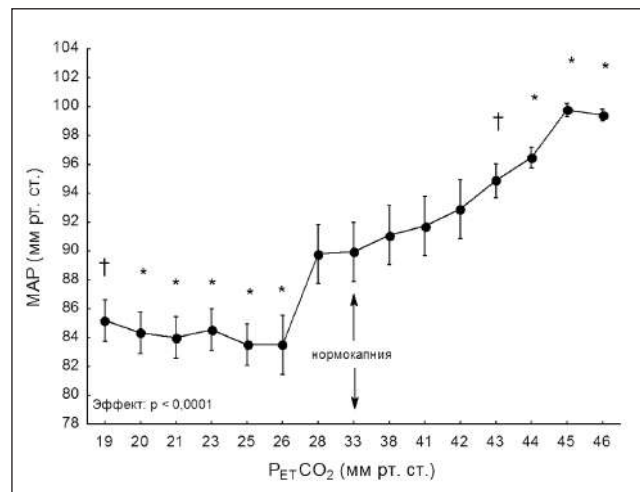
**Примечание:** MAP (мм рт. ст.) — среднее артериальное давление (middle arterial blood pressure); MCAv left (см/с) — скорость кровотока в левой средней мозговой артерии (mean cerebral artery); MCAv right (см/с) — скорость кровотока в правой средней мозговой артерии;  $P_{ET}CO_2$  (мм рт. ст.) — парциальное давление  $CO_2$  в альвеолярном воздухе; SpO<sub>2</sub> (%) — сатурация артериальной крови кислородом.

**Рисунок 4. Влияние парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе на процентное изменение от среднего значения скорости кровотока по правой и левой средним мозговым артериям в покое [57]**



**Примечание:** Процентное изменение от среднего значения скорости кровотока по правой и левой средним мозговым артериям (middle cerebral artery, MCA) в покое (%MCAv left and right) представлены в виде средних наименьших квадратов для каждого значения парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе ( $P_{ET}CO_2$ ). Вертикальные полосы обозначают 0,95 доверительные интервалы. \* —  $p < 0,01$  и † —  $p < 0,05$  для %MCAv left and right при соответствующих значениях  $P_{ET}CO_2$  гиперкапнии и гипокапнии против %MCAv left and right при нормокапнии:  $P_{ET}CO_2 = 33$  мм рт. ст.

**Рисунок 5. Влияние уровня парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе на среднее артериальное давление [57]**



**Примечание:** Данные среднего артериального давления (middle arterial blood pressure, MAP) представлены в виде средних наименьших квадратов для каждого значения парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе ( $P_{ET}CO_2$ ). Вертикальные полосы обозначают 0,95 доверительные интервалы. \* —  $p < 0,01$  и † —  $p < 0,05$  для MAP при соответствующих значениях  $P_{ET}CO_2$  против MAP при нормокапнии:  $P_{ET}CO_2 = 33$  мм рт. ст.



Диапазон изменения  $P_{et}CO_2$  у здоровых молодых людей при использовании возвратного дыхания и гипервентиляции по нашим данным [57] составлял от 19 до 48 мм рт. ст. (рис. 3). Максимальный прирост скорости МК при этом был равен 185% (от 35 до 100 см/с).

Изменение скорости МК по отношению к нормакапнии ( $P_{et}CO_2$  33 мм рт. ст.) возникало при достижении  $P_{et}CO_2$  38 мм рт. ст. при возвратном дыхании и при снижении  $P_{et}CO_2$  до 28 мм рт. ст. при гипервентиляции (рис. 4). Следовательно, изменение  $P_{et}CO_2$  уже на 5 мм рт. ст. в сторону снижения или увеличения вызывает реакцию скорости МК.

Гиперкапния приводила к закономерному увеличению МАР, а гипокапния — к его снижению (рис. 5). Значимый прирост МАР при гиперкапнии возникал при достижении  $P_{et}CO_2$  43 мм рт. ст. В исследовании Battisti–Charbonney с соавторами (2011) пороговое значение  $P_{et}CO_2$  для МАР при возвратном дыхании составило 44,4 мм рт. ст., что практически идентично нашим результатам [68].

Пороговое значение  $P_{et}CO_2$  для МАР во время гипокапнии, вероятно, ранее не изучали. В нашем исследовании было выявлено значимое снижение МАР при достижении порогового значения  $P_{et}CO_2$  26 мм рт. ст. (рис. 5). При дальнейшем снижении  $P_{et}CO_2$  МАР оставалось сниженным.

В нашем исследовании было установлено существенное изменение индексов цереброваскулярной реактивности на  $CO_2$  при достижении порогов реакции со стороны артериального давления [57]. Так,  $CVR_{hyper}CO_2$  изменяется при увеличении уровня  $P_{et}CO_2$ . При  $P_{et}CO_2$  38–43 мм рт. ст. среднее (SD)  $CVR_{hyper}CO_2$  составляло 2,3 (1,4)%/мм рт. ст., а при увеличении  $P_{et}CO_2$  более 43 мм рт. ст.  $CVR_{hyper}CO_2$  увеличивалась до 3,3 (1,2)%/мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Так как порог  $P_{et}CO_2$  для МАР также составлял 43 мм рт. ст., то становится очевидным, что именно увеличение церебрального перфузионного давления на фоне роста МАР и вызванной гиперкапнией несостоятельности ауторегуляции МК способствовало большему приросту скорости МК на 1 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$  при достижении порога  $P_{et}CO_2$  43 мм рт. ст.

Аналогично гиперкапнии, цереброваскулярная реактивность на гипокапнию также была связана с пороговым значением  $P_{et}CO_2$ , при котором наблюдалась реакция со стороны МАР [57]. Так,  $CVR_{hypo}CO_2$  значимо возрастала при достижении  $P_{et}CO_2$  26 мм рт. ст., затем снижалась, а при 23 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$  и дальнейшем его снижении до 19 мм рт. ст.  $CVR_{hypo}CO_2$  не изменялась. Такие результаты можно объяснить, во-первых, пределами сужения церебральных сосудов при

гипокапнии. Максимальное сужение резистивных сосудов имело место, вероятно, при снижении  $P_{et}CO_2$  до 23 мм рт. ст., так как при большем снижении  $P_{et}CO_2$   $CVR_{hypo}CO_2$  не изменялась. Во-вторых, на скорость МК и  $CVR_{hypo}CO_2$  может влиять и снижение МАР с соответствующим снижением церебральной перфузии. Максимально МАР снижалось при 26 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$  (рис. 5), при этом же значении наблюдалась и максимальная  $CVR_{hypo}CO_2$ . Среднее (SD)  $CVR_{hypo}CO_2$  при 28 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$  составило 3,6 (2,5)%/мм рт. ст., а при 26–25 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$  составляло 5,9 (3,9)%/мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ).

В этом исследовании [57] мы выявили пороговое значение  $P_{et}CO_2$  для МАР при гиперкапнии, которое составило 43 мм рт. ст. Результат оказался практически идентичен с другими работами. Нами впервые был обнаружен порог  $P_{et}CO_2$  для МАР при гипокапнии, который составил 26 мм рт. ст. Мы также обнаружили порог  $P_{et}CO_2$  для  $CVR_{CO_2}$ . При возвратном дыхании  $CVR_{hyper}CO_2$  была постоянна до 43 мм рт. ст.  $P_{et}CO_2$ , затем увеличивалась. При гипервентиляции  $CVR_{hypo}CO_2$  значимо изменялась при снижении  $P_{et}CO_2$  до 26 мм рт. ст.

Таким образом, были установлены пороговые уровни, которые разграничивают реакцию на  $CO_2$  мозгового кровообращения и АД. МК более чувствительно к изменению давления  $CO_2$  в альвеолах ( $P_{et}CO_2$ ). Изменение  $P_{et}CO_2$  уже на 5 мм рт. ст. в сторону снижения или увеличения вызывает реакцию скорости МК. Реакция системного АД включается при более существенных изменениях содержания  $CO_2$  от уровня нормакапнии. Порог гипертензивной реакции соответствует увеличению  $P_{et}CO_2$  на 9 мм рт. ст., а порог гипотензивной реакции — его снижению на 7 мм рт. ст. В пределах пороговых значений  $P_{et}CO_2$  от 26 до 43 мм рт. ст. АД не изменяется, а значит, скорость МК и  $CVR_{CO_2}$  определяется реакцией на  $CO_2$  мозговых сосудов, что отражает «истинную» цереброваскулярную  $CO_2$ -реактивность, независимую от АД. При преодолении пороговых значений  $P_{et}CO_2$  для реакции АД происходит увеличение индексов  $CVR_{CO_2}$ , что свидетельствует о срыве церебральной ауторегуляции.

#### *Цереброваскулярная и кардиоваскулярная $CO_2$ -реактивность при артериальной гипертензии*

Особенности реакции МК и АД на гипер/гипокапнию были исследованы на добровольцах с установленной эссенциальной АГ и с повышенным на момент исследования систолическим АД более 139 мм рт. ст., при нормальном или повышенном более 89 мм рт. ст. диастолическом АД [69]. Сред-

нее АД (МАР, Me (25; 75%)) у пациентов с АГ на момент исследования составляло 109,7 (105,3; 112,8) мм рт. ст., что было значимо больше, чем у здоровых добровольцев — 85,6 (80,7; 90,0) мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ).

Несмотря на различие в величине АД, группы здоровых и АГ в нашем исследовании [69] не различались между собой по скорости кровотока в СМА. Отсутствие различий параметров кровотока в СМА у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми отмечали и другие исследователи [70, 71]. Такие различия, в основном в виде увеличения сосудистого сопротивления в интракраниальных артериях, проявляются при прогрессировании АГ [49].

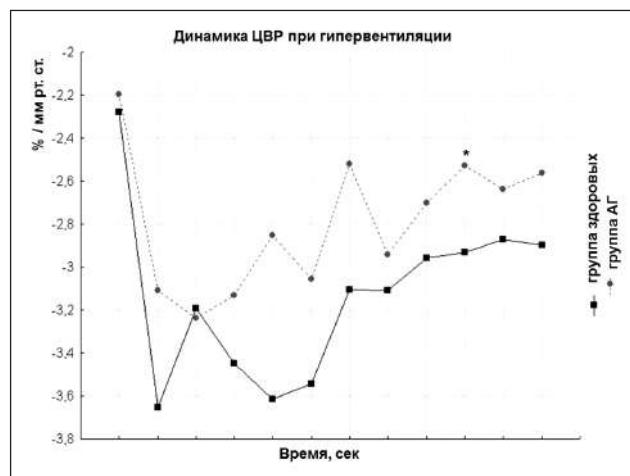
Отсутствие различий в параметрах гемодинамики в интракраниальных артериях при АГ в состоянии покоя, особенно на начальном этапе развития заболевания, можно объяснить действием механизма церебральной ауторегуляции, поддерживающего постоянство церебрального кровотока в условиях изменения системного АД [45]. Известно, что при АГ кривая церебральной ауторегуляции смещается в сторону более высоких значений АД [72], защищая мозг от гиперперфузии, но делая его более уязвимым к понижению перфузионного давления. Ранее нами сообщалось о зависимом от степени повышения АД нарушении церебральной ауторегуляции [49].

В качестве основного механизма такого «сдвига» ауторегуляции при АГ выступает ремоделирование стенки церебральных артерий, в результате чего происходят утолщение сосудистой стенки и сужение просвета сосудов [73]. В состоянии покоя гипертоническое ремоделирование церебральных сосудов проявляется увеличением церебрального сосудистого сопротивления [49].

У пациентов с АГ МАР при возвратном дыхании значимо повышалось на 40 с, в то время, как в группе здоровых — на 30 с. Особенностью реакции на гипокапнию у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми было не восстановление МАР у пациентов с АГ после его снижения, в то время как у здоровых МАР значимо снижалось с 20 по 90 с, а затем восстанавливалось. Из этого следует, что уже на начальном этапе развития АГ у молодых пациентов кардиоваскулярная реактивность изменяется. В целом эти изменения можно охарактеризовать как снижение лабильности АД при дискапнии.

Цереброваскулярная реактивность на гиперкапнию у пациентов с АГ в нашем исследовании [69] принципиально не отличалась от таковой у здоровых. В основном это характерно для молодых пациентов с АГ [12], а также для пациентов с ми-

**Рисунок 6. Динамика цереброваскулярной реактивности на гипокапнию в группе здоровых и группе артериальной гипертензии [69]**



**Примечание:** Значения цереброваскулярной реактивности на гипокапнию (ЦВР гипоCO<sub>2</sub>) соответствуют каждому 10 секундам гипервентиляции; \*  $p < 0,05$  в сравнении со здоровыми.

нимальными цереброваскулярными поражениями. В других исследованиях сообщалось о снижении ЦВРСО<sub>2</sub> на гиперкапнию при АГ [75–79]. Эти противоречия могут быть связаны с наличием у пациентов сопутствующей цереброваскулярной патологии [75] и использованием разных методик оценки цереброваскулярной реактивности. Так, помимо возвратного дыхания для создания гиперкапнии [76] использовали пробу с ацетазоламидом [75].

Однако ЦВРСО<sub>2</sub> на гипокапнию при АГ в нашем исследовании [69] была ниже в сравнении со здоровыми (рис. 6). Аналогичное снижение было показано в работе G. Settakis с соавторами (2006) [80].

В целом представленные результаты свидетельствуют о снижении ЦВРСО<sub>2</sub> при АГ. При этом вазодилатационный резерв мозговых сосудов, вероятно, сохраняется в большей степени, чем вазоконстрикторный. Это логично, если учесть характер ремоделирования мозговых сосудов при АГ, для которого характерно сужение просвета за счет гипертрофии стенки [73]. Одним из важных проявлений ремоделирования мозговых сосудов при АГ является увеличение сосудистого сопротивления в интракраниальных артериях в покое у пациентов при 2–3-й степени повышения АД [49]. Естественно, что такое ремоделирование прежде всего снижает резерв для вазоконстрикции.

### Заключение

Выраженные эмоции приводят к возбуждению ЦНС, симпатической активации, подъему АД и гипервентиляции. При продолжительных отрицательных эмоциях хемочувствительность к СО<sub>2</sub> повы-

шается, что поддерживает постоянную гипервентиляцию и хроническую гипокапнию. Гипокапния вызывает снижение кровяного давления и является, вероятно, физиологическим фактором, препятствующим опасному подъему и стабилизации высокого АД при стресс-индуцированной симпатической активации. Однако продолжительный стресс ведет к гипервентиляционному синдрому с хронической гипокапнией и алкалозом, что, напротив, может приводить к нарушению регуляции АД и стабилизации артериальной гипертензии (АГ). Ключевым механизмом гипертензивного эффекта хронической гипервентиляции является, вероятно, изменение чувствительности хеморецепторов к  $\text{CO}_2$ . Респираторные тренировки с периодической гиперкапнией имеют существенный терапевтический потенциал при АГ, восстанавливая чувствительность хеморецепторов к  $\text{CO}_2$  и усиливая антиоксидантную активность.

Постоянство мозговой перфузии при изменении системного АД обеспечивается благодаря механизму церебральной ауторегуляции. Однако выход за пределы нормакапнии нарушает ауторегуляцию, и мозговые сосуды утрачивают способность нивелировать скачки АД. Это нарушение цереброваскулярной функции оказывает неблагоприятное воздействие на связанные с хеморецепторами процессы регуляции дыхания и АД.

При гипокапнии снижается тонус внутричерепных вен и падает скорость венозного оттока от мозга, что может быть причиной повышения внутричерепного давления и нарушения участия мозга в контроле АД.

Установлены пороговые уровни, которые ограничивают реакцию на  $\text{CO}_2$  мозгового кровотока (МК) и АД. МК более чувствительно к изменению давления  $\text{CO}_2$  в альвеолах ( $\text{PetCO}_2$ ). Изменение  $\text{PetCO}_2$  уже на 5 мм рт. ст. в сторону снижения или увеличения вызывает реакцию скорости МК. Реакция системного АД включается при более существенных изменениях содержания  $\text{CO}_2$  от уровня нормакапнии. Порог гипертензивной реакции соответствует увеличению  $\text{PetCO}_2$  на 9 мм рт. ст., а порог гипотензивной реакции — его снижению на 7 мм рт. ст. В пределах пороговых значений  $\text{PetCO}_2$  от 26 до 43 мм рт. ст. АД не изменяется, а значит, скорость МК и ЦВР $\text{CO}_2$  определяется реакцией на  $\text{CO}_2$  мозговых сосудов, что отражает «истинную» цереброваскулярную  $\text{CO}_2$ -реактивность, независимую от АД. При преодолении пороговых значений  $\text{PetCO}_2$  для реакции АД происходит увеличение индексов ЦВР $\text{CO}_2$ , что свидетельствует о срыве церебральной ауторегуляции.

Параметры МК у пациентов с АГ в состоянии покоя, особенно на начальном этапе развития забо-

левания, не имеют существенных отличий от здоровых, что отражает сохранность механизма церебральной ауторегуляции. Развитие АГ сопровождается сдвигом кривой ауторегуляции вправо к более высоким значениям АД и увеличением церебрального сосудистого сопротивления из-за ремоделирования сосудов с увеличением толщины стенки и сужением просвета. При прогрессировании АГ возникает зависимое от степени повышения АД нарушение церебральной ауторегуляции.

Кардиоваскулярная  $\text{CO}_2$ -реактивность изменяется уже на начальном этапе развития АГ. В отличие от здоровых, реакция АД на гипер/гипокапнию у пациентов с АГ развивается медленнее, и величина АД не восстанавливается после его снижения на гипокапнию. В целом эти изменения можно охарактеризовать как снижение лабильности АД при дискапнии, что может отражать нарушение механизма контроля АД.

Цереброваскулярная  $\text{CO}_2$ -реактивность при АГ в целом снижается. При этом вазодилатационный резерв мозговых сосудов сохраняется в большей степени, чем вазоконстрикторный, так как преимущественно снижается ЦВР $\text{CO}_2$  на гипокапнию. Это логично, если учесть характер ремоделирования мозговых сосудов при АГ, для которого характерно сужение просвета за счет гипертрофии стенки.

Согласно нашей гипотезе, развитие АГ включает гипервентиляцию и гипокапнию как неизбежную типовую реакцию на психоэмоциональный стресс, которая приводит к повышению чувствительности центральных и периферических хеморецепторов и гиперактивации СНС, нарушению церебральной ауторегуляции и участия мозга в контроле АД. Все это способствует повышению и стабилизации повышенного АД. Мы отдаем себе отчет в чрезвычайной сложности и огромном объеме исследований, необходимых для проверки этой гипотезы. Однако приведенные в настоящей статье факты, на наш взгляд, хотя бы частично подтверждают выдвинутую гипотезу.

#### **Конфликт интересов / Conflict of interest**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### **Список литературы / References**

1. Ainslie PN, Duffin J. Integration of cerebrovascular  $\text{CO}_2$  reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(5):R1473–R1495. doi:10.1152/ajpregu.91008.2008
2. Ainslie PN, Subudhi AW. Invited review: cerebral blood flow at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2014;15(2):133–40. doi:10.1089/ham.2013.1138

3. Wahl M, Deetjen P, Thureau K, Ingvar DH, Lassen NA. Micropuncture evaluation of the importance of perivascular pH for the arteriolar diameter on the brain surface. *Pflugers Arch.* 1970;316(2):152–63.
4. Tian R, Vogel P, Lassen NA, Mulvany MJ, Andreassen F, Aalkjaer C. Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated rat cerebral arteries. *Circ Res.* 1995;76(2):269–75.
5. Davies NW. Modulation of ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in skeletal muscle by intracellular protons. *Nature.* 1990;343(6256):375–7. doi:10.1038/343375a0
6. Huckstepp RT, Dale N. CO<sub>2</sub>-dependent opening of an inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel. *Pflugers Arch.* 2011;461(3):337–44. doi:10.1007/s00424-010-0916-z
7. Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide in the cerebral circulation. *Stroke.* 1994; 25(3):692–703. doi:10.1161/01.str.25.3.692
8. Ide K, Worthley M, Anderson T, Poulin MJ. Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *J Physiol.* 2007;584(Pt 1): 321–32.
9. Dietrich HH, Kimura M, Dacey RG Jr. N omega-nitro-L-arginine constricts cerebral arterioles without increasing intracellular calcium levels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1994;266(4 Pt 2): H1681–H1686.
10. Kelman GR, Prys-Roberts C. The influence of artificial ventilation on cardiac output in the anaesthetized human. *J Physiol.* 1967;191(2):87–9.
11. Shoemaker JK, Vovk A, Cunningham DA. Peripheral chemoreceptor contributions to sympathetic and cardiovascular responses during hypercapnia. *Can J Physiol Pharmacol.* 2002;80(12):1136–44.
12. Claassen JA., Levine BD., Zhang R. Cerebral vasomotor reactivity before and after blood pressure reduction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 2009;22(4):384–91. doi:10.1038/ajh.2009.2
13. Гришин О. В. Психогенная одышка и гипервентиляционный синдром: монография. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 224 с. [Grishin OV. Psychogenic dyspnea and hyperventilation syndrome: monograph. Novosibirsk: Manuscript, 2012. In Russian].
14. Iturriaga R, Oyarce MP, Dias ACR. Role of carotid body in intermittent hypoxia-related hypertension. *Curr Hypertens. Rep.* 2017;19(5):38. doi:10.1007/s11906-017-0735-0
15. Гогин Е. Е. Гипертоническая болезнь: основы патогенеза, диагностика и выбор лечения. *Consilium Medicum.* 2004;05:324–330. [Gogin EE. Hypertensive disease: the basis of pathogenesis, diagnosis and treatment options. *Consilium Medicum.* 2004;05:324–330. In Russian].
16. Folkow B. Pathophysiology of hypertension: differences between young and elderly. *J Hypertens Suppl.* 1993;11(4):21–4.
17. Liu MY, Li N, Li WA, Khan H. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Res.* 2017; 39(6):573–580. doi:10.1080/01616412.2017
18. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Hu Y, Tang H et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11:177. doi:10.1186/1741-7015-11-177
19. Mancia G1, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281–1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc
20. Сафонон В. А., Тарасова Н. Н. Нервная регуляция дыхания. *Физиология человека.* 2006;32(4):64–76. [Safonov VA, Tarasova NN. Nervous control of respiration. *Phiziologiya Cheloveka = Human Physiology.* 2006;32(4):64–76. In Russian].
21. Han JN, Stegen K, Simkens K, Cauberghe M, Schepers R, Van den Berg O et al. Unsteadiness of breathing in patients with hyperventilation syndrome and anxiety disorders. *Eur Respir J.* 1997;10(1):167–76.
22. Ritz T, Wilhelm FH, Gerlach AL, Kullowatz A, Roth WT. End-tidal pCO<sub>2</sub> in blood fobics during viewing of emotion- and disease related films. *Psychosom Med.* 2005;67(4):661–8. doi:10.1097/01.psy.0000170339.06281.07
23. Абросимов В. Н., Гармаш В. Я. Гипервентиляционный синдром. *Терапевтический архив.* 1988;10:136. [Abrosimov VN, Garmash VYA. Hyperventilation syndrome. *Ther Arkh.* 1988;10:136. In Russian].
24. Гришин О. В., Зинченко М. И., Гришин В. Г. Отдаленные результаты коррекции гипервентиляционного синдрома методом респираторного биоуправления при астме у детей. *Бюл. СО РАМН.* 2007;3(27):103–108. [Grishin OV, Zinchenko MI, Grishin VG. The long-term effects of correction of the hyperventilation syndrome with respiratory biofeedback in asthmatic children. *Byulleten SO RAMN = Bulletin of the SB RAMS.* 2007;3(27):103–108. In Russian].
25. Izdebska E, Izdebski J, Cybulska I, Makowiecka-Ciesla M, Trzebski A. Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension. *J Physiol Pharmacol.* 2006;57(Suppl. 11): 93–102.
26. Li A, Roy SH, Nattie EE. An augmented CO<sub>2</sub> chemoreflex and overactive orexin system are linked with hypertension in young and adult spontaneously hypertensive rats. *J Physiol.* 2016;594(17):4967–80. doi:10.1113/JP272199
27. Niewinski P. Carotid body modulation in systolic heart failure from the clinical perspective. *J Physiol.* 2017;595(1):53–61. doi:10.1113/JP271692
28. Iturriaga R, Andrade DC, Del Rio R. Enhanced carotid body chemosensory activity and the cardiovascular alterations induced by intermittent hypoxia. *Front Physiol.* 2014;5:468. doi:10.3389/fphys.2014.00468
29. Iturriaga R, Del Rio R, Idiaquez J, Somers VK. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease. *Biol Res.* 2016;49:13. doi:10.1186/s40659-016-0073-8
30. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):2422–30. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.079
31. Del Rio R. The carotid body and its relevance in pathophysiology. *Exp Physiol.* 2015;100(2):121–3. doi:10.1113/expphysiol.2014.079350
32. Ribeiro MJ, Sacramento JF, Gonzalez C, Guarino MP, Monteiro EC, Conde SV. Carotid body denervation prevents the development of insulin resistance and hypertension induced by hypercaloric diets. *Diabetes.* 2013;62(8):2905–16. doi:10.2337/db12-1463
33. Fletcher EC, Lesske J, Behm R, Miller CC 3rd, Stauss H, Unger T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1992;72(5):1978–84.
34. Kulikov V, Beshpalov A, Yakushev N. The state of cerebral hemodynamics in conditions of prolonged adaptation to hypercapnic hypoxia. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39(3):269–73. doi:10.1007/s11055-009-9121-y
35. Tregub P, Kulikov V, Beshpalov A. Tolerance to acute hypoxia maximally increases in case of joint effect of normobaric hypoxia and permissive hypercapnia in rats. *Pathophysiology.* 2013;20(3):165–70. doi:10.1016/j.pathophys.2013.09.001
36. Tregub P, Kulikov V, Motin Y, Beshpalov A, Osipov I. Combined exposure to hypercapnia and hypoxia provides its maximum neuroprotective effect during focal ischemic injury in the brain. *J*

- Stroke Cerebrovasc Dis. 2015;24(2):381–7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.003
37. Ainslie PN, Poulin MJ. Ventilatory, cerebrovascular, and cardiovascular interactions in acute hypoxia: regulation by carbon dioxide. *J Appl Physiol*. 2004; 97(1):149–59.
38. Moon JS, Won KC. Oxidative stress: link between hypertension and diabetes. *Korean J Intern Med*. 2017;32(3):439–41. doi:10.3904/kjim.2017.153
39. Zakynthinos S, Katsaounou P, Karatza MH, Roussos C, Vassilakopoulos T. Antioxidants increase the ventilatory response to hyperoxic hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(1):62–8. doi:10.1164/rccm.200606–842OC
40. Barth A, Bauer R, Gedrange T, Walter B, Klinger W, Zwiener U. Influence of hypoxia and hypoxia/hypercapnia upon brain and blood peroxidative and glutathione status in normal weight and growth-restricted newborn piglets. *Exp Toxicol Pathol*. 1998;50(4–6):402–10. doi:10.1016/S0940–2993(98)80026–2
41. Zhao ZS, Khan S, O'Brien PJ. Catecholic iron complexes as cytoprotective superoxide scavengers against hypoxia: reoxygenation injury in isolated hepatocytes. *Biochem Pharmacol*. 1998;56(7):825–30.
42. Goss SP, Singh RJ, Kalyanaraman B. Bicarbonate enhances the peroxidase activity of Cu, Zn-superoxide dismutase. Role of carbonate anion radical. *J Biol Chem*. 1999;274(40):28233–9.
43. Kniffin CD, Burnett LE, Burnett KG. Recovery from hypoxia and hypercapnic hypoxia: impacts on the transcription of key antioxidants in the shrimp *Litopenaeus vannamei*. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2014;170:43–9. doi:10.1016/j.cbpb.2014.01.006
44. Куликов В. П., Беспалов А. Г., Якушев Н. Н. Эффективность тренировок с гиперкапнической гипоксией в реабилитации ишемического повреждения головного мозга в эксперименте. *Вестник восстановительной медицины*. 2008;2:59–61. [Kulikov VP, Bepalov AG, Yakusev NN. The effectiveness of training with hypercapnic hypoxia in the rehabilitation of ischemic brain damage in an experiment. *Vestnik Vosstanovitel'noj Meditsiny = Journal of Rehabilitation*. 2008;2:59–61. In Russian].
45. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959;39(2):183–238.
46. Tan CO, Hamner JW, Taylor JA. The role of myogenic mechanisms in human cerebrovascular regulation. *J Physiol*. 2013;591(20):5095–105. doi:10.1113/jphysiol.2013.259747
47. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*. 1989;20(1):45–52.
48. Panerai RB, Deverson ST, Mahony P, Hayes P, Evans DH. Effect of CO<sub>2</sub> on dynamic cerebral autoregulation measurement. *Physiol Meas*. 1999;20(3):265–75.
49. Куликов В. П., Смирнов К. В., Сидор М. В. Транскраниальная стресс-доплерография в оценке нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения при гипертонической болезни. *Эхография*. 2000;1(4):435–9. [Kulikov VP, Smirnov KV, Sidor MV. Transcranial stress-dopplerography in the evaluation of the disorder of autoregulation of cerebral circulation in humans with hypertension. *Ehografiya = Echography*. 2000;1(4):435–9. In Russian].
50. Fan J, Burgess K, Basnyat R, Thomas K, Peebles K, Lucas SJ et al. Influence of high altitude on cerebrovascular and ventilatory responsiveness to CO<sub>2</sub>. *J Physiol*. 2010;588(Pt 3):539–49. doi:10.1113/jphysiol.2009.184051
51. Lucas SJ, Burgess KR, Thomas KN, Donnelly J, Peebles KC, Lucas RA et al. Alterations in cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity during 14 days at 5050 m. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 3):741–53. doi:10.1113/jphysiol.2010.192534
52. Xie A, Skatrud JB, Khayat R, Dempsey JA, Morgan B, Russell D. Cerebrovascular response to carbon dioxide in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(3):371–8. doi:10.1164/rccm.200406–807OC
53. Burgess KR, Fan JL, Peebles KC, Thomas KN, Lucas S, Lucas R et al. Exacerbation of obstructive sleep apnea by oral indomethacin. *Chest*. 2010;137(3):707–10. doi:10.1378/chest.09–1329
54. Куликов В. П., Дическул М. Л., Добрынина К. А. Реакция церебральной венозной гемодинамики на гиперкапнию. *Росс. Физиол. журнал им. И. М. Сеченова*. 2007;93(8):852–859. [Kulikov VP, Dicheskul ML, Dobrynina KA. Venous hemodynamics response to hypercapnia. *Rossiiskii Fiziologicheskii Zhurnal = Russian Physiology Journal*. 2007;93(8):852–859. In Russian].
55. Gaddis ML, MacAnespie CL, Rothe CF. Vascular capacitance responses to hypercapnia of the vascularly isolated head. *Am J Physiol*. 1986;251(1 Pt 2): H164–170.
56. Дическул М. Л., Куликов В. П. Артериальная и венозная мозговая реактивность в остром периоде сотрясения головного мозга. *Журн. неврол. и психиат. им. С. С. Корсакова*. 2009;11:65–68. [Dicheskul ML, Kulikov VP. Arterial and venous brain reactivity in the acute period of brain concussion. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2009;11:65–68. In Russian].
57. Kuznetsova D, Kulikov V. Cerebrovascular and systemic hemodynamic response to carbon dioxide in humans. *Blood Press Monit*. 2014;19(2):81–9. doi:10.1097/MBP.0000000000000033
58. Giller CA, Bowman G, Dyer H, Mootz L, Krippner W. Cerebral arterial diameters during changes in blood pressure and carbon dioxide during craniotomy. *Neurosurgery*. 1993;32(5):737–41.
59. Valdeuzua JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R, Einhaupl KM. Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997;18(10):1929–34.
60. Peebles K, Celi L, McGrattan K, Murrell C, Thomas K, Ainslie PN. Human cerebrovascular and ventilatory CO<sub>2</sub> reactivity to end-tidal, arterial and internal jugular vein PCO<sub>2</sub>. *J Physiol*. 2007;584(Pt 1):347–57.
61. Ito S, Mardimae A, Han J, Duffin J, Wells G, Fedorko L et al. Non-invasive prospective targeting of arterial P (CO<sub>2</sub>) in subjects at rest. *J Physiol*. 2008;586(15):3675–82. doi:10.1113/jphysiol.2008.154716
62. Claassen JA, Zhang R, Fu Q, Witkowski S, Levine BD. Transcranial Doppler estimation of cerebral blood flow and cerebrovascular conductance during modified rebreathing. *J Appl Physiol*. 2007;102(3):870–7. doi:10.1152/japplphysiol.00906.2006
64. Duffin J, Mohan RM, Vasiliou P, Stephenson R, Mahamed S. A model of the chemoreflex control of breathing in humans: model parameters measurement. *Respir Physiol*. 2000;120(1):13–26.
65. Dimedi M, Cupini LM, Rizzato B, Ferrante F, Giacomini P, Silvestrini M. Influence of physiologic oscillation of estrogens on cerebral hemodynamics. *J Neurol Sci*. 2001;185(1): 49–53.
66. Slatkowska L, Jensen D, Davies GA, Wolfe LA. Phasic menstrual cycle effects on the control of breathing in healthy women. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006; 154(3):379–88.
67. Lindegaard KF, Grolimund P, Aaslid R, Nornes H. Evaluation of cerebral AVM's using transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg*. 1986;65(3):335–44.
68. Battisti-Charbonney A, Fisher J, Duffin J. The cerebrovascular response to carbon dioxide in humans. *J Physiol*. 2011;589(Pt 12):3039–48. doi:10.1113/jphysiol.2011.206052
69. Куликов В. П., Кузнецова Д. В. Цереброваскулярная реактивность у юношей с артериальной гипертензией. *Клиническая физиология регионального кровообращения*. 2013;1:61–67. [Kulikov VP, Kuznetsova D. Cerebrovascular reactivity in young

males with arterial hypertension. *Klinicheskaya Phiziologiya Krovoobrascheniya = Clinical Physiology of Blood Circulation*. 2013;1:61–67. In Russian].

70. Логачева И. В., Иванова И. В., Почепцова Л. В., Цыпляшова И. В., Перевозчикова О. С., Кривилева С. П. Состояние мозговой гемодинамики и цереброваскулярной реактивности у больных артериальной гипертонией. *Артериальная гипертония*. 2005;11(4):245–248. [Logacheva IV, Ivanova IV, Pocheptsova LV, Tsyplyashova IV, Perevozchikova OS, Krivileva SP. Cerebral hemodynamics and cerebrovascular responsiveness in patients with arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2005;11(4):245–248. In Russian].

71. Malatino LS, Bellofiore S, Costa MP, Lo Manto G, Finocchiaro F, Di Maria GU. Cerebral blood flow velocity after hyperventilation-induced vasoconstriction in hypertensive patients. *Stroke*. 1992;23(12):1728–32.

72. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow in untreated and treated hypertension. *Neth J Med*. 1995;47(4):180–4.

73. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ, Korsgaard N, Mulvany MJ. Small artery structure in hypertension. Dual processes of remodeling and growth. *Hypertension*. 1993;21(4):391–7. doi:10.1161/01.HYP.21.4.391

74. Oku N, Kitagawa K, Imaizumi M, Takasawa M, Piao R, Kimura Y. et al. Hemodynamic influences of losartan on the brain in hypertensive patients. *Hypertens Res*. 2005;28(1):43–9. doi:10.1291/hypres.28.43

75. Ficzer A, Valikovic A, Fülesdi B, Juhász A, Czuriga I, Csiba L. Cerebrovascular reactivity in hypertensive patients: a transcranial Doppler study. *J Clin Ultrasound*. 1997;25(7):383–9.

76. Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S, Itoh T et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients: evaluation by the transcranial Doppler method. *J Hypertens*. 1994;12(2):191–7.

77. Settakis G, Páll D, Molnár C, Bereczki D, Csiba L, Fülesdi B. Cerebrovascular reactivity in hypertensive and healthy adolescents: TCD with vasodilatory challenge. *J Neuroimaging*. 2003;13(2):106–12. doi:10.1111/j.1552-6569.2003.tb00166.x

78. Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Novak V. Hypertension and cerebral vasoreactivity: a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study. *Hypertension*. 2010;56(5):859–64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160002

79. Wong LJ, Kupferman J. C., Prohovnik I, Kirkham FJ, Goodman S, Paterno K, et al. Hypertension impairs vascular reactivity in the pediatric brain. *Stroke*. 2011; 42(7):1834–8. doi:10.1161/STROKEAHA.110.607606

80. Settakis G, Páll D, Molnár C, Katona E, Bereczki D, Fülesdi B. Hyperventilation-induced cerebrovascular reactivity among hypertensive and healthy adolescents. *Kidney Blood Press Res*. 2006;29(5):306–11.

#### Информация об авторах

Куликов Владимир Павлович — доктор медицинских наук, профессор Алтайского медицинского института последипломного образования;

Кузнецова Дарья Владимировна — доцент кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета;

Заря Артем Николаевич — аспирант кафедры патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета.

#### Author information

Vladimir P. Kulikov, MD, PhD, DSc, Professor, Altai Medical Institute of Postgraduate Education;

Daria V. Kuznetsova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Altai State Medical University;

Artem N. Zarya, MD, Postgraduate Student, Department of Pathological Physiology, Altai State Medical University.