

УДК 577.1

**ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИИ НА МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ И
ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ****Сизов Л. Р.,**

кандидат биологических наук, инженер

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
г. Москва.

Leo.Sizoff@yandex.ru

Серов Д. А.,

кандидат биологических наук, научный сотрудник

Институт общей физики им. А.М. Прохорова Российской академии наук,
г. Москва.

dmitriy_serov_91@mail.ru

Аннотация

Опосредованные гипоксией дисфункция эндотелия сосудов и нарушение микроциркуляции являются составляющей патофизиологических процессов таких заболеваний как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма. Изменяющиеся при возникновении гипоксических условий параметры микроциркуляции, метаболизма и функциональности эндотелиоцитов могут быть применены как индикаторные показатели этих заболеваний, а их изучение позволит более углубленно и системно понимать патогенез осложнений указанных заболеваний. В данном обзоре рассматриваются молекулярные механизмы, по которым гипоксия влияет на микроциркуляцию крови как на тканевом, так и клеточном уровнях.

Ключевые слова: гипоксия; микроциркуляция; эндотелиоциты; фактор индуцированный, гипоксией; окклюзионная проба; кальциевые осцилляции.

**THE EFFECT OF HYPOXIA ON MICROCIRCULATION AND
FUNCTIONALITY OF ENDOTHELIOCYTES****Sizov L. R.,**

PhD in biology, engineer,

Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow,

Leo.Sizoff@yandex.ru.

Sevov D. A.,

PhD in biology, researcher,

Prokhorov General Physics Institute of the Russian Academy of Sciences, Moscow,

dmitriy_serov_91@mail.ru

ABSTRACT

Hypoxia-mediated vascular endothelial dysfunction and microcirculation disorder are included in the pathophysiological disease processes such as chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. Hypoxia-mediated parameter changes of microcirculation, metabolism, and functionality of endotheliocytes could be applied as indicators for these diseases, and their study could allow for a more in-depth and systematic understanding of the pathogenesis of diseases. This review is devoted to the molecular mechanisms by which hypoxia affects blood microcirculation at both the tissue and cellular levels.

Keywords: hypoxia, microcirculation, endotheliocytes, hypoxia-induced factor, occlusion test, calcium oscillations.

Введение. Формирование гипоксических условий в микроциркуляторном русле человека представляет собой патофизиологический процесс, ассоциированный с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), бронхиальной астмой, ишемической болезнью, онкологическими и другими заболеваниями [1]. Вызываемое гипоксией расстройство микроциркуляции крови не только является одним из механизмов патогенеза этих болезней, но и само по себе способно существенно ухудшать качество жизни [2]. На клеточном уровне одной из составляющих расстройства микроциркуляции является дисфункция эндотелиоцитов микрососудов, так как эндотелий участвует в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции [3].

Причины гипоксии. Нормоксией является состояние, при котором клетки в достаточном объеме получают молекулярный кислород O₂ для своего нормального функционирования. Кислород является ключевым звеном в дыхании митохондрий, принимая электрон при окислительном фосфорилировании аденозиндифосфорной кислоты (АДФ) до аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) [4].

Гипоксические состояния могут развиваться из-за низкой концентрации O₂ во вдыхаемой газовой смеси. В объеме атмосферного воздуха O₂ составляет приблизительно 20,95% от объема атмосферного воздуха, в то время как концентрация диоксида углерода (CO₂), от которого также зависит регуляция дыхания, составляет около 0,04% [5]. Гипобарическая гипоксия возникает в условиях пониженного атмосферного давления, что приводит к снижению парциального давления O₂ в альвеолярном воздухе и уменьшению его градиента диффузии в кровь, нарушению процесса оксигенации гемоглобина и транспорта O₂ к периферическим тканям [6]. Люди, постоянно проживающие в условиях высокогорья, подвергаются воздействию хронической гипобарической гипоксии, что приводит к формированию у них генетически детерминированных механизмов гипоксической толерантности [7]. Важным аспектом такой адаптации являются специфические изменения амплитудно-частотных характеристик вазомоторной активности в микроциркуляторном русле [8]. Нормобарическая гипоксия характеризуется снижением парциального давления O₂ в артериальной крови при нормальных значений атмосферного давления вследствие локального снижения концентрации O₂ в воздухе, например, в замкнутых помещениях с нарушенной вентиляцией [9].

Также причинами гипоксии в ткани могут выступать нарушение газообменной функции легких, уменьшение концентрации или функциональной активности гемоглобина, дисфункция сердечно-сосудистой системы и нарушение способности ткани к получению и утилизации поступающего кислорода [4].

Тканевое кровообращение нарушается при синдроме обструктивного апноэ сна, атеросклерозе, ишемической болезни, ХОБЛ, бронхиальной астме и других заболеваниях [10, 11]. При этом гипоксия может быть острой (например, при ишемической болезни [12]) или хронической (ХОБЛ, онкологические заболевания [1]). Кроме того, гипоксические состояния являются неотъемлемым компонентом ряда нормальных физиологических процессов, в частности, регуляции дифференцировки стволовых клеток в ходе эмбрионального развития [13].

Общий молекулярно-клеточный ответ на гипоксию. Поскольку молекулярный кислород служит конечным акцептором электронов в цепи окислительного фосфорилирования, его дефицит приводит к фундаментальной перестройке клеточного метаболизма.

Острая гипоксия индуцирует нарушение ионного гомеостаза клетки посредством ингибирования АТФ-синтазы и последующего снижения внутриклеточного соотношения АТФ/АДФ. Возникающий энергетический дефицит подавляет активность АТФ-зависимых ионных насосов – Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы плазматической мембраны и эндоплазматического ретикулума, что приводит к снижению трансмембранных градиентов ионов калия, натрия и кальция [14]. Уменьшение калиевого градиента вызывает снижение оттока ионов калия, изменение равновесного потенциала ионов калия и деполяризацию мембраны, что способствует открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов и росту цитозольной концентрации ионов кальция. Повышение концентрации ионов кальция активирует кальций-зависимые протеазы (кальпаины) и фосфолипазы, инициируя каскад патологических процессов: дегградацию цитоскелетных белков, повреждение мембранных фосфолипидов с высвобождением свободных жирных кислот, активацию эндонуклеаз и генерацию активных форм кислорода [15].

В условиях длительной гипоксии (несколько часов и более) наблюдается ингибирование аэробного синтеза АТФ в митохондриях с компенсаторной активацией гликолитического пути, что обеспечивает поддержание энергетического гомеостаза клетки за счет анаэробного образования АТФ. Данный метаболический переход регулируется на транскрипционном уровне через активацию ядерных факторов, индуцированных гипоксией (HIF) [16], которые индуцируют экспрессию генов гликолитических ферментов и глюкозных транспортеров, а также белков семейства транскрипционных факторов NF- κ B [17].

Семейство HIF представлено тремя изоформами: HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α . Все HIF- α субъединицы образуют функциональные гетеродимеры с конститутивно экспрессируемой субъединицей HIF-1 β (ARNT) [18, 19]. HIF-1 α демонстрирует универсальную экспрессию в различных тканях, тогда как HIF-2 α и HIF-3 α имеют более ограниченный профиль экспрессии, обнаруживаясь в эмбриональном легком и эндотелии сосудов в процессе ангиогенеза [18].

При нормоксических условиях на HIF- α действует кислород-зависимое гидроксирование пролил-гидроксилазами (PHD), вследствие чего HIF- α связывается с убиквитинлигазным комплексом, ассоциированным с белком фон Хиппель-Линдау (pVHL), и проходит протеасомную дегградацию [20]. Параллельно с действием PHD фактор, ингибирующий HIF (FIH), осуществляет гидроксирование аспарагинового остатка в карбоксильном конце трансактивирующего домена HIF- α , что блокирует связывание с коактиваторами p300/CBP и подавляет транскрипционную активность комплекса [1]. Кроме того, установлено, что PHD и FIH способны гидроксировать комплекс I κ B (ингибитор NF- κ B) kinase (IKK), ингибируя NF- κ B сигнальный путь [21].

При гипоксических условиях снижение доступности O₂ ингибирует активность PHD, что блокирует pVHL-опосредованное убиквитинирование и последующую дегградацию

HIF- α субъединиц. Параллельно гипоксия активирует каскад митоген-активируемых протеинкиназ, которые фосфорилируют HIF- α , дополнительно стабилизируя данный белок. Фосфорилированная HIF- α субъединица транслоцируется в ядро, где димеризуется с HIF-1 β , формируя транскрипционно-активный комплекс HIF- α/β , способный связываться с элементами ответа на гипоксию (HRE), регуляторных последовательностях нуклеотидов целевых генов. Синхронно в условиях гипоксии снижается активность FKH, что устраняет репрессию функции комплекса HIF как транскрипционного фактора [19]. Касательно пути NF- κ B, гипоксия подавляет гидроксимирующую активность pHD/FKH в отношении ингибиторного комплекса IKK. В результате IKK фосфорилирует I κ B, запуская его убиквитинирование и протеасомную деградацию. Высвобожденный NF- κ B транслоцируется в ядро, где активирует транскрипцию генов, участвующих в воспалительном ответе и клеточном выживании [17].

Гипоксия в развитии заболеваний. Формирование тканевой гипоксии в опухолевом микроокружении обусловлено сочетанием повышенной метаболической активности делящихся клеток и ограничениями транспорта O₂ до активации ангиогенеза [22]. Ответ опухолевых клеток на гипоксию является частью прогрессии злокачественных новообразований, включая индукцию эпителиально-мезенхимального перехода, усиление инвазивного потенциала, активацию ангиогенеза, развитие терапевтической резистентности и формирование метастаз. Клинически значимая корреляция между гиперэкспрессией HIF-1 α и HIF-2 α в опухолевых клетках и снижением общей выживаемости пациентов подтверждает центральную роль гипоксии в патогенезе онкологических заболеваний [23].

Гипоксия демонстрирует тесную патофизиологическую связь с метаболическими нарушениями, оказывая прямое влияние на функциональное состояние адипоцитов. При ожирении у человека наблюдается снижение парциального давления кислорода в жировой ткани с параллельным увеличением экспрессии HIF-1 α [24], и в свою очередь HIF-1 α и HIF-2 β могут ингибировать сигнальный путь от инсулиновых рецепторов в адипоцитах [25]. Гипоксия вызывает в адипоцитах генерацию активных форм кислорода, стресс ЭПР и функциональное расстройство, а в формируемой ими белой жировой ткани – патологический ангиогенез и воспалительные процессы [26, 27, 28]. Патогенетическая роль гипоксии также установлена в развитии нефропатий (почечного фиброза, хронической почечной недостаточности) [29] и эндометриоза [30].

Циклы гипоксия/реоксигенация (ишемии/реперфузии) индуцируют значительные патофизиологические изменения в биологических тканях, в частности, миокарде [31]. При бронхиальной астме гипоксическое воздействие демонстрирует дуалистический эффект: с одной стороны, оно усиливает воспалительные процессы и ремоделирование легочной ткани через HIF-1 α -зависимые механизмы, с другой стороны, умеренная гипоксия может проявлять цитопротекторные свойства, снижая вероятность апоптоза, как было показано в экспериментальных моделях на мышах [11].

Влияние гипоксии на микроциркуляцию. Для моделирования острой локальной гипоксии тканей применяется метод окклюзионной пробы, при котором делают кратковременное пережатие артериального кровотока с последующим его восстановлением. После снятия окклюзии в кожных микрососудах наблюдается транзиторное усиление кровотока, регистрируемое как постокклюзионная реактивная гиперемия (PORH) [32]. Ишемия индуцируется путём поддержания в пневматической манжете, накрадывающейся на конечности выше места регистрации сигнала, давления выше систолического уровня в течение периода от 1 до 15 минут (обычно 5 минут), причем между длительностью окклюзии и выраженностью гиперемического ответа существует линейная зависимость [33]. У здорового человека после окклюзионной пробы происходит

увеличение амплитуд всех пяти ритмических компонент кожной микроциркуляции: кардиоритма, респираторного, миогенного, нейрогенного и эндотелиального ритмов [34].

Установлено, что изменение пиковой амплитуды и интегрального ответа при PORH регулируется сенсорными нейронами, тогда у простагландинов и простаноидов такого влияния получено не было [35]. Для эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) влияния тоже обнаружено не было, но при этом зависимость PORH от оксида азота (NO) всё-таки наблюдается при ингибировании циклооксигеназы [36]. Существенная роль в PORH была установлена также в регуляции активности цитохрома P450 [37].

Нарушения PORH регистрируются у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями [38] и атеросклеротическим поражением при сахарном диабете 1-го типа [39]. Для пациентов с сахарным диабетом 2-ого типа была показана связь снижения показателей PORH с эндотелиальной дисфункцией [40]. В случае пациентов с бронхиальной астмой нарушение регуляции кожной микроциркуляции наблюдалось по снижению скорости колебаний миогенного и эндотелиального ритмов при PORH по сравнению со здоровыми, ассоциированному со сниженным объемом форсированного выдоха за первую секунду [41].

Помимо окклюзионной пробы для изучения влияния гипоксии на микроциркуляцию может быть использована оптическая микроангиография. В работе Jia et al. данным методом было обнаружено, что кратковременная (5 мин) изобарическая газовая гипоксия (10% O₂) вызывает у мышей снижение скорости кожной микроциркуляции [42].

Влияние гипоксии на функционирование эндотелиоцитов. Гипоксическое воздействие влияет на микроциркуляцию также через вызывание структурно-функциональных изменений в эндотелии микрососудов, например, через изменение экспрессии eNOS [43]. Вызванная гипоксией эндотелиальная дисфункция вносит существенный вклад в патогенез бронхиальной астмы и ХОБЛ [44], в частности, показана корреляция между этими патологиями и нарушениями низкочастотных колебаний эндотелиального ритма микроциркуляторного кровотока [41].

Для культуры эндотелиоцитов в гипоксических условиях (6 часов, 0,5% O₂) показано прохождение описанных выше общих молекулярно-клеточных механизмов адаптации с повышением уровня HIF-1α и NF-κB, а также окислительного стресса с активизацией супероксиддисмутазы и увеличением доли апоптотических клеток [45].

В работе Bouletreau et al. было обнаружено, что 12-часовая газовая изобарическая гипоксия (≤ 1% O₂) усиливает в эндотелиоцитах *in vitro* экспрессию костного морфогенетического белка-2, способствующего пролиферации и дифференцировке клеток во время восстановления костей [46].

В работе Hu and Ziegelstein было показано, что цикл гипоксии/реоксигенации индуцирует генерацию кальциевых осцилляций в культуре эндотелиоцитов аорты человека, опосредованных эндоплазматическим ретикулулом [47], а от кальциевых осцилляций эндотелиоцитов, как известно, зависят осцилляции NO и вазомоторная функция эндотелия [48].

Заключение. Таким образом, влияние гипоксических условий на микроциркуляцию прослеживается как на тканевом уровне через такие параметры микроциркуляции как амплитуда и частота колебаний скорости кожной микроциркуляции, так и на клеточном – через активацию в эндотелиоцитах HIF-1α и NF-κB путей адаптации, индукцию окислительного стресса и изменение амплитудно-частотных характеристик осцилляций кальция и оксида азота. Изучение данного влияния имеет важное значение ввиду частого возникновения гипоксических условий как составляющей различных патофизиологических процессов, состоящее в применении описанных выше параметров микроциркуляции как индикаторных показателей, углубленном и более системном

понимании патогенеза заболеваний и поиска путей устранения симптомов, связанных с дисфункцией эндотелия и нарушения микроциркуляции.

Список литературы:

1. Pathophysiological implications of hypoxia in human diseases / P.-S. Chen, W.-T. Chiu, P.-L. Hsu [et al.] // *Journal of Biomedical Science*. – 2020. – Vol. 27. – № 1. – P. 63.
2. Microcirculation disorders of the skin / S. Lutze, T. Westphal, M. Jünger, A. Arnold // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2024. – Vol. 22. – № 2. – P. 236-264.
3. Galley, H. F. Physiology of the endothelium / H. F. Galley, N. R. Webster // *BJA: British Journal of Anaesthesia*. – 2004. – Vol. 93. – № 1. – P. 105-113.
4. Keeley, T. P. Defining physiological normoxia for improved translation of cell physiology to animal models and humans / T. P. Keeley, G. E. Mann // *Physiological Reviews*. – 2018. – Vol. 99. – № 1. – P. 161-234.
5. Oxygen / M. J. Kirschner, A. Alekseev, S. Dowy [et al.] // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry / Major Reference Works*. – 2017. – P. 1-32.
6. Muthuraju, S. Effect of hypobaric hypoxia on cognitive functions and potential therapeutic agents. / S. Muthuraju, S. Pati // *The Malaysian journal of medical sciences : MJMS*. – 2014. – Vol. 21. – № Spec Issue. – P. 41-45.
7. Enhanced flow-motion complexity of skin microvascular perfusion in Sherpas and lowlanders during ascent to high altitude / D. Carey, M. Thanaj, T. Davies [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 14391.
8. Sustained vasomotor control of skin microcirculation in Sherpas versus altitude-naive lowlanders: Experimental evidence from Xtreme Everest 2 / T. Davies, E. Gilbert-Kawai, S. Wythe [et al.] // *Experimental Physiology*. – 2018. – Vol. 103. – № 11. – P. 1494-1504.
9. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans / V. K. Somers, A. L. Mark, D. C. Zavala, F. M. Abboud // *Journal of Applied Physiology*. – 1989. – Vol. 67. – № 5. – P. 2101-2106.
10. Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis / S. J. Sluimer, J.-M. Gasc, van J. L. van Wanroij [et al.] // *JACC*. – 2008. – Vol. 51. – № 13. – P. 1258-1265.
11. Hypoxia response in asthma: differential modulation on inflammation and epithelial injury. / T. Ahmad, M. Kumar, U. Mabalirajan [et al.] // *American journal of respiratory cell and molecular biology*. – 2012. – Vol. 47. – № 1. – P. 1-10.
12. Biagas, K. Hypoxic-ischemic brain injury: advancements in the understanding of mechanisms and potential avenues for therapy / K. Biagas // *Current Opinion in Pediatrics*. – 1999. – Vol. 11. – № 3.
13. Simon, M. C. The role of oxygen availability in embryonic development and stem cell function / M. C. Simon, B. Keith // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2008. – Vol. 9. – № 4. – P. 285-296.
14. Erecińska, M. Tissue oxygen tension and brain sensitivity to hypoxia / M. Erecińska, I. A. Silver // *Respiration Physiology*. – 2001. – Vol. 128. – № 3. – P. 263-276.
15. The role of calcium in hypoxia-induced signal transduction and gene expression / K. A. Seta, Y. Yuan, Z. Spicer [et al.] // *Cell Calcium*. – 2004. – Vol. 36. – № 3. – P. 331-340.

16. Bunn, H. F. Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia / H. F. Bunn, R. O. Poyton // *Physiological Reviews*. – 1996. – Vol. 76. – № 3. – P. 839-885.
17. D'Ignazio, L. Hypoxia Induced NF- κ B. / L. D'Ignazio, S. Rocha // *Cells* – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 10.
18. Flamme, I. Molecular mechanisms of vasculogenesis and embryonic angiogenesis / I. Flamme, T. Frölich, W. Risau // *Journal of Cellular Physiology*. – 1997. – Vol. 173. – № 2. – P. 206-210.
19. Semenza, G. L. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. / G. L. Semenza // *Cell*. – 2012. – Vol. 148. – № 3. – P. 399-408.
20. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis / P. H. Maxwell, M. S. Wiesener, G.-W. Chang [et al.] // *Nature*. – 1999. – Vol. 399. – № 6733. – P. 271-275.
21. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension. / G. L. Wang, B. H. Jiang, E. A. Rue, G. L. Semenza // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1995. – Vol. 92. – № 12. – P. 5510-5514.
22. Brown, J. M. The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy / J. M. Brown, A. J. Giaccia // *Cancer Research*. – 1998. – Vol. 58. – № 7. – P. 1408-1416.
23. Schito, L. Hypoxia-inducible factors: master regulators of cancer progression / L. Schito, G. L. Semenza // *Trends in cancer*. – 2016. – Vol. 2. – № 12. – P. 758-770.
24. Dietary obesity-associated Hif1 α activation in adipocytes restricts fatty acid oxidation and energy expenditure via suppression of the Sirt2-NAD⁺ system. / J. Krishnan, C. Danzer, T. Simka [et al.] // *Genes & development*. – 2012. – Vol. 26. – № 3. – P. 259-270.
25. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes / C. Regazzetti, P. Peraldi, T. Grémeaux [et al.] // *Diabetes*. – 2009. – Vol. 58. – № 1. – P. 95-103.
26. Trayhurn, P. Hypoxia and the endocrine and signalling role of white adipose tissue / P. Trayhurn, B. Wang, I. Wood // *Archives of Physiology and Biochemistry*. – 2008. – Vol. 114. – № 4. – P. 267-276.
27. Cellular hypoxia and adipose tissue dysfunction in obesity: Symposium on 'Frontiers in adipose tissue biology' / I. S. Wood, F. P. de Heredia, B. Wang, P. Trayhurn // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2009. – Vol. 68. – № 4. – P. 370-377.
28. Aging is associated with hypoxia and oxidative stress in adipose tissue: implications for adipose function / L. Zhang, P. J. Ebenezer, K. Dasuri [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 301. – № 4. – P. E599-E607.
29. Chou, Y.-H. Novel insights into acute kidney injury–chronic kidney disease continuum and the role of renin–angiotensin system / Y.-H. Chou, T.-M. Huang, T.-S. Chu // *Journal of the Formosan Medical Association*. – 2017. – Vol. 116. – № 9. – P. 652-659.
30. Wu, M.-H. Hypoxia: The force of endometriosis / M.-H. Wu, K.-Y. Hsiao, S.-J. Tsai // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2019. – Vol. 45. – № 3. – P. 532-541.
31. Characterization of CD38 in the major cell types of the heart: endothelial cells highly express CD38 with activation by hypoxia-reoxygenation triggering NAD(P)H depletion / J. Boslett, C. Hemann, F. L. Christofi, J. L. Zweier // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2017. – Vol. 314. – № 3. – P. C297-C309.

32. Methodological issues in the assessment of skin microvascular endothelial function in humans / J.-L. Cracowski, C. T. Minson, M. Salvat-Melis, J. R. Halliwill // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 2006. – Vol. 27. – № 9. – P. 503-508.
33. Roustit, M. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods / M. Roustit, J.-L. Cracowski // *Microcirculation*. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 47-64.
34. Tikhonova, I. V. Time-amplitude analysis of skin blood flow oscillations during the post-occlusive reactive hyperemia in human / I. V Tikhonova, A. V Tankanag, N. K. Chemeris // *Microvascular Research*. – 2010. – Vol. 80. – № 1. – P. 58-64.
35. Lorenzo, S. Human cutaneous reactive hyperaemia: role of BKCa channels and sensory nerves / S. Lorenzo, C. T. Minson // *The Journal of Physiology*. – 2007. – Vol. 585. – № 1. – P. 295-303.
36. Medow, M. S. Cyclooxygenase and nitric oxide synthase dependence of cutaneous reactive hyperemia in humans / M. S. Medow, I. Taneja, J. M. Stewart // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2007. – Vol. 293. – № 1. – P. H425-H432.
37. Larkin, S. W. Evidence for sensory nerve involvement in cutaneous reactive hyperemia in humans. / S. W. Larkin, T. J. Williams // *Circulation Research*. – 1993. – Vol. 73. – № 1. – P. 147-154.
38. Investigation of skin vasoreactivity and blood flow oscillations in hypertensive patients: effect of short-term antihypertensive treatment / M. Rossi, A. Bradbury, A. Magagna [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29. – № 8.
39. Peripheral microvascular dysfunction as an independent predictor of atherosclerotic damage in type 1 diabetes patients: A preliminary study / M. Rossi, E. Matteucci, M. Pesce [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2013. – Vol. 54. – № 4. – P. 381-391.
40. Endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with normal coronary arteries: A digital reactive hyperemia study / P. Gargiulo, C. Marciano, G. Savarese [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 165. – № 1. – P. 67-71.
41. Oscillations of Skin Microvascular Blood Flow in Patients with Asthma / I. V Tikhonova, N. I. Kosyakova, A. V Tankanag, N. K. Chemeris // *Microcirculation*. – 2016. – Vol. 23. – № 1. – P. 33-43.
42. Responses of Peripheral Blood Flow to Acute Hypoxia and Hyperoxia as Measured by Optical Microangiography / Y. Jia, P. Li, S. Dziennis, R. K. Wang // *PLOS ONE*. – 2011. – Vol. 6. – № 10. – P. e26802.
43. Hypoxia-induced endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice; effects of infliximab and l-glutathione / I. Tuleta, C. N. Franca, D. Wenzel [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 236. – № 2. – P. 400-410.
44. Green, C. E. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) / C. E. Green, A. M. Turner // *Respiratory Research*. – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 20.
45. Effects of different hypoxia degrees on endothelial cell cultures—Time course study / I. Baldea, I. Teacoe, D. E. Olteanu [et al.] // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2018. – Vol. 172. – P. 45-50.

46. Hypoxia and VEGF Up-Regulate BMP-2 mRNA and Protein Expression in Microvascular Endothelial Cells: Implications for Fracture Healing / P. J. Bouletreau, S. M. Warren, J. A. Spector [et al.] // Plastic and Reconstructive Surgery. – 2002. – Vol. 109. – № 7.
47. Hu, Q. Hypoxia/Reoxygenation Stimulates Intracellular Calcium Oscillations in Human Aortic Endothelial Cells / Q. Hu, R. C. Ziegelstein // Circulation. – 2000. – Vol. 102. – № 20. – P. 2541-2547.
48. Busse, R. Calcium-dependent nitric oxide synthesis in endothelial cytosol is mediated by calmodulin / R. Busse, A. Mülsch // FEBS Letters. – 1990. – Vol. 265. – № 1-2. – P. 133-136.