

УДК 615.21/26

**ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ТЕЧЕНИЕ
ВЫСОКОГОРНЫХ ДИЗАДАПТАЦИЙ****А. Кошукеева, Н.Т. Карашева, Н.Н. Бримкулов**Кыргызская государственная медицинская академия
имени И.К.Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика*E-mail: koshukeeva97@mail.ru ,
knurja@mail.ru
brimkulov@list.ru*

Резюме. Цель – провести сравнительное исследование влияния L-аргинина на проявления высокогорной дизадаптации на высоте 4100 метров над уровнем моря в базовом альплагере Северный Иныльчек (Восточный Тянь-Шань).

Материал и методы. У 28 человек с помощью Лейк-Луисского опросника оценивались проявления высокогорной дизадаптации, измерялось насыщение крови кислородом, а также реакция артериального давления и частоты сердечных сокращений в течение 24 часов адаптации к высоте 4100 м. Основная группа из 16 человек принимала аспартат L-аргинина в виде перорального раствора (препарат Тивортин, производство Юрия-Фарм, Украина) в дозе 1 грамм (5 мл) до 8 раз в сутки. Контрольную группу составили остальные 12 человек, не принимавших Тивортин.

Результаты: По сравнению с контрольной группой, в основной группе лиц, принимавших аспартат L-аргинина, отмечено достоверное повышение оксигенации крови и более быстрое прекращение симптомов высокогорной дизадаптации. Одновременно у них отмечены благоприятные сдвиги показателей гемодинамики – снижение артериального давления и урежение частоты сердечных сокращений. Препарат хорошо переносился обследованными.

Заключение: Препарат аспартата L-аргинина в виде раствора для перорального применения (Тивортин) может быть рекомендован для оптимизации адаптации к высокогорью. Целесообразно изучение эффективности данного препарата при острой горной болезни различной степени тяжести.

Ключевые слова: адаптация к высокогорью, высокогорная дизадаптация, L-аргинин, Тивортин.

L-АРГИНИН ДАРЫСЫНЫН БИЙИК ТООЛУУ ДИЗАДАПАТАЦИЯЛАРГА БОЛГОН ТААСИРИ

А. Кошукеева, Н.Т. Карашева, Н.Н. Бримкулов

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы,
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Максаты: дециз децгээлинен 4100 метр бийиктиктеги түндүк Эцилчек (Чыгыш Тянь-Шань) базалык альплагеринде, L-аргинин дарысынын бийик тоолуу дизадаптацияга тийген таасирин салыштырмалуу изилдөө.

Материалдар жана ыкмалар: Лейк-Луис сурамжылоосунун жардамы менен коюлган, бийик тоолуу дизадаптация диагнозуна кабылган 28 адамдын кандын кычкылтек менен камсыздалышы (SpO_2), артериалдык кан басымы жана жыйрылуу жыштыгы 4100 бийиктикте 24 саат ичине текшерилди. Негизги топ 16 адамдан түзүлгөн жана алар аспартат L-аргинин дарысын пероралдык колдонуу үчүн суюк эритме түрүндө (Тивортин дарысы, өндүрүш Юрия-Фарм, Украина) 1 грамм (5 мл) дозасында күнүнө 8 жолудан кабыл алышкан. Ал эми, контролдук топ 12 адамдан турган жана алар Тивортин дарысын кабыл алышкан эмес.

Жыйынтыктар: контролдук топко салыштырмалуу аспартат L-аргинин дарысын кабыл алган негизги тобундагы адамдарда бийик тоолуу дизадаптациянын симптомдорунун тез токтотушу белгиленген. Бир эле учурда, аларда гемодинамика жана SpO_2 көрсөткүчтөрүндө да жагымдуу жылыштар байкалган (артериалдык кан басымдын төмөндөшү жана жүрөк жыйрылуусунун жайлашы). Негизинен, Тивортин кабыл алган адамдар дарынын терс таасирлерин сезишкен эмес.

Корутунду: аспартат L-аргинин дарысы пероралдык колдонуу үчүн суюк эритме түрүндө бийик тоолуу аймагында оптимизациялоо үчүн сунушталууга тийиш.

Ар кандай даражадагы курч кармаган тоо оорусунда бул препараттын натыйжалуулугун изилдөөсү максатка ылайык

Негизги сөздөр: бийик тоолуу аймактагы адаптация, бийик тоолуу дизадаптация, L-аргинин, Тивортин.

THE EFFECT OF L-ARGININE ON HIGH MOUNTAINS DISADAPTATIONS

A. Koshukeeva, N.T. Karasheva, N.N. Brimkulov

Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev,
Bishkek, Kyrgyz Republic

Resume. The Goal – to conduct a comparative study of the influence of L-arginine on the manifestation of alpine adaptation at an altitude of 4100 meters above sea level in the base camp North Inylchek (Eastern Tien Shan).

Materials and methods. Based on the Lake Louise scoring system, 28 people in case of high mountains disadaptation were assessed oxygen saturation, blood pressure and pulse response during 24 hours of adaptation at an altitude of 4,100 m. The main group of 16 people took aspartate L-arginine in the form of oral solution (Tivortin preparation, Yuri-Farm production, Ukraine) in a dose of 1 gram (5 ml) up to 8 times a day. The control group was the other 12 people who did not take Tivortin.

Results: Compared to the control group, the main group of those who took L-arginine aspartate showed a faster cessation of symptoms of high mountains disadaptation and increasing of SpO₂. At the same time, they have seen favorable shifts in hemodynamic parameters – lower blood pressure and lower heart rate. Tivortin was well tolerated by those who were examined.

Conclusion: Aspartate L-arginine in the form of oral solution (Tivortin) can be recommended to optimize adaptation to high mountains. It is advisable to study the effectiveness of aspartate L-arginine in acute mountain disease of varying severity.

Keywords: high-altitude adaptation, high mountains disadaptation, L-arginine, Tivortin.

Введение

В условиях высокогорья у большинства людей развиваются различного рода расстройства – высокогорные дисадаптации, которые приводят к кратковременному или продолжительному снижению работоспособности человека (М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг, 1978) [1]. Наиболее распространенной высокогорной патологией является острая горная болезнь (ОГБ), для которой характерны головная боль, слабость, головокружения и нарушения аппетита [2, 3]. Выраженные явления

ОГБ могут существенно нарушать функциональное состояние человека вплоть до полной потери трудоспособности.

Несмотря на то, что определенные подходы к лечению ОГБ разработаны, проблема фармакологической коррекции функционального состояния человека при его нахождении в условиях высокогорья до настоящего времени остается нерешенной [4]. Все современные фармакологические препараты, рекомендуемые для профилактики и лечения ОГБ, могут иметь достаточ-

но выраженные побочные эффекты, а эффективность их недостаточна [4, 5]. Поэтому, поиск новых подходов к профилактике и лечению высокогорных дизадаптаций продолжается.

Наше внимание привлек L-аргинин, незаменимая аминокислота, которая является субстратом для NO-синтазы, фермента, катализирующего выработку оксида азота в эндотелиоцитах. Показано, что оксид азота играет важную роль в процессах адаптации к высокогорью [6] и, поэтому, было предположено, что введение L-аргинина может позитивно отразиться на состоянии человека в горах. Однако, представленные в литературе единичные исследования показали неоднозначные и даже противоречивые результаты.

Так, Schneider J-C. с соавт. (2001) изучали влияние внутривенного введения L-аргинина (в дозе 0,5 г/кг веса на 250 мл 5% глюкозы) у 11 лиц в условиях нормоксии на уровне моря, а затем, через три недели на высоте 4350 м (лаборатория Vallot, Монблан, Франция). Было выявлено, что инфузия L-аргинина в высокогорье через 15 минут приводила к увеличению насыщения крови кислородом и небольшому снижению выраженности симптомов горной болезни, не влияя на цифры артериального давления и частоту сердечных сокращений. Авторы объяснили увеличение оксигенации крови под влиянием L-аргинина улучшением вентиляционно-перфузионного отношения в легких, связанным с активацией оксида азота [7].

Эффект перорального приема L-аргинина по 4 грамма 3 раза в день (суточная доза 12 г.) за 24 часа до и 24 часа после подъема на автомобилях в ис-

следовательский центр White Mountain Summit Hut (Калифорния, США, 4342 m) изучили Mansoor J. K. с соавт. (2005). При обследовании 7 здоровых мужчин в возрасте от 22 до 51 года лиц на высоте 4342 м они не обнаружили на фоне приема пищевых добавок с L-аргинином редукции признаков ОГБ и увеличения насыщения крови кислородом. При этом они подтвердили увеличение концентрации L-аргинина в сыворотке крови с тенденцией к повышению уровня выдыхаемого оксида азота, достоверное повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в конденсате выдыхаемого воздуха, без сдвигов содержания эритропоэтина в сыворотке крови [8].

С учетом малочисленности публикаций, очень небольшого количества участвовавших лиц, представляется обоснованным продолжение исследований эффекта L-аргинина на течение адаптации к высокогорью. Целью нашей работы была оценка эффективности и безопасности перорального использования раствора аспартата L-аргинина (в виде препарата Тивортин производства ООО «Юрия-Фарм», Украина) в коррекции явлений высокогорной дизадаптации.

Материал и методы исследования:

Обследовано 28 альпинистов, поднявшихся в базовый альплагерь Северный Иныльчек на высоту 4100 метров над уровнем моря, перед восхождением на пик Хан-Тенгри (7100 м). У всех участников было получено информированное согласие на проведение исследования.

Для выявления признаков высокогорной дизадаптации нами был исполь-

зован Лейк-Люисский опросник [9], который изначально был разработан для количественного определения степени тяжести острой горной болезни в научных целях (для полевых исследований). Лейк-Люисский опросник (модификация 2018 года) основан на количественной оценке (от 0 до 3 баллов) четырех основных патологических признаков, развивающихся в горах: головной боли, головокружения, слабости (утомляемости) и желудочно-кишечных симптомов (отсутствие аппетита, тошнота, рвота). По инструкции опросника, для установления диагноза острой горной болезни сумма баллов должна достигать или превышать 3 балла, при условии, что обязательным признаком является наличие головной боли. На основании общей суммы баллов выделяют 3 степени тяжести ОГБ: легкой степени соответствовала сумма баллов от 3 до 5, умеренной – 6-9 баллов и тяжелой – 10-12 баллов [10].

Наряду с опросом и общеклиническим осмотром измерялись уровни артериального давления (АД), насыщение крови кислородом (SpO_2) и частота сердечных сокращений методом пульсоксиметрии.

Все обследованные лица были подразделены на 2 группы. Основная группа состояла из 16 человек (в том числе 13 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 20 до 45 лет (средний возраст $27 \pm 6,1$ лет). Всем лицам данной группы был назначен прием препарата Тивортин (производство ООО «Юрия-Фарм», Украина) в виде раствора для перорального применения, содержащего в 5 мл 1 грамм L-аргинина аспартата. Препарат назначался по 5 мл (1 г.) до 8 раз в сутки. Препарат зарегистрирован и разрешен для применения в Кыргызстане. Все участники не имели противопоказаний к применению препарата. В литературе описан опыт использования тивортина для повышения работоспособности спортсменов [11]. Показана также эффективность тивортина при ряде сердечно-сосудистых заболеваний [12-13].

Контрольная группа состояла из 12 человек (9 мужчин и 3 женщин) в возрасте от 25 до 48 лет (средний возраст – $29 \pm 9,2$ лет). По основным демографическим и физиологическим параметрам обе группы были сравнимы (табл. 1). В контрольной группе Тивортин не применялся.

Таблица 1 - Демографические данные и исходные клинико-функциональные показатели обеих групп обследованных ($M \pm \sigma$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	P
Возраст, лет	$27 \pm 6,1$	$29,9 \pm 3,7$	0,16
Мужчины, %	13 (81,3%)	9 (75%)	0,7
ИМТ, кг/м ²	$23,4 \pm 3,01$	$24,3 \pm 1,5$	0,37
Выраженность ОГБ по ЛЛЮ, баллы	$2,25 \pm 1,12$	$1,83 \pm 0,83^*$	0,29
SpO_2 , %	$88,69 \pm 1,6$	$87,83 \pm 2,8$	0,32

Систолическое АД, мм.рт.ст.	131,56±11,65	131,67±10,36*	0,98
Частота сердечных сокращений в мин.	77,3±7,1	81,58±5,07*	0,09

Срок наблюдения обследованных составил не менее 24 часов (до 36 часов), что было связано с графиком подъемов.

Статистическую обработку показателей проводили с помощью статистического пакета SPSS с использованием Т-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При первичном обследовании (табл. 2) наиболее частыми признаками ухудшения состояния в горах были головная боль (68,3%) и усталость/слабость (64,7%), индивидуальный анализ показал, что критерии установления ди-

агноза ОГБ (т.е. сумма баллов симптомов более 3 при обязательном наличии головной боли), причем легкой степени, были достигнуты только у 2 лиц основной, и 1 – контрольной группы. Это не удивительно, если учесть что большинство обследованных были альпинистами достаточно высокого класса. В связи с этим, остальных участников мы классифицировали как лиц с недифференцируемой легкой высокогорной дизадаптацией. Средняя выраженность симптомов достоверно не различалась, составив в первой группе $2,25 \pm 1,12$ балла, а в контрольной - $1,83 \pm 0,83$ балла ($p = 0,29$).

Таблица 2 - Динамика симптомов высокогорной дизадаптации, оксигенации крови и реакции сердечно-сосудистой системы в процессе адаптации к высоте 4100 м ($M \pm \sigma$)

	Основная группа (n=16)	Контрольная группа (n=12)
Выраженность ОГБ по ЛЛО (баллы)		
Исходно	2,25±1,12	1,83±0,83*
Через 6 часов	1,06±1,12	0,92±0,79
Через 12 часов	0,50±0,81	0,58±0,9
Через 24 часа	0,25±0,57	0,25±0,62
Градиент Исх-24 часа/Исх, %	-89%	-86%
$P_{\text{исх-6час}}$	0,001	0,001
$P_{\text{исх-12час}}$	0,001	0,001
$P_{\text{исх-24час}}$	0,001	0,001
SpO₂ (%)		
Исходно	88,69±1,6	87,83±2,8*
Через 6 часов	89,75±1,3	88,33±2,3
Через 12 часов	90,75±1,4	86,42±3,2

Через 24 часов	90,06±1,9	89,1±1,4
$P_{\text{исх-6час}}$	0,003	0,54
$P_{\text{исх-12час}}$	0,01	0,33
$P_{\text{исх-24час}}$	0,045	0,13
<i>Систолическое АД, мм.рт.ст</i>		
Исходно	131,56±11,65	131,67±10,36*
Через 6 часов	128,75±8,85	132,9±14,68
Через 12 часов	124,38±8,13	130±15,37
Через 24 часов	123,12±9,28	133,3±13,7
$P_{\text{исх-6час}}$	0,057	0,63
$P_{\text{исх-12час}}$	0,001	0,54
$P_{\text{исх-24час}}$	0,001	0,55
<i>Диастолическое АД, мм.рт.ст</i>		
Исходно	73,13±6,01	75,63±7,2
Через 6 часов	70,62±4,42	78,33±5,77
Через 12 часов	74,38±6,29	79,17±7,93
Через 24 часов	70,63±7,71	77,5±7,53
$P_{\text{исх-6час}}$	0,1	1,0
$P_{\text{исх-12час}}$	0,54	0,77
$P_{\text{исх-24час}}$	0,3	0,67
<i>Частота сердечных сокращений (в мин)</i>		
Исходно	77,3±7,1	81,58±5,07*
Через 6 часов	75,8±5,9	73,58±7,54
Через 12 часов	72,06±7,3	74,75±8,9
Через 24 часов	73,13±6,08	75,75±7,09
$P_{\text{исх-6час}}$	0,45	0,023
$P_{\text{исх-12час}}$	0,004	0,047
$P_{\text{исх-24час}}$	0,098	0,01

Примечание: * – отсутствие различий между исходными показателями обеих групп

В обеих группах при первичном обследовании было обнаружено значительно сниженное насыщение крови кислородом: в основной группе – 88,69±1,6%, а в контрольной – 87,83±2,8% (p=0,33), которое соответ-

ствовало высоте местности. В обеих группах отмечен повышенный, соответствующий высокому нормальному, уровень систолического артериального давления (САД), составивший в основной группе 131,56±11,65 мм.рт.ст., а в

контрольной – $131,67 \pm 10,36$ мм.рт.ст. ($p=0,98$). Диастолическое АД (ДАД) в обеих группах колебалось в оптимальных границах, хотя в основной оно было несколько ниже ($73,13 \pm 6,01$ мм рт.ст.), чем в контрольной группе ($75,63 \pm 7,2$ мм рт.ст., $p<0,05$). ЧСС соответствовала $77,3 \pm 7,1$ в мин в первой и $81,58 \pm 5,07$ в мин во второй группах ($p>0,05$). Следовательно, при первичном обследовании обе группы характеризовались сходными клиническими проявлениями легкой высокогорной дизадаптации, снижением оксигенации крови и некоторой активацией сердечно-сосудистой системы, что объясняется развитием острой фазы адаптации к высокогорной гипоксии.

Сразу после исходного обследования участникам основной группы назначался Тивортин по 5 мл каждые 3 часа. В контрольной группе плановая терапия не назначалась. Тивортин хорошо переносился всеми обследованными основной группы, побочные эффекты при использовании препарата не отмечались.

Последующее наблюдение показало, что в обеих группах выраженность симптомов ВД уже после 6 часа пребывания на высоте существенно уменьшалась ($p<0,001$), еще больше снижаясь к 12-му и 24-му часу адаптации на высоте. В основной группе темпы редукции симптомов были несколько более выраженными: за 24 часа наблюдения проявления дизадаптации в основной группе редуцировались на 89%, а в контрольной – на 86%. Следовательно, в обеих группах клинические проявления высокогорной дизадаптации в течение 24 часов почти полностью

прекратились, что можно связать с высокой гипоксической устойчивостью спортсменов-альпинистов, но значительного влияния приема тивортина на субъективные признаки дизадаптации мы не выявили.

Однако функциональные исследования выявили существенные различия между группами. Так, в контрольной группе оксигенация крови в течение всего наблюдаемого периода достоверно не менялась. В то же время, в группе спортсменов, принимавших тивортин, к 6 часу отмечено достоверное увеличение оксигенации до 89,8% ($p=0,003$), которое сохранялось к 12 (90,3%) и 24 (90,1%) часам пребывания на высоте (табл. 2). Эти данные согласуются с результатами исследования Schneider и соавт. [7].

Значимые различия отмечались и в реакции САД. В группе, использовавших тивортин, к 6 часу адаптации оно снизилось до $128,8 \pm 8,85$ мм.рт.ст. ($p>0,05$), к 12 часам – до $124,4 \pm 8,13$ ($p<0,001$), а через 24 часа пребывания на высоте до $123,1 \pm 9,28$ ($p<0,001$). В контрольной группе, систолическое АД существенно не менялось и даже к 24 часу адаптации имело тенденцию к повышению. Диастолическое АД в обеих группах достоверно не менялось, хотя следует подчеркнуть, что в группе принимавшей тивортин, отмечена тенденция к снижению ДАД, тогда как в контрольной группе – тенденция к повышению ДАД. Реакция частоты сердечных сокращений в группах была сходной: за 24 часа адаптации она снизилась в обеих группах. Благоприятные сдвиги гемодинамики, выявленные нами в основной группе, мы объясняем

вазодилатирующим эффектом тивортина, описанным в литературе [12, 13].

Таким образом, выявленные нами более выраженная редукция симптомов высокогорной дизадаптации, благоприятная динамика оксигенации крови и показателей гемодинамики в основной группе могут быть связаны с положительным действием L-аргинина на течение адаптации к высокогорью. Препарат L-аргинина для перорального применения (Тивортин) хорошо переносился всеми испытуемыми. Результаты нашего исследования позволяют рекомендовать прием тивортина для ускорения адаптации к высокогорью.

Следует отметить ограничения нашего исследования. Количество обследованных было небольшим и обеспечить рандомизацию обследованных в экспедиционных условиях экстремального высокогорья не представилось возможным. Мы также не могли исключить эффекта плацебо, так как получить полный нейтральный аналог Тивортина по оформлению упаковки, визуальным и вкусовым параметрам оказалось невозможным. Другим ограничением нашего исследования являлось отсутствие контроля диеты, тогда как известно, что некоторые натуральные продукты содержат достаточно большое количество аргинина. Следует также подчеркнуть, что признаки высокогорной дизадаптации у обследованных были относительно слабо выраженными и, поэтому, различия в динамике симптомов между группами были также мало выраженными. Возможно, изучение эффекта препарата у других контингентов лиц с более яркими проявлениями горной дизадаптации

предоставило бы больше данных о его позитивном действии.

Вместе с тем, необходимо помнить, что простое увеличение содержания L-аргинина в крови как субстрата NO-синтазы не всегда может приводить к повышению концентрации оксида азота. В этом процессе участвует также ассиметричный диметиларгинин (АДМА), который является эндогенным конкурентным ингибитором синтеза NO. В недавнем исследовании Siques с соавторами (2019) было показано, что концентрация АДМА в процессе высокогорной адаптации может увеличиваться, вызывая эндотелиальную дисфункцию, легочную вазоконстрикцию и легочную гипертензию [14].

На наш взгляд, исследование влияния L-аргинина на течение адаптации к высокогорью нуждается в продолжении, при этом, наряду с изучением механизмов его действия на отдельные патогенетические механизмы развития ОГБ, необходимо продолжить оценку его эффективности у лиц различных профессиональных групп, в том числе при различных режимах подъема в высокогорье.

Выводы:

1. Пероральный прием аспартата L-аргинина (в виде препарата Тивортин) у альпинистов с легкими проявлениями высокогорных дизадаптаций на высоте 4100 метров над уровнем моря достоверно повышает оксигенацию крови.

2. Прием Тивортина благоприятно влияет на основные показатели гемодинамики и через 24 часа сопровождался снижением систолического артериаль-

ного давления и урежением частоты сердечных сокращений.

3. Препарат аспартата L-аргинина в виде раствора для перорального применения (Тивортин) хорошо переносился обследованными.

Благодарность: авторы выражают благодарность вице-президенту Федерации альпинизма и скалолазания Кыргызской Республики В.Н. Бирюкову за помощь в организации экспедиции в базовый лагерь Северный Иныльчек.

Литература

1. Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н. Горная медицина. - Фрунзе: Издательство «Кыргызстан», 1978. – 184 с.

2. Бримкулов Н.Н., Хамзамулин Р.О. Острая горная болезнь // Здравоохранение Кыргызстана. – 1994. - №3-4. - С. 21-30.

3. Акунов А.Ч., Сарыбаев А.Ш. Острая горная болезнь и новое в её патофизиологии // Наука и новые технологии. – 2010. - №1. - С. 119-121.

4. Li Y., Zhang Y., Zhang Y. Research advances in pathogenesis and prophylactic measures of acute high altitude illness. *Respiratory Medicine* 2018. 145:145-152, DOI:<https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.004>

5. Jackson A.I.R., Cumpstey A.F, Grocott M.P.W. Acute high-altitude pathologies and their treatment. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research* 2020, 11:42-48.

6. Beall C.M., Laskowski D., Erzurum S.C. Nitric oxide in adaptation to altitude. *Free Radic Biol Med*. 2012. 52(7): 1123–1134. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.12.028

7. Schneider J-C., Blazy I., Déchaux M., Rabier D., Mason N.P., Richalet J-P. Response of nitric oxide pathway to l-arginine infusion at the altitude of 4,350 m. *European Respiratory Journal* 2001. 18(2):286-292.

8. Mansoor J. K., Morrissey B. M., Walby W. F., Yoneda K. Y., Juarez M., Kajekar R., Schelegle E.S. L-arginine supplementation enhances exhaled NO, breath condensate VEGF, and headache at 4342 m. *High Altitude Medicine and Biology* 2005. 6(4):289-300. <https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.289>

9. Roach RC., Bartsch P., Hackett P.H., Oelz O. The Lake Louise Acute Mountain Sickness Scoring System // *Hypoxia and Molecular Medicine*. – 1993. - P. 272–274.

10. Roach RC., Hackett P.H., Oelz O., Bartsch P., Luks AM., MacInnis M.J. The 2018 Lake Louise acute mountain sickness score // *High Alt Med Biol*. – 2018. - № 19(1). P. 4–6.

11. Гунина Л. М., Винничук Ю. Д., Дмитриев А. В., Высочина Н. Л., Безуглая В. В., Носач Е. В. Тивортин аспартат: новый безопасный и эффективный фармакологический препарат для стимуляции работоспособности спортсменов. *Український журнал медицини, біології та спорту*. - 2017. – № 3 (5). - С. 229-244. DOI: 10.26693/jmbs02.03.229

12. Лутай Ю.А., Крючкова О.Н., Ицкова А.А., Лебедь Е.И. Эффективность препарата Тивортин в лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения // *Кримський терапевтичний журнал* – 2013. - №1. - С. 65-69.

13. Жаринова В.Ю., Бутинец Ж.С., Павленко Л.А. Эффективность применения L-аргинина в лечении хронической сердечной недостаточности у больных с ишемической болезнью сердца пожилого возраста // *Семейная медицина*. - 2014. - №5 (55). - С. 34-38.

14. Siques P, Brito J, Schwedhelm E, Pena E, León-Velarde F, De La Cruz JJ, Böger RH and Hannemann J. Asymmetric Dimethylarginine at sea level is a predictive marker of Hypoxic Pulmonary Arterial Hypertension at High Altitude. *Front. Physiol.* 2019. - 10:651. doi: 10.3389/fphys.2019.00651