

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ОШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

На правах рукописи
УДК 616.127:616-092

Муратов Жанибек Кудайбакович

**СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА И ДИНАМИКА ДАВЛЕНИЯ КРОВИ
В ПОЛОСТЯХ ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И МАГИСТРАЛЬНЫХ
СОСУДАХ ПРИ ДЕЙСТВИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ПРЕПАРАТОВ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

(Экспериментальное исследование)

14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Тухватшин Р. Р.

Бишкек - 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	7
ВВЕДЕНИЕ	9
ГЛАВА 1 ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГОРНЫХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ НА ФОНЕ ПРИЕМА (ВВЕДЕНИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	17
1.1 Общие проблемы адаптации человека и животных к высокогорным факторам.....	17
1.2. Роль сердечно-сосудистой системы в адаптации организма к высокогорной гипоксии	29
1.3. Особенности действия сердечно-сосудистых препаратов в норме и при патологии в условиях высокогорья.....	45
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	68
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	
СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В ПОЛОСТЯХ СЕРДЦА И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ	72
3.1 Влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и давление крови в желудочках сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья.....	72
3.1.1. Влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и давление	

	крови в желудочках сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья.....	72
3.1.2	Сократительная активность миокарда и давление крови в правом желудочке сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов.....	80
3.2	Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление крови в желудочках сердца и их сократительную активность у животных в условиях высокогорья.....	84
3.2.1	Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление крови в левом желудочке сердца и его сократительную активность у животных при адаптации к условиям высокогорья.....	84
3.2.2	Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление в правом желудочке сердца и его сократительную активность у животных в условиях высокогорья.....	91
3.3	Влияние блокады β -адренорецепторов на работу сердца у животных при адаптации к условиям высокогорья.....	95
3.3.1	Влияние блокады β -адренорецепторов на работу левого желудочка сердца у животных в условиях высокогорья.....	95
3.3.2	Влияние блокады β -адренорецепторов на работу правого желудочка сердца у животных в условиях высокогорья.....	101
3.4	Влияние блокады выделения норадреналина на показатели работы сердца у животных при адаптации к условиям высокогорья.....	106

3.4.1	Действие блокады выделения норадреналина из синаптических нервных окончаний на показатели работы левого желудочка сердца при адаптации к высокогорью.....	106
3.4.2	Влияние блокады выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний на показатели работы правого желудочка сердца при адаптации к высокогорью.....	109
3.5	Влияние изменения процессов реполяризации и деполяризации и мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудочках сердца при подъеме и адаптации к условиям высокогорья.....	112
3.5.1	Влияние ускорения процесса реполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца при подъеме и адаптации к условиям высокогорья.....	112
3.5.2	Влияние ускорения процесса реполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца при подъеме в условия высокогорья.....	115
3.6	Влияние процессов деполяризации клеток миокарда на сократительную активность желудочков сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных.....	119

3.6.1	Влияние замедления процессов деполяризации клеток на сократительную активность миокарда левого желудочка сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных.....	119
3.6.2	Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда правого желудочка сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных.....	123
3.7	Влияние изменения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность левого и правого желудочков и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья.....	129
3.7.1	Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность левого желудочка и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме их в условия высокогорья....	129
3.7.2	Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность правого желудочка и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме их в условия высокогорья.....	134
3.8	Влияние повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови сердца при адаптации животных к условиям высокогорья	139

3.8.1	Влияние повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца при адаптации животных к условиям высокогорья.....	139
3.8.2	Особенности влияния повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца при адаптации животных к условиям высокогорья.....	146
	ВЫВОДЫ.....	151
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	153
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	154

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	- антигипоксанта
АД	- артериальное давление
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АХ	- ацетилхолин
ВОЛ	- высокогорный отек легких
ВОМ	- высокогорный отек мозга
ГБ	- горная болезнь
ГОМК	- окисбутират натрия
ГПАК	- гомопантотенат-аскорбинат кобальта
2,4-ДНФ	- 2,4 динитрофосфат
ДОКА	- дезоксикортикостерон
ИС	- индекс сократимости
МОД	- минутный объем дыхания
НА	- норадреналин
НАД	- никотинамидадениндинуклеотид
ОГБ	- острая горная болезнь
ОЛС	- общее левожелудочковое сопротивление
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПГБ	- подострая горная болезнь
ПГ	- простагландины
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
P_aO_2	- парциальное давление кислорода в артериальной крови
СПР	- саркоплазматический ретикулум
СР	- свободнорадикальная реакция
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТРГ	- тиреоглобулин
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭКГ	- электрокардиограмма

ALF	- эффективность работы левого желудочка
ARF	- эффективность работы правого желудочка
dP/dt max LV	- максимальная скорость повышения внутрижелудочкового давления в левом желудочке
dP/dt max RV	- максимальная скорость повышения внутрижелудочкового давления в правом желудочке
ICLV	- сократимость левого желудочка
ICRV	- сократимость правого желудочка
LVSP	- систолическое давление в левом желудочке
LVMP	- среднее давление в левом желудочке
RVSP	- систолическое давление в правом желудочке
RVMP	- среднее давление в правом желудочке
TrR	- общее периферическое сопротивление
СНС	- симпатическая нервная система
ПНС	- парасимпатическая нервная система

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Большая часть территории Кыргызстана находится в высокогорном поясе, что накладывает определенный отпечаток на производственную деятельность человека, его здоровье и особенности медикаментозного лечения при различных заболеваниях. Дополнительное воздействие в виде физической нагрузки, лекарственных препаратов изменяют реакцию организма на высокогорье, поэтому продолжение изучения влияния этих факторов позволило бы определить границы и механизмы формирования потенциальных возможностей организма в адаптации к этим условиям (Зурдинов А.З., 1974; Нанаева М.Т., 1975; Коваленко Е.А., 1993; Айдаралиев А.А., 2000; Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000; Миррахимов М.М., Сарыбаев А.Ш., 2001; Колчинская А.З., 2002; Сооронбаев Т.М., 2007; Каркобатов Х.Д., 2009; Захарова Е.И., 2011; Шаназаров А.С., Вишневский А.А., 2011; Джунусова Г.С., 2014; Hackett P. H., 1978; Saletu B., 1983).

В последние годы продолжается интенсивное освоение высокогорных районов для выполнения сельскохозяйственной и производственной деятельности. С развитием транспорта резко возросли миграционные потоки из равнинной местности в горные. В случае возникновения чрезвычайных ситуаций (землетрясения), социальной нестабильности возможно перемещение значительных масс населения страны, военнослужащих, служб подразделений чрезвычайных ситуаций, причем как здоровой части, так и больных, из одного региона в другой. В этом случае им придется преодолевать высокогорные перевалы, например, по дороге Бишкек - Ош - перевал Туя-Ашу, высотой 3200 м над ур. моря. Учитывая физическую неподготовленность отдельных индивидов и состояние стресса, а также необходимость проведения текущих лечебных мероприятий соматическим больным, медперсоналу необходимо иметь четкое представление об

эндогенных механизмах, происходящих в организме человека в горах и методах этиопатогенетического лечения и профилактики, в частности сердечно-сосудистых заболеваний (Шукуров Ф.А., 1979; Турусбеков Б.Т., 2000; Тухватшин Р.Р., 2000; Сайдылдаева А.Б., 2008; Shirahata M., 1999).

В этом аспекте в основном изучались фармакологические эффекты некоторых препаратов на организм человека и животных в условиях высокогорья, в том числе, и лекарственных препаратов кардиогенного и вазогенного действия (Маатов Т., 1984; Нанаева М.Т., Сейталиева Ч.Т., Зурдинов А.З., 1993; Дергунов А.В., 1995; Кононец И.Е., 1999). Однако в большинстве случаев эти исследования проводились с использованием косвенных методик и касались, в основном, изучения состояний и реакций большого и малого кругов кровообращения и их влияния на работу сердца, тогда как прямые измерения показателей гемодинамики и сократительной активности сердца на подъем и в процессе адаптации в условиях высокогорья не изучались (Максутов К.М., 1966; Миррахимов М.М., 1968; 1971; Исакова С.И., 1969; Бушов Ю.В., 1993; Галанцев В.П., 1996; Новиков В.С., 2000; Лукьянова Л.Д., 2003; Hackett P.H., 1987).

Действительно, исследования влияния высокогорной гипоксии на организм человека и животных продолжаются много лет, но до сих пор остаются не изученными отдельные изменения, происходящие в работе сердца под влиянием высокогорных факторов. Сравнительно мало изучена роль α - и β -адренорецепторов, состояния мембран клеток, процессов деполяризации и реполяризации, а также функционирование кальциевых каналов в работе сердца миокарда при их модификации в условиях высокогорья.

Таким образом, при изучении механизмов действия этих препаратов в горных условиях предполагалось достичь двух целей: первая – определить эффекты воздействия факторов высокогорья на работу сердца при модифицирующем действии различными препаратами на функциональное состояние миокарда в короткий промежуток времени, для уменьшения

вторичного влияния на сердце компенсаторных и патологических антигипоксических реакций со стороны других систем организма, вторая – установить положительные и отрицательные аспекты влияния сердечно-сосудистых препаратов на организм животных в условиях высокогорья.

Связь темы диссертации с научными программами и с основными научно-исследовательскими работами. Инициативная работа.

Цель исследования

Изучить роль экстра- и интра регулирующих систем в работе сердца у лабораторных животных, при их экспериментальной модификации, для разработки этиопатогенетических механизмов адаптации к высокогорью.

Задачи исследования

1. Изучить влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда у экспериментальных животных при адаптации их к условиям высокогорья.
2. Определить роль активации α_1 -адренорецепторов на сократительную активность миокарда у экспериментальных животных при адаптации их к условиям высокогорья.
3. Изучить влияние блокады β -адренорецепторов на работу сердца у экспериментальных животных при адаптации их к условиям высокогорья.
4. Установить влияние блокады выделения норадреналина на показатели работы сердца у экспериментальных животных при адаптации их к условиям высокогорья.

5. Показать роль ускорения процессов реполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда у экспериментальных животных в условиях высокогорья.

6. Исследовать замедление процессов деполяризации клеток на сократительную активность миокарда у экспериментальных животных при адаптации их к условиям высокогорья.

7. Изучить влияния снижения поступления ионов кальция в миоциты на сократительную активность сердца у экспериментальных животных в условиях высокогорья

8. Изучить влияния повышенного поступления ионов кальция в миоциты на сократительную активность сердца у экспериментальных животных в условиях высокогорья.

Научная новизна полученных результатов

Впервые показано, что активация α - и β -адренорецепторов снижает резервные возможности миокарда у животных не прошедших процесс адаптации к условиям высокогорья, оказывая отрицательное влияние на работу миокарда, за счет дополнительного к гипоксии усиления активности СНС, неадекватной реальным запросам организма; активация α_1 -адренорецепторов в условиях высокогорья приводит к кратковременному повышению давления в левом и правом желудочках сердца и, одновременно, сразу после введения, к снижению максимальной скорости внутрижелудочкового давления и ИС миокарда, что свидетельствует о быстром истощении к ответной реакции α_1 -адренорецепторов на стимуляцию, в сравнении с низкогорной группой животных.

Впервые установлено, что ослабление симпатической импульсации, вызванное блокадой β -адренорецепторов, сопровождается выраженным снижением силы и скорости сокращения левого желудочка у низкогорных животных и после подъема их в условия высокогорья, аналогичная реакция, со стороны правого желудочка отмечена у неадаптированных животных.

Установлено, отсутствие реакции повышения уровня норадреналина в крови на стрессовые факторы высокогорья, замедляет компенсаторную гемодинамическую перестройку сердца

Впервые показано, что ускорение процессов реполяризации мембраны клеток у животных в условиях высокогорья оказывает синергичное с гипоксией повышение сократительной активности миокарда, тогда как замедление процессов деполяризации уменьшает силу и скорость сократительных процессов сердца.

Установлено, что уменьшение диспропорции между потребностью и снабжением сердца кислородом, вызванное торможением прохождением Ca^{2+} через медленные каналы, оказывает нормализующее действие на работу левого желудочка у неадаптированных животных. Показано, что усиление поступления Ca^{2+} в клетки миокарда нарушает сократительную способность миокарда левого желудочка, повышая правого, что негативно отражается на общей работе сердца.

Практическая значимость научных исследований

Представленные результаты диссертационной работы могут стать новым направлением в изучении работы сердца в условиях высокогорья, в частности модификация отдельных функциональных систем сердца, позволяет изучить его работу, как по отдельным параметрам, так и орган в целом: в зависимости от экзо- или эндогенного воздействия возможно изменение активности α - и β -адренорецепторов, процессов ре- и деполяризации клеток, притока Ca^{2+} и т.д. Отсюда, предложенные методы моделирования состояний работы сердца позволяют изучать развитие защитно-компенсаторных и патологических механизмов к экстремальным факторам и разрабатывать адекватную патогенетическую терапию.

Полученные данные об особенностях действия кардио-вазотропных препаратов на работу сердца у экспериментальных животных в условиях высокогорья являются фундаментальными патофизиологическими

разработками. Эти данные, без прямого переноса на человеческий организм, необходимо учитывать при лечении больных с сердечно-сосудистой патологией, у лиц, поднимающихся в горы или проживающих и выполняющих профессиональную деятельность в горной местности. Они могут быть научной основой для дальнейших исследований в разработке новых патогенетических методов лечения сердечно-сосудистой патологии в экстремальных условиях высокогорья.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Модификация состояния α - и β -рецепторов миокарда изменяет сократительную активность сердца у животных при подъеме в условия высокогорья и после месячной адаптации.

2. Стимуляция α_1 -адренорецепторов сердца у животных в условиях высокогорья приводит к ускоренному истощению их активности.

3. Блокирование выделения норадреналина в кровь замедляет гемодинамическую перестройку показателей работы сердца у животных в условиях высокогорья.

4. Изменение процессов деполяризации и реполяризации мембран клеток влияет на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудочках сердца при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья.

5. Тонус миокарда и работа сердца у животных при подъеме и адаптации к условиям высокогорья определяется, помимо других факторов и, скоростью поступления ионов Ca^{2+} в клетки миокарда.

Личный вклад соискателя

Соискатель неоднократно участвовал в высокогорных экспедициях на пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. моря). Весь материал исследования собран и

обработан лично исполнителем работы, в результате чего получены основные заключения и выводы.

Внедрения

Результаты работы внедрены в практическую работу Ошской межобластной детской клинической больницы и Ошской межобластной клинической больницы, где проходят обследование и лечение жители южных высокогорных районов Кыргызской Республики.

Апробация результатов диссертации

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на: конференции, посвященной 60-летию со дня рождения В.А. Насырова (Бишкек, 2007), международном семинаре «Проблемы использования современных химических технологий в биомедицине и здравоохранении» (Бишкек, 2008), международной научно-практической конференции «Современные проблемы теории и практики физической культуры и спорта» (Чолпон-Ата, 2009), IV международной конференции «Современные аспекты реабилитации в медицине» (Ереван-Агверан, 2009), международной междисциплинарной научно-практической конференции (Тайланд, Бангкок, Новосибирск, 2011).

Публикация результатов

По теме диссертации опубликовано 34 печатных работ, в том числе 3 монографии.

Объем и структура и диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах. Состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «Материал и методы исследования», главы собственных исследований, заключения, выводов, списка использованных источников. Работа иллюстрирована 24 рисунками, 15 таблицами. Указатель литературы содержит 199 источника, из них 146 отечественных и стран ближнего зарубежья, 53 – других иностранных государств.

ГЛАВА 1

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОГОРНЫХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ АДАПТАЦИИ К ВЫСОКОГОРЬЮ НА ФОНЕ ПРИЕМА (ВВЕДЕНИЯ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Общие проблемы адаптации человека и животных к высокогорным факторам

Кыргызстан - высокогорная страна, так в нее входят Центральный и большая часть западного Тянь-Шаня, а на Юго-Западе - регионы Памира и Алая. Горы Тянь-Шаня, Памира и Алая формируют самые различные метеоусловия. Большая отдаленность страны от океанов и морей, и относительно большая высота с уровнем моря влияют на климат Кыргызстана. В таких горных условиях, за короткий период, часто может меняться барометрическое давление и, связанное с ним, парциальное давление кислорода, температура, скорость движения воздуха, его влажность и ионизированность, что приводит к значительному напряжению физиологических механизмов, в попытке сохранения гомеостаза в организме (Миррахимов М.М., 1964; Агаджанян Н.А., Миррахимов М.М., 1970; Агаджанян Н.А. и др., 1984; Китаев М.И., Тулебеков В.Т., Собуров К.А., 1990; Гольдберг П.Н., Тухватшин Р.Р. Лукашова Л.М., 1993; Касымов О.Т., Гольдберг П.Н., Мамбеталиев Б.С., 1993; Джусупов К.О., 1996; Турусбеков Б., 2000; Penalzoza D., Sime F., 1968; 1969; Hamilton A.J., Cummerman A.Mc. LBlack P., 1986).

Проблеме изучения регуляции адаптационных процессов посвящено значительное количество работ, однако отдельные механизмы адаптации организма к горной гипоксии, закономерности расстройств в органах и системах в них изложены явно недостаточно, и тем более стало очень мало

работ, особенно в последние годы, посвященных модифицирующему действию фармакологических препаратов на процессы адаптации к факторам высокогорья (Коваленко Е.А., 1984; Меерсон Ф.З. и др., 1989; Кучербаев А., Тухватшин Р.Р., 1990; Зурдинов А.З., 1993; Дергунов А.В., 1994; Шевченко Ю.Л., 2000; Войнов В.Б., 2000; Тыналиева Б.К., 2003; Penaloza D., Sime F., 1968).

Большой вклад в изучение горной гипоксии внесли многолетние исследования ученых Кыргызской Республики (М.М. Миррахимов, П.Н. Гольдберг, 1978; Алиев М.А., Лемешенко В.А., Бекболотова А.К., 1994; Бекболотова А.К., 2002), а также ученые других стран. Исследования в этом направлении, хотя и менее интенсивно, продолжаются и в настоящее время (Максимов А.Л., Черноок Т.Б., 1990; Мейманалиев Т.С., 1990; Айтбаев К.А., 1993; Мамбеталиев Б.С., 1993; Жекалов А.Н., 1999; Алиев М.А., Лемешенко В.А., Бекболотова А.К., 1994; Кононец И.Е., 1999; Новиков В.С., 2000; Тухватшин Р.Р., 2000; Пуговкин А.П., 2006; Sutton J.R. Hypoxia, 1990; Fitzgerald R.S., 2000; Rahman I., 2006).

Решение проблем, связанных с гипоксией, проводится по многим направлениям, с учетом причины гипоксии и общего характера этого типового патологического процесса, известно, что гипоксия сопровождает практически все нозологии. Поэтому гипоксию надо рассматривать не только как типовой процесс, но с точки зрения изучения патогенеза конкретных заболеваний. В основе этиологии горной болезни на первом месте стоит снижение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе, а соответствующими факторами острой горной болезни могут стать: ультрафиолетовое облучение, физическая нагрузка, с учетом того, что горный ландшафт представляет собой пересеченную местность.

Более чем у трети неадаптированных к высокогорью людей после быстрого подъема на высоту большую, чем 3000 м над уровнем моря, развиваются патологические изменения в организме. У 75% впервые поднимающихся в горы проявляются симптомы острой горной болезни

выявляющиеся после быстрого подъема на высоту, превышающую 4500 м над уровнем моря. Надо учитывать, что в зависимости от высоты, факторы горного комплекса различают по степени действия на живой организм, в частности - саногенные и патогенные (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000; Hackett P.H., Rennie D., 1976; Hackett P.H., Forslin M.X, Milledge I., 1978; Hackett P.H., Rennie D., 1979; Hackett P.H., Rennie D., Griver R.F., 1981; Heath D., Williams D.R., 1981; Houston C.S., 1982; Houston C.S., 1986; Houston C.S., 1988; Hackett P.H. et al., 1988).

Известна менее выраженная бактериальная загрязненность воздуха в горах, почти нет пыли, много источников воды, богатой минеральными солями и обладающей целебными свойствами, интенсивная солнечная радиация, бодрящая температура воздуха, повышенная ионизация его. Мы не можем согласиться с утверждением, «...что много источников воды, богатой минеральными солями...», чаще всего в горных реках вода почти дистиллированная, вследствие близости к снегам, когда она не успевает насытиться солями. Элемент саногенности гор проявляется в психологическом воздействии экстремальной красоты горных склонов и вершин. К факторам, чаще оказывающим отрицательное воздействие, следует отнести сухость воздуха, его усиленное движение, напряженность электрического поля, резкие сезонные и суточные изменения погоды, повышенную ультрафиолетовую радиацию. Такие факторы как патогенность (саногенность) меньшей гравитации, и более высоких доз радиоактивных и космических лучей нуждается в изучении (Новиков В.С. и соавт., 2000).

Для дальнейшего обсуждения вопросов адаптации, необходимо обратиться к биологической и медицинской литературе. Термином адаптация именуют: а) приспособления к физиологическим (возрастным, половым и т.п.) или патологическим (болезненным) сдвигам; б) приспособления к мало заметным или существенным изменениям внешних условий (включая экстремальные), к необычным сочетаниям факторов внешней среды. Именно в этом смысле говорят о горной, высокогорной адаптации. Термин,

относящейся к вопросу медицинской терминологии - «адаптация -... морфо-физиологические приспособления животных и растительных организмов к конкретным условиям существования во внешней среде» (БМЭ, 1956). В Большой медицинской энциклопедии за 1974 год определение высотной адаптации звучит так «...адаптация к высоте - физиологический процесс приспособления организма человека и животных к условиям существования и активной деятельности при пониженном парциальном давлении кислорода во вдыхаемом воздухе. Адаптацию к высоте в естественных условиях высокогорья правильнее называть акклиматизацией, так как в горах, помимо пониженного парциального давления кислорода в воздухе, на организм оказывает влияние температурный режим, высокая ультрафиолетовая радиация и др. При этом не одинаковые метеорологические условия в горах, например на Памире и на Кавказе, вызывают различные реакции организма при восхождении на одну и ту же высоту (БМЭ, 1956).

Б. Т. Турусбеков считает, что «адаптация» живого организма является результатом целого комплекса физиологических перестроек в организме под влиянием суммарных воздействий экологии, биоценоза и социальных факторов. При этом в организме и его системах возникают непрекращающиеся функциональные и морфологические сдвиги, которые являются жизненно необходимой, целесообразной реакцией и передаются по наследству и характеризуются изменчивостью. Адаптация связана с апоморфозом, арагенезом, анагенезом, идиоадаптацией и адаптивной радиацией (Турусбеков Б.Т., 2000).

При этом надо учитывать, что в условиях чрезмерных или длительных воздействий неблагоприятных для организма факторов могут наступать значительные отклонения констант за пределы допустимых границ, что приводит к нарушению нормального течения физиологических функций и развитию патологического процесса. При возникновении патологических состояний адаптация играет существенную роль в развитии

различных компенсаторных изменений в организме, защитных механизмов, противодействующих болезни. Мы согласны с мнением, что у человека и высших животных адаптация идет, как правило, на уровне целостного организма, но одним из компонентов ее является обязательное участие в этом процессе клеток, рассматривая приспособительную реакцию клетки или многоклеточного организма с точки зрения их организации как системы, открытой по отношению к внешней среде, т. е. свободно обменивающейся с последней энергией и веществом. В зависимости от динамического равновесия процессов притока и оттока вещества и энергии обеспечивается необходимый уровень стационарного состояния живой системы, определяющий нормальное функционирование клеток и целого организма в каких-либо условиях. В данном случае используется принцип обратной связи или динамической аутостабилизации, что позволяет организму как бы автоматически выбирать тот режим скоростей обменных реакций, который обеспечивает оптимальный вариант приспособления к внешней среде. Например, при возрастании нагрузки на клетки (повышении теплопродукции, производства осмотической или механической работы и др.) в ее митохондриях может возникать дефицит АТФ и накапливаться АДФ и фосфор, которые в свою очередь могут ускорить процесс биосинтеза АТФ в дыхательной цепи (Караш Ю.М. и соавт., 1988).

Наиболее авторитетными исследованиями в области перестройки энергетических клеток является работа Ф. З. Меерсона (1978). Он считает, что явления адаптированности проходит через стадию общей адаптационной стресс-реакции. Причем, это достигается через напряжение энергетических ресурсов и структурной перестройки организма, преимущественно именно тех систем, которые отвечают за адаптацию данного фактора. В итоге, в организме остается системный структурный след (Караш Ю.М. и соавт., 1988).

Ф. З. Меерсон (1978) считает, что по мере формирования структурных изменений и устойчивой адаптации изменения в гомеостазе, составляющие

стимул стресс-реакции, постепенно нивелируются и сама стресс-реакция, сыграв свою роль в становлении адаптации, постепенно исчезает. Видимо стресс-реакция сложилась в процессе эволюции как необходимое, неспецифическое звено сложного механизма адаптации. Но нередко возникают и такие ситуации, когда формирование адекватной среде функциональной системы и системного структурного следа оказывается невозможным и адаптация не происходит.

Несомненно, что среди множества экстремальных факторов гипоксии отводится особое место, т.к. напряжение приспособительных механизмов, в условиях высокогорной адаптации, или при физических нагрузках, резких колебаниях температуры окружающей среды, в аварийных ситуациях и нередко в клинике у больных сопровождается нарушением кислородного режима в организме. Способность организма переносить различные степени кислородного голодания относится к числу эволюционно древних и наиболее совершенных средств адаптации организма (Агаджанян Н. А. и др., 1987). Согласно этому положению, Н. А. Агаджанян и соавт. (1987) предполагают, что характер реакций на гипоксию в значительной мере указывает на резервные приспособительные возможности организма при действии различных неблагоприятных факторов.

Ю. М. Караш и соавт. (1988) считают, что устойчивость организма к недостатку кислорода - один из частных вопросов реактивности биологических систем, причем она определяется генетическими и фенотипическими свойствами организма: характером его энергетического обмена, степенью совершенства регуляторных механизмов, их способностью перестраиваться и приспособляться к гипоксическим условиям, сохраняя жизнеспособность индивидуума. Несомненно, изучение механизмов, обеспечивающих высокую резистентность к гипоксии, имеет и практическое значение, поскольку гипоксическое воздействие является одним из перспективных методов активного управления адаптационным процессом в

плане оптимизации его развития и профилактики расстройств долго-временной адаптации к экстремальным факторам среды.

В горах различные факторы окружающей среды создают неповторимые особенности той или иной высокогорной зоны. В высокогорных условиях имеют место целый ряд факторов, оказывающих влияние на физиологическое состояние организма: пониженное атмосферное давление (гипобария); пониженное парциальное давление кислорода; температура; влажность; высокая интенсивность солнечной радиации, ионизация воздуха. Средняя температура в горах всегда ниже, чем в соседних низкогорных или равнинных районах (на каждые 100 м увеличения высоты температура падает на $0,67^{\circ}\text{C}$), при этом сезонные колебания температуры (в умеренном поясе) или суточные (в тропическом) довольно значительны. Эти различия температурного режима приводят к тому, что высокогорные районы умеренной зоны не могут быть постоянно заселены человеком (Караш Ю.М. и соавт., 1988).

Активное внедрение методов по использованию горноклиматических факторов в комплексе лечебных мероприятий требует длительного пребывания амбулаторных пациентов в горных клиниках, так как для адаптации к высокогорным условиям с целью лечения и профилактики заболеваний требуется от 30 до 60 дней (Миррахимов М. М., 1977). Кроме того, пока не представляется возможным широкий охват больных, которым показана профилактика и лечение в условиях высокогорья, так как это требует пребывания больных в специализированных горноклиматических курортах, в санаториях и домах отдыха, количество которых, к сожалению, ограничено. Надо учитывать, что высокогорные стационары, в частности на перевале Туя-Ашу (Тянь-Шань, 3200 м над ур. моря), могут функционировать только в летние теплые месяцы, что, несомненно, также влияет на число больных, которым показаны профилактика и лечение в условиях высокогорья (Миррахимов М. М., 1977). Главное, что в высокогорных санаториях и домах отдыха невозможен индивидуальный подбор уровня

гипоксического фактора, и в ряде случаев при отсутствии эффекта или пониженной переносимости и обострении заболевания больные вынуждены прерывать лечение и возвращаться в равнинные условия (Караш Ю.М. и соавт., 1988).

А. В. Дергунов и соавт. (1994, 2000), анализируя научную литературу по горной медицине, различают 4 формы адаптации: 1 – популяционная, 2 – индивидуальная, 3 - длительную, 4 - кратковременную и флюктуационную адаптацию.

К первой форме адаптации относят тех людей, которые родились в горной местности, имеют соответствующий генетический фон. Адаптация у индивидов развивается в том случае, когда они поднимаются в горы на короткое время. Другим вариантом индивидуальной адаптации является то, когда человек проживает в горах с дня рождения, но родители его не являются горцами. Наверное, наиболее, важен прерывистый тип адаптации, когда у человека имеется потребность подниматься в горы на очень короткое время для работы.

При быстром подъеме человека в горы (самолетом, вертолетом), он быстро оказывается в среде, бедной кислородом, что может приводить к развитию острой горной (высотной) гипоксии, которая проявляется признаками острейшей кислородной недостаточности. При подъеме на автотранспорте, пешком на средние и даже на большие высоты и пребывании там, в течение нескольких дней или недель организм подвергается меньшему воздействию гипоксии, но в этом случае физиологическое состояние организма, наряду с воздействием фактора гипоксии, будет определяться и другими факторами горного климата, приобретающих порой определяющее значение. У лиц, долгие годы живущих в горах, все процессы в организме протекают на фоне хронической горной гипоксии и в этом случае ответные реакции зависят не только от гипоксемии, но и от сочетанных с гипоксией других факторов горного

климата, от состояния организма (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000; Bert P., 1978).

Мы согласны, что для оценки происходящих нарушений в горах наиболее оптимальной является классификация М. М. Миррахимова и П. Н. Гольдберга (1978), согласно которой горные дизадаптации (безусловные горные болезни и предболезни) целесообразно по клиническим признакам разделить на две большие группы. Первую они отнесли к организменным (генерализованным) дизадаптациям, когда ведущие физиологические системы жизнеобеспечения нарушаются более или менее равномерно, а ко второй группе - преимущественно системные дизадаптации. При этом имеют место в большей степени расстройства в какой-либо одной анатомо-функциональной системе организма или даже в какой-либо ее структурной единице. Но обе эти группы не одинаковы по тяжести, продолжительности, локализации поражения. При этом проявление некоторых форм организменных дизадаптаций у абитуриентов и аборигенов могут иметь существенные различия, а некоторые изменения могут регистрироваться только у аборигенов или только у абитуриентов. Четкой грани в этом отношении при системных расстройствах выявить не удастся. На сегодняшний день не все чистые горные болезни и предболезни изучены в равной мере, а гистологические, гистохимические исследования позволяют утверждать возможность дизадаптации на клеточном и субклеточном уровнях. Острейшая горная болезнь, острая гипоксия (Малкин Б.В., 1975), острая высотная недостаточность, гипоксия (Sutton J., 1979) наблюдается у отдельных пассажиров (военнослужащих) при экстренной доставке на высоту 4000-5000 м над ур. моря и выше, особенно, если они внезапно освободились от кислородных приборов, а иногда и у пешеходов при очень быстром восхождении. Эти проявления определяются острой нехваткой кислорода. Состояние организма во многом зависит от индивидуальной чувствительности к недостатку кислорода, которую можно определить по предложенной А. В. Дергуновым и соавт. (1994) формуле. По данным J.

Sutton (1979), равнинные жители, быстро поднявшиеся на высоту 7000-7300 м над ур. моря, теряют сознание через 15 мин., а к примеру индейцы Анд, постоянно живущие на высоте 4500 м, могут выдержать острое воздействие на такой высоте неограниченное время.

Острая горная болезнь (ОГБ) вызывается горным природно-климатическим комплексом, где гипоксия - не единственный этиологический фактор; точно так же, как при других болезнях, связанных с гипоксией. ОГБ у здоровых лиц, не адаптировавшихся к горному комплексу, нередко возникает при первом восхождении на средние, а тем более на большие высоты, охватывая от 2-6 до 15% восходителей (Миррахимов М.М., 1971).

Острая горная болезнь средней тяжести может первично возникнуть у малотренированных людей в обжитом высокогорье, а у альпинистов и аборигенов - в необжитом высокогорье. ОГБ средней тяжести может усложнять легкую форму и на меньших высотах, при дополнительных отягощающих обстоятельствах (Айдаралиев А.А., Исабаева В.А., Слоним А.Д., 1982; Исмаилов Э.М., 1984; Вазарашвили М.Н., 1985; Айдаралиев А.А., Максимов А.Л., 1988; Закиров Д.З., 1990; Dickinson J., 1979; 1982).

Даже в покое ведущие проявления ОГБ хорошо заметны, хотя и не всегда. При выполнении же умеренных физических нагрузок усиливаются нервные процессы, частота дыхания, активизируется сердечная деятельность, при этом отдельные лица ощущают учащение пульса или состояние дискомфорта в самых различных участках тела (затылке, висках, груди, животе), изменяется работа эндокринной системы (Долгов А.М., Смагин Г.Н., Садовников В.И., 1994). У этих людей снижается умственная деятельность, способность здраво оценивать свое состояние (нередко плохое) и окружающую действительность, из-за чего возникают немотивированные поступки. Нарушается сенсорная активность соответствующих органов. Так появляются зрительные и слуховые галлюцинации. Нарушается зрение, все видится в серых тонах. В крайних случаях наступает потеря сознания. Характерно нарушение сна: беспокойное засыпание, изменение ритма

дыхания с приступами удушья. Резко снижается аппетит. Возникают диспептические расстройства, иногда рвота, обильный стул, метеоризм. В некоторых случаях - носовые кровотечения. Больные покрываются холодным потом, кожные покровы приобретают бледно-цианотический оттенок, вид гусиной кожи. Появляется озноб, и температура тела может повыситься на 1-2°C, а температура во рту иногда понижается. Даже в состоянии покоя частота пульса повышается до 100 уд. в мин. Нередко можно определить расширение границ сердца, расщепление I тона на верхушке, II тон на легочной артерии акцентирован и расщеплен, систолическое артериальное давление снижено. Подострая горная болезнь (ПГБ) занимает промежуточное положение между острой и хронической горной болезнью (Долгов А. М., 1994).

«...Несмотря на сложность проблемы, она привлекает внимание множества исследователей. Так, за период 1986-1990 гг. по горной (высокогорной) медицине было издано 72 монографии, 20 методических рекомендаций, 191 сборник научных трудов, 678 статей, 20 депонированных рукописей. Сформировались целые направления и школы по изучению действия гипоксии на организм (Коваленко Е. А., 1979; Зурдинов А.З., Морозов И.С., У. К. Кундашев, 1991; Hamilton A. et al., 1986). Благодаря классическим исследованиям, оказалось возможным сделать первые серьезные шаги в освоении высокогорья. В то же время, на фоне перечисленных фундаментальных исследований лишь небольшую долю их занимают работы, связанные с изучением патогенеза высокогорных дизадаптивных нарушений, таких как высокогорный отек мозга (ВОМ). Анализ литературных источников (Houston C.S., 1972) позволяет заключить, что под высокогорным отеком-набуханием головного мозга понимают быстротекущий патологический процесс, который может возникнуть при любой форме горной дизадаптации и клинически проявляться выраженными признаками нарушения функционального состояния головного мозга и его оболочек» (цит. по Тухватшину Р.Р., 2000).

В своем автореферате докторской диссертации Р. Тухватшин (1995) отмечает, что «...актуальность изучения ВОМ диктуется не только тяжелым (до 20% летальных исходов) прогнозом (Meehan R.T., Zavala D.C., 1982), но и частотой, увеличивающейся вместе с ростом числа альпинистов, туристов и высокогорных производственников. В литературе приводятся весьма обоснованные и сходные сведения о частоте ОГБ, высокогорного отека легких (ВОЛ) (Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С., 1984). Данные о частоте ВОМ разноречивы (Houston C.S., 1972; Малкин В.Б., Гиппенрейтер Е.Б., 1978; Nackett R.H., 1980) и патогенез его основан, главным образом, на единичных клинических наблюдениях. R.N.W.Wohns (1981), одним из первых представивший патофизиологический обзор по ВОМ, сетует на скудность экспериментальных данных» (цит. по Р.Р. Тухватшину, 1995).

В свое время были получены клиничко-экспериментальные данные по высокогорному отеку легких, первичной легочной артериальной гипертензии и высокогорному легочному сердцу, а также работы по отеку мозга и тромбогеморрагическому синдрому в горах и начата разработка оригинальных методов их лечения (Исабаева В.А., 1983; Габитов В.Х., 1986; Кудайбердиев З.М., 1987; Рачков А.Г., 1990; Ганнушкина И.В., Антелова А.Л., Баранникова М.В., 1993; Тухватшин Р.Р., 2000; Hamilton A.J., Cummernan A.Mc.L., 1986; Nackett R.H., 1986).

Авторы, наблюдавшие острую горную болезнь, непременно описывают различные мозговые симптомы, а некоторые считают, что таких признаков среди множества других - преобладающее большинство. Объясняют это накоплением избыточного количества жидкости внутри и вне сосудов головного мозга, даже на ранних стадиях заболевания и особенно при угрожающих жизни состояниях. Только в одной экспериментальной работе отмечается уменьшение в высокогорье количества жидкости в головном мозге. Отек головного мозга при ОГБ наблюдался как единственный главенствующий синдром, либо как сопутствующий ретинальным кровоизлияниям, отеку легких, легочным эмболиям, бронхопневмониям, коронаропатиям,

горному инфаркту мозга. Его рассматривают как форму ОГБ или как осложнение высокогорного отека легких (Исмаилов Э.М., Гончаров Н.В., Тухватшин Р.Р., 1985; Исакова А.Т., 1993; Тухватшин Р.Р., 2000; Clarke C, Duff J., 1976; Clarke C., 1988).

Отек и набухание головного мозга, в том числе и высокогорный - это реактивный процесс, сопровождающийся нарушением водно-солевого и других видов обмена в головном мозге, расстройствами цереброваскулярного кровообращения, а также интра- и интерструктурной гипергидратацией, которые обычно приводят к увеличению объема содержимого черепа и повышению внутричерепного давления (Москаленко Ю.Е., 1992; Dickinson J., 1983).

Таким образом, климат высокогорных районов республики качественно и количественно отличается от климата равнинной местности. Сочетание рельефных, ландшафтных и климатических особенностей гор составляет особый экологический фон для животного и растительного мира высокогорья. Эти особые экстремальные условия высокогорья определенным образом накладывают отпечаток на ряд физиологических показателей организма в виде функционально-структурных, адаптационных и акклиматизационных перестроек, а нередко и развитием дизадаптационных болезней, в частности со стороны сердечно-сосудистой системы, которые требуют соответствующей патогенетической медикаментозной коррекции.

1.2 Роль сердечно-сосудистой системы в адаптации организма к высокогорной гипоксии

Гипоксия обычно стимулирует хеморецепторы синокаротидных клубочков и других рефлексогенных зон и повышает симпатoadреналовые влияния на сердце. Усиление функции сердца связано с возникающим при гипоксии энергетическим дефицитом, и это имеет конкретное морфологическое выражение. Гиперфункция сердца является необходимым

условием обеспечения организма, в первую очередь мозга и самого сердца, O_2 и субстратами метаболизма в условиях гипоксии, так как гиперфункция миокарда способствует возрастанию мозгового и коронарного кровотока, ликвидируя или снижая степень энергетического дефицита в органах (Агаджанян Н. А., Елфимов А. И., 1986; Березовский В. А., Дейнега В. Г., 1988).

Вместе с тем если тяжесть гипоксии продолжает увеличиваться, то дальнейшее нарастание гиперфункции сердца становится невозможным, так как процессы распада гиперфункционирующих митохондрий превышают их синтез и энергетический дефицит переходит в энергетическое истощение, что сопровождается появлением необратимых изменений в миокарде. В то же время необходимо признать, что ослабление работы сердца в условиях гипоксии опасно, так как это приведет к падению церебрального и коронарного кровотока. Таким образом, возникает ситуация, когда при нарастающей гипоксии для организма оказывается невозможным и дальнейшее усиление функции сердца, и крайне негативно ослабление его работы. Для сохранения жизни деятельность сердца должна в это время обеспечивать потребности организма в кислороде и субстратах метаболизма, и вместе с тем работа не должна превышать уровня, вызывающего повреждение тканей сердца (Дергунов А. В., 1995).

Гипоксия имеет место при самых различных состояниях организма, однако при любой гипоксии вне зависимости от ее происхождения возникают недостаточность биологического окисления и энергетический дефицит, который формирует морфофункциональные изменения и регуляцию сердца в динамике нарастающей гипоксии и при адаптации к ней организма. Вместе с тем клинический опыт показывает, что течение гипоксии и изменения кровообращения зависят не только от ее тяжести и, следовательно, от степени энергетического дефицита, но и от происхождения гипоксии. Изучение особенностей адаптации сердца к гипоксии в зависимости от ее происхождения имеет важное практическое

значение, поскольку эти данные можно использовать для диагностики и терапии разных гипоксических состояний (Василенко В. Х. и др., 1989).

В процессе эволюции организмы приобрели эффективный способ получения энергии - биологическое окисление, через внутриклеточные структуры - митохондрии, работа которых тесно связана с механизмами транспорта O_2 и двуокиси углерода, субстратов окисления и кофакторов, процессами биосинтеза дыхательных ферментов, промежуточных продуктов обмена веществ, балансом ионов. Нормальный ход биологического окисления и генерации энергии в митохондриях обеспечивается работой вспомогательных систем: газотранспортной системы, пищеварения. Нормальная работа этих систем является надежной гарантией высокой эффективности биологического окисления. Вместе с тем многообразие органов, систем и процессов, участвующих в поддержании биологического окисления, повысило вероятность нарушения функций митохондрий и возникновения гипоксии при действии на организм различных патогенных факторов. Изменения, возникающие при гипоксии на различных уровнях организации, хорошо изучены с помощью различных морфологических методов исследования. Эти изменения в значительной мере стереотипны и проявляются характерными отклонениями активности окислительно-восстановительных ферментов: снижением в клетках содержания и активности ферментов цикла Кребса, включением различных шунтов, компенсирующих недостаточность окислительного фосфорилирования, уменьшение вплоть до исчезновения гликогена, развитием внутриклеточного и перицеллюлярного отека и т. п. (Рахимова И.А., 1970; Лукьянова Л.Д., 2003, Агаджанян Н.А., 2004).

Экстренная адаптация организма к гипоксии формируется на основе общих закономерностей системной саморегуляции функций организма. Хеморецепторы синокаротидных клубочков даже при нормальном парциальном давлении кислорода в артериальной крови (PaO_2) находятся в тоническом возбуждении и посылают побуждающие афферентные сигналы в

ЦНС. В условиях недостатка кислорода в крови эти сигналы резко возрастают, они изменяют поведение, активируют дыхание и кровообращение, участвуют при регенерации клеток крови. Установлено, что хеморецепторы синокаротидных клубочков усиливают побуждающие воздействия не только при дефиците O_2 , но и в случае снижения кровотока через каротидный синус, блокаде тканевого дыхания цианидом и действии 2,4-ДФ (Агаджанян Н. А., Елфимов А.И., 1986). Отсюда авторы делают вывод, что хеморецепторы реагируют на любые воздействия, вызывающие энергетический дефицит, т. е. на уровень собственного энергетического обеспечения.

Большое значение в патогенезе гипоксических повреждений миокарда уделяют ПОЛ. Различают два пути использования O_2 в обменных процессах клеток: оксидазный и оксигеназный. Оксидазный путь состоит в ферментативном окислении субстратов в цикле трикарбоновых кислот без присоединения O_2 , транспорте электронов и протонов по дыхательной цепи на ее конечное звено с помощью цитохромоксидазы. В данном случае акцептором электронов и протонов является O_2 , при полном восстановлении которого образуется H_2O . Этот путь окисления сопряжен с фосфорилированием АДФ и ресинтезом АТФ в митохондриях, составляя существо биологического окисления. Оксигеназный путь также состоит в окислении субстратов, но это окисление осуществляется непосредственным включением атомарного или молекулярного O_2 в молекулу органического соединения. В оксигеназных реакциях восстановления O_2 до H_2O не происходит, а образуются его различные радикалы. Среди последних наиболее важное значение имеют такие активные формы O_2 , как супероксидный анионрадикал (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал (OH). Эти формы O_2 образуются главным образом в митохондриях и микросомах. Особенностью радикалов O_2 является их высокая реакционная способность, и они взаимодействуют с разными субстратами клетки, особенно с широко представленными в мембранах

липидами. При свободнорадикальном окислении липидов образуются липидные гидроперекиси. В нормальных условиях эта оксидантная система обеспечивает регуляцию активности ферментов, встроенных в мембраны, а также проницаемость мембранных структур митохондрий, СПР, лизосом путем изменения свойств липидов. Они также служат целям дезинтоксикации экзогенных и эндогенных чужеродных или вредных продуктов, являясь частью микросомальной системы (Лукиянова Л.Д. и др., 1991).

В гипоксическом повреждении кардиомиоцитов большая роль отводится лизосомам. Активация лизосом кардиомиоцитов связана с фосфорилированием белков лизосомных мембран, которое осуществляется Ca^{2+} -зависимой и цАМФ-зависимой протеинкиназами (Веллс В. В. и др., 1984; Панин Л. Е., Маянская Н. Н., 1987). На активацию лизосом влияют и гидроперекиси липидов, при этом дестабилизация или распад мембран лизосом под их влиянием вызывает утечку лизосомных гидролаз в цитоплазму клеток.

Гипоксия повышает симпатoadреналовые воздействия, которые стимулируют функцию сердца, увеличивают коронарный кровоток и включают комплекс метаболических процессов в миокарде, обеспечивающих усиление его функции. Однако при определенной степени тяжести гипоксии импульсация в симпатических нервах сердца ослабляется, а высвобождение НА, из нервных окончаний сердца и адреналина из надпочечников по своей природе становится уже нерегуляторным, т. е. не связанным с нервными влияниями, а обусловленным другими механизмами (Хитров Н. К., 1980). К таким механизмам относятся нарушения депонирования НА в везикулах нейронов и хромаффинной ткани, так как депонирование является энергозависимым процессом (Хитров Н. К., 1980; Смит А. Д., 1982). В результате, при тяжелой гипоксии возникает «утечка» катехоламинов из везикул нейронов и хромаффинных клеток, появляется гиперкатехоламинемия, а запас этих нейромедиаторов, особенно НА, в

разных тканях и в сердце уменьшается. Падение запаса НА в ткани сердца при гипоксии связано также с ослаблением его образования, так как биосинтез данного медиатора зависит от наличия молекулярного O_2 и АТФ.

Имеется точка зрения, что при гипоксии, усиленно высвобождающиеся катехоламины повреждают миокард. Возможно, что гиперфункция миокарда, возникающая под влиянием избытка катехоламинов, не сопровождается соответствующим возрастанием коронарного кровотока, в связи с чем формируется диссоциация между потребностью миокарда в O_2 и субстратах и их потреблением. Под действием высоких концентраций катехоламинов угнетается утилизация миокардом O_2 , за счет ингибирования ферментов системы цитохромов, а это вызывает тканевую гипоксию (Долгова Н. П., 1982; Демуров Е. А., Игнатова В. А., 1985).

Мы считаем, что вопрос о роли НА и адреналина в изменении сердечной деятельности при гипоксии нельзя считать окончательно решенным. Имеются сообщения о том, что усиленное высвобождение катехоламинов и гиперкатехоламинемия могут иметь и положительное значение при гипоксии, вызванной сердечной недостаточностью, поддерживая сократительную функцию миокарда и центральное кровообращение в целом. При умеренной гипоксии доминируют и проявляются симпатoadреналовые влияния, которые соответствующим образом влияют на сердечную деятельность, а при тяжелой гипоксии увеличивается тонус блуждающих нервов, что приводит к брадикардии, которая может быть устранена или же ее степень уменьшена с помощью ваготомии и атропинизации (Калюжная Л.И., 1993; Hansen J.E., Evans W.O. , 1970; Hamilton A.J., 1988).

Гипоксия усиливает высвобождение ацетилхолина (АХ), в результате чего его запас в сердце понижается, а содержание свободного АХ увеличивается. При смертельной кровопотере в момент остановки сердца и через десятки минут после этого уровень АХ в ткани сердца снижается, что возможно связано с угнетением биосинтеза АХ в сердце при гипоксии.

Биосинтез АХ в нейронах мало зависит от O_2 , идет достаточно активно в условиях анаэробноза и снижается при его угнетении и все же при ишемии активность фермента, синтезирующего АХ - холинацетилазы уменьшается (Тучек С., 1981). Наряду с этим образование АХ является энергозависимым процессом, и при снижении генерации АТФ интенсивность биосинтеза данного медиатора уменьшается (Ноздрачев А. Д., Пушкарев Ю. П., 1980). Однако считают, что биосинтез АХ отличается высокой устойчивостью. АТФ необходима для депонирования АХ в везикулах парасимпатических волокон (Тучек С., 1981) и при действии разобщающих агентов нарушение депонирования АХ приводит к его усиленному высвобождению. Выделяющийся в миокарде АХ быстро разрушается ацетилхолинэстеразой.

Роль парасимпатических влияний в умеренном диапазоне гипоксии, стимулирующей функцию сердца, трудно оценить. Перерезка блуждающего нерва приводит к снижению степени адаптивной гиперфункции миокарда при гипоксии. И. П. Павловым (1898) и Н. Е. Введенским (1910) доказано, что раздражение блуждающего нерва восстанавливает силу сокращений ослабленного сердца. Эти данные позднее подтверждены К- Gollwitzer-Meier (1936, 1940) и Н. Gremels (1940), которые показали, что АХ понижает поглощение миокардом O_2 и увеличивает эффективность работы сердца. Вместе с тем значение усиленных влияний блуждающих нервов при тяжелой гипоксии, вероятно, неоднозначно. Возрастание парасимпатических влияний при гипоксии может стать причиной угнетения функции сердца и даже асистолии (Гринцевич И.И., Медведев Ю., 1970; Данияров С.Б., Виленская Э.М., 1980; Данияров С.Б., 1989; Horton E.W., Main I.H., 1967).

Патологически низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемой газовой смеси служит стимулом для «альвеоло-капиллярного рефлекса» с еще не выявленным центральным звеном. В афферентном звене, на уровне эффектора, рефлекс сужает легочные венулы и артериолы, что обуславливает легочную первичную как венозную, так и артериальную гипертензию. Легочная артериальная гипертензия может приводить к острой

правожелудочковой недостаточности в результате патогенно высокой постнагрузки правого желудочка. Полагают, что легочная венозная гипертензия и отрицательные нервные влияния на легочную паренхиму в ответ на гипоксическую гипоксию обуславливают некардиогенный отек легких как осложнение горной болезни. При этом отрицательные нервные влияния на легкие, в частности, приводят к росту экспрессии флогогенного потенциала клеточных эффекторов воспаления, локализованных в легких, то есть эндотелиоцитов, нейтрофилов, тучных клеток и клеток системы мононуклеарных макрофагов (не имеющее биологического смысла нейрогенное воспаление) (Новиков В.С., Шанин В.Ю., Козлов К.Л., 2000).

Исследования, проведенные А.К. Кадыралиевым (1988) показали, что у животных с митральным пороком в условиях низкогорья (Фрунзе, 760 м), компенсаторная гиперфункция сердца, вызванная увеличенным объемом крови, оказалась вполне достаточной для адекватного снабжения тканей кислородом. Функциональная активность систем, транспортирующих кислород, в ответ на развиваемую циркуляторную гипоксию была стабилизирована на достаточно высоком уровне и длительное время сохранялась без проявления признаков декомпенсации кровообращения. В то же время подъем интактных животных и собак с митральным пороком сердца на высоту 3200 м сопровождался усилением функции циркуляторного аппарата. Интенсивность функционирования аппарата кровообращения проявлялась тахикардией, ускорением кровотока и увеличением общего дебита сердца. К концу месячного срока наблюдения у животных с пороком сердца минутный дебит сердца превышал исходный уровень на 46,2%.

Высокая степень компенсаторной гиперфункции сердца у животных с циркуляторной гипоксией в связи с переходом в условия высокогорья сопровождалась, как это показали электронно-микроскопические и функциональные исследования, внутриклеточной регенерацией кардиомиоцитов и гиперплазией митохондрий. Развивалась ультраструктурная основа, обеспечивающая гиперфункцию сердца. Наряду с

этим следует указать, что в ряде мышечных волокон наблюдались грубые нарушения кардиомиоцитов в виде мелких очагов фокального коагуляционного некроза, что негативно влияло на работу сердца (Карасаева А.Х., 1983; Lee E.J., White P.H., 1983).

С.Б. Данияров с соавт. (1979) в эксперименте на собаках в ранние сроки после подъема в условия высокогорья впервые установили наличие разнонаправленной деятельности правого и левого желудочков сердца по параметру систолического давления при одинаковой частоте их сокращения (Дергунов А.В., Дергунов А.А., 2000).

Ж.А. Чотоев (1987), Б.Ж. Жапаров (2000) в эксперименте на крысах описывали процессы, происходящие в миокарде во время приспособления к горным условиям, отметив, что снижение процессов дыхания в миокарде манифестируется двумя параллельно идущими процессами: биохимическим (преобладание анаэробного гликолиза, ослабление фосфорилирования) и ультраструктурным (набухание митохондрий, уменьшение числа и разрушение крист, просветление матрикса). К 30-му дню процессы окислительного фосфорилирования восстанавливались до низкогорного уровня, митохондрии гиперплазировались, располагались параллельно, кристы в них были упакованы равномерно, но еще встречались единичные формы предыдущего состояния. И только на 60-й день адаптации окислительное фосфорилирование начинало идти наиболее экономичным путем, при этом большинство митохондрий становились гигантскими.

Острое утомление миокарда (синдром перенапряжения миокарда по З.М. Кудайбердиеву, 1970) возникает из-за несоответствия между трофическими потребностями (объемом работы) миокарда и неадекватной пропускной способностью венечных сосудов, несущих кровь, бедную кислородом. Способствует этому состоянию миокарда выраженное повышение тонуса симпатической нервной системы (Р.Р. Тухватшин, 1995), наблюдаемое у абитуриентов в начальные сроки адаптации на высоте более

3000 м. При отсутствии предшествовавших органических изменений в миокарде ишемия его равномерна (Дергунов А.В., Дергунов А.А., 2000).

Анализ ЭКГ, регистрируемых у лиц, способных полностью выполнить стандартную нагрузку, показал, что у шести здоровых молодых мужчин на высоте нагрузки на ЭКГ появились «ишемические» знаки - горизонтальное снижение интервала S-T ниже изоэлектрической линии. Быстрое исчезновение их в первые минуты восстановления, хорошее самочувствие обследуемых во время выполнения пробы позволяли рассматривать упомянутые изменения ЭКГ как физиологические и отрицательно оценивать пробу. Такое заключение было обосновано тем, что величина предъявленной нагрузки была весьма высокой, при которой и у здорового человека могло возникнуть несоответствие между величиной коронарного кровотока и потребностью миокарда в кислороде. Наиболее существенным результатом исследований с контрольной группой было получение данных, свидетельствующих о том, что в некоторых случаях комбинированная проба позволила выявить патологические изменения ЭКГ, которые не были обнаружены как при проведении велоэргометрической пробы, так и при проведении гипоксических проб (Газенко О.Г., 1987).

«...У пяти альпинистов при проведении физнагрузки на ЭКГ были отмечены в разной степени выраженные «коронарные знаки», прежде всего смещение интервала S-T ниже изоэлектрической линии, появление двухфазного T в одном из отведений и др. Наиболее резко упомянутые изменения (смещение S-T ниже изоэлектрической линии) были отмечены у одного из альпинистов. Примечательно, что эти изменения появились у него уже при нагрузке величиной 600 кг/мин. При увеличении нагрузки они мало прогрессировали, а после завершения пробы, уже через 2-3 мин, ЭКГ была в границах нормы. Динамика изменений ЭКГ у этого обследуемого дает основание связывать их с индивидуальными особенностями нейрогуморальной регуляции сердечной деятельности, а не с нарушениями коронарного кровообращения. Если учесть, что этот обследуемый при

нагрузке мощностью 900 кг/мин чувствовал себя хорошо и показал высокую способность к потреблению кислорода (3000 мл/мин), то можно считать, что функциональную пробу он перенес удовлетворительно. Автор считает, что о сниженном адаптационном резерве и начальных нарушениях коронарного кровообращения следует судить на основании следующих общепринятых показателей:

- горизонтального или провисающего снижения сегмента S-T от изоэлектрической линии в одном или нескольких отведениях на 1 мм и более; инверсии зубцов T в двух или в большем числе отведений;

- медленного косовосходящего снижения сегмента S-T на 2 мм и более, если его абсолютная продолжительность составляет не менее 0,08 с и отношение ОХ / ОТ превышает 50%;

- подъем сегмента S-T выше изолинии более 1 мм;

- нарушений сердечного ритма, возбудимости и проводимости миокарда в виде пароксизмальной тахикардии, мерцания и трепетания предсердий, частых единичных экстрасистол, групповых или политопных экстрасистол, предсердно-желудочковых блокад, блокад ветвей пучка Гиса, синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта.

«...К.С. Мустафин и Б.Я. Гринштейн (1970) описали синдром очаговой ишемии миокарда у совершенно здоровых на вид людей, поднявшихся на относительно большие высоты (более 4000 м). Клинические и ЭКГ-признаки в этих случаях указывали на развитие очагового некроза и очаговой дистрофии миокарда, клинически заболевание проявлялось за грудиной болями, одышкой, слабостью, на фоне которых наблюдались головокружения, иногда потеря сознания. Двое альпинистов погибли на высоте. На вскрытии у одного из них нашли субэндокардиальные кровоизлияния, которые глубоко пронизывали миокард, у другого, кроме того, обнаружено кровоизлияние в мозг. ЭКГ обычно выявляла отрицательный зубец T в отведении V₁-V₃, а также в AVF. Авторы квалифицировали это как проявление аноксической коронарной

недостаточности. Выраженные случаи очаговых некрозов протекают клинически как крупноочаговый инфаркт миокарда» (цит. по А.В. Дергунову, А.А. Дергунову, 2000).

Сообщается о сравнительной редкости коронарной патологии или атеросклероза в условиях высокогорья. «... М. А. Алиев и Р.И. Кулакова (1971) в эксперименте установили высокую устойчивость к атеросклерозу и инфаркту миокарда в условиях горного климата собак-аборигенов по сравнению с завезенными. Во всем этом, очевидно, определенную роль играют особенности коронарного кровоснабжения, большая развитость тебезиевых сосудов, высокая реактивность противосвертывающих свойств крови. Не исключена возможность наличия каких-то особенностей в жировом обмене у горцев» (цит. по И.К. Акылбекову, А. В. Дергунову, С. Н. Козловскому, 2000).

Вопрос о необходимости изучения физиологических механизмов адаптации организма человека и животных к условиям высокогорья стал особенно актуальным в настоящее время в связи с освоением обширных горных территорий. На протяжении нескольких десятилетий высокогорная кардиология базировалась на результатах обследования человеческих контингентов и клиническом материале. Справедливо сказать, что при этом оставались малоизученными механизмы многочисленных реакций кровообращения на системном и органном уровнях, получение которых возможно только в экспериментах на животных (Косых В.Н., Помойнецкий В.Д., 1981; Данияров С.Б. и соавт., 1982; Кучук Э.М., Тухватшин Р.Р., Ходжамбердиев И.Б., 1991).

С.Б. Даниярову и соавт. (1982) с помощью вазоактивных веществ, применявшихся в качестве тестов для выяснения реактивности сердечно-сосудистой системы, удалось обнаружить определенную динамику её в процессе адаптации к условиям высокогорья. Было установлено, что в ранние сроки пребывания животных в горах возрастала величина дилататорных реакций резистивных сосудов кожно-мышечной области и тонкого

кишечника в ответ на введение адреналина, серотонина, ацетилхолина. К 15-м суткам адаптации величина дилатации возвращалась к контрольному уровню в г. Фрунзе (г. Бишкек) и отмечалось отчетливое повышение вазоконстрикторного действия изучаемых веществ. Эти изменения сохранялись до 30 суток наблюдения. Авторы делают вывод, что резистивный отдел сосудистого русла обеих областей в условиях высокогорной гипоксии реагирует на все исследуемые вазоактивные вещества типично, по единому адаптивному механизму. Отсутствие такой четкой закономерности в процессе адаптации к высокогорью со стороны емкостных сосудов тонкого кишечника и кожно-мышечной области указывает на вариабельность реакций этих сосудов в зависимости от конкретной гемодинамической ситуации. В работе подчеркивается, что в процессе высокогорной адаптации наблюдалась разность в изменениях возбудимости различных рецептивных структур резистивных и емкостных сосудов изучаемых регионов. Было отмечено, что в первые дни пребывания животных на высоте 3200 м над ур. моря возрастание чувствительности различных рецепторов: альфа - и бетаадренорецепторов, холинорецепторов, Д-серотонино-реактивных структур, а в дальнейшем, по мере пребывания в горах чувствительность одних рецепторов, по-видимому, возвращалась к контрольному уровню (например, холинорецепторов резистивных сосудов кожно-мышечной области), а других - значительно превышала его (альфа-адренорецепторов резистивных сосудов обеих областей) (Данияров Б. С. и соавт., 1982).

Анализ полученных результатов позволил сделать авторам следующие выводы: регионарное введение адреналина в условиях низкогорья вызывало двухфазные дилататорно-констрикторные реакции резистивных сосудов и в большинстве опытов констрикторные реакции емкостных сосудов кожно-мышечной области и тонкого кишечника. При введении серотонина в условиях низкогорья отмечаются двухфазные дилататорно-констрикторные реакции резистивных сосудов обеих исследуемых областей, в большинстве

экспериментов дилатация емкостных сосудов тонкого кишечника и констрикция емкостных сосудов кожно-мышечной области. На введение ацетилхолина в условиях низкогорья резистивные сосуды кожно-мышечной области отвечают дилатацией, а емкостные - преимущественно констрикцией, в тонком кишечнике в аналогичных условиях наблюдаются констрикторные реакции резистивных сосудов и двухфазные - емкостных. Также было установлено, что в процессе адаптации животных к условиям высокогорья величина реакций резистивных и емкостных сосудов кожно-мышечной области и тонкого кишечника возрастает, изменяется характер ответов. Наибольшую вариабельность сдвигов проявляет емкостный отдел сосудистого русла обеих изучаемых областей. Авторы работы считают, что изменения вазомоторных реакций на адреналин в условиях высокогорья обусловлены увеличением реактивности альфа-адренорецепторов в резистивной части сосудистого русла кожно-мышечной области и тонкого кишечника и уменьшением - в емкостной. Отмечено, что в условиях высокогорья наблюдается своеобразная динамика регионарного объема крови, связанная с "централизацией кровообращения". Так, на третьей сутки общее количество крови в сосудистом русле тонкого кишечника и кожно-мышечной области значительно снижается, а к 15-м суткам увеличивается и по истечении месяца адаптации в тонком кишечнике несколько превышает, а в кожно-мышечной области приближается к этим показателям в низкогорье (Данияров Б. С. и соавт., 1982).

В процессе адаптации животных к условиям высокогорья С.Б. Данияров и соавт. (1982) отмечали фазность изменений системного артериального давления и сопротивления регионарных сосудов: на третьей сутки адаптации - тенденция к повышению, к 15-м суткам - отчетливое их снижение по сравнению с контролем, сохраняющееся до конца исследования (30-е сутки). При этом во все сроки адаптации наблюдалось урежение частоты сердечных сокращений. Делается окончательный вывод, что пребывание животных в горах вызывает существенное усиление системных

сердечно-сосудистых реакций на введение вазоактивных веществ: увеличивается прессорный эффект адреналина, серотонина и депрессорный - ацетилхолина. В раннем периоде адаптации возрастает выраженность адреналиновой и серотониновой тахикардии, в более поздние сроки (15-е и 30-е сутки) преобладают брадикардические реакции на введение адреналина, серотонина, ацетилхолина. Причем, на ранних этапах высокогорной адаптации в приспособительных реакциях центральной гемодинамики более активную роль выполняет емкостный отдел кожно-мышечной области и тонкого кишечника, с увеличением срока пребывания животных в горах возрастает значение резистивных сосудов указанных областей (Данияров Б. С. и соавт., 1982).

В целом, эти в своем роде пионерские экспериментальные данные свидетельствуют о том, что в процессе адаптации крыс к условиям высокогорья неоднозначно изменяется сократительная функция правого и левого желудочков сердца в состоянии относительного физиологического покоя: снижается сократимость левого желудочка при одновременном повышении сократимости правого. В то же время при создании дополнительной нагрузки в условиях высоты утомление в обоих желудочках развивается значительно быстрее, чем в низкогорье (Данияров Б. С. и соавт., 1982).

Аналогичные данные были получены и зарубежными исследователями (Siegel J.H., Sonnenblick E.H., Judge R.D., 1964; Nakashima M., 1983).

В другой оригинальной работе, с использованием прямых методов регистрации давления в полостях сердца и магистральных сосудах на основе анализа сводных показателей экспериментальных исследований гемодинамики малого и большого кругов кровообращения, а также состояния сократительной функции миокарда правого и левого желудочков было установлено, что в условиях гипоксии более высокое ОЛС (в относительных цифрах), чем общее периферическое сопротивление (TrR), приводит и к

более высоким значениям систолического и среднего давлений (RVSP, RVMP) в правом желудочке, нежели в левом (LVSP, LVMP). Показатели максимальной скорости повышения внутри-желудочкового давления ($dp/dt \max LV$), сократимости (ICLV) левого желудочка в относительных цифрах ниже таковых правого (ICRV). В итоге, эффективность работы «левого сердца» (ALV) («общая работа») ниже, чем правой (ARV) половины сердца (Тухватшин Р.Р., 2000).

Для убедительности полученных данных автором были проведены аналогичные опыты на фоне физической нагрузки. Оказалось, что «...при физической нагрузке динамика этих показателей становится наглядней и разрыв в работе между левым и правым желудочками увеличивается. В работе подчеркивается, что в отношении потенциальных возможностей левого желудочка нельзя сказать, что они израсходованы, т.к. его пропульсивная активность облегчается значительным уменьшением общего периферического сопротивления (TrR). В то же время, физическая нагрузка и гипоксия ограничивают возможность длительной напряженной работы правого желудочка за счет роста ОЛС, лимитирующего возврат крови. Со временем гипертензия малого круга распространяется и на большой круг кровообращения, вызывая подъем венозного давления, одновременно увеличилось давление цереброспинальной жидкости за счет нарушения оттока цереброспинальной жидкости через венозную систему. Казалось бы, небольшой рост венозного давления не должен бы отразиться на динамике гипертензивного синдрома, однако известно, что «...повышение венозного давления сильнее влияет на давление сосудов головного мозга и больше способствует возникновению отека и набухания, чем подъем артериального давления, т.к. сопротивление в венозной системе небольшое и отсутствуют механизмы ауторегуляции, ограничивающие это влияние» (Квитницкий-Рыжов Ю.Н., 1988). Особенно ощутимо это может проявиться в горизонтальном положении тела (например, во время сна). В то же время горы, являясь экстремальным раздражителем интеро- и экстерорецепторов,

воздействуют на те или иные структуры мозга, повышая или снижая их функциональную активность, способствуют появлению внезапных артериальных гиперемий с резким подъемом давления в определенных участках и последующему развитию отека мозга, что подтверждается морфологическими данными - чередованием открытых и закрытых сосудов и признаками локального повышения гидростатического давления. На этом фоне гиподинамия, а в некоторых случаях и нарушение сократительной функции левого желудочка определяют развитие вторичной циркуляторной гипоксии в тканях мозга. Положительным моментом является то, что под влиянием гипоксии (и физической нагрузки), судя по уменьшению общего периферического сопротивления, емкостные сосуды большого круга кровообращения аккумулируют основной объем крови, частично разгружая сосуды мозга» (цит. по Р.Р. Тухватшину, 2000).

Таким образом, сердечно-сосудистая система активно реагирует на гипоксию, в том числе и комплекс высокогорных факторов, через активацию симпатoadреналовой системы. Происходит функциональная и структурная перестройка миокарда и регуляция его работы ЦНС в процессе адаптации к высокогорью. Чрезмерная гипоксия или усиление потребности тканей в кислороде при функциональной или эмоциональной нагрузке ведет к развитию утомления миокарда и циркуляторной гипоксии.

1.3 Особенности действия сердечно-сосудистых препаратов в норме и при патологии в условиях высокогорья

Разработка и поиск антигипоксических средств в 60-х годах наряду с профилактическим, в основном военным направлением, стали развиваться и для нужд практического здравоохранения, удовлетворяя потребность защиты организма от гипоксии в ходе все более усложняющихся оперативных вмешательств. Этому способствовали потребности в развитии торакальной хирургии, анестезиологии, геронтологии, неврологии, при лечении

ишемического отека мозга и некоторых других разделов медицины (Караев А.Л. и др., 1989; Квитницкий-Рыжков Ю.Н., Степанова Л.В., 1989; Новиков В.С., Шанин В.Ю., 2000).

«...В этот период появляются монографии и обзоры по искусственной гипотермии (Петров И.Р., Гублер Е.В., 1961), эндогенным стимуляторам кроветворения, гипоксии (Van Liere E.J., Stickney J.C., 1967), регуляции обменных процессов (Laborit H., 1965). Важно, что стали меняться традиционные представления о безоговорочной пользе при гипоксии опиатов, гибернации, фенотиазинов. Вместе с тем, в эти годы продолжался поиск и изучение антигипоксантов. Так, предложенный сотрудниками кафедры фармакологии Военно-Медицинской Академии, препарат - гутимин стал первым антигипоксантом при различных гипоксических состояниях. В те годы было начато изучение действия V_{12} (Удалов Ю.Ф., Черняков И.Н., 1965), дибазола и ряда других соединений. До сих пор представляют практический интерес первые специальные обзоры по антигипоксическим средствам (Виноградов В.М., 1966, 1973; Коростовцева Н.В., 1976, и др.). В 1984 г. было опубликовано фундаментальное исследование «Фармакологическая коррекция утомления» Ю.Г. Бобкова, М.В. Виноградова и соавторов, в котором авторы получили экспериментальные и первичные клинические данные по изменению стимуляторов физической работоспособности, акцентируя на препараты «экономизирующего» типа действия - актопротекторы, т.е. в данной работе рассматриваются вопросы гипоксии нагрузки. На I Всесоюзной конференции по фармакологической коррекции гипоксических состояний еще в 1989 году была создана Проблемная комиссия в рамках АМН СССР, разработавшая под руководством Л.Д. Лукьяновой «Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств». Очень важно, для последующих работ в этой области, что в рекомендациях были даны стандартизированные экспериментальные гипоксические модели, принципы

оценки антигипоксического эффекта препаратов в эксперименте, приведены определение и классификация антигипоксантов. Впервые в этой работе были озвучены «эталонные» антигипоксанты - натрий оксибутират, амтизол, а также, по мнению А. В. Смирнова и соавторов (1993), пирацетам» (цит. по В. С. Новикову и соавт., 2000).

Недостаток кислорода оказывает на организм человека и животных не только патогенное воздействие, но может быть использован в терапии ряда заболеваний. Действительно, саногенное действие горного климата на организм человека подтверждены рядом работ. Весомым аргументом положительного воздействия горного комплекса является общеизвестный факт: большинство долгожителей это горцы. Можно, используя исправленный индекс долгожительства (отношение числа долгожителей к общей численности населения старше 65 лет), увидеть, что в горных странах он выше, чем в равнинных, хотя существует и линейная зависимость между долгожительством и экономическим развитием страны (Новиков В.С. и соавт., 2000).

В частности исследования показали, что гипоксия, в том числе горная, влияет на общую неспецифическую резистентность организма, в частности, стимулирует противовоспалительные и противоаллергические реакции, повышает устойчивость к экстремальным воздействиям, а также, к другим видам гипоксии и мышечным перегрузкам. В ряде случаев под влиянием гипоксии повышается выносливость миокарда в отношении ишемического повреждения (Меерсон Ф.З., 1978), возрастает устойчивость системы свертывания крови; адаптацию к периодической гипоксии можно использовать для лечения депрессий и сердечных аритмий. К сожалению, можно констатировать, что пока нет специфических и эффективных лечебных препаратов для профилактики горных болезней и ускорения процесса адаптации к горам. Эффективность действия этих препаратов определяется тактикой их применения, а стратегия - в правильном выборе препаратов, адекватных высоте и времени предстоящей деятельности.

Фармакологические препараты, влияющие на адаптацию к условиям гипоксии, классифицируются с разных позиций. Предлагается деление антигипоксантов на специфические и неспецифические, выделяя только 2 группы средств: 1) улучшающие транспортную функцию крови (повышающие кислородную емкость крови и изменяющие сродство гемоглобина к кислороду; 2) сохраняющие энергетический статус клетки при гипоксии (с преимущественным действием на промежуточный обмен, а также искусственные переносчики электронов) (Виноградов В.М., 1966).

В то же время, казалось бы, что наиболее полной является современная классификация антигипоксантов Л.Д. Лукьяновой (1991), но по существу, она повторяет методологию разделения их на вещества специфического и неспецифического действия, вероятно, важную для фармаколога, но мало, что дающую клиницистам. Специфические антигипоксанты, в свою очередь, делятся на 2 группы, одна представлена средствами, улучшающими доставку кислорода к тканям, а другая, названная «Антигипоксанты прямого энергизирующего действия», включает: а) субстраты компенсаторных метаболических путей энергетического обмена при гипоксии; б) активаторы ферментов этих путей; в) вещества с окислительно-восстановительными свойствами. Антигипоксанты неспецифического действия представлены: а) мембраноактивными; б) действующими на рецепторную функцию; в) действующими на внутриклеточный обмен; г) антиоксидантами; д) вазоактивными соединениями эндогенного происхождения.

Классификация, предложенная Н.Ю. Семиголовским (1997), включает:

1. Субстрактные антигипоксанты, куда входят янтарная и глютаминовая кислоты, глюкоза, фруктозо- и глюкозофосфаты, фумарат (мафусол), этанол, ГОМК, креатинфосфат (неотон) и т.д..

2. Регуляторные антигипоксанты, моделирующие следующие защитные синдромы, в частности, вагоинсулярный, тиреостатический, ГАМК-эргический, проэндорфинный, СТГ-позитивный, пропростациклиновый, просупраренальный, гонадоингибирующий, а также заместительные

антигипоксанты, в частности цитохром С, креатинфосфат, коэнзим Q, убихинон, карнитин, димексид, амтизол, пирацетам, пептид D-сна, аденозин, СОД, витамин Е, солкосерил, карнозин и др.

П.И. Лукиенко (1972) в экспериментальных исследованиях изучил ряд средств, влияющих на различные формы гипоксии. Среди них апрессин, дипразин, этизин, аминазин, фентанил, адениннуклеотиды (АТФ, АДФ, АМФ), никотинамидадениндинуклеотиды (НАД, НАДФ), аденозин, метионин, гистидин, глутатион, аспарагиновая и глутаминовая кислоты, триптофан, дикапрол и сочетание этих веществ, имеющих значительную широту антигипоксического действия. Эти средства пока еще не прошли изучения для лечения горной патологии. Антигипоксантами считают также ганглиозиды, арахидоновую кислоту, глутаминовую кислоту, персантин, аммофос, гаммофос, электронноакцепторные соединения (трихопол, тан).

В свое время были изучены витамины в качестве антигипоксантов: В₁, В₂, В₆, С, К, Q, Е и др., а также цитохром С и адениннуклеотиды. Витамин Е объединяет группу токоферолов - повышает устойчивость организма к гипоксии и его работоспособность, способствуя накоплению АТФ в тканях, задерживая и ослабляя дегенеративные изменения в надпочечниках при барокамерной гипоксии.

В.В. Туранов (1961), в кислой смеси серотонина добавлял люминал с кофеином и при этом выявил снижение частоты горной болезни, хотя отдельные ее признаки не исчезали полностью. При восхождении на восточную вершину Эльбруса число оставшихся здоровыми в контрольной группе составило 21%, в группе, применявшей оба средства - 75%.

Н.А. Гаджиев (1967) для профилактики горной болезни рекомендует перед восхождением давать витамины С, В, одновременно вводить под кожу кислород.

О.Г. Газенко и соавт. (1970) предлагал использовать при подъеме в горы апельсиновый сок. Для обычных восхождений они предлагают «акклиматизин»: смесь элеутерококка, лимонника и желтого сахара. При

высокогорных восхождениях рекомендуется употреблять дибазол, поливитамины, метионин, глюконат и глицерофосфат кальция, хлористый калий, а также черносмородиновый напиток в брикетах (лимонная и глютаминовая кислоты, глюкоза, хлористый и фосфорнокислый натрий). Для повышения физиологического тонуса, снижения напряжения у летчиков, выполняющих сложные полеты, применяются глюкоза с аскорбиновой кислотой, витамины Р, В, пара-аминобензойная кислота (В.В. Парин и соавт., 1975).

Для лечения различных дизадаптаций рекомендуются адаптогены, так как обладают способностью влиять на общий тонус, неспецифическую сопротивляемость организма к любым факторам, эффективно восстанавливать работоспособность после физического и умственного переутомления, например, препараты женьшеня (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

Экстракт из корней элеутерококка колючего обладает стимулирующим и тонизирующим действием, способностью повышать сопротивляемость организма вредному влиянию химических и биологических факторов. Он малотоксичен, сильнее женьшеня. Считают, что актопротекторы имеют полифункциональный механизм действия (Зурдинов А.З., 1974).

В качестве профилактического средства против горных дизадаптаций и их лечения предлагается окисбутират натрия (ГОМК). Для ряда известных антигипоксантов (гутимин, окисбутират натрия, пирацетам, биметил) показано, что их предварительное введение (за 1 ч до барокамерной гипоксии) сдвигает кривую распределения характерным образом: резистентность к гипоксии высокоустойчивых животных меняется мало, тогда как низкоустойчивые к гипоксии животные переходят в разряд резистентных. Аналогичная особенность отмечена и для препаратов, повышающих резистентность к острому холодовому или тепловому воздействию, хотя последние ситуации требуют более тщательного исследования. Разработка подобного исследования направлена на создание

фармакологических средств, специально для периода реабилитации с целью ускорения восстановления энергетического потенциала клеток, определяющего их жизнеспособность, представляется чрезвычайно актуальной и требующей интенсификации (Нанаева М.Т., Сейталиева Ч.Т., Зурдинов А.З., 1993).

Среди разных сторон действия ГОМК важным представляется эффективность этого препарата для предупреждения и лечения гипоксического отека мозга (Машковский М.Д., 1993). Существенен также эффект, обуславливающий наиболее физиологический сон. Механизм действия ГОМК полностью еще не установлен. Малоновая кислота также обладает антигипоксическим действием. Выявлен ряд растений, обладающих антигипоксическим действием. Использование анаболических гормонов способствует ассимиляции белков тканями и их синтезу в организме, благодаря чему улучшается общее состояние, самочувствие, аппетит, увеличивается вес тела, в практике спортивной и горной медицины чаще применяется метандростенолон.

Для лечения, а также для стимуляции адаптогенеза рекомендуются безртутные мочегонные средства, особенно фуросемид (лазикс). Механизм его действия более или менее ясен при горном отеке легких и головного мозга, при высокогорной почечной недостаточности. Но эффективность этих диуретиков несомненна также для профилактики и лечения острой горной болезни и некоторых других форм дизадаптаций, возникающих в горах. (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

В улучшении переносимости высокогорной гипоксии и предупреждении острой горной болезни используется также аспирин, способствующий мобилизации внутриклеточной воды и снятию головной боли. Например, на плаценту беременных женщин с осложненной беременностью в условиях низкогорья Кыргызстана аспирин в дозе 60 мг/сутки действует направленно, улучшая ее метаболические функции, увеличивая число терминальных ворсин и улучшая их кровообращение. В

данном случае действие аспирина на плаценту в условиях среднегорья происходит на уровне реакций микроциркуляторного русла и сопровождается развитием компенсаторно-приспособительных морфофункциональных изменений в плаценте беременных женщин при осложненной беременности, направленных на улучшение маточно-плацентарного кровообращения и нормализацию газообмена (Сулайманова Р.Т., 2003).

В разное время разными авторами предложены и до сих пор применяются, как лечебно-профилактические средства препараты железа (глицерофосфат железа по 1,0-2,0 в сутки). Углекислый газ уже давно применяется при многих гипоксических состояниях. Рекомендуют его для лечения и профилактики горной гипоксии. Однако применение гиперкапнических газовых смесей требует осторожности (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

Было установлено, что у горцев гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними ишемическая болезнь имеют меньшую выраженность и встречаются более редко (Айтбаев К. А. и соавт., 1993). Даже у жителей г. Фрунзе распространенность ИБС была одной из самых низких из стран СССР (Оганов Р. Г., 1990). Имеются также сведения о благоприятном лечебном действии горноклиматических факторов побережья оз. Иссык-Куль на течение гипертонической болезни (Исраилова С.С., 1980), экспериментальной гипертонии (Алиев М. А., 1978), атеросклероза (Яковлев В. М., 1981; 1988) и хронической ИБС (Быховский В. М., 1992).

Установлено влияние комплекса факторов прииссыккуля и действие индерала на состояние электрической стабильности сердца при окклюзии коронарной артерии у адаптированных и неадаптированных к среднегорью животных (Захаров Г.А., 2005).

Представляют интерес данные о применении индерала при гипоксии. «...Более ранние исследования показали, что индерал в дозе 1 мг/кг почти не изменяет порог желудочковой фибрилляции, но существенно сужает

уязвимый период, повышает порог возбудимости и увеличивает эффективный рефрактерный период желудочков здорового сердца собак и замедляет темп сердечных сокращений в условиях низкогорья. Индерал в дозах необходимых для β -блокады действует не путем непосредственного изменения электрофизиологических свойств желудочковых миофибрилл, как это имеет место при действии на них хинидина или новокаинамида, а путем снижения тонуса симпатической нервной системы, т.е. благодаря реализации своей блокирующей способности» (цит. по Г.А. Захарову, 2005).

Автор обращает внимание на тот факт, «... что введение индерала в лечебных сериях опытов более существенно повышает порог фибрилляции, чем в профилактических. Известно, что инфаркт миокарда зачастую сопровождается повышением тонуса симпатoadренальной системы и эффект индерала должен быть в этом случае гораздо больше. Кроме того, повидимому, имеет значение тот факт, что индерал, подавляя действие катехоламинов, уменьшает площадь миокардиального некроза. Индерал задерживает гибель клеток в зоне острой ишемии путем относительного увеличения интенсивности коллатерального кровотока в ней, который функционирует во время диастолического промежутка, увеличивающегося за счет снижения темпа сердечных сокращений. Таким образом, под действием индерала задерживается время некроза ткани и это дает возможность образованию и раскрытию меж- и интеркоронарных анастомозов. Кроме того, под действием индерала снижается потребление кислорода миокардом, что очень важно при инфаркте миокарда, когда появляется острое нарушение баланса между потребностью и потреблением кислорода миокардом. Возможно, что последнее происходит за счет изменения кровотока под действием индерала. Без введения индерала у павианов кровоток в зоне инфаркта, охватывающего 10% левого желудочка, составлял 5% исходного кровотока. У 75% обезьян фибрилляция желудочков возникла в течение 60 минут с момента перевязки коронарных сосудов, причем было отмечено увеличение кровотока в периинфарктной зоне. Автор предположил, что

именно периинфарктная зона является источником эктопической активности, индуцируемой биохимическими градиентами между этой зоной и очагом некроза. Индерал же уменьшает кровоток здорового участка миокарда, способствуя, таким образом, уменьшению потребления кислорода именно здоровым миокардом. При этом сглаживается биохимический градиент. Последнее, очевидно, уменьшает дисперсию рефрактерности (результаты последних серий наших экспериментов с индералом как раз доказывают, что под его действием уменьшается дисперсия рефрактерности миокарда) и, в конечном счете, это приводит к уменьшению возможности reentry, уменьшению предрасположенности к фибрилляции, т.е. к повышению электрической стабильности» (цит. по Г.А. Захарову, 2005).

Доказана связь величины инфаркта с электрической стабильностью (Мищенко И.К., 1977) и считается, что терапевтическое вмешательство при остром инфаркте миокарда, направленное на уменьшение зоны инфаркта одновременно направлено и на повышение электрической стабильности сердца (Мищенко И.К., Захаров Г.А., Горохова Г.И., 1977; Hansen J.E., Nordstram C., 1979).

«...Наряду с тем, что антиаритмический эффект индерала, как принято считать, реализуется двумя механизмами: с помощью адренолитического действия и благодаря стабилизирующему влиянию на клеточные мембраны сердца (при больших дозах) появилось мнение, что индерал защищает сердце от аритмий именно за счет замедления темпа сердечных сокращений при подавлении действия катехоламинов. В принципе, верное и косвенное подтверждение этому можно найти в работе, в которой при замедлении темпа сердечных сокращений до 60 уд/мин путем искусственного ведения ритма некротический участок составлял 30% папиллярной мышцы, а при повышении темпа до 160 уд/мин - некротический участок увеличивался до 90%. Установленный факт о том, что после адаптации собак к условиям среднегорья перевязка коронарной артерии на фоне индерала не оказывает фибрилляторного действия, в то время как у

неадаптированных к среднегорью животных оно было существенно выражено. Это можно объяснить тем, что при адаптации животных к горному климату в миокарде интенсивно развиваются коронарные коллатерали и анастомозы, благодаря чему перевязка коронарной артерии не вызывает значительной ишемии миокарда с резкими переходами ишемических зон в неишемические, которые создают условия для возврата волны возбуждения и развития фибрилляции. Результаты опытов о том, что перевязка коронарной артерии у адаптированных к среднегорью животных вызывает значительно меньшее снижение порога фибрилляции, чем у неадаптированных, совпали с данными полученными в опытах при перевязке коронарной артерии у низкогорных животных, адаптированных к условиям высокогорья. По изменению темпа сердечных сокращений и длительности уязвимого периода эти две группы животных существенно не отличались друг от друга» (цит. по Г.А. Захарову, 2005).

По данным И.А. Рахимовой (1970) токсичность дибазола и магния сульфата для белых мышей в первую неделю пребывания их в высокогорье несколько снижается; токсичность папаверина в этих условиях почти одинакова с контрольными показателями в низкогорье. По мере пребывания животных в условиях высокогорья токсичность дибазола, папаверина, магния сульфата усиливается по сравнению с результатами в низкогорье. Артериальное давление у собак, в первые дни пребывания их в горах, и у собак, находившихся в течение 39 - 43 дней в высокогорной местности, несколько повышено по сравнению с данными контрольной серии. Электрокардиографически у неадаптированных и у адаптированных к высокогорью животных отмечаются учащение сердечных сокращений, уменьшение высоты зубца R (снижение сократительной способности миокарда) и увеличение вольтажа зубца T (нарушение обменных процессов в миокарде). Рахимовой И.А. (1970) установлено, что папаверин в горах оказывает более продолжительное гипотензивное действие, особенно при длительном пребывании собак в этих условиях. Папаверин у

неадаптированных к высокогорью животных угнетает деятельность сердца, а у адаптированных, как и у контрольных животных (в низкогорье) - усиливает деятельность сердца. Папаверин в горах вызывает более выраженное учащение дыхания. Также этим автором показано, что дибазол как при кратковременном, так и при длительном пребывании животных в условиях высокогорья дает менее выраженный эффект, по сравнению с контрольными данными, эффект в отношении степени гипотензии и ее продолжительности. Дибазол у неадаптированных животных угнетает деятельность сердца. Отчетливого изменения дыхания не вызывает. Магния сульфат в горах вызывает большее снижение артериального давления у адаптированных животных, не изменяя продолжительности гипотензивного эффекта. Угнетение сердечной деятельности под влиянием магния сульфата по длительности больше выражено у адаптированных, чем у неадаптированных и контрольных животных. Папаверин в горах у неадаптированных крыс снижает содержание гликогена в миокарде в большей степени, чем в низкогорье. У адаптированных крыс снижение уровня гликогена в миокарде под влиянием папаверина не отличается от показателей в низкогорье. Если в низкогорье под действием папаверина отмечалось снижение содержания молочной кислоты, то у неадаптированных и адаптированных животных к условиям высокогорья под влиянием папаверина в миокарде преобладает процесс накопления молочной кислоты (Рахимова И.А., 1970).

Исследования, проведенные Д. Касымалиевым (1972) показали, что у собак под влиянием эфедрина в условиях г. Фрунзе возрастает объем циркулирующей крови за счет увеличения количества эритроцитов. Содержание ионов натрия и хлора в плазме крови понижается, тогда, как в эритроцитах наблюдается нарастание уровня этих ионов. Введение эфедрина в условиях высокогорья неадаптированным и адаптированным к высоте животным не сопровождается дополнительными изменениями водно-солевого обмена. Автором показано, что у собак в контроле под влиянием

прозерина увеличивается содержание общей воды тела, уменьшается диурез, происходит некоторое накопление ионов натрия в плазме крови. Экскреция ионов натрия с мочой снижается (на 16%). Под влиянием прозерина у неадаптированных и адаптированных к горам животных наблюдается увеличение общей воды в организме. Содержание ионов натрия в плазме несколько повышается. Уменьшаются диурез и выведение с мочой ионов натрия. В условиях высокогорья эффективность действия эфедрина не выражена по сравнению с его воздействием на водно-солевой обмен у животных в контроле, в то время как эффективность прозерина в условиях высокогорной гипоксии несколько усиливается (Касымалиев Дж., 1972).

Исследования К. М. МаксUTOва и др. (1966) показали, что у животных в первые дни на высоте 3200 м н.у.м. имеет место резкое усиление вегетативных функций. Инъекции АКТГ, сделанные в этих условиях, по их мнению, поддерживают усиленные гемодинамические и респираторные реакции на режиме большей интенсивности. Кроме того, на высоте 3200 м н.у.м. из-за понижения pO_2 в воздухе и сравнительно низкой среднесуточной температуры утилизация кортикостероидов, по всей вероятности, была повышена. Поэтому обратная связь не вступала в действие. Делается вывод, что действие АКТГ было направлено на поддержание первоначально усиленного тонуса симпатической нервной системы. В соответствии с этим надо полагать, что экзогенное введение АКТГ в таких случаях ведет не к понижению, а к повышению функциональной активности щитовидной железы. Введение АКТГ в условиях высокогорья на фоне приспособительной интенсификации функций способствует повышению величины гемодинамических показателей на фоне неизменного ОЦК и препятствует снижению энергетического обмена в течение всего срока пребывания в горах. Физиологические сдвиги, возникающие при введении АКТГ, во многом зависят от исходного состояния организма и, в значительной степени, направлены на сохранение соответствующего гомеостаза (МаксUTOв К. М., 1966).

Большой интерес представляют исследования, проведенные Л.И. Калюжной (1987). Так ею было установлено, что введение тиреоидина животным на 30-й день пребывания их в горах вызывает более легкие проявления гипертиреоза, чем при такой же экспериментальной модели в г.Фрунзе (ныне г. Бишкек). Уровень тиреоидных гормонов повышался в значительно меньшей степени, чем в контроле, причем в последующем происходило их снижение, достигая к 30-м суткам значений, характерных для интактных животных в горах. У таких кроликов менее выражены изменения гемодинамики и заметно быстрее восстанавливаются гемодинамика и газообмен.

Результаты проведенных исследований и накопленные материалы свидетельствуют о важном приспособительно-компенсаторном значении понижения функции щитовидной железы при воздействии высокогорной гипоксии. У животных с тиреотоксикозом в горах снижается функциональная активность щитовидной железы и выраженность симптомов экспериментального тиреотоксикоза, наблюдается восстановление нарушенных функций аппарата кровообращения (Калюжная Л.И., 1987).

По данным Р.И. Кирьяновой (1974) у контрольных крыс в условиях высокогорья, особенно, в первые 20 дней возрастает функциональная активность симпато-адреномедуллярной системы - усиливается экскреция катехоламинов с мочой за счет мобилизации их из надпочечников, легких и сердца. В эти же сроки нарастает уровень сахара в крови, число эритроцитов и концентрация гемоглобина, повышается поглощение кислорода. В дальнейшем (20-30 дней адаптации), экскреция адреналина с мочой нормализуется, отмечается накопление его в надпочечниках. Уровень катехоламинов в тканях сердца, легких не восстанавливается до исходного уровня.

У крыс, предварительно получавших курс инъекций инсулина в г. Фрунзе (г. Бишкек), в условиях высокогорья отсутствует увеличение экскреции адреналина с мочой и отмечается депонирование его в

надпочечниках. Мобилизация же норадреналина происходит в меньшей степени, чем у интактных животных. Вегетативные проявления адаптации у этих животных характеризуются развитием гипогликемии, уменьшением числа эритроцитов, концентрации гемоглобина и потребления кислорода (Кирьянова Р.И., 1974).

Впервые А.З. Зурдиновым (1974) было установлено, что реакция организма на введение некоторых наркотических средств в условиях высокогорья, в отличие от низкогорья, характеризуется повышенной чувствительностью его к данной группе фармакологических средств. В частности, в условиях высокогорья, по сравнению с низкогорьем, повышается токсичность гексенала и менее значительно токсичность оксибутирата натрия. В условиях высокогорья обычная наркотическая доза гексенала для организма животных является более токсичной, чем в условиях низкогорья, вследствие чего сильнее угнетается дыхание и сердечно-сосудистая система. При совместном же введении оксибутирата натрия с гексеналом более выражено угнетается дыхание без существенных сдвигов артериального давления.

Ранее было установлено, что токсичность сосудосуживающих и сосудорасширяющих веществ в условиях высокогорья, в особенности в начале пребывания (на 2-й день адаптации), заметно повышается. После месячной адаптации животных, например, токсичность дибазола несколько снижается, однако все же остается выше по сравнению с исходными данными. Также показано, что дибазол вызывает более выраженный гипотензивный эффект у кроликов с адаптацией более месяца. Менее выраженное гипотензивное влияние отмечалось у животных на второй день адаптации. При этом в условиях низкогорья дибазол значительно слабее расширяет сосуды изолированного уха, чем папаверин. В условиях высокогорья на второй день и с удлинением срока адаптации более месяца дибазол в том же разведении значительно расширяет сосуды уха кролика, чем папаверин (Аджикулов Э., 1972).

Папаверин в условиях низкогорья повышает содержание катехоламинов у животных в тканях сердца, мозга значительно слабее, чем хлорацизин. Под влиянием дибазола уровень катехоламинов значительно уменьшается в контроле. В условиях горной гипоксии дибазол способствовал повышению содержания катехоламинов во всех исследуемых тканях. Миотропные сосудорасширяющие средства (папаверин и дибазол), а также хлорацизин оказывают существенное влияние на окислительно-восстановительные процессы в организме животных, причем это действие более выражено у кроликов с адаптацией к условиям высокогорья более месяца, о чем свидетельствует резкое изменение показателей градиентов окислительных процессов (регионарный кровоток, уровень PO_2 , тепловой поток и температура). Действие хлорацизина на артериальное давление и биоэлектрическую активность сердца прогрессивно возрастает с удлинением срока пребывания животных в условиях высокогорья (Аджикулов Э., 1972).

Исследования Ж.О. Жумагуловой (2002) показали, что у неадаптированных к высокогорью животных стресс вызывает более выраженную активацию перекисного окисления липидов, развитие ДВС-синдрома, спазма сосудов, структурных нарушений внутренних органов с развитием отека, набухание и некроз клеток. Этомерзол у неадаптированных животных, находящихся в состоянии стресса, подавляет ПОЛ, снижает тяжесть ДВС-синдрома, нормализует структурные нарушения внутренних органов. На 30-е сутки адаптации к условиям высокогорья этомерзол, препятствует развитию у животных дезадаптационных синдромов, путем ингибирования свободнорадикальных процессов, формирования гиперкоагуляционных сдвигов в гемостазе, устраняет некротические изменения, отечные явления, активизирует лимфоидные элементы внутренних органов. Финоптин в условиях среднегорья приводит к снижению уровня свободнорадикального процесса и стабилизирует уровень антиоксидантной защиты (Жумагулова Ж.О., 2002).

Предварительные исследования, проведенные по изучению противоаритмических средств (хинидин, новокаинамид, хлорацизин, этмозин) показали, что они оказывают определенное действие на организм животных, но необходимо дальнейшее их изучение, с оценкой работы сердца. В то же время течение экспериментальной питуитриновой гипертонии у собак ухудшалось при перевозке их в горы, что выражалось повышением артериального давления, появлением тахикардии, аритмии и коронарной недостаточности. Папаверин и дибазол, применяемые в условиях высокогорья, нивелировали подъем артериального давления, но не снимали явлений коронарной недостаточности. Дибазол в горах действовал более благоприятно, чем папаверин. При возвращении собак с гор, которым в условиях высокогорья вводился дибазол, у них резко обострилось течение гипертонии. Гипотензивное действие папаверина и дибазола на модели экспериментальной питуитриновой гипертонии у собак в условиях высокогорья проявлялось в более ранние сроки, чем в условиях низкогорья (Нагнибеда Н. Н., 1983).

Течение аконитиновой аритмии у крыс в условиях высокогорья и низкогорья существенно не отличалось. Противоаритмические средства, которые испытывались в эксперименте, примерно в одинаковой степени устраняли аритмию в условиях низко- и высокогорья (Нагнибеда Н. Н., 1983).

Проведенное исследование стимулирующего влияния АКТГ на синтез катехоламинов показало, что оно во многом зависит от функциональной активности симпатической нервной системы и от уровня катехоламинов в тканях (Турусбеков Б.Т., 1998). В случае симпатической активации и усиленной мобилизации катехоламинов, как это бывает в условиях высокогорья, АКТГ заметно стимулирует ресинтез и накопление моноаминов в надпочечниках, а также биосинтез норадреналина в тканях сердца, мозга, частично легких в селезенки, что, в свою очередь, может привести к

изменению характера приспособительных реакций систем гемодинамики, дыхания и крови (Clivaz X. et al., 1992).

Мы согласны с мнением В.С. Новикова и соавт. (2000), что к ряду лечебных препаратов, применяемых в горах, следует подходить с осторожностью, чтобы не нанести вреда человеку, поскольку эффект лекарственных средств может оказаться чрезмерным или парадоксальным. Известно, например, что каразол, лобелин, адреналин в «равнинных» дозировках оказывают в горах негативное действие. Адреналин сильнее и дольше действует на высоте 2000 м, чем на 4000 м. Напротив, на высотах больше 4000 м чувствительность организма к ацетилхолину повышена, на высоте 2000 м та же доза вызывает едва заметную реакцию. Замечено, что барбитураты углубляют сон в первую ночь, но предостерегают от назначения их детям из-за возможности ранних малозаметных симптомов отека легких. Наперстянка на кошек и собак на высоте 2000 м действует сильнее, чем на высоте 6000 м, а у людей на высотах устойчивость к ней уменьшается. Было выяснено, что строфантин в горах в стандартных дозировках менее эффективен. Транквилизаторы, как профилактическое средство, очевидно, применяться не должны, поскольку в условиях высокогорья они снижают иммунологическую устойчивость организма, а триоксазин и либриум отрицательно действуют на скорость и четкость психических реакций, хотя не снижают мышечный тонус. В то же время отмечается антигипоксическое действие феназепама и мексидола в эксперименте и клинике. Действие морфина в горах ослабляется, период его всасывания и латентный период удлиняется (Новиков В. С. и соавт., 2000).

Возбуждающие препараты, типа кофеина, кордиамина, коразола надо в условиях высокогорья использовать в малых количествах, потому что в высоких дозах они оказывают нежелательное влияние на ЦНС, резко повышая потребление кислорода тканями мозга. Важно, что противопоказанными считаются тонизирующие (допинговые) препараты. Длительное применение их может привести к угнетению и даже срыву

приспособительных реакций и, следовательно, к разного рода болезненным состояниям, к наркомании. Прием алкоголя в горах может вызвать тяжелые интоксикации, даже со смертельным исходом из-за недостаточного окисления и накопления промежуточных токсических продуктов. Опасны в горах и те стимуляторы нервной системы, которые, вызывая временный возбуждающий эффект, могут раньше или позже ухудшить состояние человека. К таким препаратам, авторы работы, относят первитин, фенамин, амфетамин и другие соединения, химически близкие по своей структуре к адреналину. Отмечается антигипоксические свойства медиаторов (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

Обычно отбор антигипоксантов ведется на моделях, большей частью допускающих лишь профилактическое использование препаратов, в то время как для клинических целей антигипоксанты применяются чаще всего в качестве лечебных средств (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

После экспериментальных исследований, проведенных во Франции и Японии, широкую клиническую апробацию прошел препарат триметазидин (вастарел, предуктал, идаптан), представленный авторами как первый антиишемический препарат, действующий на клеточном уровне (Новиков В.С., Дергунов А.В., Куттубаев О.Т., 2000).

На основе результатов патентно-информационного поиска (Терентьев А.А., 1981; Ромоданов А.П., Квитницкий-Рыжков Ю.Н., Мчедлишвили Г.И., 1982; Тухватшин Р.Р., 1984; Тухватшин Р.Р., Гурович Т.Ц., Джумадилова Д.Ш., 1984; Мурзалиев А.М., Гольдберг П.Н., Тухватшин Р.Р., 1987; Мурзалиев А.М., Токтомушев Э.Т., Тургунбаев Д.Д., 1993; Тухватшин Р.Р., Белов Г.В., Морковкина А.Б., 1993; Bergstrom S., Carlson LA., Weeks J.R., 1968; Greenberg R.A., Sporks N.V., 1969; Chakraborty G., Poddar M.K., Ghosh J.J., 1975; Feigen L.P., Klainer E, 1976; Armstrong D.T., 1976) и разработки механизмов развития высокогорного отека мозга возникла перспективная идея воздействия на систему простагландинов (ПГ) с целью

профилактики и лечения горных дизадаптаций, в частности ВОМ. Такой подход обусловлен тремя моментами: 1) альвеолярная гипоксия, повышая синтез ПГ, вызывает бронхоспазм и углубляет гипоксию; 2) ПГ потенцируют констрикцию легочной артерии, вызывая повышение давления в малом кругу кровообращения; 3) ПГ влияют на процессы адгезии и агрегации тромбоцитов (Уголев А.М., 1989; Коваленко Е.А. и др., 1992; Тухватшин Р.Р., Сиятаева С.К., 1993; Муратов Ж.К., 1996; Тухватшин Р.Р. и др., 2000; Levy J.V., 1977; Fujiwara N., Higashi H., Shimoji K., 1987; Godall H.C., Abilgaard U., 1996).

Под влиянием лазерного облучения крови происходит увеличение уровня катехоламинов в плазме. Действие их на организм является многофакторным и тесно связано с вегетативным отделом нервной системы. Лазерная стимуляция организма животных приводила к более резкому росту концентрации норадреналина, нежели адреналина и дофамина. Известно, что в отличие от адреналина, норадреналин не оказывает влияния на величину минутного объема сердца, не ускоряет, а замедляет сердечные сокращения и обладает менее выраженным сосудосуживающим действием. Для дальнейшего обсуждения необходимо заметить, что действие норадреналина приближается к эффектам адреналина при опытах на изолированном сердце, лишенном влияния блуждающих нервов (депрессия вагуса частично наблюдается в первые дни адаптации организма к высокогорным условиям). В условиях гипоксии облучение крови лучами лазера приводит к более значительному росту концентрации адреналина — в процентном отношении намного выше, чем норадреналина и дофамина (Тухватшин Р.Р., 2000).

Представляет интерес использование для экспериментальной терапии веществ соединений кобальта с пантотеновой и аскорбиновой кислотами. Сочетание этих веществ не случайно. При профилактическом введении гомопантотенат-аскорбината кобальта (ГПАК) наблюдается его противоотечное действие и высокий процент выживания животных. Эффективность ГПАК зависит от дозировки препарата. Наибольший процент

выживания отмечался при дозах 25 и 50 мг/кг веса, наименьший при 10 мг/кг. В то же время в контроле, где использовался оксibuтират натрия, выживаемость животных была наполовину меньше (Тухватшин Р.Р., 1995).

Наличие в составе ГПАК аскорбиновой кислоты вызывает целый ряд благоприятных для организма изменений. Известно, что аскорбиновая кислота участвует в биогенезе кортикостероидов, оказывает защитное действие на пантотеновую и никотиновую кислоты, способствует ферментативному превращению фолиевой кислоты в фолиновую. Важно, что она оказывает экономизирующее действие в отношении витаминов В₁, В₂, А, Е, фолиевой кислоты, пантотеновой кислоты, снижая потребность в них. Этот эффект связан с ее антиоксидантными свойствами. А значение и роль перекисных соединений липидов появляющихся при гипоксии в большом количестве, выступающих в качестве прооксиданта, известна (Зурдинов А.З., 1991). Входящая в состав ГПАК пантотеновая кислота также накладывает своеобразный отпечаток на течение и развитие отека мозга. Гипоксия сопровождается усиленными катаболическими процессами, накоплением недоокисленных продуктов обмена веществ, изменяющих проницаемость мембранных клеток, внутри и внеклеточный уровень осмотического давления, что в итоге приводит к явлениям осмоса и накоплению жидкости в клетках или интерстициальном пространстве. Пантотеновая кислота, кроме того, что приводит к окислению жирных кислот и декарбоксилированию кетокислот, участвует в синтезе стероидов и тем самым, осуществляет еще одну из основных конъюгационных реакций дезинтоксикации организма, и, в частности, ацетилирование ароматических аминов. В итоге отток жидкости и торможение притока (в связи с низкой проницаемостью сосудов) приводит к уменьшению влажности серого вещества головного мозга, легких, почек и др. Введение ГПАК заметно отражается на системе гемостаза. Показатели гемостаза при гипоксическом воздействии из состояния ДВС-синдрома (гиперкоагуляционной стадии) трансформируются в умеренно гипокоагуляционные. В результате происходит регрессия проявлений отека

мозга. Любопытно, что в отличие от действия ПГ, введение ГПАК приводит хотя и к небольшому, но увеличению числа тромбоцитов в крови, что вызвано восстановлением и снижением потребности сосудистой интимы в их ангиотрофических свойствах. Уменьшаются процессы адгезии тромбоцитов, что, видимо, связано с мембраностабилизирующими свойствами препарата; имеется небольшая склонность к снижению агрегации. Судя по аутокоагулограмме, произошло удлинение времени свертываемости крови и на 6-й, на 8-й, на 10-й минутах, а также ускорение каолинового времени. Показатели вторичного гемостаза указывают на явления гипокоагуляции: увеличение протромбинового и тромбинового времени, снижение толерантности плазмы к гепарину. Уровень фибриногена значительно не менялся на фоне процесса фибринолиза (Тухватшин Р.Р., 2000).

М.М. Миррахимов и П.Н. Гольдберг (1978) считали, что по возможности должна проводиться ранняя и длительная оксигенотерапия, даже под давлением в 2-4 см вод. столба в случае развития адаптационных высокогорных синдромов. Большую пользу, считали эти исследователи, дают мочегонные средства. Начинать лучше с лазикса (фурасемида) – 40-120 мг внутрь или внутривенно. Можно воспользоваться также новуридом (1 мл внутримышечно или 1 свеча), дихлортиозидом внутрь в дозе 0,025-0,2 г в день. В более тяжелых случаях хорошо помогает внутривенное введение лиофилизированной мочевины (30% р-ра на 10% р-ра глюкозы) со скоростью 60-120 капель в минуту из расчета 1 г на 1 кг веса больного. Мочевину можно назначать внутрь по 0,75-1,5 г на 1 кг веса больного в виде 30-50% раствора на сахарном сиропе. Учитывая коварство действия морфина на дыхательный центр, следует применять его с крайней осторожностью. Если отек легких сопровождается гипертонией, то в качестве быстродействующего средства используется бензогексоний подкожно или внутримышечно 1-1,5 мл 2% раствора. В случаях с обильной пенистой мокротой используются пеногасители: этиловый спирт (совместно с кислородом - через увлажнитель), 10% спиртовой раствор антифомсилана. Применяются и

другие средства, методы эффективные при отеках легких разной этиологии, в частности, сердечные гликозиды и антибиотики с учетом биоклиматического дискомфорта (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1978; Хитров Н.К., 1980; Мchedlishvili Г.И., Масаковский, Якушевский С., 1981; Hackett Р.Н., 1988; Шаназаров А.С., 1999).

Таким образом, процесс изучения действия фармакологических препаратов основывается на поиске адаптогенов, и в частности, способных предупредить гипоксические повреждения миокарда. В процессе этого поиска было замечено, что некоторые лекарственные средства в условиях высокогорья могут оказывать влияние на системы организма, отличные от их действия в условиях низкогогорья. Поэтому, несмотря на многочисленные публикации по адаптации живого организма к факторам высокогорья, до конца не понятны процессы, происходящие в работе сердца, практически не найдены эффективные фармакологические средства способные предупредить развитие дизадаптационных процессов и горных болезней, что требует изучения функционирования сердца не только в состоянии покоя, но и при модифицирующем воздействии фармакологических препаратов на регулирующие и исполнительные структуры сердца.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты были проведены на 227 кроликах-самцах, породы «шиншилла», массой 2 - 2,5 кг., в условиях низкогорья (770 м над ур. моря) – 1 группа, высокогорья (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур. моря) – 2 группа и на 30-й день пребывания на пер. Туя-Ашу (3200 м над ур. моря) – 3 группа.

I (1, 2, 3 группы) – животным для стимуляции α - и β -адренорецепторов сердца вводили раствор эпинефрина 0,1% в дозе 0,5 мл подкожно (28 животных);

II (1, 2, 3 группы) – животным для активации α_1 -адренорецепторов сердца капельно в/в вводили норэпинефрин в дозе 0,02 мг в 5 мл изотонического раствора в течении 5 минут (29 животных).

III (1, 2, 3 группы) – животным для блокады β -адренорецепторов сердца вводили пропранолол в дозе 1 мг (0,25% раствор) в/в (29 животных);

IV (1, 2, 3 группы) - животным для блокады выделения норадреналина синапсом сердца вводили орнид (бретелия тозилат) из расчета 0,1 мл 5% раствора на 1 кг массы тела в/в (32 животных);

V (1, 2, 3 группы) - животным для ускорения процессов реполяризации мембран клеток вводили лидокаин в дозе 2 мл/кг массы 2% раствора в течение 3 минут (26 животных);

VI (1, 2, 3 группы) - животным, для замедления процессов деполяризации клеток, вводили морацизина гидрохлорид в дозе 2% раствор (1 мл, разведенный в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида) в/в, медленно (в течение 5 минут) (27 животных);

VII (1, 2, 3 группы) – животным для снижения поступления ионов кальция в миоциты вводили верапамил в/в по 40 мг разведенного в изотоническом растворе натрия хлорида (29 животных);

VIII (1, 2, 3 группы) – животным для повышения поступления ионов кальция в миоциты вводили страфантин К в дозе 0,25% раствора 0,5 мл (0,1 мг разведенного в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида) в/в, в течение 5 минут (27 животных).

Запись давления в полостях сердца осуществлялась постоянно до введения препарата, после, а также на 5-й, 10-й минутах опыта.

Предварительно определялась масса животного (в гр.), путем взвешивания, затем животное фиксировалось на спине в специальном станке. Зону над яремной веной обезболивали 2% раствором новокаина (2-3 мл), производили разрез кожи. Вена отделялась от жировой клетчатки и лигировалась с перевязкой проксимального конца вены с последующим разрезом (2,5 мм) по ходу вены. В вену вводился полиэтиленовый катетер, который продвигался до предсердия, а затем и в правый желудочек. Аналогично, через этот же разрез кожи катетеризировалась и наружная сонная артерия с введением катетера в левый желудочек. Рану ушивали (2-3 шва). Катетер подключался к датчику манометра. Проводилась запись давления в правом и левом желудочке одновременно в течение 15 минут. Затем один из катетеров выдвигался для записи давления в аорте, второй продвигался в легочную артерию для оценки степени системной реакции кровообращения на фармавоздействие.

В правом и левом желудочке записывалось систолическое давление крови (P_{sis} п.ж.; P_{sis} л.ж.), диастолическое (P_d п.ж.; P_d л.ж.) максимальное (P_{max} п.ж.; P_{max} л.ж.), среднее (P п.ж.; P л.ж.) через блоки давления мингографа - 34 с регистрацией на электрокардиографе 6 НЕК-401.

Параллельно регистрировались фонокардиограмма, дифференциальная кривая первой производной, электрокардиограмма, что позволяло рассчитать показатель максимальной скорости повышения внутрижелудочкового давления (dp/dt) и индекс сократимости (ИС) правого желудочка (Савицкий Н.Н., 1974; Токтомушев Ч.Т., 1992; Тухватшин Р.Р., 1992).

Состояние сократительной функции миокарда и ранние признаки сердечной недостаточности выявляет показатель максимальной скорости повышения внутрижелудочкового давления (dp/dt макс. мм.рт.ст. сек). Данная величина очень чувствительна как к сдвигам сократительной способности, так и предшествующему конечному напряжению мышцы сердца (Фельдман СБ., 1976). Показатель dp/dt рассчитывался по кривой давления желудочка путем измерения тангенса угла, образованной касательной к точке максимального давления изометрической фазы, умноженной на коэффициент К: $dp/dt = \text{tg } K$ (мм.рт.ст.). Точный расчет максимального давления достигался записью давления через дифференциатор.

Для суждения не только о силе сократительного процесса, но и скорости, рассчитывался индекс сократимости ИС, предложенный Veragut (1965).

$$\text{ИС} = \frac{dp/dt}{P_{\text{max}}},$$

где P_{max} - мм.рт.ст. - максимальное систолическое давление в правом или левом желудочке.

ИС характеризует скорость сократительного процесса и не регулируется механизмом Франка-Старлинга (Siegel, Sonnenblick, 1963). Миокардиальную недостаточность можно рассматривать как значительное снижение скорости сокращения миокарда. Ее снижение по данным Siegel et al. (1964) проявляются раньше, чем будут выявлены гемодинамические признаки сердечной недостаточности.

Работа с животными проводилась в соответствии с положениями IV Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (ETS 123, 1986).

Весь полученный фактический материал подвергнут компьютерной обработке с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel с расчетом критерия Стьюдента.

ГЛАВА 3

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ В ПОЛОСТЯХ СЕРДЦА И СОКРАТИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ ВЫСОКОГОРЬЯ НА ФОНЕ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ

3.1 Влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и давление крови в желудочках сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья

3.1.1. Влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и давление крови в желудочках сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья

При подъеме в условия высокогорья на животных воздействует комплекс высокогорных факторов, которые вызывают возбуждение симпатической нервной системы, тем самым, способствуя развитию компенсаторных механизмов. Однако, в части случаев чрезмерное возбуждение нервной системы может вызывать развитие патологических реакций. Учитывая, что горы являются для человека экстремальными факторами, нередко его трудовая деятельность или выполнение специальных заданий (военная деятельность, альпинизм) в этих условиях может сопровождаться стрессовым состоянием с выбросом большого количества катехоламинов в кровь.

Известно, что в стрессовых ситуациях адреналин увеличивает приток крови к тем системам, которые испытывают большую потребность в кровоснабжении.

Стрессовый эффект катехоламинов проявляется не только на адренорецепторах бронхов, но и на β -адренорецепторах миокарда, сопровождаясь учащением сокращений сердца и увеличением ударного объема. Стимуляция миокарда может приводить к увеличению работы сердца, не зависимо от реальной необходимости. Активация α -адренорецепторов сосудов влечет за собой и рост артериального давления.

Дополнительная стимуляция α - и β -адренорецепторами, в некоторой степени, может совпадать с эффектами горной гипоксии. В то же время расслабление мускулатуры бронхов под влиянием эпинефрина в какой-то степени может стать положительным фактором при адаптации животных к высокогорью.

У животных, находящихся в условиях низкогорья активация α - и β -адренорецепторов под влиянием введения эпинефрина приводит к повышению частоты сердечных сокращений в среднем на 26,7% (табл. 3.1). У животных, поднятых в условия высокогорья, с активацией рецепторов, имеет место небольшая тенденция ($P > 0,05$) к увеличению величины сердечных сокращений с последующим снижением в среднем на 13,9%. У животных, прошедших адаптацию к факторам высокогорья также наблюдается парадоксальная реакция. После подъема, на 5 и 10 минутах, с момента изменения состояния рецепторов наблюдается снижение частоты пульса в среднем на 9,2% (табл. 3.1).

Действие эпинефрина на организм в обычных, равнинных, условиях связан с влиянием на α - и β -адренорецепторы и во многом совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон. Наблюдается централизация кровообращения и подъем давления в магистральных сосудах за счет сужения периферических сосудов органов брюшной полости, кожи и слизистых оболочек; в меньшей степени сосудов скелетной мускулатуры.

Таблица 3.1 - Влияние активации α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=8			
		до введения	После введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС, уд/мин	M	260,3	320,3	339,4	335,7	290,2	302,4	260,2	240,1	273,3	298,3	246,3	250,7
	$\pm m$	2,2	3,1	3,4	1,7	2,4	3,1	33,7	14,2	2,8	2,1	21,8	23,7
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmed	M	70,7	83,4	101,2	103,4	75,4	87,9	67,8	64,1	73,4	97,7	75,9	77,4
мм рт.ст.	$\pm m$	1,0	1,2	1,0	3,3	1,8	2,2	2,3	1,8	3,3	1,8	2,0	1,2
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Psis	M	124,3	120,1	140,2	145,3	129,38	120,8	97,8	105,3	97,3	115,5	63,8	87,8
мм рт.ст.	$\pm m$	2,0	2,2	1,3	1,0	1,4	1,0	3,9	10,6	10,2	1,3	1,4	21,0
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Pdias	M	0,58	1,2	2,0	1,3	2,58	2,9	2,4	2,1	3,2	2,54	1,62	1,9
мм рт.ст.	$\pm m$	0,003	0,01	0,1	0,01	0,02	0,03	0,01	0,01	0,1	1,0	0,02	0,01
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Pmax	M	115,31	110,4	147,1	145,3	120,1	135,6	100,8	107,3	81,12	133,32	81,5	93,1
мм рт.ст.	$\pm m$	1,2	1,0	0,9	1,3	1,7	2,2	1,7	1,8	1,3	1,1	0,9	0,8
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Перестройка же работы сердца происходит за счет стимуляции адренорецепторов сердца, адреналин и введенный эпинефрин способствуют значительному усилению явления тахикардии. Эти изменения происходят довольно быстро, и в итоге, в результате повышения артериального давления, возбуждается центр n. vagus, что приводит к торможению работы сердца и производимая работа сердцем уменьшается.

В данном случае, процесс адаптации организма сопровождается стадийной перестройкой гемодинамики сердца в зависимости от сроков пребывания в условиях высокогорья: в начальный период преобладанием симпатических эффектов, в дальнейшем сменой их на парасимпатическую регуляцию.

Поэтому действие эпинефрина зависит от времени введения – на первом этапе работа сердца зависит от синергических действий симпатикуса и адреноэргических свойств эпинефрина, а по мере адаптации к факторам высокогорья, когда действие симпатикуса уменьшается, возрастает роль парасимпатикуса и вагусного возбуждения. У части животных возникали перебои в работе сердца в форме развития аритмии, при введении эпинефрина, особенно в условиях гипоксии.

Известно, что основной задачей работы сердца является передвижение крови, которая и определяется мышечными клетками миокарда - проводящими и сократительными клетками сердца. Проводящие клетки генерируют и проводят электрический импульс, а сократительные клетки сердца - переводят химическую энергию в механическую, обеспечивая процесс сокращения сердца. Несмотря на способность сердца к саморегуляции на него оказывают влияние симпатические и парасимпатические нервные системы, путем эффекта деполяризации пейсмекерных клеток и сокращения кардиомиоцитов.

Таким образом, при активации α - и β -адренорецепторов в условиях низкогогорья имеется однозначная реакция в виде увеличения частоты сердечных сокращений, а у животных, поднятых в условия высокогорья и

прошедших месячную адаптацию, наблюдаются разнонаправленные сдвиги с заметным уклоном в сторону парадоксального снижения частоты пульса, вызванного нарастающей активацией парасимпатической нервной системы.

P_{med} левого желудочка у низкогорных животных после активации α - и β -адренорецепторов закономерно возрастает, особенно на 5-й и 10-й минутах, в среднем на 44,2%. В условиях высокогорья P_{med} левого желудочка имеет тенденцию к увеличению сразу после введения, но на 5-й и 10-й минутах, в отличие от предыдущей группы животных, все же снижается ($P > 0,05$).

У животных адаптированных к условиям высокогорья среднее давление при введении эпинефрина увеличивается в меньшей степени - на 33,1% с последующим более выраженным снижением на 5-й и 10-й минутах - почти до исходной величины ($P > 0,05$).

Таким образом, реакция на введение эпинефрина со стороны P_{med} левого желудочка проявляется повышением давления с максимумом на 10-й минуте, а у животных находящихся в условиях высокогорья P_{med} левого желудочка увеличивается сразу после введения эпинефрина с последующим его снижением на 5-й и 10-й минутах.

Весьма схожие изменения наблюдаются со стороны показателя P_{sis} левого желудочка. Активация α - и β -адренорецепторов приводит к достоверному его увеличению на 5-й и 10-й минутах, в среднем - на 15,0%. У животных неадаптированных к условиям высокогорья P_{sis} левого желудочка после введения эпинефрина достоверно не изменяется на 5-й и 10-й минутах, в среднем снижаясь всего лишь на 13,1% ($P > 0,05$). У животных, прошедших адаптацию, введение эпинефрина вызывает кратковременное повышение P_{sis} левого желудочка (сразу после введения препарата) и достоверное снижение на 5-й минуте, в среднем на 44,5% ($P < 0,05$).

Таким образом, изменение активности α - и β -адренорецепторов у животных, находящихся в условиях высокогорья, в отличие от низкогорных,

приводит к неадекватной реакции снижения P_{sis} в левом желудочке, особенно выраженной после месячной адаптации к факторам высокогорья.

У животных в условиях низкогорья показатель P_{dias} левого желудочка на изменения активности рецепторов увеличивается. Сдвиги P_{dias} левого желудочка у неадаптированных животных к условиям высокогорья не имеют достоверной динамики ($P > 0,05$). У животных адаптированных к условиям высокогорья, в отличие от низкогорных происходит снижение P_{dias} левого желудочка в среднем на 45,4% на 5-й и 10-й минутах эксперимента, тогда как в условиях низкогорья оно возрастает.

В условиях низкогорья P_{max} левого желудочка начинает возрастать только на 5-й и 10-й минутах – в среднем на 26,6% ($P < 0,05$). У неадаптированных животных, сразу же после введения эпинефрина, в горах P_{max} левого желудочка наблюдается его увеличение с последующим снижением. У животных, прошедших адаптацию, введение эпинефрина сопровождается увеличением P_{max} левого желудочка с последующим снижением на 5-й и 10-й минутах на 32,8% и 23,2% соответственно.

Известно, что изменение внутрижелудочковых гемодинамических показателей отражается на динамике $dp/dt \max$ и ИС.

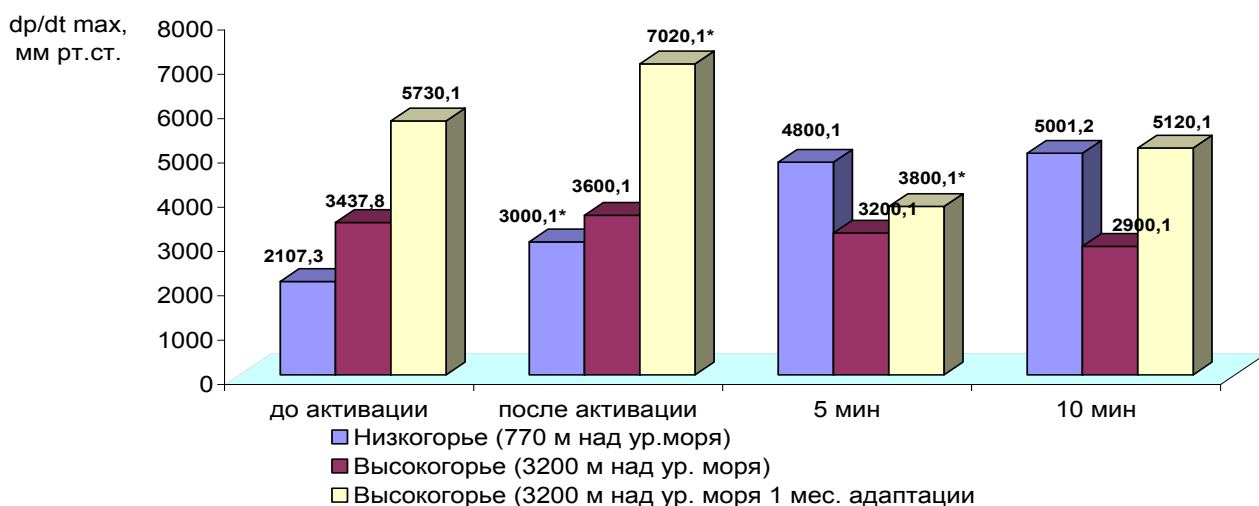


Рис. 3.1. Влияние активации α - и β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Так, у низкогорных животных $dp/dt \max$ левого желудочка сразу после активации α - и β -адренорецепторов увеличивается на 42,3%, на 5-й и 10-й минутах в среднем на 32,5% (рис. 3.1). Подъем животных в условия высокогорья также увеличивает $dp/dt \max$ на 63,1%.

Введение эпинефрина незначительно увеличивает этот показатель на 4,7% ($P > 0,05$) с последующим снижением на 8,4%.

У адаптированных животных к факторам высокогорья введение эпинефрина сопровождается ростом $dp/dt \max$ на 25,2% и последующее снижение на 5-й минуте на 33,7% с последующим возвратом, на 10-й минуте, к исходной величине, что соответствует динамике такого показателя, как P_{\max} .

Таким образом, $dp/dt \max$ левого желудочка наиболее значительно и адекватно изменяется у животных прошедших адаптацию к факторам высокогорья – достоверное увеличение – сразу после активации α - и β -адренорецепторов и уменьшение – на 5-й минуте эксперимента.

Индекс сократимости при изменении активности α - и β -адренорецепторов у низкогорных животных увеличивается сразу после введения эпинефрина на 35,1%, к 5-й минуте на 102,3%, к 10-й минуте на 133,6% (рис. 3.2). Изменение этих показателей в большей степени коррелируют с P_{med} , чем с другими показателями.

В условиях высокогорья у неадаптированных животных ИС достоверно изменяется только к 5-й минуте эксперимента, увеличиваясь на 26,4%. У адаптированных животных ИС имеет тенденцию к увеличению сразу после введения препарата. Следовательно, достоверное увеличение ИС имеет место только в группе у неадаптированных животных на 5-й минуте эксперимента – после введения эпинефрина, характеризуя значительную нагрузку на миокард.

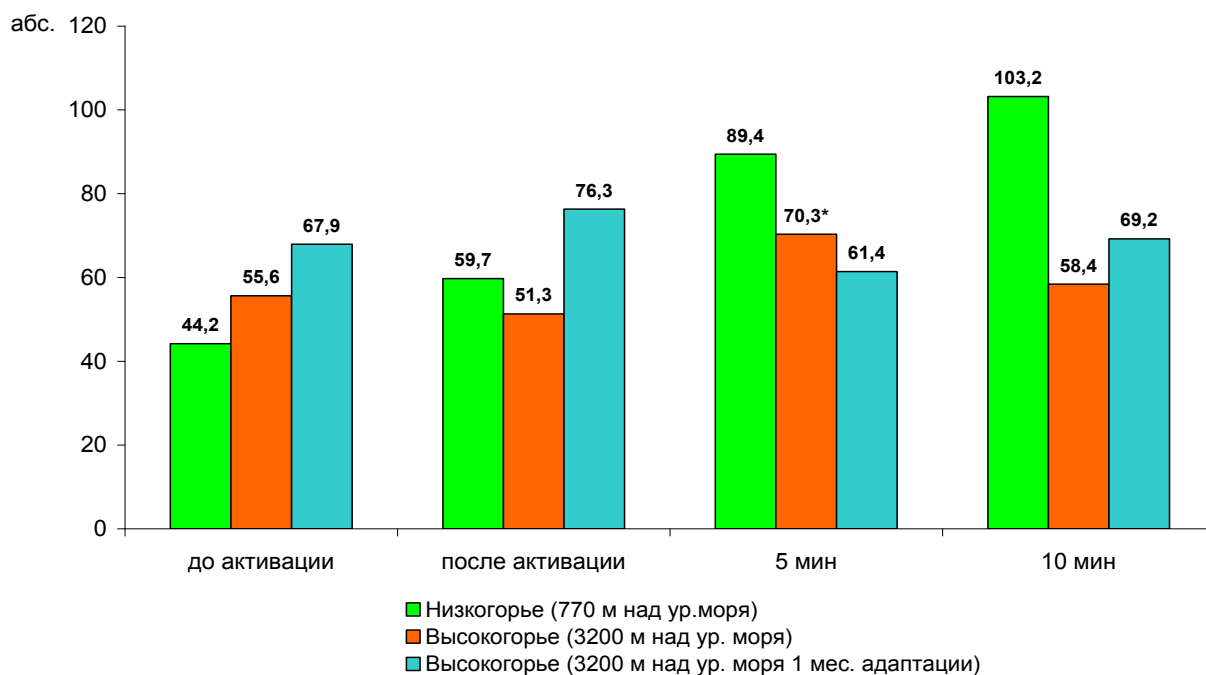


Рис. 3.2. Влияние активированных α - и β -адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Таким образом, установлено, что активация α - и β -адренорецепторов оказывает своеобразное действие на сократительную активность миокарда и давление крови в левом желудочке сердца у неадаптированных животных; при подъеме их в условия высокогорья – отмечается увеличение ЧСС, среднего, максимального давления и $dp/dt \max$ левого желудочка сразу после введения эпинефрина, с последующим его снижением на 5 и 10 минутах эксперимента, на фоне адаптации животных к высокогорью отмечается менее выраженная динамика всех показателей.

Избыток в крови катехоламинов оказывает кардиотоническое действие, через дополнительное потребление миокардом O_2 и субстратов метаболизма, приводя к снижению ресинтеза АТФ, связанное с положительным хроно- и инотропным их эффектом. На фоне адаптации животных к высокогорью отмечается менее выраженная динамика всех показателей.

3.1.2 Сократительная активность миокарда и давление крови в правом желудочке сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов

Активация α - и β -адренорецепторов животным на второй день после их подъема в условия высокогорья сопровождается повышением давления в малом круге кровообращения. Так, в частности, среднее давление в правом желудочке (P_{med}) повышается до 130,01% и остается повышенным вплоть до 10 минуты (рис. 3.3) Систолическое давление в правом желудочке возрастает более значительно – до 167,08%, но снижается на 5-й мин на 10 мм рт. ст. и к 10-й мин. - не отличается от контрольной величины; аналогичную динамику претерпевает и показатели диастолического давления, когда сразу же после введения эпинефрина диастолическое давление увеличивается в два раза.

Более наглядным отражением происходящих изменений в правом желудочке является изменение максимального давления крови (P_{max}), которое увеличивается сразу после введения препарата до 155,5% и не возвращается к исходной величине даже на 10 минуте (рис. 3.3).

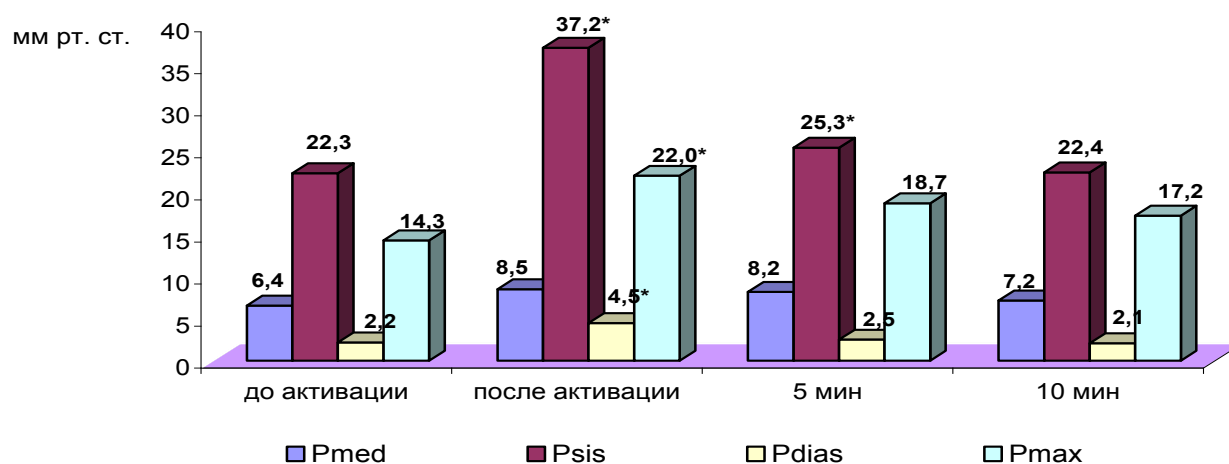


Рис. 3.3. Динамика изменения давления крови в полости правого желудочка у животных при введении эпинефрина после подъема в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Показатель максимальной скорости внутрижелудочкового давления крови ($dp/dt \max$) сразу после начала активации α - и β -адренорецепторов возрастает до 148,18%, на 5-й минуте – до 118,4%, снижаясь на 10-й минуте ниже исходной величины. Схожая динамика наблюдается и со стороны показателя индекса сократимости (ИС). Однако его уменьшение происходит сразу же после введения эпинефрина. Дальнейшее уменьшение происходит на 5-й мин и к 10-й мин, составляя 69,24% от исходного. Введение эпинефрина, судя по такой динамике показателей, отражает увеличение нагрузки на сердце и рост его энергетических потребностей, что на фоне высокогорной гипоксии затруднено.

Несколько иная динамика, проявляющаяся более высоким потенциалом энергетических возможностей сердца, наблюдается после адаптации животных в течение месяца к условиям высокогорья на пер. Туя-Ашу. Так, в частности, среднее давление в правом желудочке, сразу после введения препарата увеличивается в два раза и остается повышенным (до 134,1%) вплоть до 10-й мин (рис. 3.4).

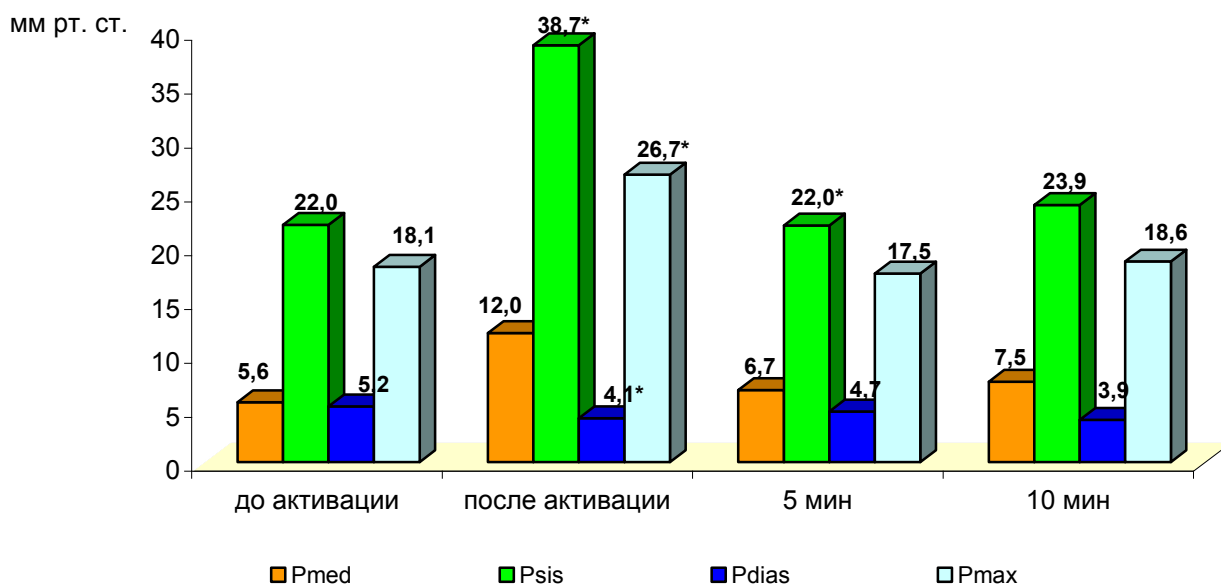


Рис. 3.4. Динамика изменения давления крови в полости правого желудочка у животных при активации α - и β -адренорецепторов после пребывания в течение 1 мес. в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Систолическое давление крови в правом желудочке возрастает, примерно, на ту же величину, что и у неадаптированных животных, но уже на 5 мин возвращается к исходной величине.

Необходимо отметить, что в процессе адаптации к условиям высокогорья животных диастолическое давление крови также повышается, но после введения эпинефрина не наблюдается статистически достоверного его снижения даже к концу эксперимента.

Максимальное давление крови в правом желудочке возрастает сразу же после введения - до 145,9%, снижаясь до первоначального уровня уже к 5-й мин ($P < 0,05$).

Динамика давления крови в правом желудочке зависит от состояния миокарда и сократительной его способности. В этом случае активация α - и β -адренорецепторов приводит к резкому повышению максимальной скорости внутрижелудочкового давления ($dp/dt \max$) (до 148,9%). Однако, на 5 мин оно уменьшается, хотя и в меньшей степени, чем у неадаптированных животных (рис. 3.5).

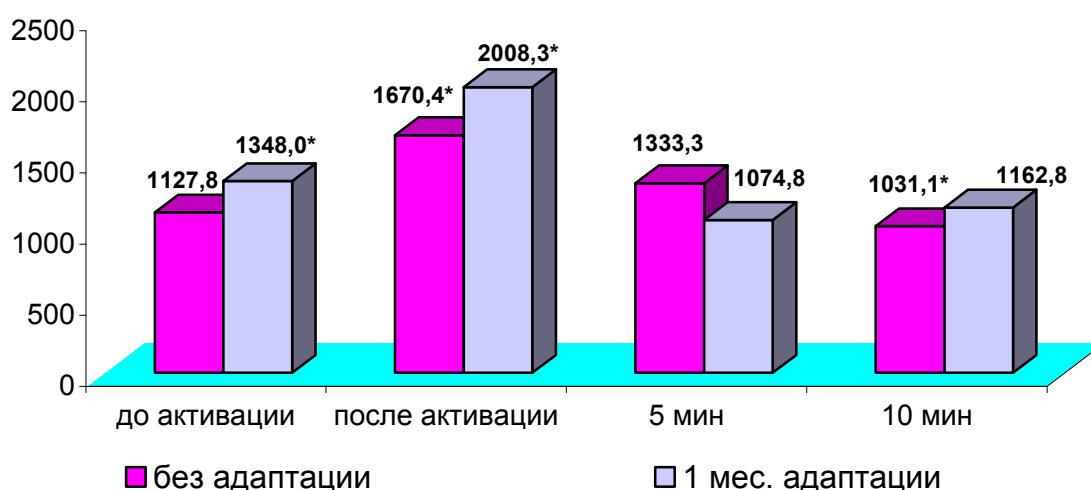


Рис. 3.5. Динамика изменения максимальной скорости внутрижелудочкового давления у животных при адаптации к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Такая же закономерность проявляется и в отношении изменения показателей давления к 10 мин после введения эпинефрина. Индекс сократимости сразу после начала активации α - и β -адренорецепторов имеет тенденцию к повышению, однако, на 5, 10 мин оказывается ниже, чем исходные показатели (рис. 3.6).

Гипоксия является типичным стрессовым фактором и, оказывая возбуждающее действие на гипофизарно-надпочечниковую систему, приводит к включению экстренных механизмов адаптации. Централизация кровообращения, благодаря спазму периферических сосудов, под влиянием катехоламинов, а в дальнейшем и перераспределению энергетических субстратов, позволяет организму адаптироваться к недостатку кислорода.

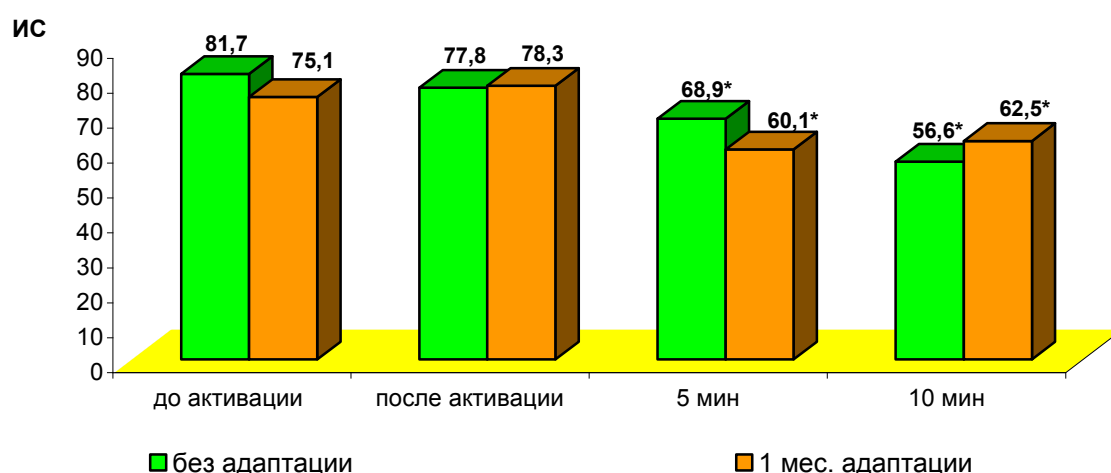


Рис. 3.6. Динамика изменения индекса сократимости у животных при адаптации к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Однако, длительное пребывание в условиях высокогорной гипоксии может снизить потенциальные возможности сократительной функции сердца. Уменьшение биологического окисления, и энергетический дефицит в этих случаях являются важными факторами ослабления сократительной

функции сердца. Известно, что энергообеспечение миокарда складывается из трех последовательно осуществляемых и связанных между собой процессов: генерации, транспорта и утилизации энергии. На сократительную функцию миокарда расходуется более половины генерируемой в клетках сердца АТФ, и ослабление ее производства лимитирует контрактильную деятельность кардиомиоцитов (Мухарлямов Н. М., 1982). Вместе с тем при гипоксии и энергетическом дефиците нарушается также креатин-фосфокиназная реакция и соответственно транспорт энергии (Сакс В. А., Розенштраух Л. В., 1980). Помимо этого, может уменьшаться АТФ-азная активность миозина и активность других АТФ-аз, следовательно, снижается и утилизация энергии в клетках сердца (Мухарлямов Н. М., 1982; Опи Л. Х., 1988). Ослабление транспорта и утилизации АТФ в свою очередь становится фактором, снижающим высвобождение креатина и уменьшающим поступление в митохондрии АДФ и, как следствие, снижение сократительной активности миокарда (Сакс В. А., Розенштраух Л. В., 1980; Опи Л. Х., 1988).

Дополнительная активация α - и β -адренорецепторов, с одной стороны увеличивает сократительную активность миокарда, за счет отмеченных выше механизмов, но с другой стороны способствует более раннему развитию дефицита энергии.

В итоге, высокогорная гипоксия накладывает определенный отпечаток на динамику давления в правом желудочке и сократимость миокарда при активации α - и β -адренорецепторов, что проявляется, в частности, более низкими резервными возможностями миокарда правого желудочка у животных не прошедших процесс адаптации к условиям высокогорья. На фоне гипоксии, дополнительная активация рецепторов оказывает отрицательное влияние на работу миокарда, за счет чрезмерной активности симпатической нервной системы, неадекватной реальным запросам организма.

Практическое значение этих данных может заключаться в необходимости определения у лиц, поднимающихся в условия высокогорья

реактивности α - и β -адренорецепторов, т.к. она определяет возможность адаптации к высокогорью, когда чрезмерная активность ведет к расстройству гемодинамики сердца и срыву адаптивных реакций.

3.2 Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление крови в желудочках сердца и их сократительную активность у животных в условиях высокогорья

3.2.1 Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление крови в левом желудочке сердца и его сократительную активность у животных при адаптации к условиям высокогорья

В данной главе приводятся исследования на животных с активацией только α_1 -адренорецепторов, в отличие от предыдущей главы, где у животных активировались одновременно и α - и β -адренорецепторы.

Активация α_1 -адренорецепторов у экспериментальным животным в условиях низкогогорья, приводит к увеличению частоты сердечных сокращений (ЧСС) в среднем на 11,9%, что почти в два раза меньше, чем при активации α - и β -адренорецепторов (табл. 3.2), также как и влияние подъема животных в условия высокогорья. К 10 минуте частота сердцебиения уменьшается в результате повышения давления в периферических сосудах и рефлекторного повышения тонуса блуждающего нерва. После введения в горах норэпинефрина ЧСС снижается, приобретая достоверный характер только на 5 и 10 минутах эксперимента – к 5 минуте на 19,9%, к 10 минуте на 12,9%. У адаптированных к горам животных, после введения препарата ЧСС возрастает на 11,9%, но возвращается к исходной величине на 5 и 10 минутах, что сходно по своей динамике с активацией и α_1 - и β -адренорецепторов.

Таблица 3.2 - Влияние активации α_1 -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=9			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС,	М	265,3	295,7	300,1	297,3	295,8	274,2	239,6	257,4	250,1	280,1	249,3	230,1
уд.мин	$\pm m$	3,3	6,7	10,1	14,1	8,15	10,3	9,7	6,01	11,0	4,4	4,7	1,2
	P		<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
Pmed	М	61,2	90,4	99,3	99,7	64,78	90,38	33,08	40,4	87,8	90,4	96,9	93,1
мм рт.ст.	$\pm m$	1,0	2,9	2,2	1,2	6,04	3,11	2,49	3,65	11,3	11,4	23,3	16,8
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis	М	109,7	120,3	117,8	119,8	122,8	148,26	101,64	106,84	115,3	120,1	118,6	119,9
мм рт.ст.	$\pm m$	1,2	3,3	9,1	2,4	4,72	3,86	6,86	5,79	1,0	7,7	8,9	3,7
	P		<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias	М	0,53	1,2	1,1	1,0	5,45	6,88	1,74	3,8	2,9	3,3	3,7	3,1
мм рт.ст.	$\pm m$	0,001	0,1	0,2	0,1	3,65	4,29	2,51	1,07	0,02	0,7	0,05	0,5
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
Pmax	М	104,8	117,8	116,8	113,4	98,49	125,14	87,26	87,16	77,5	87,3	76,4	70,1
мм рт.ст.	$\pm m$	2,1	1,0	1,2	1,0	2,58	2,15	6,43	3,64	2,3	1,0	1,4	1,7
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таким образом, активация α_1 -адренорецепторов у животных, находящихся в условиях высокогорья, в отличие от низкогорья, проявляется относительно меньшим снижением ЧСС, особенно у животных в неадаптированной к высокогорным факторам группе, что подчеркивает роль β -адренорецепторов.

Повторимся, в предыдущей главе описывались исследования, посвященные активации α - и β -адренорецепторов. Для того чтобы определить роль каждого из этих рецепторов была изучена роль α -адренорецепторов, в частности α_1 -адренорецепторов, путем введения норэпинефрина. Так, возбуждение α_1 -адренорецепторов у животных в условиях низкогорья приводит к повышению P_{med} левого желудочка в среднем на 56,8%, а у неадаптированных животных к условиям высокогорья - на 39,5%. В дальнейшем, на 5 и 10 минуте эксперимента P_{med} в левом желудочке, в среднем снижается на 44,5%. У адаптированных животных в динамике P_{med} в левом желудочке наблюдается тенденция близкая к показателям животных, находящихся в низкогорных условиях.

Таким образом, активация α_1 -адренорецепторов вызывает более выраженный подъем P_{med} в левом желудочке в горах у неадаптированных животных, чем при возбуждении α - и β -адренорецепторов с последующим, не характерным для препарата действием в условиях низкогорья, значительным снижением на 5 и 10 минутах эксперимента, т.е. эффект активации одного вида рецепторов более выражен, чем когда дополнительно возбуждается и β -адренорецепторы.

P_{sis} в левом желудочке у низкогорных животных при введении норэпинефрина возрастает в среднем на 9,6%. Подъем животных в условия высокогорья увеличивает P_{sis} в левом желудочке на 11,9%. Дополнительная нагрузка в виде введения норэпинефрина этим животным повышает P_{sis} в левом желудочке на 20,7% ($P > 0,05$), а на 5-й и 10-й минутах эксперимента P_{sis} снижается ниже исходной величины - на 15,4% ($P < 0,05$).

У адаптированных к высокогорью животных P_{sis} в левом желудочке имеет недостоверную динамику к повышению, что обусловлено высоким размахом показателя средней ошибки (m), что свидетельствует об индивидуальной реакции животных на гипоксию и приспособительных возможностях, а также сниженной ответной реакцией α_1 - адренорецепторов.

Таким образом, P_{sis} в левом желудочке увеличивается у неадаптированных животных сразу же после введения норэпинефрина, но быстро снижается на 5 и 10 минутах опыта, тогда как при активации α - и β -адренорецепторов оно повышается.

P_{dias} в левом желудочке у низкогорных животных после введения норэпинефрина имеет тенденцию к увеличению ($P > 0,05$). Своеобразная реакция наблюдается у неадаптированных животных к условиям высокогорья. Необходимо отметить высокое исходное диастолическое давление в среднем по группе после подъема животных в условия высокогорья, которое имело тенденцию к повышению на введение норэпинефрина ($P > 0,05$). На 5 минуте после введения норэпинефрина P_{dias} в левом желудочке снизилось. Величина P_{dias} левого желудочка в этой группе носила индивидуальный характер, что привело к значительному увеличению средней ошибки, а в итоге к недостоверным сдвигам. У адаптированных животных P_{dias} в левом желудочке сразу после введения норэпинефрина увеличилось на 44,4%, к 5 минуте на 88,8%, к 10 минуте на 133,3% ($P < 0,05$), т.е. динамика показателя напоминала ответную реакцию животных, находящихся в условиях низкогорья, но более выраженную и достоверную на 5 и 10 минутах опыта.

Напомним, что при активации α - и β -адренорецепторов в аналогичной по воздействию группе P_{dias} л.ж. значительно и достоверно снижалось ($P < 0,05$).

P_{max} в левом желудочке у животных низкогорной группы не изменялось после подъема в горы. У неадаптированных к факторам высокогорья животных сразу после введения норэпинефрина P_{max} в левом

желудочке слегка увеличилось ($P>0,05$), к 5-й и 10-й минутам имело тенденцию к снижению. У адаптированных к высокогорью животных введение норэпинефрина незначительно повысило P_{\max} в левом желудочке, напоминая, хотя и в меньшей степени, состояние активации у животных 2-х рецепторов - α - и β ($P>0,05$).

Таким образом, увеличение P_{\max} в левом желудочке происходило у неадаптированных и адаптированных к высокогорью животных носило недостоверный характер. В последующем оно имело тенденцию к снижению до исходной величин, также как и при активации α - и β -адренорецепторов.

Параллельно динамике давления в левом желудочке изменялись и показатели $dp/dt \max$ и ИС левого желудочка (рис. 3.7, 3.8).

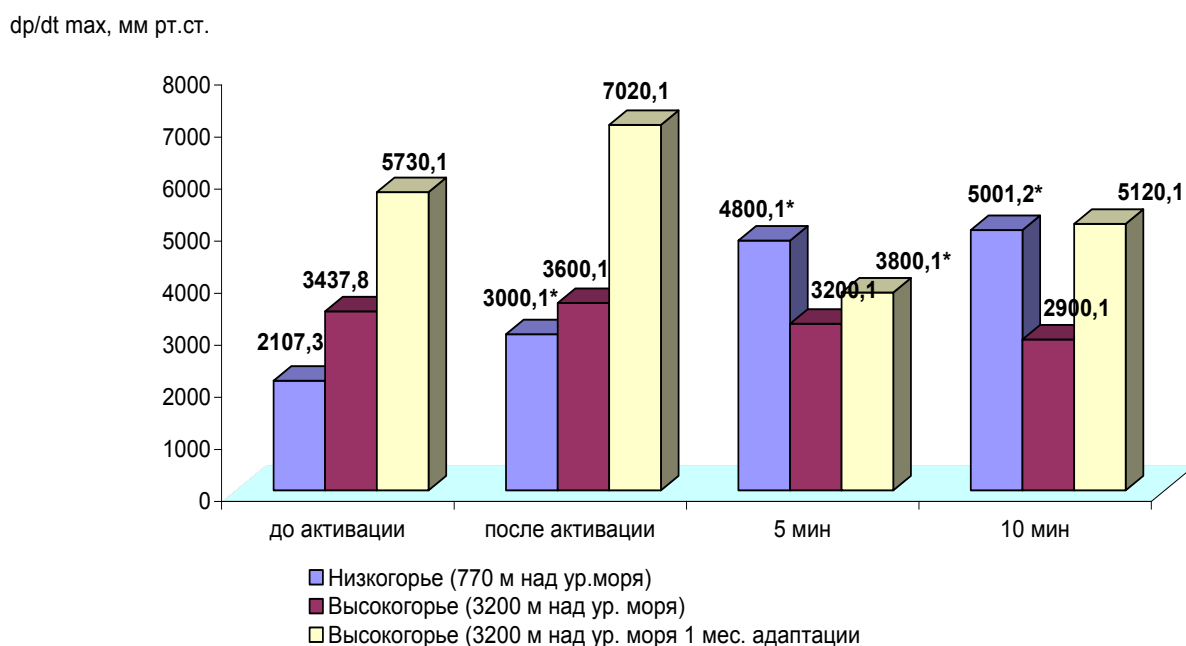


Рис. 3.7. Влияние активации α_1 - адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

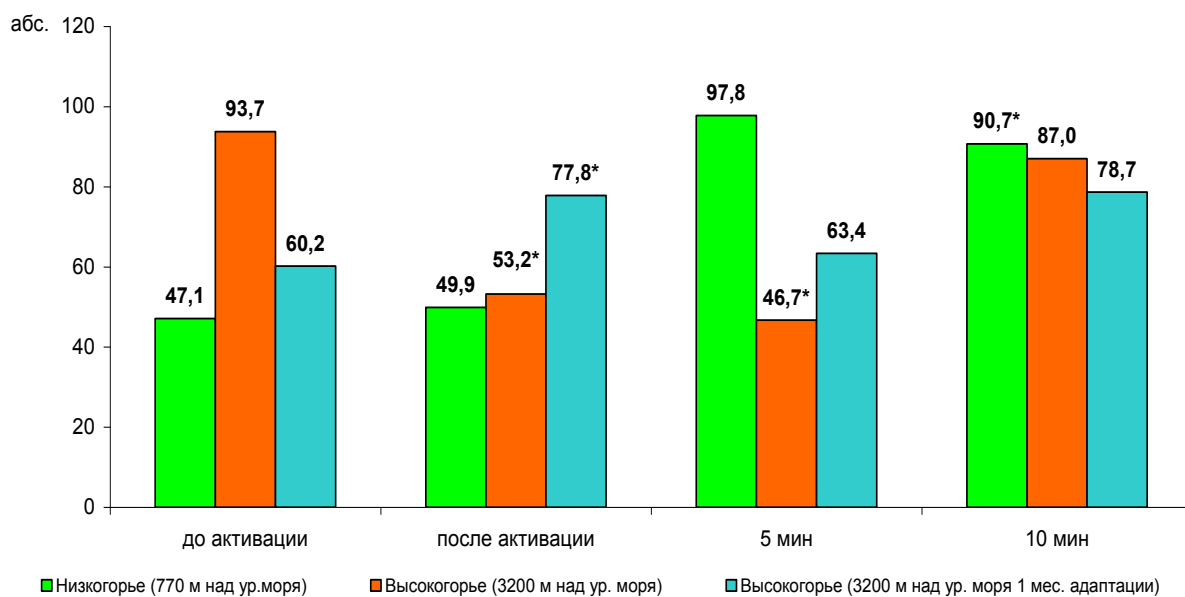


Рис. 3.8. Влияние активации α_1 - адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

У низкогорных животных сразу после введения норэпинефрина dp/dt_{max} увеличилось на 44,9%, к 5 и 10 минутам в среднем на 87,4%, тогда как при активации α - и β -адренорецепторов на 5-10 мин возросло лишь на 32,5%. Подъем животных в условия высокогорья увеличило dp/dt_{max} на 27,4%, что в два раза больше, чем при введении эпинефрина. Сразу же после введения норэпинефрина оно снизилось на 19,1%, к 5 минуте на 54,9%, к 10 минуте на 18,1%. У адаптированных животных колебания dp/dt_{max} левого желудочка превысили среднюю ошибку достоверности и носили разнонаправленный характер ($P > 0,05$).

Таким образом, наиболее значительное снижение dp/dt_{max} левого желудочка на введение активации α_1 -адренорецепторов было у неадаптированных к высокогорью животных.

ИС у животных, находящихся в условиях высокогорья на 5 и 10 минутах увеличился в 2 раза. У неадаптированных животных имело место обратная тенденция. ИС снизился сразу после введения норэпинефрина и на

5 минуте эксперимента. У адаптированных животных показатели динамики носили недостоверный характер ($P > 0,05$).

Особенность активации α_1 -адренорецепторов проявилась у неадаптированных животных, находящихся в условиях высокогорья, увеличением среднего, систолического и максимального давления в левом желудочке, причем непосредственно после введения норэпинефрина. Отмечена тенденция к повышению диастолического давления у адаптированных к высокогорью животных, вплоть до 5 минуты, после введения препарата. Наблюдается уменьшение, судя по показателям dp/dt_{max} и ИС сократительной активности миокарда левого желудочка у неадаптированных животных; у адаптированных животных эти показатели носили разнонаправленный характер и напоминали по своей динамике показатели низкогорной группы животных.

Таким образом, главным отличием от группы животных с активацией α_1 -адренорецепторов от группы животных с возбуждением α - и β -рецепторов является менее выраженное повышение тонуса миокарда левого желудочка, что проявляется уменьшением показателей dp/dt_{max} и ИС.

3.2.2 Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление в правом желудочке сердца и его сократительную активность у животных в условиях высокогорья

Большая часть территории Кыргызстана находится в высокогорном поясе, где экстремальные факторы накладывают определенный отпечаток на производственную деятельность человека и его здоровье, в частности под влиянием гипоксии происходит значительная перестройка состояния правых отделов сердца и, соответственно, гемодинамики в малом круге кровообращения с развитием высокогорной легочной гипертензии.

После подъема животных в условия высокогорья и при активации α_1 -адренорецепторов P_{max} в правом желудочке возрастает с $14,3 \pm 0,73$ до $21,6 \pm$

0,1, однако уже к 5 мин давление падает до $9,9 \pm 0,57$ мм рт.ст. и к 10 мин возвращается к исходному уровню. Аналогичные изменения наблюдаются и со стороны P_{sis} правого желудочка. Причем, после значительного подъема P_{sis} , непосредственно после введения норэпинефрина, давление увеличивается, а через 5 и 10 мин уменьшается в сравнении с исходными ($27,9 \pm 1,52$ и $25,45 \pm 1,3$ соответственно).

Известно, что активация α_1 -адренорецепторов повышает артериальное давление и усиливает сердечные сокращения, механизм которых связан, главным образом, с увеличением легочного сосудистого сопротивления и частотой сердечных сокращений. В итоге, в правых отделах сердца. P_{dias} сразу после введения уменьшается с $1,73 \pm 0,4$ до $0,63 \pm 0,31$. Однако уже на 5 и 10 минутах P_{dias} становится выше исходного ($1,37 \pm 0,5$).

Наиболее наглядной является динамика максимального давления в правом желудочке сердца на введения норэпинефрина. В частности, происходит повышение давления крови с $24,6 \pm 0,7$ мм рт. ст. до $38,9 \pm 1,3$ мм рт. ст, с последующим снижением на 5 мин до $22,17 \pm 0,3$ мм рт. ст. и к 10 мин до $16,3 \pm 0,7$ мм рт. ст.

Под влиянием возбуждения α_1 -рецепторов происходит сужение сосудов, а также рост перфузионного давления в коронарных артериях и повышение потребности сердца в кислороде, а со стороны малого круга кровообращения - повышение центрального венозного давления.

В нашем случае показатель максимальной скорости внутрижелудочкового давления ($dp/dt \max$) сразу после изменения активации α_1 -рецепторов возрастает с $1605,0 \pm 35,0$ до $2010,0 \pm 35,4$, после чего на 5-й минуте снижается до $1011,3 \pm 47,2$, а к 10-й мин лишь слегка увеличивается ($1111,4 \pm 47,3$), т.е. не возвращается к исходному уровню (табл. 3.3).

При активации α_1 - и β -адренорецепторов наблюдается возвращение показателей к исходной величине. Получается, что одновременное возбуждение α_1 - и β -адренорецепторов проявляется антагонистическими эффектами, что в итоге снижает индекс сократимости до исходной величины.

Таблица 3.3 - Влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление в правом желудочке сердца и его сократительную активность у животных в условиях высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=9			
		До введения	После введения	5 мин	10 мин	До введения	После введения	5 мин	10 мин	До введения	После введения	5 мин	10 мин
P _{med} мм рт.ст.	M	6,6	8,3	9,1	9,7	6,6	22,53	10,19	14,93	15,6	27,3	11,7	15,3
	m	1,0	0,9	0,6	0,2	0,3	2,3	0,77	1,8	1,2	0,2	1,7	4,8
	P		> 0,05	>0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	> 0,05	> 0,05
P _{sis} мм рт.ст.	M	15,4	20,9	21,4	20,2	20,0	38,92	26,51	26,07	30,2	40,2	37,2	26,8
	m	1,0	0,9	2,2	1,0	0,9	2,36	2,58	3,09	3,1	0,9	1,7	6,3
	P		> 0,05	>0,05	>0,05		<0,05	<0,05	> 0,05		<0,05	<0,05	> 0,05
P _{dias} мм рт.ст.	M	0,075	0,1	1,0	1,0	2,0	2,72	4,22	5,57	2,37	2,0	1,9	2,1
	m	0,001	0,002	0,2	0,001	0,1	2,12	1,55	1,7	0,2	0,03	0,3	0,2
	P		> 0,05	>0,05	>0,05		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05
P _{max} мм рт.ст.	M	10,9	17,8	18,7	19,3	16,9	36,26	23,11	17,98	24,3	30,1	30,1	27,8
	m	1,0	1,3	0,4	1,2	3,1	2,15	1,35	1,87	2,2	1,0	1,6	6,7
	P		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	> 0,05	> 0,05		<0,05	<0,05	> 0,05
dp/dt max мм рт.ст./с	M	350,8	490,7	510,1	400,1	1110,2	1996,4	1098,5	1283,8	1800,1	1890,1	1400,1	1330,2
	m	17,8	21,4	13,1	16,8	78,2	62,2	103,0	118,0	43,4	90,1	50,6	66,1
	P		<0,05	<0,05	>0,05		<0,05	> 0,05	> 0,05		> 0,05	<0,05	<0,05
ИС	M	32,3	48,8	49,1	51,2	85,3	55,92	47,55	71,38	75,4	85,4	65,9	60,4
	m	1,0	2,0	0,9	3,7	0,6	4,29	2,58	5,37	3,8	6,7	1,2	1,7
	P		<0,05	<0,05	<0,05		<0,05	<0,05	<0,05		> 0,05	<0,05	<0,05

Судя по ИС, происходит снижение активности миокарда в ответ на введение норэпинефрина в условиях высокогорья, видимо, высокогорная гипоксия в сочетании с возросшей потребностью миокарда в кислороде под влиянием норэпинефрина обуславливает снижение сократимости правых отделов миокарда. В частности, сразу же после введения норэпинефрина ИС снижается с $74,2 \pm 3,2$ до $57,3 \pm 4,1$. На 5-й минуте до $45,6 \pm 1,8$, и только к 10-й минуте возвращается к исходному показателю. Эти показатели по своей динамике противоположны группе животных с возбуждением α_1 - и β -адренорецепторов.

Механизмы адекватной работы сердца в зависимости от тяжести гипоксии тесно связаны с соответствующей реакцией симпатoadреналовой и парасимпатической систем регуляции деятельности органов. Поэтому экзогенное введение медиатора СНС в обычных условиях приводит к дополнительной активации работы сердца и расходу энергии.

На фоне высокогорной гипоксии, когда энергетический дефицит достигает значимой для организма степени, функция сердца снижается. Гипоксия сопровождается нарушениями КОС и электролитного баланса, изменениями обмена веществ и состояния кардиомиоцитов, а также клеток нервной системы, регулирующих функцию сердца. В условиях гипоксии возможно повреждение нервных клеток с поступлением нейромедиаторов НА и АХ в интерстициальную жидкость и накопление их в крови.

Известно, что при адаптации к факторам высокогорья реакция сердца на гипоксию изменяется - происходит более экономное расходование энергетических и пластических ресурсов миокарда, однако и организм в целом, и система кровообращения, в частности, приобретают высокую устойчивость к кислородному голоданию. Механизмы, определяющие экономичность деятельности сердца и его устойчивость к тяжелой гипоксии, еще далеко не определены. Это касается, прежде всего, нервных механизмов регуляции сердца, особенностей деятельности парасимпатической системы, а также ее взаимодействия с симпатoadреналовой системой. Характер

приспособления сердца к нарастающей гипоксии, видимо, во многом зависит от работы этих регулирующих систем, а состояние последних определяется степенью адаптации организма к кислородному голоданию.

Так, нами установлено, что активация α_1 -адренорецепторов в условиях высокогорья приводит к кратковременному повышению давления в правом желудочке и, одновременно, сразу после введения, снижению максимальной скорости внутрижелудочкового давления и ИС миокарда, что свидетельствует о быстром истощении ответной реакции α_1 -адренорецепторов, по сравнению с низкогорной группой животных.

В условиях равнины, в случаях экстренной помощи обычно используют препараты, действующие на периферические адренергические процессы, в частности, норэпинефрин, который обладает способностью повышать артериальное давление при различных экстремальных состояниях, когда происходит угнетение сосудодвигательного центра и возникает необходимость в стабилизации артериального давления, в горах его действие может оказаться не эффективным и даже опасным для здоровья.

3.3 Влияние блокады β -адренорецепторов на работу сердца у животных при адаптации к условиям высокогорья

3.3.1 Влияние блокады β -адренорецепторов на работу левого желудочка сердца у животных в условиях высокогорья

В данной подглаве был предпринят поиск ответа, что станет с работой сердца в случае снижения активности СНС, которая обеспечивает адаптационные механизмы в первые дни после подъема в горы, и что произойдет через месяц адаптации, когда активность СНС снижается, сменяясь в сторону ПСП на фоне введения пропранолола, который является β -адреноблокатором β_1 и β_2 адренорецепторов. Известно, что пропранолол способен понижать артериальное давление за счет урежения пульса и

уменьшения ударного объема сердца, путем ослабления влияния симпатической импульсации на β -адренорецепторы сердца, блокируя положительный хроно- и инотропный эффект катехоламинов. При этом потребность миокарда в кислороде снижается (Мошковский М.Д., 1994).

Ранее нами было изучено влияние активации α_1 и β -адренорецепторов, путем введения эпинефрина на работу сердца, а также изолированную активацию α_1 -адренорецепторов.

У животных блокируются только β -адренорецепторы, что должно сопровождаться снижением активности симпатoadреналовой системы, состояние которой определяет включение адаптационных механизмов на стресс, в данном случае, на высокогорные факторы.

Известно, что блокада β -адренорецепторов уменьшает силу сердечных сокращений миокарда, т.е. проявляя отрицательный инотропный эффект. В данном случае происходит снижение чувствительности миокарда на действие СНС.

В контрольной группе ослабление симпатической импульсации в условиях низкогорья приводило к снижению частоты сердечных сокращений в среднем на 22,9% (табл. 3.4). Подъем аналогичной группы животных в условия высокогорья сопровождается уменьшением частоты сердечных сокращений (ЧСС), уже после высокой исходной ЧСС, на 33,8%, через 5 минут – на 38,9% и к 10-й минуте – происходит возврат к первоначальному уровню.

У животных прошедших месячную адаптацию к условиям высокогорья уменьшение симпатического влияния вызывает менее выраженное снижение частоты сердечных сокращений – на 17,9%, через 5 и 10 минут - в среднем на 14,3% в сравнении с контрольной группой ($P > 0,05$).

Таким образом, ЧСС наиболее значимо изменяется при блокаде β -адренорецепторов у животных, поднятых в условия высокогорья, далее у животных низкогорной серии и затем, у животных, прошедших месячную адаптацию.

Таблица 3.4 – Влияние блокады β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=12				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		До введения	После введения	5 мин	10 мин	До введения	После введения	5 мин	10 мин	До введения	После введения	5 мин	10 мин
ЧСС	M	259,3	200,1	205,4	200,1	295,1	197,3	180,4	190,3	280,1	230,1	240,1	241,2
	$\pm m$	3,7	7,7	11,2	4,9	21,2	13,1	11,2	11,4	15,6	11,11	17,1	12,8
	P		P<0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05
P _{med} мм рт.ст.	M	77,6	70,2	69,4	68,3	88,3	70,4	69,8	63,0	87,3	80,3	79,4	80,7
	$\pm m$	2,1	1,2	3,1	6,8	1,2	17,3	2,1	3,1	1,2	3,9	1,2	6,6
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{sis} мм рт.ст.	M	122,1	80,2	70,3	70,5	130,4	97,8	82,0	80,1	118,8	89,3	88,2	87,6
	$\pm m$	1,7	2,8	3,3	4,2	1,9	7,8	6,1	13,1	11,2	12,2	1,2	1,0
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
P _{dias} мм рт.ст.	M	0,51	0,42	0,43	0,5	0,9	0,9	1,7	1,2	2,0	3,1	2,1	2,0
	$\pm m$	0,001	0,002	0,001	0,01	0,01	0,002	0,1	0,02	0,1	0,2	1,0	0,9
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{max} мм рт.ст.	M	119,2	70,0	73,4	70,2	120,1	98,3	88,2	88,8	77,8	70,8	73,1	79,8
	$\pm m$	1,2	3,7	7,7	6,9	12,0	11,0	3,6	6,2	3,4	1,2	6,7	11,8
	P		P<0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

В данном случае это объясняется тем, что подъем в высокогорье оказывает стрессовое воздействие на организм животных, где на них начинает действовать комплекс факторов: гипоксия, холод, УФО, сухой воздух и др.

Среднее давление (P_{med}) левого желудочка на фоне введения β -адренорецепторов снижается незначительно ($P > 0,05$). Подъем животных в условия высокогорья приводит к увеличению P_{med} левого желудочка в среднем на 10 мм рт. ст. Введение пропранолола вызывает снижение давления лишь у некоторых животных по группе, в результате чего показатель статистически не отличается от контрольного ($P > 0,05$), также как на 5-й и 10-й минутах, в среднем, снижение составляет 7,0% ($P > 0,05$).

У животных прошедших адаптацию к факторам высокогорья снижение тонуса СНС также не приводит к достоверным сдвигам, хотя и прослеживается тенденция к уменьшению P_{med} левого желудочка.

Более выраженная динамика наблюдается со стороны систолического давления (P_{sis}) левого желудочка. Введение препарата низкогорным животным снижает P_{sis} левого желудочка на 34,4%, на 5-й и 10-й минутах – в среднем на 42,4% ($P < 0,05$).

Подъем интактных животных в условия высокогорья приводит к увеличению P_{sis} в левом желудочке. Блокада β -адренорецепторов уменьшает P_{sis} левого желудочка снижается на 25,0%, на 5-й и 10-й минутах – в среднем на 37,9%. После месячной адаптации у этой группы животных наблюдается снижение P_{sis} левого желудочка в среднем на 25,8%.

В условиях низкогорья P_{sis} снижается при низком тонусе СНС на 10 мм рт.ст., а в условиях высокогорья – на 20-35 мм рт.ст, но если считать от исходного давления, то наибольший эффект от уменьшения реакции СНС на P_{sis} л.ж. появляется у животных, находящихся в условиях низкогорья, затем, у прошедших месячную адаптацию к условиям высокогорья.

Со стороны диастолического давления (P_{dias}) левого желудочка достоверной динамики при введении пропранолола не отмечалось. При

подъеме животных в условия высокогорья возникло небольшое повышение P_{dias} левого желудочка на 5-й и 10-й минутах после модификации состояния СНС ($P>0,05$). Адаптация животных к условиям высокогорья сопровождалась повышением P_{dias} левого желудочка до 2 мм рт. ст., снижение активности СНС у этих животных вызвало недостоверное повышение давления, с возвратом к исходным показателям на 5-й и 10-й минутах ($P>0,05$).

Таким образом, у животных в низкогорных условиях ослабление влияния СНС не вызывает изменений P_{dias} левого желудочка, а в условиях высокогорья незначительно повышает его у неадаптированных животных на 5-й минуте, а у адаптированных сразу же после введения препарата.

Для оценки влияния низкого тонуса СНС на сократительную активность миокарда важным показателем является P_{max} левого желудочка. Так у животных, находящихся в низкогорных условиях наблюдается снижение P_{max} левого желудочка в среднем на 40,5% ($P<0,05$). В условиях высокогорья, при таком состоянии СНС у неадаптированных животных происходит достоверное снижение P_{max} лишь на 5-й и 10-й минутах, в среднем на 10,0%. У животных, прошедших месячную адаптацию к условиям высокогорья, введение препарата вызывает лишь небольшое снижение давления, непосредственно после введения и на 5-й минуте ($P > 0,05$), что по своей динамике и размаху значительно отличается от действия препарата в низкогорных условиях.

В низкогорных условиях снижение симпатической активности вызывает уменьшение dp/dt_{max} левого желудочка в среднем на 38,2%, а у неадаптированных животных к условиям высокогорья, в меньшей степени - в среднем на 6,7% (рис. 3.9).

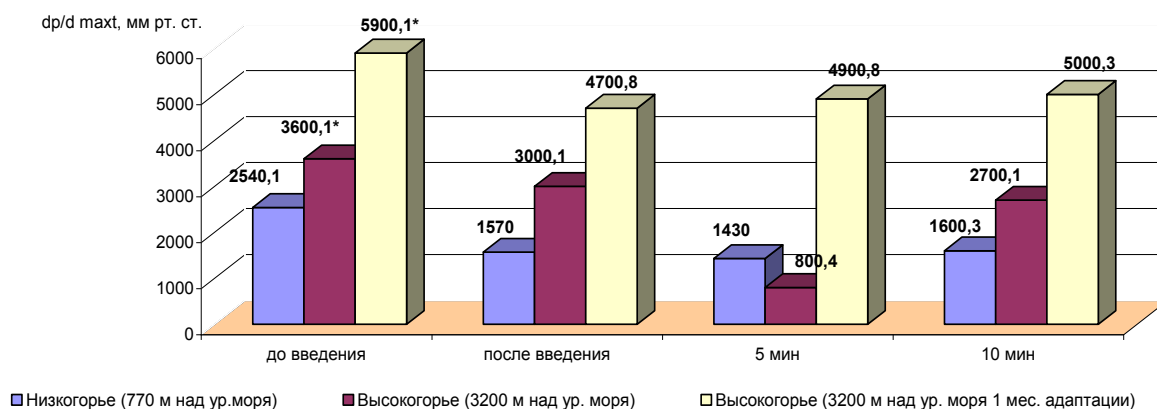


Рис. 3.9. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

В результате месячного пребывания животных в условиях высокогорья $dp/dt \max$ левого желудочка, в сравнении с предыдущей группой, возрастает на 63,8%. После блокады β -адренорецепторов $dp/dt \max$ левого желудочка снижается в среднем на 20,4%.

Таким образом, при снижении активности СНС наибольшая динамика в форме уменьшения $dp/dt \max$ левого желудочка имеет место у животных, находящихся в условиях низкогорья и через 1 месяц после пребывания в горах.

Параллельно $dp/dt \max$ левого желудочка изменяется и ИС. При общей тенденции к снижению, сократимости миокарда на фоне ослабления симпатической активности достоверное изменение этого показателя наблюдается только на 5-й минуте исследования, причем существенно - на 20,6% ($P < 0,05$). При подъеме животных в условия высокогорья достоверное снижение ИС происходит только на 10-й минуте исследования – на 19,2%. Адаптация животных к условиям высокогорья уменьшает эффект действия пропранолола – наблюдается лишь тенденция к снижению ИС ($P > 0,05$) (рис. 3.10).

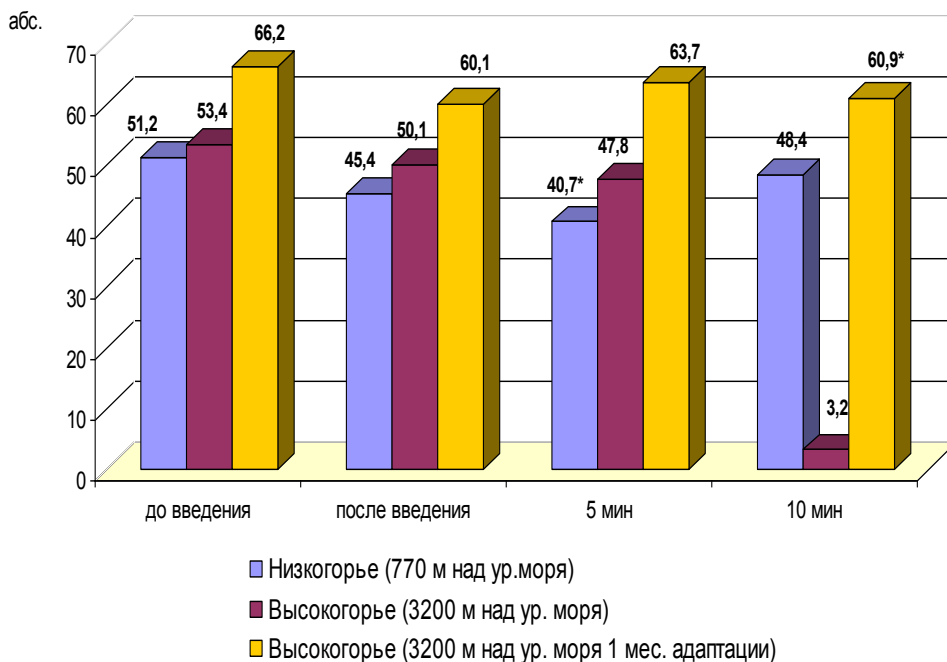


Рис. 3.10. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

Таким образом, наиболее выражено снижение ИС л.ж. при ослаблении симпатической импульсации имеет место у низкогорных животных и в первые дни после подъема в условия высокогорья. В другие промежутки опыта действие блокады СНС не проявлялось.

3.3.2 Влияние блокады β -адренорецепторов на работу правого желудочка сердца у животных в условиях высокогорья

Показатель P_{med} правого желудочка у низкогорных животных, при ослаблении симпатической импульсации на β -адренорецепторы, не изменяется (табл. 3.5). Подъем животных в условия высокогорья приводит к повышению P_{med} правого желудочка на 34,2%. Блокада β -адренорецепторов

Таблица 3.5 - Влияние блокады β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=12				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
P _{med} мм рт.ст.	M	6,4	6,3	6,0	6,2	8,5	7,7	9,4	9,4	9,7	9,13	10,8	8,9
	±m	1,0	1,0	0,9	2,7	1,0	1,0	2,2	1,7	1,9	2,2	1,0	2,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{sis} мм рт.ст.	M	15,0	10,7	13,2	14,7	23,4	20,7	29,3	29,7	28,7	26,7	25,3	25,3
	±m	3,1	1,7	4,8	3,1	1,2	0,9	0,8	1,0	1,1	3,3	3,4	4,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{dias} мм рт.ст.	M	1,2	1,9	1,8	1,7	2,0	1,8	2,1	2,3	2,0	3,2	3,2	3,3
	±m	0,2	0,1	0,6	0,15	0,1	0,6	0,2	0,3	0,1	1,0	0,2	0,7
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{max} мм рт.ст.	M	13,7	10,6	9,5	11,8	16,7	10,4	11,0	11,2	22,3	19,3	18,4	17,6
	±m	1,2	0,3	0,2	1,9	1,2	0,3	0,4	1,2	1,0	2,3	1,0	0,4
	P		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

после незначительного снижения сопровождается тенденцией к увеличению P_{med} правого желудочка ($P>0,05$). Адаптация животных к высокогорью не меняет реакцию правого желудочка на блокаду β -адренорецепторов.

Непосредственно, после блокады β -адренорецепторов у животных в условиях низкогогорья P_{sis} правого желудочка незначительно снижается также как и на 5-й и 10-й минутах (в среднем – на 9,4%, $P>0,05$). Подъем животных в условия высокогорья вызывает рост P_{sis} правого желудочка на 56,0% ($P<0,05$). У неадаптированных животных, сразу же после блокады, P_{sis} правого желудочка незначительно уменьшается, но на 5-й и 10-й минутах слегка увеличивается ($P>0,05$). Последующее месячное пребывание животных в условиях высокогорья вызывает дальнейший подъем P_{sis} правого желудочка на 22,6% по сравнению с предыдущей группой, но реакции характерной на действие препарата, аналогичному в условиях низкогогорья, не наблюдается.

Таким образом, в условиях высокогорья, при блокаде β -адренорецепторов у неадаптированных животных, в отличие от низкогогорных, имеется тенденция к повышению P_{sis} правого желудочка, а у адаптированных животных это давление практически не изменяется.

У низкогогорных животных P_{dias} правого желудочка, при введении блокирующего рецепторы препарата, достоверно не изменяется. В условиях высокогорья, непосредственно, после введения пропранолола P_{dias} правого желудочка имеет тенденцию к уменьшению, но в последующем несколько увеличивается к 5-й и 10 минутам ($P>0,05$). Аналогичные изменения наблюдаются и у животных адаптированных к условиям высокогорья. Но подъем P_{dias} правого желудочка начинается сразу же после ослабления симпатической импульсации, вследствие того, что увеличение уровня давления происходит индивидуально у животных в группе, но в последующем показатели выравниваются.

P_{max} правого желудочка у низкогогорных животных при введении пропранолола достоверно изменяется на 5-й минуте (снижение на 30,7%), с

возвратом к исходной величине на 10-й минуте. У неадаптированных животных также происходит снижение P_{\max} правого желудочка в среднем на 34,2%. У адаптированных животных к условиям высокогорья, на фоне исходно высокого P_{\max} правого желудочка блокада β -адренорецепторов не изменяет этот показатель ($P > 0,05$).

Таким образом, снижение чувствительности β -адренорецепторов сопровождается снижением P_{\max} правого желудочка у низкогорных и не прошедших процесс адаптации животных.

Показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у низкогорных животных сразу же после блокады снижается на 16,7%, к 5-й минуте – на 11,2%, а на 10-й минуте возвращается к исходной величине (рис. 3.11).

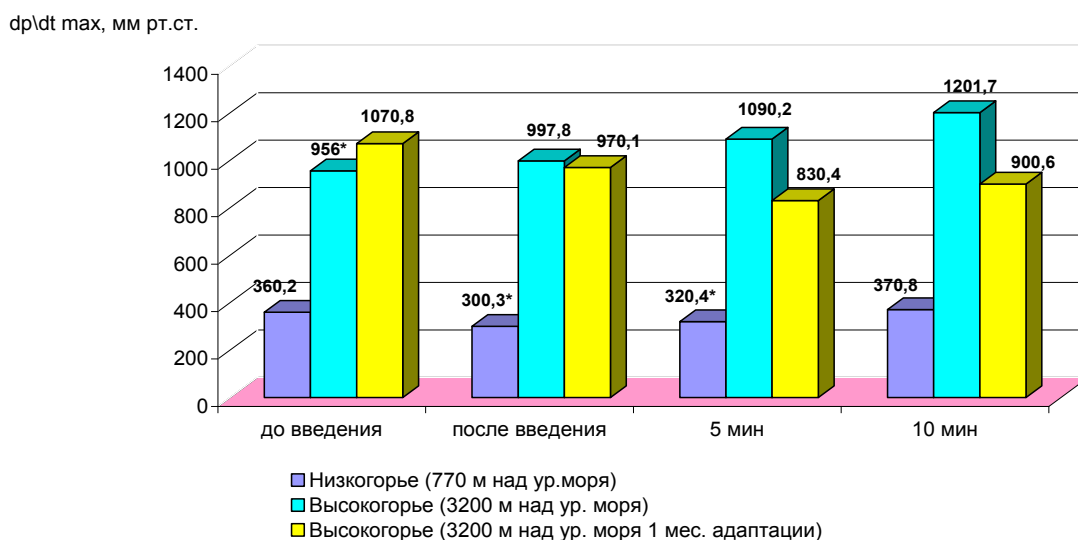


Рис. 3.11. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Подъем животных в условия высокогорья приводит к увеличению $dp/dt \max$ на 165,4%. Введение пропранолола незначительно увеличивает $dp/dt \max$ у отдельных животных, особенно на 10-й минуте (в среднем на 25,6%, $P > 0,05$). У животных после месячной адаптации блокада β -адренорецепторов формирует тенденцию к снижению $dp/dt \max$ правого желудочка на 9,4%, на 5-й минуте – на 22,4%, 10-й минуте – 15,9% ($P > 0,05$).

Таким образом, показатель dp/dt max правого желудочка имеет тенденцию к увеличению у неадаптированных к высокогорью животных.

ИС у животных контрольной группы, находящихся в условиях низкогогорья практически не изменяется ($P > 0,05$) (рис. 3.12).

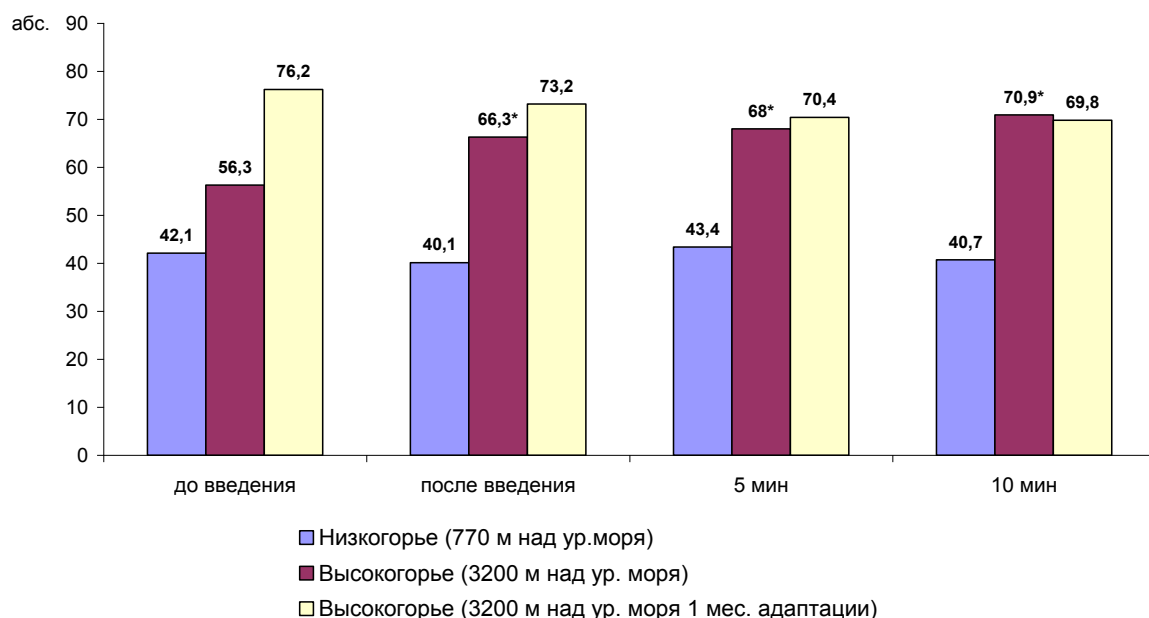


Рис. 3.12. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

У животных при подъеме в условиях высокогорья на фоне снижения симпатической импульсации β -адренорецепторов отмечается рост ИС, после месячной адаптации незначительная тенденция к снижению, напоминающая по динамике показателя низкогорной группы животных.

Таким образом, в случае ослабления влияния симпатической импульсации на β -адренорецепторы сердца, блокирование положительного хроно- и инотропного эффекта катехоламинов на фоне снижения потребностей миокарда в кислороде, наибольший эффект со стороны ЧСС проявляется у неадаптированных животных, т.е. в момент преобладания СНС над ПНС, а показатели давления в большей степени изменялись в левом желудочке. Со стороны показателей правого желудочка достоверная реакция

показателей работы сердца чаще наблюдалась у неадаптированных животных.

3.4 Влияние блокады выделения норадреналина на показатели работы сердца у животных при адаптации к условиям высокогорья

3.4.1 Действие блокады выделения норадреналина из синаптических нервных окончаний на показатели работы левого желудочка сердца при адаптации к высокогорью

Основной экстремальный фактор высокогорья - это снижение парциального давления кислорода в альвеолярной газовой смеси, обусловленное низким парциальным давлением кислорода во вдыхаемом воздухе, способном вызывать развитие горной болезни. Предрасполагают к развитию острой горной болезни воздействие ультрафиолетового облучения, ветер, низкая температура и физические нагрузки при подъеме в горы.

Симпатолитический эффект связанный с блокированием выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и уменьшением влияния нейромедиатора на адренорецепторы может быть воспроизведен введением бретилия тозилата. Бретилия тозилат увеличивает продолжительность трансмембранного потенциала действия клеток сердечной мышцы, повышает рефрактерный период (Машковский М.Д., 1998).

Установлено, что симпатический эффект у экспериментальных животных вызывает значительное урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) как в условиях низкогогорья, так и при подъеме в высокогорье и при месячной адаптации к условиям высокогорья. Причем сам по себе подъем в высокогорье, в обеих высокогорных группах, сопровождается увеличением ЧСС примерно на 30-40 уд. в мин (табл. 3.6).

Таблица 3.6 - Влияние блокады выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=14				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=8			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 Мин	10 мин
ЧСС	М	248,1	200,8	200,8	180,4	292,1	200,1	230,1	240,2	280,2	260,9	250,3	240,1
	±m	2,7	9,9	12,1	26,2	11,2	3,7	12,8	10,2	10,7	9,6	21,2	10,3
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pmed	М	79,4	70,4	71,3	69,3	83,7	70,1	69,3	67,8	91,4	80,2	79,2	70,3
мм рт.ст.	±m	1,2	2,1	1,0	1,3	3,4	2,0	1,2	3,7	13,3	1,2	3,8	9,9
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis	М	101,2	73,8	70,4	80,3	128,4	73,4	70,8	70,3	109,8	87,3	80,8	82,9
мм рт.ст.	±m	7,7	2,1	3,1	1,8	3,4	6,8	3,3	11,8	10,2	3,7	3,2	2,1
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pdias	М	0,56	0,2	1,0	2,2	1,52	0,2	1,0	1,2	1,1	0,9	1,0	2,1
мм рт.ст.	±m	0,001	0,001	0,001	0,01	0,001	0,002	0,003	0,003	0,001	0,001	0,01	0,2
	P		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
Pmax	М	117,3	93,4	100,7	101,2	124,2	69,7	72,8	80,4	87,2	79,2	75,8	79,7
мм рт.ст.	±m	3,2	4,7	7,7	2,1	9,9	15,6	14,2	3,8	2,1	13,3	1,2	1,2
	P		<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05
dp/dt max	М	2011,1	2000,2	2100,1	2005,0	2930,1	1980,1	1700,1	1708,0	4950,2	3100,2	3900,0	3950,8
мм рт.ст./с	±m	61,2	97,8	11,2	16,8	16,8	96,3	11,8	113,8	56,4	112,8	128,3	130,4
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИС	М	48,3	43,2	46,3	49,4	47,9	46,2	47,2	48,9	66,2	62,7	64,1	62,7
	±m	1,2	1,2	1,0	1,0	1,1	1,0	2,1	3,7	1,2	1,9	1,8	3,9
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Среднее давление (P_{med}) в левом желудочке при введении препарата в условиях низкогорья и в условиях высокогорья снижается, а при адаптации к высокогорью у животных наблюдается лишь тенденция к снижению среднего давления, без достоверных сдвигов этого показателя ($P > 0,05$).

Систолическое давление (P_{sis}) в левом желудочке при подъеме и в меньшей степени при адаптации к условиям высокогорья возрастает. Снижение уровня выделения норадреналина проявляется значительным падением P_{sis} во всех анализируемых периодах наблюдения и по своей динамике не отличается от показателей низкогорной группы. Диастолическое давление (P_{dias}) в левом желудочке, сразу после введения блокирующего синтез норадреналина препарата в условиях низкогорья, значительно возрастает, вплоть до 5-й и 10-й минуте наблюдения. При подъеме в условия высокогорья P_{dias} повышается, с последующим снижением после введения препарата и на 5-й минуте опыта. После месячной адаптации к условиям высокогорья низкие уровни выделения норадреналина не сопровождаются достоверными сдвигами P_{dias} , за исключением 10 минуты, когда происходит подъем диастолического давления.

Максимальное давление (P_{max}) в условиях низкогорья достоверно снижается сразу после введения блокирующего препарата, а также на 10-й минуте исследования. Подъем в условия высокогорья сопровождается ростом P_{max} в левом желудочке, с последующим резким снижением к концу опыта. Колебания P_{max} , после адаптации животных к условиям высокогорья на фоне введения бретилия тозилата менее динамичны и достоверны только на 5-й и 10-й минутах ($P < 0,05$).

$Dp/dt \max$ левого желудочка на фоне низкого уровня норадреналина в крови в условиях низкогорья не изменяется. Подъем животных в высокогорье приводит к его увеличению с последующим значительным снижением при введении бретилия тозилата. Адаптация животных к условиям высокогорья приводит к заметному подъему $dp/dt \max$, с

последующим достоверным снижением после уменьшения выделения норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями.

Аналогичная динамика характерна и для индекса сократимости (ИС), однако введение препарата не приводит к достоверному росту или снижению показателя.

Таким образом, блокирование выделения норадреналина из пресинаптических мембран в низкогорных условиях проявляется полностью, приводя к снижению давления в левых отделах сердца, то в условиях высокогорья, особенно у неадаптированных животных, замедляется ответ миокарда на стрессовое воздействие факторов высокогорья и не происходит повышения давления в легочной артерии.

3.4.2 Влияние блокады выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний на показатели работы правого желудочка сердца при адаптации к высокогорью

P_{med} в правом желудочке сердца достоверно возрастает в отличие от низкогорной группы животных при подъеме в горы и в меньшей степени при последующей адаптации к условиям высокогорья ($P > 0,05$). Блокировка выделения норадреналина нервными окончаниями приводит к достоверному снижению среднего давления в правом желудочке сердца только на 5-й и 10-й минутах в группе животных прошедших адаптацию к условиям высокогорья, в группе животных, непосредственно после введения препарата наблюдается разнонаправленные сдвиги в величине P_{med} , поэтому и носят недостоверный характер (табл. 3.7). В условиях низкогорья введение бретилия тозилата приводит к явному снижению P_{sis} только на 5 минуте эксперимента. Подъем животных в условия высокогорья сопровождается значительным увеличением P_{sis} в правом желудочке и, в последующем к соответствующему снижению во все периоды наблюдения. После месячной

Таблица 3.7 - Влияние блокады выделения норадреналина из симпатических нервных окончаний на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=14				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=8			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
Pmed	M	6,64	6,3	6,2	6,7	9,7	7,0	6,7	7,2	8,67	5,0	5,1	5,3
мм рт.ст.	m	1,2	3,7	1,2	2,2	1,2	2,2	2,0	1,9	0,9	3,2	1,1	0,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Psis	M	19,2	17,8	16,2	17,1	27,8	20,8	21,3	23,4	23,1	17,8	16,3	17,0
мм рт.ст.	m	1,2	2,9	0,8	1,3	1,4	2,2	0,9	0,7	0,9	1,1	3,0	1,2
	P		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pdias	M	1,2	0,9	1,7	2,2	2,2	2,1	2,7	2,6	3,1	3,2	3,1	3,2
мм рт.ст.	m	0,01	0,003	0,1	0,2	0,1	0,03	0,7	0,6	0,3	1,2	0,02	0,1
	P		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax	M	12,7	10,3	9,8	8,9	19,9	11,2	13,4	12,11	17,8	15,6	14,3	14,8
мм рт.ст.	m	1,0	2,2	3,9	3,7	0,2	1,2	1,7	2,2	0,2	1,2	3,7	4,2
4,0	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
dp/dt max	M	390,4	360,4	340,1	330,2	1340,1	1240,2	1300,1	1600,1	1240,5	1100,8	1200,0	1250,8
мм рт.ст./с	m	21,4	10,1	8,8	7,6	19,8	11,7	78,4	31,2	40,1	51,2	46,2	72,8
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИС	M	48,6	48,1	46,3	42,1	91,2	72,3	70,4	70,0	78,1	62,1	63,4	62,1
	m	1,2	1,0	0,9	11,1	2,1	0,9	1,1	1,3	1,2	1,0	1,3	1,4
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

адаптации к условиям высокогорья происходит снижение P_{sis} во всех периодах регистрации давления.

Таким образом, в условиях высокогорья гемодинамическая реакция сердца организма животных на низкие уровни выделения норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями аналогична низкогорным животным и, даже в какой-то степени характерна для всех животных по группе.

В условиях низкогорья введение препарата бретилия тозилата повышает P_{dias} на 5 минуте исследования. В условиях высокогорья подъем давления становится более заметным, а последующая адаптация к условиям высокогорья приводит к некоторому повышению P_{dias} в правом желудочке, уменьшение влияния норадреналина аднерорецепторами практически не изменяет величину P_{dias} ($P > 0,05$).

P_{max} в правом желудочке на введение бретилия тозилата в условиях низкогорья имеет лишь тенденцию к уменьшению. Подъем в высокогорье сопровождается ростом P_{max} с последующим достоверным снижением на фоне уменьшения уровня норадреналина. Адаптация к условиям высокогорья практически нивелирует эффект низкого уровня выделения норадреналина пресинаптическими мембранами, за счет индивидуальной реакции животных на препарат ($P > 0,05$).

Показатель dp/dt_{max} правого желудочка значительно увеличивается при подъеме животных в высокогорье. В условиях высокогорья, в отличие от низкогорья, наблюдается снижение dp/dt_{max} сразу же после введения препарата и последующее его увеличение на 5 и 10 минутах. Аналогичная динамика, но только в форме тенденции ($P > 0,05$), имеет место и у животных прошедших адаптацию к условиям высокогорья.

Показатель ИС правого желудочка возрастает при подъеме животных в условия высокогорья и в меньшей степени после месячной адаптации. В условиях низкогорья ИС при введении препарата не изменяется, а в последующих двух группах – уменьшается ($P < 0,05$).

Таким образом, на гемодинамические показатели правого желудочка недостаток выделения норадреналина оказывает разнонаправленное действие в зависимости от времени пребывания в условиях высокогорья, в данном случае, также как ИС левого желудочка наблюдается снижение мобилизационного компонента, связанного с отсутствием активации симпатической нервной системы и, как следствие, адаптационной перестройки сердца на экстремальные факторы высокогорья.

3.5 Влияние изменения процессов реполяризации и деполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудочках сердца при подъеме и адаптации к условиям высокогорья

3.5.1 Влияние ускорения процесса реполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца при подъеме и адаптации к условиям высокогорья

Можно предположить, что в высокогорных условиях изменение процессов реполяризации мембран клеток отразится на сократительной способности миокарда. Известно, что некоторые препараты можно использовать в качестве модификаторов реполяризационных процессов.

Так, введение лидокаина оказывает стабилизирующее действие на мембраны клеток миокарда. В результате блокирования замедленного тока ионов натрия в клетки миокарда подавляется импульсообразование. Важно, что функция проводимости сердца при этом не снижается. Препарат способствует выходу ионов калия из клеток миокарда, чем ускоряет процесс реполяризации клеточных мембран, укорачивает продолжительность потенциала.

Известно, что под влиянием высокогорной гипоксии страдает работа клеточных мембран, за счет уменьшения образования энергии АТФ и роста процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Установлено, что в группе животных с ускорением процессов реполяризации мембран клеток происходит снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в условиях низко- и высокогорья (табл. 3.8). У животных, прошедших адаптацию к условиям высокогорья в течение месяца снижение ЧСС менее выражено ($P > 0,05$).

Установлено, что в левом желудочке во всех исследуемых группах P_{med} практически не изменяется. Систолическое давление (P_{sis}) в условиях низкогорья достоверно снижается сразу после ускорения процесса реполяризации мембран клеток миокарда и на 5 минуте опыта (табл. 3.8).

При подъеме животных в высокогорье систолическое давление на введение препарата остается сниженным на протяжении всего исследования ($P < 0,05$), а после месячной горной адаптации реакция на препарат отсутствует ($P > 0,05$).

Диастолическое давление (P_{dias}) в левом желудочке в условиях низкогорья снижается ($P < 0,05$), а в высокогорье – увеличивается ($P < 0,05$). Исходное P_{dias} после месячной адаптации повышается в сравнении с низкогорной группой и после введения лидокаина не изменяется ($P > 0,05$).

В условиях низкогорья максимальное давление (P_{max}) в левом желудочке имеет тенденцию к уменьшению до 5 минуте ($P > 0,05$), становясь достоверным только к 10 минуте после ускорения процесса реполяризации мембран клеток. Более заметно P_{max} уменьшается при подъеме животных в условия высокогорья, причем особенно значительно после введения лидокаина на 5 и 10 минутах ($P < 0,05$).

Адаптация к условиям высокогорья уменьшает P_{max} в левом желудочке с тенденцией дальнейшего снижения после введения лидокаина ($P > 0,05$).

Таблица 3.8 – Влияние ускорения процессов реполяризации мембран клеток миокарда на сократительную активность и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=9				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 Мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС	M	248,3	190,8	195,3	210,8	270,2	200,4	205,3	208,6	280,1	260,3	265,4	270,8
	±m	2,7	2,2	13,1	22,2	1,2	3,3	1,7	1,8	3,8	13,9	11,0	12,3
	P		<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmed мм рт.ст.	M	77,4	70,8	70,8	69,3	88,3	72,1	69,7	70,3	85,4	80,4	81,3	84,4
	±m	1,0	2,1	4,5	1,2	1,6	7,2	3,1	1,2	6,9	0,2	7,3	9,4
	P		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis мм рт.ст.	M	105,1	85,7	89,4	90,1	127,8	101,2	96,1	90,4	99,9	90,7	96,4	97,8
	±m	2,2	1,8	1,1	12,1	1,1	3,7	4,2	3,3	1,2	6,8	9,3	6,6
	P		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,38	0,2	0,2	0,2	1,64	2,3	2,7	3,1	5,4	5,9	5,6	5,8
	±m	0,002	0,001	0,001	0,002	0,02	0,2	0,7	0,3	1,2	1,7	2,3	1,2
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	99,7	90,1	92,3	91,4	117,8	100,1	92,8	93,7	80,1	75,9	76,7	78,8
	±m	1,3	7,8	9,3	1,2	1,4	1,0	2,8	2,9	2,2	1,2	6,6	9,13
	P		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
dp/dt max мм рт.ст./с	M	1990,1	1770,1	1760,1	1800,0	2980,1	1700,3	1650,8	1700,2	4800,0	4200,3	4600,4	4600,0
	±m	17,8	78,3	31,2	11,8	34,3	115,6	88,4	115,6	93,4	311,2	321,3	230,4
	P		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИС	M	48,4	41,4	42,3	45,3	49,3	40,2	41,4	40,2	66,3	60,1	60,7	65,8
	±m	1,2	1,1	1,4	1,0	3,1	2,8	1,2	3,1	1,2	1,0	2,1	9,8
	P		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Показатель dp/dt max сердца реагирует снижением в условиях низкогорья и в условиях высокогорья на укорочение продолжительности потенциала действия и эффективного рефракторного периода под влиянием введения лидокаина. Адаптация к условиям высокогорья сопровождается увеличением показателя dp/dt max левого желудочка, но введение препарата не приводит к достоверному изменению этого показателя, что свидетельствует о перестройке произошедшей с калий-натриевым насосом под влиянием месячной гипоксии и устойчивости его к действию препарата.

Таким образом, индекс сократимости левого желудочка достоверно уменьшается, как в условиях низкогорья, так и в условиях высокогорья, что связано с укорочением периода реполяризации. Адаптация животных к условиям высокогорья характеризуется меньшей реакцией миокарда левого желудочка на перенастройку процесса реполяризации мембран клеток миокарда.

3.5.2 Влияние ускорения процесса реполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца при подъеме в условия высокогорья

Установлено, что уровень P_{med} в правом желудочке, несмотря на ускорение процесса реполяризации мембран клеток миокарда, практически не изменяется и остается одинаковым во всех трех группах (табл. 3.9). P_{sis} в правом желудочке после введения лидокаина достоверно снижается (в условиях высокогорья исходная величина была значительно выше, чем у животных низкогорья, также как и степень его снижения). Адаптация и последующее введение препарата лабораторным животным не отражается на динамике P_{sis} в правом желудочке.

Таблица 3.9 - Влияние ускорения процессов реполяризации мембран клеток миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=9				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
P _{med} мм рт.ст.	M	6,41	6,4	5,9	4,8	6,9	6,0	4,2	4,3	5,42	5,0	4,9	4,8
	m	1,2	1,0	0,9	0,9	0,7	1,2	1,1	0,3	1,2	3,3	1,7	1,8
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{sis} мм рт.ст.	M	16,2	14,2	14,1	13,7	23,0	17,8	16,3	17,8	23,1	20,1	17,8	22,8
	m	1,0	3,7	1,2	0,9	1,2	2,1	2,3	1,8	1,9	3,7	1,0	3,9
	P		>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{dias} мм рт.ст.	M	0,097	0,025	0,02	0,03	2,14	2,19	2,8	2,7	4,3	4,4	4,2	4,8
	m	0,0003	0,0001	0,001	0,001	0,1	0,6	0,3	1,2	1,2	1,3	0,9	0,7
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P _{max} мм рт.ст.	M	13,2	10,8	9,7	9,9	16,8	10,8	10,7	10,3	19,2	15,8	14,2	13,7
	m	1,2	2,9	0,1	0,3	1,2	2,2	2,0	1,7	1,2	3,7	1,2	2,2
	P		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
dp/dt max мм рт.ст./с	M	368,1	300,8	310,8	315,6	1200,1	870,4	890,1	900,2	1270,1	990,3	964,2	970,8
	m	6,3	7,8	7,7	2,3	11,8	29,9	111,8	110,3	23,9	78,2	71,0	41,8
	P		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
ИС	M	36,2	35,1	34,1	33,0	85,3	70,1	69,4	70,1	72,4	65,8	70,8	71,8
	m	1,2	3,4	1,7	1,8	1,9	3,7	2,1	3,1	1,0	1,9	3,4	6,8
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05

Отмечена тенденция к повышению P_{dias} в условиях низкогогорья и дальнейшее повышение после подъема в условия высокогорья. Однако в этом случае введение препарата не отражалось на величине P_{dias} .

P_{max} в правом желудочке после введения препарата в условиях низкогогорья сопровождалось снижением максимального давления на 5 и 10 минутах, и достоверно уменьшилось во все сроки после подъема животных в условия высокогорья и на 5, 10 минутах после действия препарата на животных с месячной адаптацией к условиям высокогорья.

Показатель dp/dt_{max} правого желудочка достоверно был ниже во всех трех группах, с увеличением исходной величины после подъема в условия высокогорья и после месячной адаптации к ним ($P < 0,05$).

ИС в условиях низкогогорья достоверно не изменялся. При подъеме в условия высокогорья этот показатель увеличивался, примерно в два раза, с последующим снижением на введение лидокаина. При адаптации к условиям высокогорья ИС достоверно был снижен после введения препарата ($P < 0,05$).

Таким образом, можно сделать заключение, что независимо от места пребывания животных (низкогогорье, высокогорье) ответная реакция левых отделов сердца на ускорение восстановительных процессов в мембране клеток, примерно одинаковая. Как, в низкогогорье, так и высокогорье под влиянием процесса ускорения реполяризации происходит снижение давления крови в левом желудочке, хотя при подъеме животных в условия высокогорья и после месячной горной адаптации реакция снижения давления крови в полости правого желудочка менее выражена.

В условиях высокогорья происходила перестройка работы сердца в форме повышения давления в правом желудочке и соответствующей нагрузке на миокард правого желудочка. Изменение процесса реполяризации в этих условиях приводило к снижению dp/dt_{max} сразу после подъема в условиях высокогорья и отсутствию динамики показателей после месячной адаптации к высокогорью.

Известно, что гипоксия вызывает потерю кардиомиоцитами ионов K^+ и накопление его в экстрацеллюлярной среде миокарда (Хитров Н. К., 1980). Уменьшение содержания внутриклеточного K^+ при гипоксии наблюдают не только в кардиомиоцитах, но и в клетках пейсмекера сердца и проводящей системы, в результате чего происходит снижение потенциала покоя, а в дальнейшем вследствие задержки в кардиомиоцитах ионов Na^+ уменьшение продолжительности и амплитуды ПД клеток (Скок В. И., Шуба М. Ф., 1986; Сперелакис Н., 1988). Поскольку триггерное высвобождение Ca^{2+} из Т-трубочек и цистерн СПР находится в зависимости от основных характеристик ПД, нарушение работы K^+/Na^+ -электролитного насоса мембран, во многом определяющего его формирование, вносит свой вклад в ослабление функции сердца при гипоксии (Мак-Дональд Т. Ф., 1988). В итоге, ускорение процесса реполяризации мембран клеток оказывает синергичное с гипоксией действие на сократительную активность миокарда.

Таким образом, установлено, что ускорение процесса реполяризации мембран клеток в условиях высокогорья, в отличие низкогорных условий, более выражено изменяет сократительную активность миокарда и показатели давления в правом желудочке, чем в левом путем блокирования медленного тока натрия в клетках миокарда и стимуляции выхода ионов калия из миоцитов сердца, а также укорочения их рефрактерного периода.; адаптация к условиям высокогорья приводит к изменениям в работе правого и левого желудочков, аналогичным низкогорью.

3.6 Влияние процессов деполяризации клеток миокарда на сократительную активность желудочков сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных

3.6.1 Влияние замедления процессов деполяризации клеток на сократительную активность миокарда левого желудочка сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных

Для решения следующей задачи нами использовался препарат морацизин гидрохлорид, обладающий способностью замедлять процесс деполяризации мембраны клеток миокарда, как антипод лидокаина, ускоряющего процесс реполяризации.

В последние годы это лекарство практически не используется врачами, однако в исследовательских целях оно представляет большой интерес, так как позволяет, как бы зондировать работу сердца при различных нагрузках. В основе его действия лежит способность уменьшать скорость прохождения ионов Na^+ и Ca^+ через клеточную мембрану и скорость деполяризации клеток миокарда, а также замедлять возбудимость волокон Пуркинье и миофибрилл, снижать скорость проведения возбуждения. Несомненно, что эффекты такого рода препаратов в условиях недостатка кислорода могут модифицироваться. Поэтому, целью данного раздела стало изучение действия морацизина гидрохлорида на сократительную активность миокарда желудочков сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных.

Установлено, что ЧСС у животных низкогорной группы, после замедления процесса деполяризации мембраны клеток миокарда, достоверно не изменяется, хотя и имеет тенденцию к снижению. Подъем животных в условия высокогорья сопровождается ростом ЧСС на 25,2% (табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=11				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=8				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=8			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС	M	248,8	240,8	235,6	240,8	295,1	220,1	210,8	200,1	280,1	275,3	270,1	260,9
	±m	3,7	3,3	11,8	6,9	3,2	3,3	4,2	11,3	7,8	15,7	11,8	6,1
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmed мм рт.ст.	M	87,3	80,3	79,4	81,2	89,1	80,0	77,3	70,8	80,1	77,3	70,8	73,4
	±m	2,2	2,9	1,2	1,0	1,7	1,6	1,1	3,7	2,2	6,7	1,0	8,4
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Psis мм рт.ст.	M	117,2	109,7	99,8	102,1	129,1	109,4	102,1	100,4	92,4	100,0	99,7	89,4
	±m	1,2	2,9	1,4	1,3	2,7	1,2	3,4	2,7	1,0	3,7	9,8	1,2
	P		>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,64	0,69	0,64	0,59	1,52	1,59	1,7	1,8	2,0	2,2	2,3	2,2
	±m	0,01	0,02	0,01	0,01	0,1	0,3	0,1	0,02	0,9	0,6	0,2	0,3
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	112,3	109,7	107,3	105,2	129,3	102,2	98,3	90,1	95,2	80,0	81,4	79,7
	±m	1,7	2,8	7,5	3,8	1,2	3,4	0,9	1,2	1,0	6,8	5,4	1,6
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05

Введение препарата в этих условиях приводит к снижению ЧСС, особенно на 10-й минуте – на 32,2%. Менее выраженные изменения происходят и у адаптированных животных ($P > 0,05$).

Таким образом, замедление процессов деполяризации в миокарде сопровождается уменьшением ЧСС у неадаптированных животных после введения препарата, при отсутствии реакции у адаптированных животных.

P_{med} левого желудочка у животных в высокогорье под действием морацизина гидрохлорида снижается в среднем на 8,1%. Причем наибольшее снижение отмечено в первом случае на 5-й минуте (на 20,6%), во втором случае на 10-й минуте (на 11,7%).

Снижение P_{med} левого желудочка наблюдается и у неадаптированных к высокогорью животных. Так, если подъем животных в условия высокогорья сопровождается увеличением P_{med} левого желудочка на 10,1%, то замедление процесса деполяризации клеток миокарда у неадаптированных животных снижает P_{med} левого желудочка на 10 минуте в среднем на 17,9%. У адаптированных животных к высокогорью это действие не проявляется достоверными сдвигами со стороны P_{med} левого желудочка ($P > 0,05$), за исключением 5 минуты.

Замедление процессов деполяризации миокарда наиболее заметно на первых минутах опыта изменяет P_{sis} левого желудочка только у неадаптированных к высокогорью экспериментальных животных.

У низкогорных животных замедление процессов деполяризации не отражается на P_{dias} левого желудочка ($P > 0,05$). Если подъем животных в условия высокогорья увеличивает P_{dias} левого желудочка на 137,5%, то последующее введение морацизина гидрохлорида вызывает небольшой дополнительный рост P_{dias} левого желудочка особенно, на 10-й минуте эксперимента. У адаптированных к высокогорью животных P_{dias} левого желудочка было более высоким, чем в предыдущей группе, но введение морацизина гидрохлорида не отразилось на его динамике, также как и при введении препарата неадаптированным к высокогорью животным.

P_{\max} левого желудочка у низкогорных животных при замедлении процессов деполяризации клеток миокарда имеет тенденцию к снижению ($P > 0,05$), подъем в условия высокогорья сопровождается увеличением P_{\max} левого желудочка на 15,1%, тогда как введение им морацизина гидрохлорида приводит к снижению P_{\max} левого желудочка на 7,1%, через 5 минут эксперимента на 24,0%, через 10 минут на 30,4%. У адаптированных животных замедление процессов деполяризации клеток характеризуется тенденцией к снижению P_{\max} левого желудочка ($P > 0,05$).

Таким образом, под влиянием замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда происходит снижение P_{\max} левого желудочка особенно у неадаптированных к высокогорью животных на 5-й и 10-й минутах эксперимента. Введение морацизина гидрохлорида высокогорным животным не сопровождается достоверными сдвигами показателя $dp/dt \max$ левого желудочка (рис. 3.13).

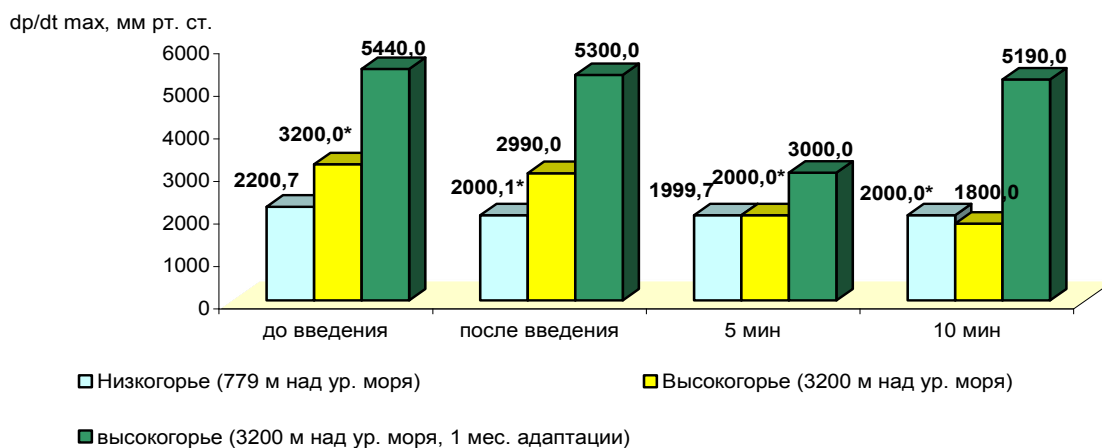


Рис. 3.13. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

У неадаптированных животных введение препарата в условиях высокогорья характеризуется тенденцией снижения ИС на 11,7%, на 5 и 10 минутах на 18,5% ($P>0,05$) (рис. 3.14).

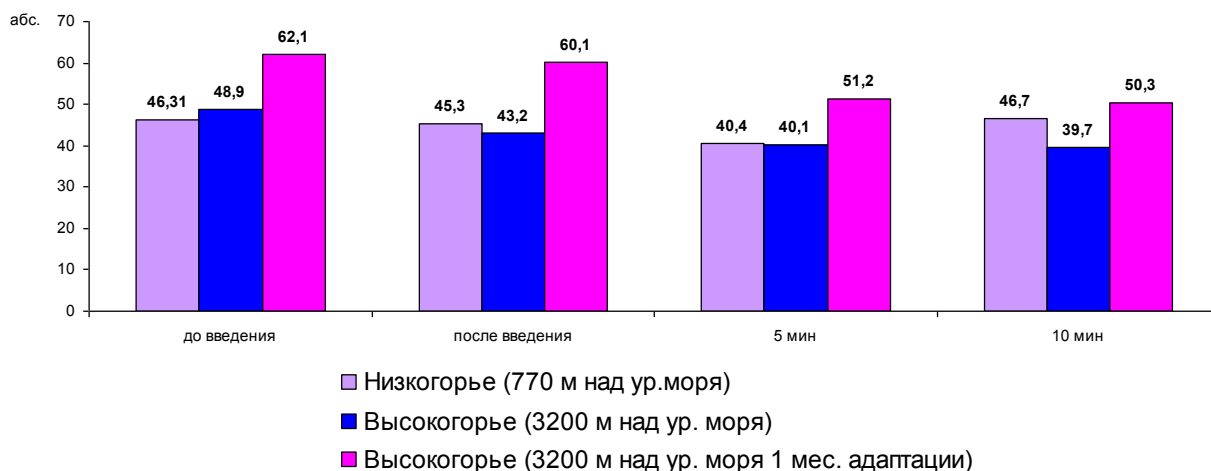


Рис. 3.14. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель ИС левого желудочка сердца у животных при подъеме в условия высокогорья.

Таким образом, уменьшение скорости прохождения ионов Na^+ и Ca^+ через клеточную мембрану и, как следствие, скорости деполяризации клеток миокарда, замедление возбудимости волокон Пуркинье и миофибрилл, а также проведения возбуждения уменьшает сократительную активность миокарда у животных при подъеме в условия высокогорья.

3.6.2 Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда правого желудочка сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных

Со стороны правого желудочка, при замедлении процессов деполяризации мембран клеток миокарда, в частности, P_{med} снижается на 38,4%, на 5-й минуте на 50,0%, на 10-й минуте – на 18,4% (табл. 3.11).

Таблица 3.11 - Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=11				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=8				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=8			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
Pmed мм рт.ст.	M	6,0	3,7	3,0	4,9	6,9	7,8	9,3	9,9	7,6	6,6	9,5	10,9
	m	1,0	0,9	1,2	0,9	0,2	1,2	1,1	0,2	1,0	0,9	0,7	1,2
	P		P<0,05	P<0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	P<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	P<0,05
Psis мм рт.ст.	M	14,2	12,3	13,1	14,0	19,0	24,0	23,3	26,9	23,4	19,7	20,0	20,1
	m	0,6	1,2	2,3	1,0	2,2	1,0	1,7	0,4	0,6	1,1	2,2	1,0
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	P<0,05	>0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,09	0,1	0,1	0,1	1,2	2,0	2,0	2,4	2,1	2,4	2,3	2,2
	m	0,001	0,02	0,001	0,001	0,02	0,2	0,2	0,03	0,02	0,6	0,9	0,3
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	12,1	11,8	10,1	9,8	16,3	12,1	13,1	12,4	17,9	15,3	14,7	16,8
	m	1,0	3,7	2,1	0,2	1,2	1,4	2,3	1,2	1,2	1,2	0,9	1,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	P<0,05	>0,05	<0,05	P<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Подъем животных в условия высокогорья увеличивает P_{med} правого желудочка на 15,0%. Введение морацизина гидрохлорида неадаптированным животным, в противоположность низкогорной группе, увеличивает P_{med} правого желудочка на 5-й минуте на 34,7%, а на 10-й минуте – на 43,4% ($P < 0,05$).

У адаптированных животных введение препарата на 5-й и 10-й минутах в среднем увеличивает P_{med} правого желудочка на 30,2%.

Таким образом, изменения процесса деполяризации мембран клеток миокарда повышает P_{med} правого желудочка у адаптированных и неадаптированных к высокогорью животных в отличие от низкогорной группы, где это давление снижается и требует осторожности в случае назначения лицам, препаратов с аналогичным действием, со склонностью к повышенному давлению в малом круге кровообращения из-за опасности развития высокогорного отека мозга.

Это подтверждается и динамикой показателя P_{sis} . Так, P_{sis} правого желудочка у низкогорных животных на замедление процессов деполяризации клеток практически не изменяется. У животных, при подъеме в горы - группе неадаптированных к условиям высокогорья введение препарата увеличивает P_{sis} правого желудочка на 26,3%, на 10-й минуте на 41,5% .

У животных адаптированных к условиям высокогорья, при введении препарата, P_{sis} правого желудочка носит недостоверный характер ($P > 0,05$) и по динамике своей схоже с низкогорной группой.

Таким образом, также как и в предыдущей группе наиболее выраженная и нетипичная реакция на введение морацизина гидрохлорида имеет место у неадаптированных к высокогорью животных.

P_{dias} правого желудочка у низкогорных животных находится в пределах видовой нормы. Подъем в условия высокогорья увеличивает P_{dias} правого желудочка, а введение морацизина гидрохлорида приводит к небольшому возрастанию этого показателя ($P > 0,05$). У животных, прошедших адаптацию к высокогорью также как и в предыдущей группе,

имеется тенденция к повышению P_{dias} правого желудочка, но еще менее выраженная ($P > 0,05$).

Таким образом, наиболее заметно, хотя статистически недостоверно, P_{dias} правого желудочка изменяется у животных неадаптированных к высокогорью, что, видимо, связано с индивидуальной реакцией животных на препарат.

Показатель P_{max} правого желудочка при замедлении процессов деполяризации в условиях низкогорья имеет недостоверную тенденцию к уменьшению ($P > 0,05$). У аналогичных животных, но неадаптированных к условиям высокогорья наблюдается незначительное снижение P_{max} правого желудочка - в среднем на 25,8%. У животных, прошедших адаптацию к факторам высокогорья под влиянием препарата также снижается P_{max} правого желудочка, далее менее выражено на 5 минуте эксперимента (на 17,9%).

Таким образом, при изменении процесса деполяризации мембран клеток миокарда P_{max} правого желудочка у адаптированных животных снижается, особенно заметно у неадаптированных к факторам высокогорья. При этом действие морацизина гидрохлорида не отражается на показателе dp/dt_{max} правого желудочка у низкогорных животных (рис. 3.15).

Подъем в условия высокогорья увеличивает dp/dt_{max} правого желудочка на 149,8%. Замедление процессов деполяризации клеток снижает dp/dt_{max} правого желудочка на 17,8%, на 5-й минуте на 36,7%, на 10-й минуте на 24,5%.

В процессе адаптации животных к условиям высокогорья увеличивается dp/dt_{max} правого желудочка на 43,3% по сравнению с животными неадаптированной группы. Введение морацизина гидрохлорида адаптированным животным незначительно снижает dp/dt_{max} правого желудочка ($P > 0,05$).

dp/dt max, мм рт.ст.

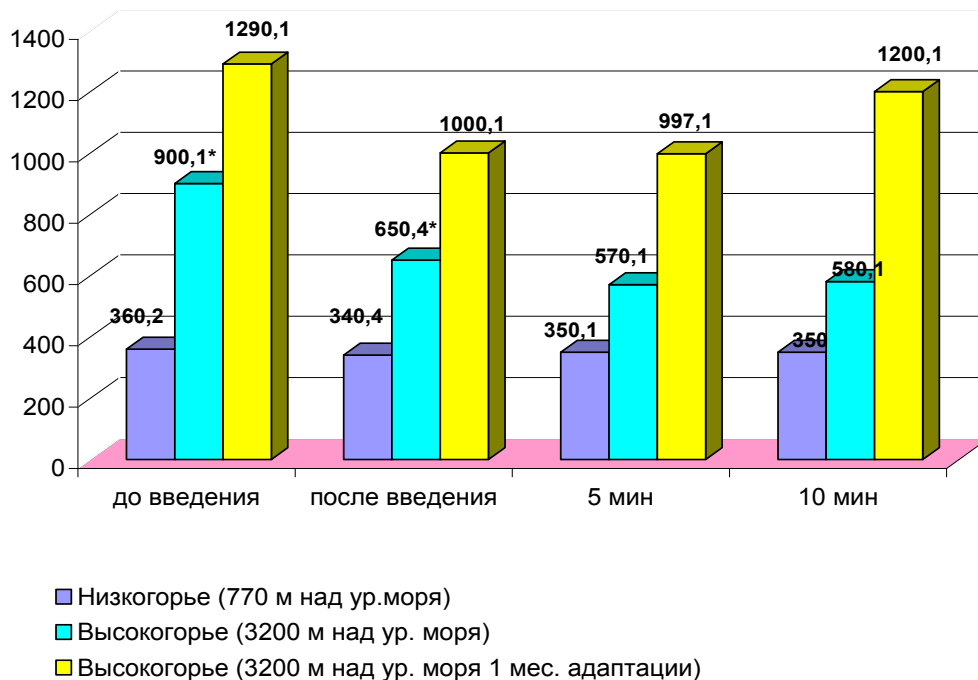


Рис. 3.15. Влияние замедления деполяризации мембран клеток миокарда на показатель dp/dt max правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Таким образом, показатель dp/dt max правого желудочка наиболее чувствителен к замедлению процессов деполяризации мембран клеток миокарда у неадаптированных к высокогорью животных: после введения увеличивается на 46,4%, а на 10-й минуте - на 40,8%. У аналогичных животных, но адаптированных к высокогорью имеется лишь недостоверная тенденция к снижению. ИС наиболее выражено снижается при введении морацизина гидрохлорида у неадаптированных к высокогорью животным, особенно на 5-й и 10-й минутах эксперимента (рис. 3.16).

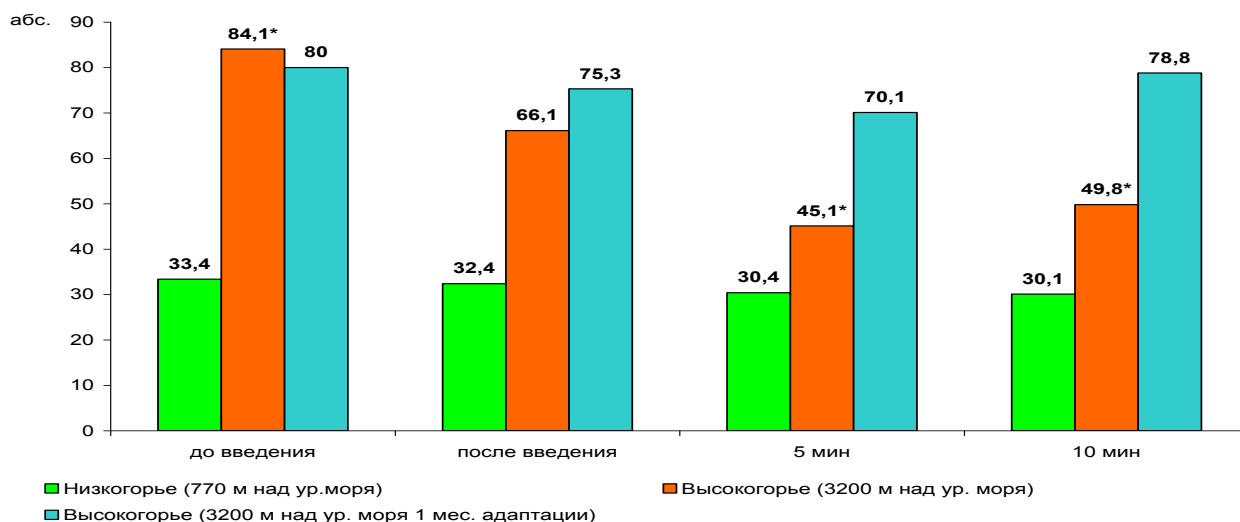


Рис. 3.16. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

В итоге, можно сделать вывод, что под влиянием факторов высокогорья и замедления процессов деполяризации мембран клеток изменяется сократительная активность миокарда желудочка сердца, в основном у неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных, причем, перестройка имеет место, как со стороны левого желудочка, в виде снижения среднего, систолического, максимального давления, так и правого желудочков сердца, в форме роста среднего, систолического и диастолического давления с одновременным снижением сократительной активности миокарда.

3.7 Влияние изменения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность левого и правого желудочков и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья

3.7.1 Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность левого желудочка и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме их в условия высокогорья

При подъеме в условия высокогорья на живой организм воздействует ряд факторов: недостаток кислорода, низкая температура, ветер и сухой воздух, интенсивное солнечное облучение ультрафиолетового спектра. Определяющим фактором является все же недостаток кислорода, который в первую очередь отражается на работе сердечно-сосудистой системы, приводя ее к перегрузке (Миррахимов М.М., Гольдберг П.Н., 1978; Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С., 1984; Коваленко Е.А., 1993; Шевченко Ю.Л., 2000).

Известно, что при ишемических процессах в миокарде верапамил косвенно способствует уменьшению диспропорции между потребностью и снабжением сердца кислородом, как путем увеличения кровоснабжения, так и лучшей утилизации и более экономного расходования доставляемого кислорода. В то же время он угнетает синоатриальную и атриовентрикулярную проводимость сердца, а также оказывает натрийуретическое и диуретическое действие за счет снижения канальцевой реабсорбции. Это обусловлено тем, что верапамил способен тормозить прохождение Ca^{2+} через «медленные» каналы.

В условиях низкогогорья отмечается небольшое урежение частоты сердцебиения после введения антагониста кальция ($P > 0,05$) (табл. 3.12). Подъем животных в условия высокогорья достоверно увеличивает частоту сердечных сокращений. После введения препарата в условиях высокогорья начинается снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), наиболее

Таблица 3.12 - Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=12				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС	M	220,7	200,2	211,7	208,1	260,4	250,3	240,4	255,0	261,4	255,3	230,4	248,8
	±m	6,3	1,7	9,8	1,8	3,8	3,6	2,1	7,8	2,1	2,0	7,3	2,3
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Pmed мм рт.ст.	M	76,3	69,4	65,3	68,4	90,1	72,3	70,4	67,8	80,8	70,8	69,7	70,2
	±m	2,2	3,7	0,9	7,3	1,2	1,7	2,2	8,8	2,4	2,0	1,0	1,0
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Psis мм рт.ст.	M	122,1	107,8	100,1	100,8	131,8	109,3	109,0	100,4	108,8	109,3	107,4	101,2
	±m	2,0	1,0	7,8	3,0	10,7	10,5	1,2	1,0	1,3	6,4	7,7	1,0
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Pdias мм рт.ст.	M	0,99	0,28	1,2	1,0	1,04	1,07	1,5	1,5	2,2	2,2	2,1	2,0
	±m	0,001	0,01	0,1	0,01	0,02	0,03	0,02	0,3	0,04	0,02	0,7	0,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	120,4	105,6	97,8	93,4	129,4	110,6	107,3	101,1	98,12	101,3	105,6	100,2
	±m	1,2	3,7	2,2	2,0	7,9	2,0	2,0	6,7	7,7	11,8	7,8	15,6
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

выраженное к 5 минуте опыта. При адаптации животных к условиям высокогорья происходит более значительное снижение частоты сердечных сокращений, причем также на 5 минуте ($P < 0,05$).

Таким образом, уменьшение поступления кальция в клетку влияет на частоту сердечных сокращений у животных, когда брадикардия становится более выраженной после их адаптации к условиям высокогорья, даже в сравнении с низкогорной группой, где отмечается лишь тенденция к снижению ЧСС.

Введение антагониста Ca^{2+} не вызывает изменений показателя среднего давления в левом желудочке (P_{med}) в условиях низкогорья. Подъем в условия высокогорья сопровождается повышением давления P_{med} в левом желудочке на 17,9%. Введение верапамила животным, при подъеме в условия высокогорья на этом фоне приводит к снижению P_{med} в левом желудочке, в частности на 24,8% к 10 минуте эксперимента. Адаптация животных к условиям высокогорья сопровождается небольшим снижением P_{med} в левом желудочке по сравнению с предыдущей группой (на 10,3%), а введение препарата еще более уменьшает P_{med} в левом желудочке ($P < 0,05$).

Таким образом, у неадаптированных к высокогорью животных имеет место, относительно контроля, более выраженная реакция на уменьшение Ca^{2+} в клетках миокарда в форме снижения P_{med} в левом желудочке, чем у низкогорных и адаптированных животных.

Систолическое давление (P_{sis}) левого желудочка в условиях низкогорья, при введении антагониста Ca^{2+} имеет лишь тенденцию к снижению. Подъем животных в условия высокогорья сопровождается небольшим повышением P_{sis} . На этом фоне после введения препарата и на 5-й мин опыта P_{sis} снижается в среднем на 17% ($P > 0,05$), на 10-й минуте – на 23,9% ($P < 0,05$). При этом надо отметить, что непосредственно после введения препарата снижение P_{sis} имеет место не у всех животных, поэтому средний показатель систолического давления в данной группе недостоверен по отношению к исходному показателю ($P > 0,05$).

Величина P_{sis} на 5-й минуте близка по величине с показателем, полученным сразу после введения препарата.

Адаптация к условиям высокогорья приводит к снижению P_{sis} в левом желудочке, но уменьшение поступления Ca^{2+} в клетки миокарда не проявляется изменением систолического давления в левом желудочке.

Таким образом, при адаптации животных к условиям высокогорья эффект действия антагониста Ca^{2+} , в виде снижения P_{sis} , проявляется в меньшей степени, чем у неадаптированных животных. Это в какой-то степени свидетельствует о модифицирующем действии низких уровней Ca^{2+} на работу левого желудочка на фоне нагрузки гипоксией.

Диастолическое давление в левом желудочке (P_{dias}) при введении верапамила сопровождается лишь небольшой тенденцией ($P>0,05$) к росту этого показателя. Аналогичная закономерность замечена у адаптированных и неадаптированных животных, но можно отметить, что сам по себе подъем животных в условия высокогорья сопровождается ростом P_{dias} в левом желудочке.

При уменьшении сократительной активности миокарда под влиянием верапамила происходит постепенное снижение максимального давления (P_{max}) в левом желудочке – в наибольшей степени на 10-й минуте (снижается на 22,5%). Подъем в условия высокогорья приводит к небольшому увеличению ($P>0,05$) P_{max} в левом желудочке. При этом динамика снижения максимального давления аналогична низкогорной группе. У адаптированных животных после месячной адаптации P_{max} снижается, но введение препарата практически не отражается на величине P_{max} левого желудочка.

Таким образом, действие антагониста Ca^{2+} более выражено у неадаптированных, чем у адаптированных животных.

Со стороны сократительной активности миокарда левого желудочка, судя по показателю $dp/dt \max$, введение верапамила вызывает снижение

показателя во всех сроках исследования, но наиболее выражено на 10-й минуте – 13,7% (рис. 3.17).

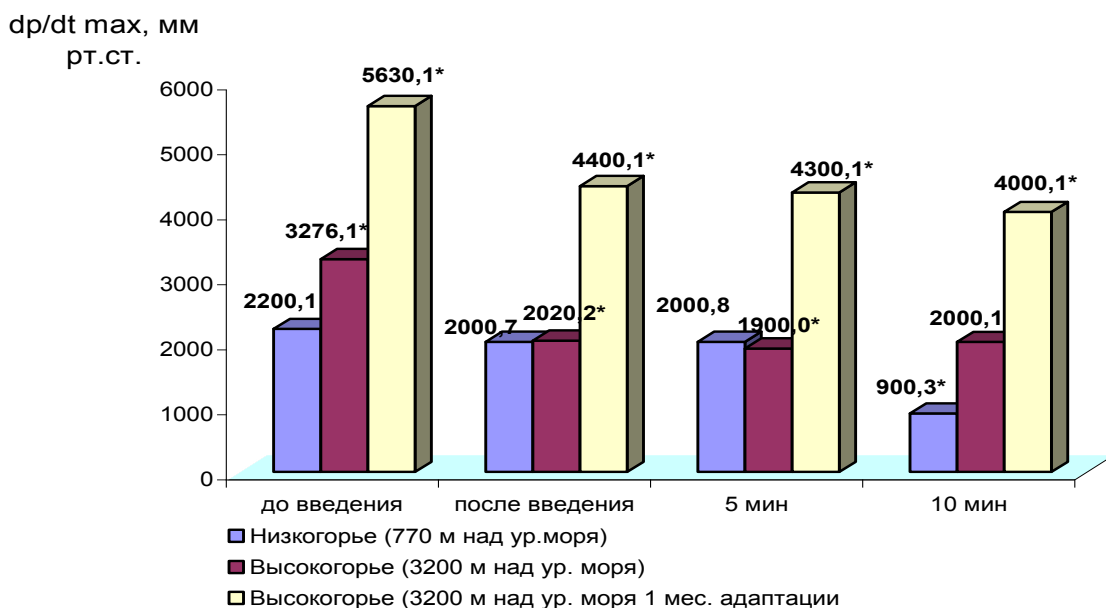


Рис. 3.17. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Подъем животных в условия высокогорья приводит к увеличению показателя $dp/dt \max$ левого желудочка на 48,9%, который подтверждается соответствующей динамикой роста систолического и максимального давления в левом желудочке.

Введение препарата у неадаптированных животных вызывает снижение $dp/dt \max$ на 39,4%, к 5-й минуте – на 42,1%, 10-й минуте - на 40,0%.

По мере пребывания животных в условиях высокогорья сократительная активность значительно увеличивается - через 1 месяц по сравнению с предыдущей группой – на 71,8%. Под влиянием уменьшения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда снижается сократительная активность в среднем на 20,0%, что, видимо, связано с его эффектом начинающегося действия на периферические сосуды в виде снижения ОПС.

Таким образом, сократительная активность левого желудочка коррелирует с показателями гемодинамики и эффект препарата более выражен у неадаптированных животных.

Параллельно $dp/dt \max$ изменяется и индекс сократимости (ИС) у животных, находящихся в условиях низкогорья. Подъем животных в условия высокогорья вызывает достоверное увеличение ИС на 16,8%, что свидетельствует о возросшей нагрузке на миокард левого желудочка (рис. 3.18). Введение антагониста Ca^{2+} уменьшает ИС левого желудочка ($P < 0,05$).

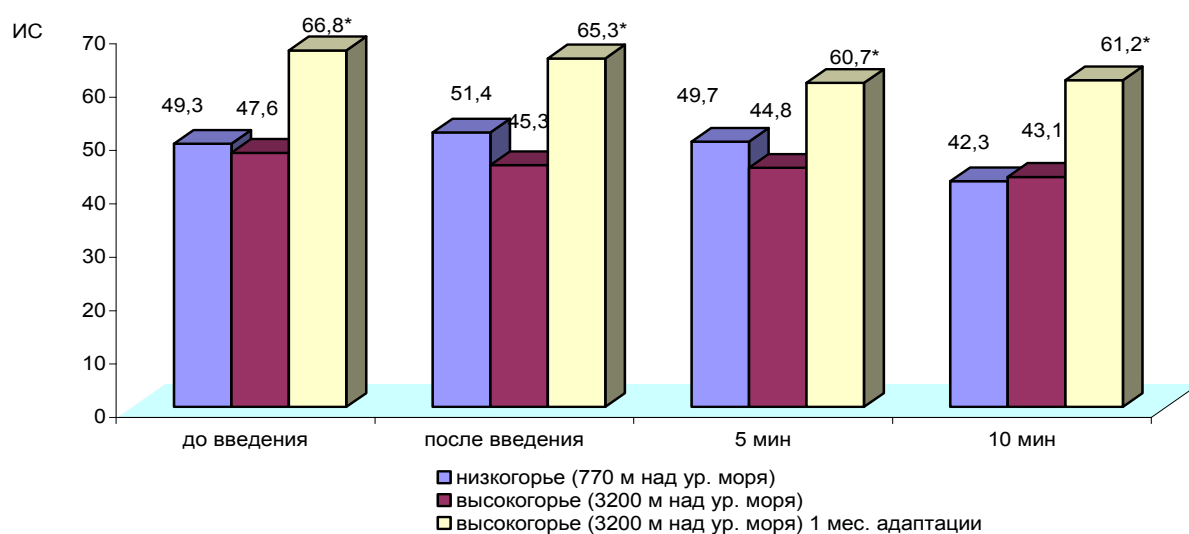


Рис. 3.18. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: $P < 0,05$, достоверно по отношению к низкогорной группе.

Месячное пребывания животных в условиях высокогорья приводит к дальнейшему росту ИС миокарда левого желудочка, а введение верапамила не влияет на динамику ИС.

Таким образом, антагонист Ca^{2+} оказывал на работу левого желудочка нормализующее действие, особенно у неадаптированных животных, поэтому действие верапамила, видимо, может быть рекомендовано для исследования

в клинике в качестве адаптогена нормализующего работу сердца у лиц, находящихся в условиях высокогорья.

3.7.2 Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность правого желудочка и давления в магистральных сосудах у животных при подъеме их в условия высокогорья

В отличие от левого желудочка, в случае изменение уровня ионов Ca^{2+} в клетках миокарда в сторону снижения, в правом желудочке наблюдается несколько иная динамика сократительной активности миокарда. Так, P_{med} в правом желудочке при введении антагониста Ca^{2+} достоверно не изменяется (табл. 3.13).

Подъем животных в условия высокогорья сопровождается ростом P_{med} в правом желудочке, последующее уменьшение тонуса сердца вызывает снижение P_{med} правого желудочка на 5-й, 10-й минутах после введения препарата. Месячная адаптация животных к условиям высокогорья приводит к нивелированию эффекта воздействия препарата на P_{sis} правого желудочка ($P > 0,05$).

Подъем животных в условия высокогорья стимулирует рост P_{sis} правого желудочка в среднем на 27,5%, что обусловлено, как известно, повышением в ответ на гипоксию, общелегочного сопротивления. Запись давления на 5-й и 10-й минутах характеризуется лишь небольшой тенденцией показателя к его снижению ($P > 0,05$), тогда как в условиях низкогорья уменьшение этого давления более заметно.

У животных адаптированных к условиям высокогорья P_{sis} практически не изменяется на введение препарата, хотя в абсолютных цифрах превышает показатели предыдущих групп.

P_{dias} правого желудочка характеризуется своеобразной динамикой. Так, после введения препарата P_{dias} снижается в 4 раза, но в последующем

Таблица 3.13 - Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=12				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 Мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
Pmed мм рт.ст.	M	6,6	6,6	6,1	5,3	8,0	5,3	4,4	4,9	9,0	9,5	8,2	8,3
	±m	1,0	1,2	2,2	0,9	1,0	2,2	1,3	1,9	1,9	0,9	1,7	2,1
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis мм рт.ст.	M	17,8	12,8	13,4	16,1	22,7	19,2	17,2	19,1	23,1	20,1	22,1	23,0
	±m	1,0	2,0	1,0	2,3	1,0	3,4	1,0	0,9	0,6	2,7	1,8	1,7
	P		<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,9	0,2	0,7	1,0	2,08	1,0	1,2	1,3	3,1	2,9	2,7	2,1
	±m	0,01	0,01	0,02	0,2	0,03	0,05	0,1	0,01	0,9	0,2	1,2	0,3
	P		<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	12,7	10,2	10,7	10,8	16,9	17,8	17,0	16,2	19,0	16,9	17,8	18,7
	±m	1,2	2,2	0,3	1,4	0,2	1,2	3,7	2,2	3,3	2,2	0,9	1,7
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

на 5-й и 10-й минутах возвращается к исходному уровню. Подъем животных в условия высокогорья сопровождается двойным ростом P_{dias} правого желудочка, после введения антагониста давление также снижается в два раза ($P < 0,05$).

Адаптация животных в течение месяца к условиям высокогорья проявляется значительным подъемом P_{dias} – на 49,0% в сравнении с исходной величиной. В то же время введение препарата не вызывает снижения P_{dias} в правом желудочке ($P > 0,05$).

Представляет определенный интерес P_{max} правого желудочка. Введение препарата в низкогорных условиях характеризуется лишь небольшой тенденцией ($P > 0,05$) уменьшения P_{max} правого желудочка.

Подъем в условия высокогорья вызывает повышение P_{max} правого желудочка на 33,0%. Введение верапамила в этих условиях не приводит к достоверным сдвигам ($P > 0,05$).

Пребывание животных в условиях высокогорья в течение 1 месяца вызывает рост давления P_{max} в сравнении с низкогорной группой на 49,6%, а в сравнении с неадаптированными к высокогорью животными – на 12,4%. Сразу после действия антагониста Ca^{2+} давление P_{max} незначительно снижается, но на 10-й минуте уже не отличается от исходной величины ($P > 0,05$).

Сократительная активность миокарда левого желудочка, судя по dp/dt_{max} , после введения препарата в условиях низкогорья характеризуется снижением показателя сразу после введения и возвращением до первоначального уровня на 5-й и 10-й минутах измерения.

Подъем животных в условия высокогорья увеличивает работу сердца на 97,7%, судя по показателю dp/dt_{max} . Введение верапамила снижает dp/dt_{max} на 35,3%, также как и на 5-й, 10-й минутах - в среднем на 37,6% (рис. 3.19).

Нагрузка высокогорных факторов, которые воздействуют на животных в процессе их адаптации к экстремальным условиям, увеличивает dp/dt_{max}

на 25,8%. Сразу же после введения препарата у этой группы животных показатель снижается на 29,6%, а через 5, 10 минут после введения – в среднем на 29,7%.

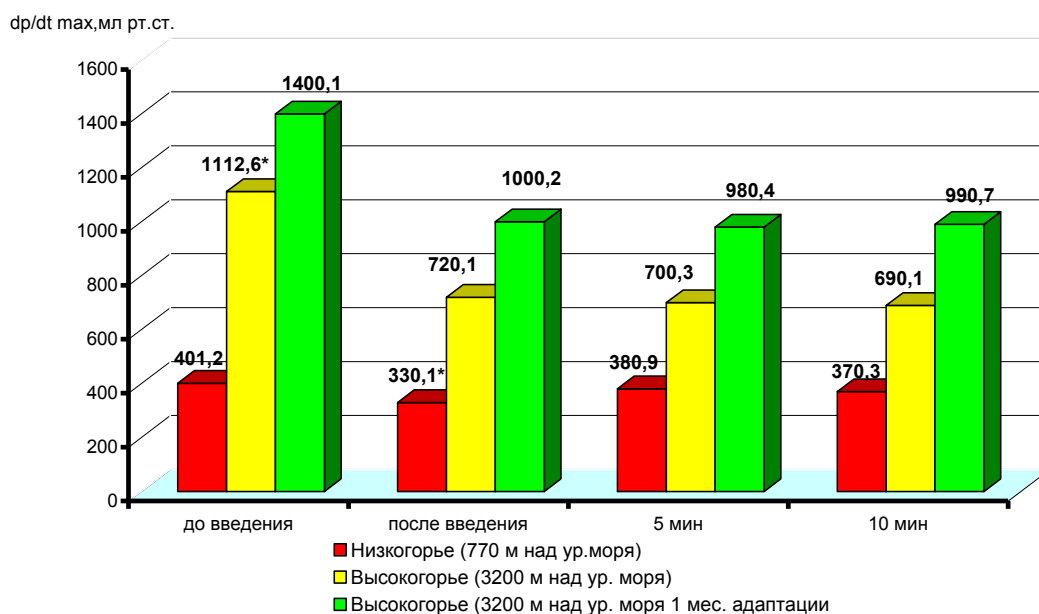


Рис. 3.19. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: *- $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Таким образом, верапамил оказывает более выраженное действие на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у неадаптированных животных к высокогорью, чем у адаптированных.

ИС в условиях низкогорья при введении верапамила не изменяется (рис. 3.20). Подъем в условия высокогорья проявляется ростом ИС на 98,6%. Сразу же после введения верапамила ИС снижается на 18,0%, а через 5, 10 минут – на 29,7%. Адаптация к условиям высокогорья сопровождается небольшим снижением ИС, а введение препарата не изменяет ИС непосредственно после введения препарата и на 5-й минуте. На 10-й минуте он достоверно снижается - на 19,3%.

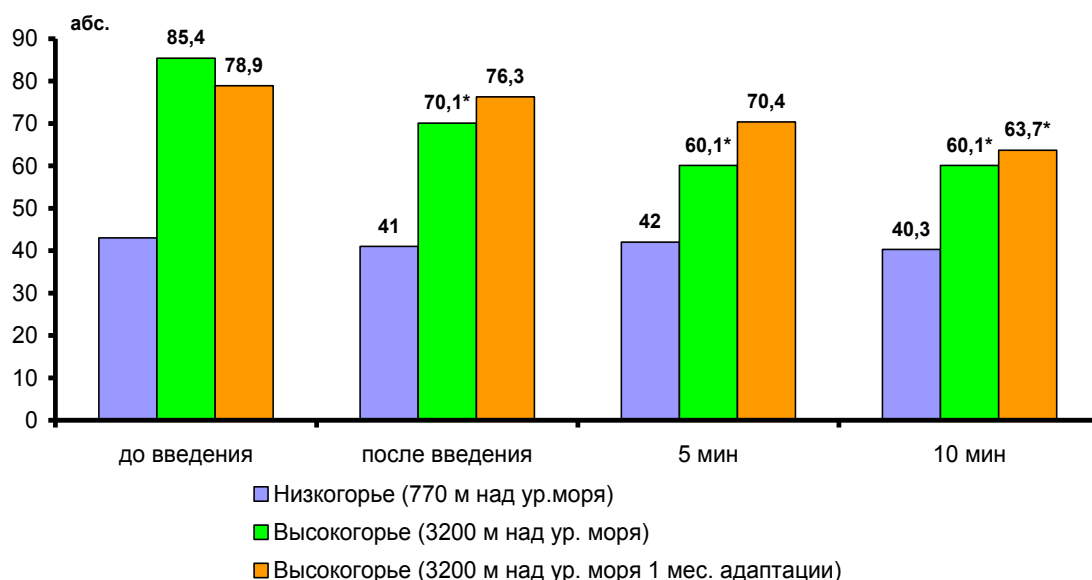


Рис. 3.20. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: *- $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Введение антагониста Ca^{2+} приводит к более существенным изменениям показателя ИС у неадаптированных животных, чем у адаптированных.

Таким образом, анализ сократительной активности левого и правого желудочков показал, что низкие уровни поступления Са в клетку в условиях высокогорья уменьшают диспропорцию между потребностью и снабжением сердца кислородом, что проявлялось соответствующей динамикой показателей внутрижелудочкового давления в левых и правых отделах сердца, а также его сократительной активности.

3.8 Влияние повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови сердца при адаптации животных к условиям высокогорья

3.8.1 Влияние повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца при адаптации животных к условиям высокогорья

Кардиотонические препараты широко используются при заболеваниях сердца. В частности смесь сердечных гликозидов – строфантин К, которая характеризуется высокой эффективностью, быстрой и малой продолжительностью действия. Известно прямое влияние на сердце сердечных гликозидов, приводящее к усилению систолических сокращений и укорочению систолы. Одновременно происходит удлинение диастолы с замедлением ритма сердца, что обусловлено в значительной степени повышением тонуса центра блуждающих нервов. Вследствие того, что сердечные гликозиды являются синергистами ионов кальция, они повышают тонус коронарных артерий, в то же время рост ударной работы сердца, увеличивает потребность миокарда в кислороде, что может стать негативным фактором при использовании препарата в условиях высокогорья, когда на организм человека действует и естественная горная гипоксия (Исакова С.И., 1969; Нанаева М.Т., 1975; Капелько В. И., 1981; Данияров С.Б., 1989; Маатов Т. О., 1984; Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С., 1984).

Повышение тонуса миокарда у здоровых животных в условиях низкогорья достоверно не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС) (табл. 3.14).

Таблица 3.14 - Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 Мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
ЧСС, уд/мин	M	258,3	260,1	249,0	253,1	270,8	273,0	267	265	275,4	218,2	209,2	206,0
	±m	5,3	16,3	14,1	10,2	2,1	5,04	6,73	11,42	2,2	13,94	11,8	10,94
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pmed мм рт.ст.	M	79,4	78,4	76,1	91,2	86,4	96,43	96,45	96,83	70,4	67,14	62,01	60,3
	±m	2,1	0,9	3,7	2,1	1,2	6,45	5,61	6,45	1,3	3,0	11,85	8,15
	P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis мм рт.ст.	M	117,8	145,9	148,7	147,0	120,3	133,37	130,52	137,4	125,6	136,2	139,8	133,1
	±m	1,7	1,2	1,8	1,1	2,9	5,33	10,81	8,13	2,2	12,01	7,51	3,21
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,36	0,2	0,1	0,2	0,9	0,43	0,68	0,63	2,2	3,4	3,5	3,9
	±m	0,002	0,01	0,001	0,002	0,001	0,84	0,09	0,08	0,9	0,93	0,57	0,29
	P		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Pmax мм рт.ст.	M	113,4	119,9	121,4	197,8	117,8	103,03	107,53	109,58	118,3	97,0	98,5	93,5
	±m	1,2	2,7	1,0	3,9	2,7	1,4	5,05	8,41	1,2	2,78	7,81	4,03
	P		>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Подъем животных в условия высокогорья вызывает у них тахикардию до 270,8 уд. в минуту, но после введения строфантина К наблюдается тенденция к снижению ЧСС, но также без достоверной динамики ($P > 0,05$).

Пребывание животных в условиях высокогорья в течение месяца и на фоне повышенного поступления ионов Ca^{2+} в клетки миокарда приводит к урежению пульса - на 20,8%, на 5-й и 10-й минутах в среднем на 25,1% ($P < 0,05$).

Таким образом, повышение кардиотонуса сопровождается развитием брадикардии у животных прошедших месячную адаптацию к условиям высокогорья, что может быть связано с активацией парасимпатической нервной системой под влиянием препарата и преобладанием вагусной импульсации к концу месячной адаптации к факторам высокогорья.

При повышении кардиотонуса у низкогорных животных среднее давление (P_{med}) в левом желудочке практически не изменяется, за исключением 10-й минуты, когда оно незначительно увеличивается. Подъем животных в условия высокогорья на фоне введения препарата приводит к небольшому увеличению P_{med} левого желудочка (в среднем на 11,6%). У адаптированных к гипоксии животных имеет место небольшая тенденция к снижению P_{med} левого желудочка ($P > 0,05$).

Таким образом, P_{med} левого желудочка имеет разнонаправленные сдвиги у отдельных животных – у неадаптированных животных - тенденция к повышению, а у адаптированных – к снижению давления.

P_{sis} левого желудочка у низкогорных животных при повышении тонуса миокарда в среднем увеличивается на 26,06%. При введении препарата неадаптированным к условиям высокогорья животным, P_{sis} левого желудочка увеличивается незначительно - на 8,3% ($P > 0,05$).

Увеличение кардиотонуса у адаптированных животных к условиям высокогорья в среднем увеличивает P_{sis} левого желудочка на 7,0% ($P > 0,05$), т.е. эффект действия поступления Ca в клетки миокарда в горных условиях у обеих групп животных меньше, чем в низкогорной местности.

Таким образом наибольший эффект от перестройки Na-K насоса и усиленного поступления Ca^{2+} в клетки проявляется со стороны P_{sis} левого желудочка у низкогорных животных, наименьший – у адаптированных к высокогорью (причем в этой группе показатели носят недостоверный характер). Это можно объяснить тем, что у неадаптированных животных имеет место преобладание симпатического тонуса в организме, а у животных прошедших процесс адаптации – парасимпатический. В итоге, в первом случае вступают в контрвзаимодействие - строфантин К и факторов высокогорья, т.е. два противоположных по механизму действия на сердце фактора, а во втором, проявляется синергический их эффект.

P_{dias} левого желудочка у низкогорных животных при введении препарата снижается, особенно на 5-й минуте. Подъем животных в условия высокогорья увеличивает P_{dias} левого желудочка в три раза. Под влиянием строфантина уменьшается P_{dias} левого желудочка сразу же после введения на 52,3%, через 5 и 10 минут в среднем на 17,8%. Повышение кардиотонуса у адаптированных к условиям высокогорья животных сопровождается увеличением P_{dias} левого желудочка в среднем на 54,5%.

Таким образом, введение строфантина экспериментальным животным приводит к росту P_{dias} левого желудочка у адаптированных и неадаптированных животных к условиям высокогорья.

При введении сердечных гликозидов наблюдается увеличение P_{max} левого желудочка на 5 минуте на 7,05%, на 10 минуте на 21,5%. Подъем животных в условия высокогорья приводит к росту P_{max} левого желудочка. После введения препарата P_{max} левого желудочка имеется тенденция к уменьшению в среднем на 8,5%. У адаптированных животных введение строфантина вызывает тенденцию к уменьшению P_{max} левого желудочка в среднем на 19,3% ($P > 0,05$).

Таким образом установлено, что усиленное поступление Ca^{2+} внутрь клетки у низкогорных животных увеличивает P_{max} левого желудочка, а у

животных, находящимся в условиях высокогорья снижает, в том числе и у адаптированных к горным факторам животных.

Показатель dp/dt левого желудочка значительно возрастает после повышения тонуса миокарда у низкогорных животных во все время опыта (рис. 3.21).

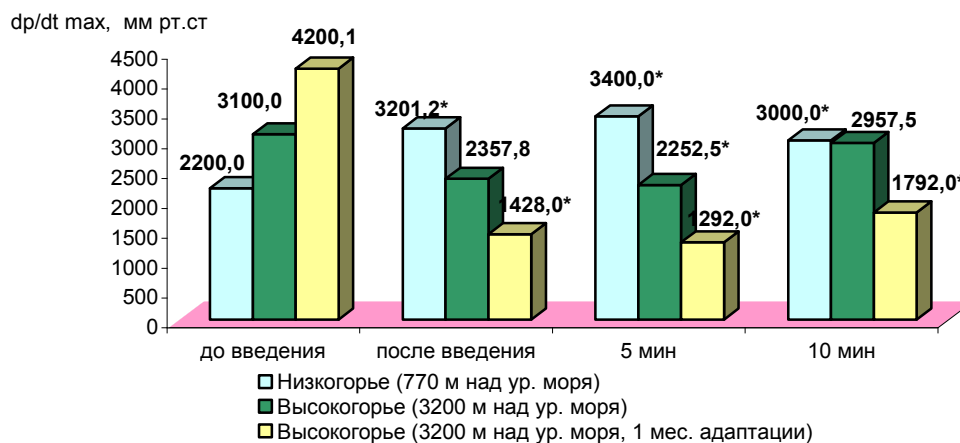


Рис. 3.21. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель dp/dt max левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

У животных после подъема в условия высокогорья dp/dt левого желудочка в среднем снижается на 22,6%, а у адаптированных животных на 64,3% ($P < 0,05$).

Таким образом, препарат, изменяющий работу N-K насоса с эффектом усиленного поступления Ca^{2+} в клетки миокарда значительно увеличивает показатель dp/dt левого желудочка у низкогорных животных и снижает у животных после подъема в условия высокогорья. Наиболее выраженное уменьшение показателя отмечено у адаптированных к высокогорью животных и вызвано постепенной сменой симпатических реакций организма на парасимпатические, совпадающие с действием изучаемого препарата.

Весьма схожие изменения имеются и со стороны индекса сократимости (ИС).

Так, у низкогорных животных сразу же после введения строфантина К ИС увеличивается на 22,8%, на 5-й минуте на 25,7% и на 10-й минуте на 38,2% (рис. 3.22).

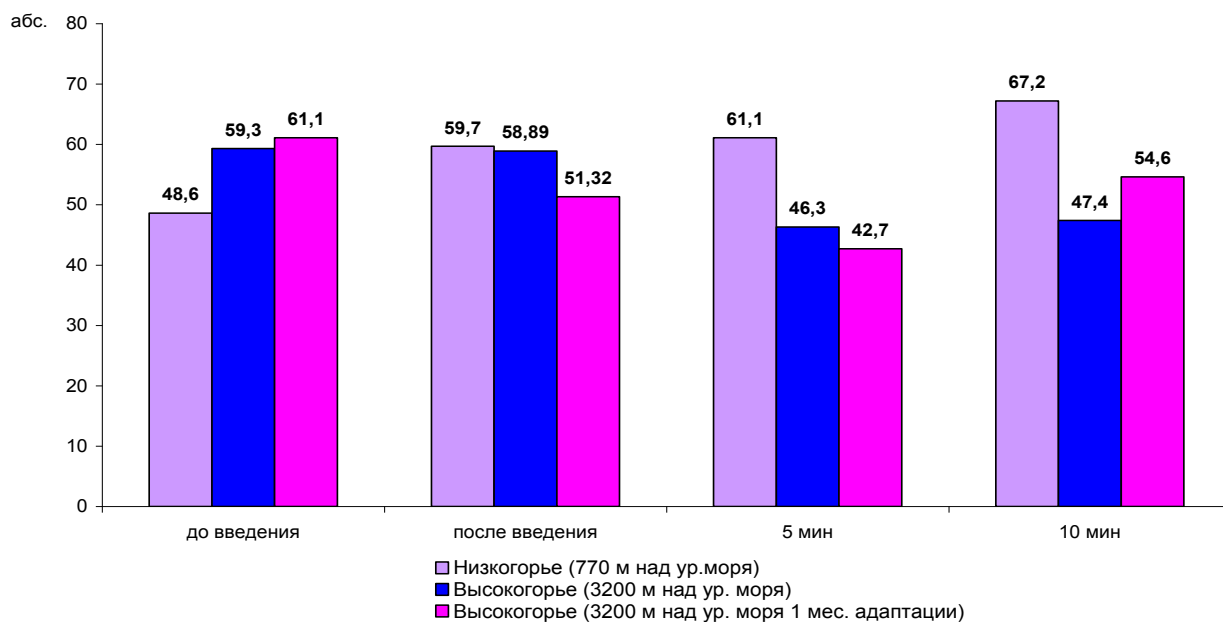


Рис. 3.22. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Подъем животных в горы также сопровождается увеличением ИС. После введения препарата сердечных гликозидов ИС незначительно снижается на 5-й минуте, на 10-й минуте на 19,4% ($P>0,05$). У адаптированных животных, сразу же после введения строфантина К, ИС снижается на 16,1% ($P>0,05$), на 5-й минуте на 30,2% ($P<0,05$), на 10-й минуте на 10,7% ($P>0,05$).

Наиболее выраженное снижение ИС имеет у животных адаптированных к высокогорью на 5-й минуте эксперимента и у неадаптированных животных на 5-й минуте опыта. У низкогорных животных повышение кардиотонуса приводит к росту ИС во всех сериях опыта.

Таким образом установлено, что повышенное поступление Ca^{2+} внутрь миоцитов вызванное влиянием строфантина К увеличивает Pmed, Psis, Pdias в левом желудочке у адаптированных и неадаптированных животных на фоне развития брадикардии; одновременно снижается давление - Pmax, dp/dt, ИС у адаптированных животных.

3.8.2 Особенности влияния повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца при адаптации животных к условиям высокогорья

Среднее давление (Pmed) правого желудочка после усиления процесса поступления Ca внутрь клетки миокарда в среднем увеличивается на 14,0% (табл. 3.15). У животных после подъема в условия высокогорья наблюдается тенденция к увеличению Pmed правого желудочка, также как и после введения препарата. У адаптированных животных введение препарата вызывает лишь тенденцию к снижению Pmed правого желудочка, но без достоверной динамики ($P > 0,05$).

У низкогорных животных введение препарата увеличивает Psis правого желудочка на 5-й минуте на 18,8%, на 10 минуте показатель возвращается к исходной величине и становится недостоверным ($P > 0,05$). Подъем животных в условия высокогорья увеличивает Psis правого желудочка на 29,7%, после введения препарата давление возрастает на 69,6%, на 5-й и 10-й минутах – не отличается от исходной величины ($P > 0,05$).

У животных прошедших адаптацию к условиям высокогорья после введения строфантина К Psis правого желудочка возрастает на 65,5%, а на 5-й и 10-й минутах в среднем на 42,2% ($P < 0,05$).

Таким образом, повышение кардиотонуса значительно увеличивает Psis правого желудочка у животных, находящихся в условиях высокогорья.

Таблица 3.15 - Влияние повышенного поступления Ca^{2+} в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в правом желудочке сердца животных при подъеме их в условия высокогорья

Показатели		Низкогорье (770 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря), n=10				Высокогорье (3200 м над ур. моря) 1 мес. адаптации, n=7			
		до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин	до введения	после введения	5 мин	10 мин
Pmed мм рт.ст.	M	6,4	6,9	7,6	7,3	8,3	8,47	10,77	11,48	9,92	8,25	8,45	9,3
	±m	0,1	0,2	0,1	1,1	1,2	1,68	1,40	1,96	1,2	0,64	0,6	1,2
	P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Psis мм рт.ст.	M	16,8	18,9	19,9	17,3	21,8	36,98	21,96	21,25	21,8	35,0	31,7	30,9
	±m	1,0	2,2	0,3	3,4	2,2	11,42	1,68	2,24	1,0	4,07	3,9	3,4
	P		>0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pdias мм рт.ст.	M	0,9	0,4	0,4	0,1	1,0	3,11	3,83	4,04	1,2	2,3	3,4	2,8
	±m	0,01	0,002	0,002	0,02	0,003	0,84	1,4	1,68	0,01	0,4	0,6	0,43
	P		<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05
Pmax мм рт.ст.	M	10,9	12,1	12,2	14,3	16,9	14,19	17,64	17,17	17,8	23,5	29,07	27,9
	±m	1,0	2,1	2,2	0,9	1,2	4,48	0,84	0,84	0,9	2,6	4,5	16,9
	P		>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05

Причем наиболее выраженное повышение отмечается в обеих группах сразу после введения препарата.

P_{dias} правого желудочка после введения препарата строфантина К и на 5 минуте снижается в среднем на 55,6%, на 10-й минуте на 98,9%. Введение строфантина К животным не адаптированным к условиям высокогорья увеличивает P_{dias} правого желудочка на 311%, через 5 минут на 383,0%, через 10 минут на 410,0%. Повышение кардиотонуса у адаптированных животных вызывает подъем P_{dias} правого желудочка сразу после введения на 91,6%, на 5-й минуте на 183,3% и на 10-й минуте на 133,3% ($P < 0,05$).

Таким образом, введение строфантина оказывает значительное влияние на показатель P_{dias} правого желудочка, особенно у животных неадаптированных к условиям высокогорья.

Показатель P_{max} правого желудочка имеет тенденцию к увеличению, но достоверные сдвиги отмечаются только на 10-й минуте, где показатель увеличился на 31,1%. Подъем животных в условия высокогорья приводит к росту P_{max} правого желудочка на 39,6%, последующее введение препарата не изменило достоверно величину данного показателя. Повышение тонуса миокарда у адаптированных животных увеличило P_{max} правого желудочка на 32,0% ($P > 0,05$), на 5-й минуте после введения на 63,3% ($P < 0,05$), на 10-й минуте на 56,7% ($P > 0,05$).

Таким образом, показатель P_{max} правого желудочка достоверно увеличивается только при повышенном кардиотонусе у адаптированных к высокогорью животных.

Показатель dp/dt_{max} правого желудочка после введения строфантина низкогогорным животным увеличился на 70,9%, на 5-й минуте на 83,5% и на 10-й минуте несколько снизился, но был выше исходной величины на 70,7% (рис. 3.23).

Подъем животных в условия высокогорья привел к увеличению dp/dt_{max} правого желудочка на 38,3%. Введение препарата увеличило этот показатель на 115,6%, на 5-й минуте на 181,8%, на 10-й минуте на 116,0%.

Введение строфантина К адаптированным животным увеличило $dp/dt \max$ правого желудочка на 18,5%.

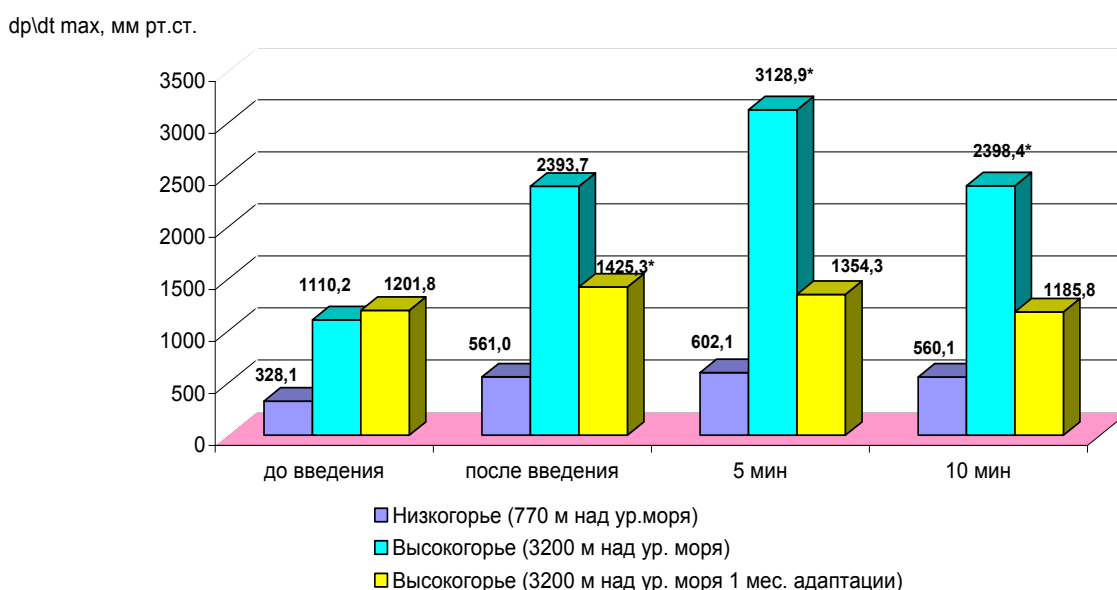


Рис. 3.23. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Таким образом, показатель $dp/dt \max$ правого желудочка имеет ярко выраженную динамику на усиленное поступление Ca^{2+} в миоциты, и характеризуется значительным увеличением, особенно у неадаптированных животных.

Индекс сократимости правого желудочка (ИС) после введения препарата низкогорным животным имел небольшую тенденцию к увеличению ($P > 0,05$) (рис. 3.24).

У неадаптированных животных после введения препарата он увеличился на 130,7%, на 10-й минуте на 88,6%. У адаптированных животных колебания ИС имели недостоверный характер.

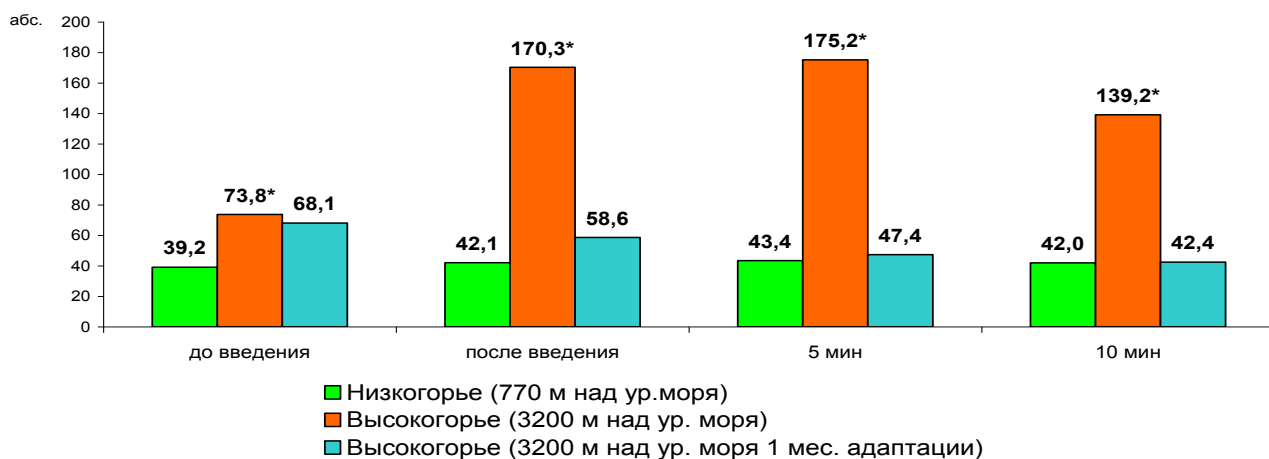


Рис. 3.24. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Приложение: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Таким образом установлено, что повышенное поступление Ca^{2+} внутрь миоцита вызванное влиянием строфантина К увеличивает P_{med} , P_{sis} и особенно P_{dias} у неадаптированных к высокогорью животных, соответственно с ростом dp/dt и ИС миокарда.

ВЫВОДЫ

1. Высокогорная гипоксия негативно влияет на динамику давления в левом и правом желудочках сердца и сократимость миокарда на фоне активации α - и β -адренорецепторов у животных не прошедших процесс адаптации, за счет вторичного усиления активности СНС, неадекватной реальным запросам организма.

2. Установлено, что активация α_1 -адренорецепторов в условиях высокогорья, в сравнении с низкогорной группой животных, приводит к кратковременному повышению давления в левом и правом желудочках сердца и, одновременно, сразу после введения, к снижению максимальной скорости внутрижелудочкового давления и ИС миокарда, что свидетельствует и об истощении потенциальной способности α_1 -адренорецепторов, к ответу на стимуляцию.

3. Установлено выраженное снижение ИС левого желудочка при блокаде β -адренорецепторов, сопровождающейся ослаблением симпатической импульсации в условиях низкогорья и после подъема в условия высокогорья; со стороны правого желудочка аналогичная реакция отмечена также у неадаптированных животных.

4. Показано, что блокирование выделения норадреналина из пресинаптических мембран в низкогорных условиях проявляется полностью, приводя к снижению давления в левых отделах сердца; в условиях высокогорья, особенно у неадаптированных животных, стрессовое воздействие факторов высокогорья, снижает мобилизационный компонент метаболических процессов, в связи с отсутствием активации СНС и, как следствие, адаптационную перестройку миокарда сердца.

5. Установлено, что ускорение процессов реполяризации мембран клеток у животных в условиях высокогорья, в отличие от пребывания в низкогорных условиях, негативно отражается на сократительной активности миокарда и показателях давления в правом желудочке, чем в левом в

результате блокирования медленного тока натрия в клетках миокарда и стимуляции выхода ионов калия из миоцитов сердца, а также укорочения их рефрактерного периода; адаптация к условиям высокогорья изменяет работу правого и левого желудочков, аналогично низкогорью.

6. Показано, что под влиянием факторов высокогорья и замедления процессов деполяризации мембран клеток изменяется сократительная активность миокарда желудочков сердца, в основном у неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных, причем, перестройка имеет место, как со стороны левого желудочка, в виде снижения среднего, систолического, максимального давления, так и правого желудочков сердца, но в форме роста среднего, систолического и диастолического давления и соответственно сократимости миокарда.

7. Анализ сократительной активности левого и правого желудочков показал, что низкие уровни поступления Ca^{2+} в клетку в условиях высокогорья уменьшают диспропорцию между потребностью и снабжением сердца кислородом, что проявлялось положительной динамикой показателей внутрижелудочкового давления в левых и правых отделах сердца, а также ростом его сократительной активности.

8. Установлено, что повышенное поступление Ca^{2+} внутрь миоцита под влиянием строфантина К увеличивает P_{med} , P_{sis} , P_{dias} в левом желудочке у адаптированных и неадаптированных животных, одновременно снижается P_{max} , dp/dt , ИС у адаптированных животных. Со стороны правого желудочка наблюдается увеличение давления - P_{med} , P_{sis} и особенно P_{dias} у неадаптированных к высокогорью животных, в начале опыта возрастает dp/dt и ИС миокарда, в дальнейшем снижалось.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практическое значение этих данных может заключаться в необходимости определения у лиц, поднимающихся в условия высокогорья реактивности α - и β -адренорецепторов: относительное уменьшение их чувствительности определяет возможность адаптации к высокогорью, тогда как чрезмерная активность ведет к расстройству гемодинамики сердца и срыву адаптивных реакций.

Изучение влияния препаратов (эпинефрина, норэпинефрина, бретилия тозилат, пропранолола, морацизина гидрохлорида, лидокаина, страфонтина К, верапамила) на экспериментальных животных показало возможность модификации их механизма действия на работу сердца, что необходимо учитывать при назначении человеку при подъеме в горы. В данном случае часть из исследованных препаратов может проявлять дизадаптивные эффекты. Особенно это относится к сильнодействующим препаратам, как эпинефрин, норэпинефрин и строфантин. В то же время антагонист Ca^{2+} – верапамил оказывает на работу левого желудочка положительное действие, особенно у неадаптированных животных, поэтому рекомендуется дальнейшее его исследование в клинике в качестве препарата нормализующего работу сердца у лиц, поднимающихся в условия высокогорья.

Предлагаемые методы моделирования различных режимов работы сердца, с помощью фармакологических препаратов можно использовать в качестве нового направления в горной медицине для выяснения потенциальных возможностей функционирования миокарда при различных экстремальных эндо- и экзогенных воздействиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян, Н. А. Экология человека и концепция выживания [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. И. Волжин, Е. В. Евстафьева. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. - 2001. – 239 с.
2. Агаджанян, Н. А. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания [Текст] / Н. А. Агаджанян, В. В. Гневушев, А. Ю. Катков. – М., 1987. – 186 с.
3. Агаджанян, Н. А. Горы и резистентность организма [Текст] / Н. А. Агаджанян, М. М. Миррахимов. – М., 1970. - 184 с.
4. Агаджанян, Н. А. Дыхание гипоксически-гиперкапнической газовой смесью – эффективное средство коррекции функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы в условиях санаторно-курортного лечения [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. А. Марьяновский, А. А. Панов // Вестник восстановительной медицины. - 2004. - № 1. – С. 4 - 8.
5. Агаджанян, Н.А. Гипоксия [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. А.Башкиров, И. Г.Власова, А. Е. Северин. - М., 1984. – 47 с.
6. Агаджанян, Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии [Текст] / Н. А. Агаджанян, Е. И. Елфимов. - М.: Медицина, 1986. - 272 с.
7. Аджикулов, Э. Реакция организма на вазоактивные вещества в условиях высокогорья Киргизии (Экспериментальные исследования) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / Аджикулов Э. – Фрунзе, 1972. – 30 с.
8. Айдаралиев, А.А. Реакция организма на гипоксию [Текст] / А. А. Айдаралиев, В. А. Исабаева, А. Д. Слоним // Руководство по физиологии. Экологическая физиология животных. Физиология животных в различных физиогеографических зонах. - Л.: Наука, 1982. - С. 308-323.

9. Айдаралиев, А. А., Максимов А. Л. Адаптация человека к экстремальным условиям: опыт прогнозирования [Текст] / А. А. Айдаралиев, А. Л. Максимов. - Л.: Наука, 1988. - 126 с.
10. Айдаралиев, А.А. Центрально-азиатский Горный Саммит (утверждение и основание) [Текст] / Айдаралиев А. А., Усубаматов Р. Н. // Бюллетень Международного Университета Кыргызстана. – 2000. - № 4. – С. 5 – 8.
11. Айтбаев, К.А. Система липопротеидов крови и адаптация к природной гипоксии [Текст] / К. А. Айтбаев // Матер. I конгресса кардиологов Центральной Азии. – Бишкек, 1993. – С. 322 - 323.
12. Акылбеков, И. К. Гипоксия. Обычные болезни в горах [Текст] / И. К. Акылбеков, А. В. Дергунов, С. Н. Козловский. – С-Пб., 2000. – С. 177 - 189.
13. Алиев, М. А. Влияние производного ГАМК - оксибутирата на кровообращение мозга и выживаемость при острых стрессовых ситуациях в условиях природной гипоксии [Текст] / М. А. Алиев, А. К. Бекболотова, В. А. Лемешенко // Физиология, патфизиология и фармакология мозгового кровообращения. - Ереван, 1984. - С. 11 - 12.
14. Алиев, М. А. Сосудистая простаглицлиновая реакция и тромбоцитарная дезагрегация при различных уровнях артериального давления в популяциях чабанов высокогорья [Текст] / М. А. Алиев, В. А. Лемешенко А. К. Бекболотова // Физиология человека. - 1994. - т. 20 - № 5. - С. 161 - 165.
15. Бекболотова, А.К. Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах [Текст]: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: 14.00.16 / Бекболотова А. К. – Бишкек, 2002. – 30 с.
16. Бекболотова, А.К. Стресс и горы: учебное пособие [Текст] / А. К. Бекболотова - Бишкек, 2006. - 84 с.

17. Березовский, В. А. Физиологические механизмы саногенетических эффектов горного климата [Текст] / В. А. Березовский, В. Г. Дейнега. – Киев: Наукова Думка, 1988. – 224 с.
18. Большая медицинская энциклопедия. - М., 1956. - т. 1. - С. 193.
19. Бушов, Ю. В. Анализ индивидуальных психологических реакций человека на комбинированное гипоксическое воздействие [Текст] / Ю. В. Бушов и др. // Физиология человека. – 1993. – т. 19. - № 4. – С. 34 - 39.
20. Быховский, В. М. Показания и противопоказания к санаторно-курортному лечению больных с патологией сердечно-сосудистой системы в условиях прииссыкуля [Текст] / В. М. Быховский // Здравоохранение Кыргызстана. – 1992. - №2. – С. 34 - 36.
21. Вазарашвили, М. Н. Изменения в капиллярах головного мозга вызывающие нарушения мозгового кровообращения при постшемическом отеке [Текст] / М. Н. Вазарашвили // Современные проблемы патологической физиологии: тез. VI Закавказской конф. - Ереван. - 1985. - С. 53 - 54.
22. Василенко, В.Х. Миокардиодистрофия [Текст] / В. Х. Василенко, С. Б. Фельдман, Н. К. Хитров. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
23. Велс, В. В. Метаболическая регуляция активности лизосом. Лизосомы и лизосомные болезни накопления [Текст] / В. В. Велс, С. А. Коллинз, И. В. Кертс; под ред. Д. В. Каллахана и Д. А. Лоудсна: пер. с англ. - М., 1984. – С. 32 - 47.
24. Вишневский, А.А. Модификация биомембран и ответ мессенджерных систем при воздействии факторов высокогорья и физиологически активных веществ / А.А. Вишневский: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2007. – 31 с.
25. Габитов, В.Х. Компенсаторно-приспособительные процессы микроциркуляторного русла органов эндокринной и иммунной системы в процессе адаптации к условиям высокогорья [Текст] / В. Х.

- Габитов // Кровообращение в условиях высокогорной экспериментальной гипоксии: матер. III Всесоюзного симпозиума. - Фрунзе, 1986. – С. 36.
26. Галанцев, В.П. Исследование механизмов резистентности организма животного и человека при адаптации к гипоксии [Текст] / В. П. Галанцев, Т. И. Баранова, И. О. Заварзина // Вестник СПбУ. – 1996. – Сер. 3. – Вып. 2. - № 10. – С. 47 - 55.
27. Ганнушкина, И.В., Антелова А.Л., Баранникова М.В. Сравнительная характеристика морфологических изменений мозга животных после нормо-, гипобарической, гипоксической гипоксии и гипобарической нормоксии [Текст] / И. В. Ганнушкина, А. Л. Антелова, М. В. Баранникова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 1993. – № 4. – С. 7 - 11.
28. Гольдберг, П. Н. 40 лет ведущему научному подразделению Кыргызмединститута – ЦЭЛ ЦНИЛ [Текст] / П.Н Гольдберг, Р.Р. Тухватшин, Л.М. Лукашова // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. труд-е ЦНИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 3 - 12.
29. Гринцевич, И. И. Нейросекретия при остром кислородном голодании гипоксического типа [Текст] / И. И. Гринцевич, Ю. Медведев // Научные труды (Институт усовершенствования врачей). – Л., 1970. – Вып. 100. – С. 183 - 186.
30. Данияров, С. Б. Работа сердца в условиях высокогорья [Текст] / С. Б. Данияров. – Л., 1979. – 152 с.
31. Данияров, С. Б. Влияние высокогорной гипоксии на ЭЭГ человека / С. Б. Данияров, Э. М. Виленская // Журнал высшей нервной деятельности. – 1980. – Т. 30. – № 2. – С. 337 - 343.
32. Данияров, С. Б. Итоги и перспективы изучения роли вегетативной нервной системы организма адаптирующегося к высокогорью [Текст] / С. Б. Данияров // Актовая речь. – Фрунзе, 1989. – 52 с.

33. Данияров, С. Б. Состояние сердечно-сосудистой системы в условиях высокогорья [Текст] / С. Б. Данияров, И. Е. Кононец, Т. Н. Наумова. – Фрунзе, 1982. – 116 с.
34. Демуров, Е. А., Игнатова В. А. Метаболические и нейрогуморальные механизмы ишемических повреждений миокарда [Текст] / Е. А. Демуров, В. А. Игнатова // Науч. обзор. – М.: ВИНТИ. 1985. – 159 с.
35. Дергунов, А. В. Гипоксия: учебное пособие [Текст] / А. В. Дергунов, В. Н. Цыган, О. В. Леонтьев, М. В. Куправа, А. А. Дергунов. – С-Пб.: «ИНДИКАТОР», 2012. – 70с.
36. Дергунов, А. В. Патолофизиологическая оценка и фармакокоррекция процессов высокогорной адаптации у лиц со скрытыми формами недостаточности кровообращения, дыхания и при их сочетании [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / Дергунов А. В. – М., 1995. – 39 с.
37. Дергунов, А.В. Практические рекомендации по повышению уровня работоспособности военнослужащих в период выполнения служебных задач в горах [Текст] / А. В. Дергунов, А. К. Кадыралиев, А. Н. Идирисов. – Бишкек, 1994. – 20 с.
38. Джунусова, Г.С. Перестройки механизмов саморегуляции мозга человека при адаптации в горах [Текст] : дис. ... д-ра мед. наук : 03.03.01 / Г. С. Джунусова . - 2014. - 351 с.
39. Джусупов, К. О. Физиолого-гигиеническая характеристика труда овцеводов в условиях отгонных пастбищ Кыргызстана [Текст]: автореф. дис. ... канд.мед.наук: 14.00.07 / К.О. Джусупов. – Бишкек, 1996. – 25 с.
40. Долгов, А. М. Гормональная гетерохронность в стрессрегулирующей системе при ишемии мозга [Текст] / А. М. Долгов, Г. Н. Смагин, В. И. Садовников // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С Корсакова. – 1994. – Т. 94. – № 1. – С. 23 - 26.

41. Долгова, И. П. Роль катехоламинов в активации гликогенолиза при осложнении экспериментального инфаркта миокарда фибрилляцией желудочков [Текст] // Кардиология. – 1982. – т. 22. – № 7. – С. 101–105.
42. Жапаров, Б. Ж. Современные взгляды на васкулогенез и структурное состояние эндотелия сосудистого русла [Текст] / Б. Ж. Жапаров: сб. науч. тр. «Актуальные проблемы регионального здравоохранения. – Ош, 2000. – С. 40 – 42.
43. Жумагулова, Ж. О. Фармакологическая коррекция стрессорных нарушений в условиях разных высот [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук :14.00.25 / Ж. О. Жумагулова – Бишкек, 2002. – 24 с.
44. Закиров, Д. З. Обучение животных и изменение уровня биогенных аминов мозга при длительной адаптации к условиям высокогорья [Текст] / Д. З. Закиров // Известие АН Кирг. СССР. Серия химико-технологических и биологических наук. - 1990. - № 2. - С. 71 - 76.
45. Захаров, Г. А. Генез экспериментального инфаркта миокарда в условиях среднегорья [Текст] / Г. А. Захаров. – Бишкек, 2005. – 217 с.
46. Захаров, Г.А. Влияние АКТГ, ДОКА и гидрокортизона на сердечно-сосудистую систему и электролиты в условиях низко- и высокогорья [Текст]: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.16 / .Г.А. Захаров – Фрунзе, 1968. – 22 с.
47. Захарова, Е.И. Эффекты прекондиционирования на устойчивость к острой гипобарической гипоксии и их коррекция селективными антагонистами никотиновых рецепторов [Текст] / Е. И. Захарова, А. М. Дудченко, Э. Л. Германова // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2011. – т. 151. - № 2. – С. 140 – 144.
48. Зурдинов, А. З. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы при кратковременных подъемах со среднегорья (1580 м) на высокогорье (3700 м) на фоне применения фармакологических препаратов [Текст] / А. З. Зурдинов, И. С. Морозов, Т. О. Маатов,

- У. К. Кундашев // Фундаментальные и прикладные аспекты горной медицины: сб. науч. трудов ЦНИЛ. - - Бишкек, 1992. - т. 177. - С. 120 - 126.
49. Зурдинов, А.З. Изменения психофизиологического состояния при кратковременном пребывании в условиях высокогорья [Текст] / А. З. Зурдинов, И. С. Морозов, У. К. Кундашев // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: матер. 2 Всесоюзной конференции. - Гродно, 1991. - С. 364 - 365.
50. Зурдинов, А.З. Фармакодинамика оксибутирата натрия и гексенала в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / А.З. Зурдинов. - Фрунзе, 1974. - 32 с.
51. Импульсный метод активации адаптационных механизмов организма, лечение больных с различными заболеваниями [Текст] / Коваленко Е. А., Цыганова Т. Н., Ткачук Е. Н. и др. // Интервальная гипоксическая тренировка, эффективность, механизмы действия. - Киев: КГИФ, Елтаплюс, 1992. - С. 13 - 107.
52. Исабаева, В. И. Система свертывания крови и адаптация к природной гипоксии [Текст] / В. И. Исабаева. - Л.: Наука, 1983. - 150 с.
53. Исакова, А. Т. Состояние системы гемостаза у постоянных жителей различного возраста высокогорья внутреннего Тянь-Шаня [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / А. Т. Исакова - Бишкек, 1993. - 23 с.
54. Исакова, С. И. Эффективность лечения сердечной недостаточности эризидом (киргизским) и строфантином К, особенности действия последнего в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 754 / С.И. Исакова - Фрунзе, 1969. - 21 с.
55. Исмаилов, Э. М. Влияние простагландинов на адаптацию организма к условиям среднегорья и высокогорья (тезисы) [Текст] / Э. М. Исмаилов, Н. В. Гончаров, Р. Р. Тухватшин // Физиологические и

- морфологические аспекты адаптации к высокогорью: труды научных сотрудников ЦНИЛ КГМИ. – Фрунзе, 1985. – т. 156.– С. 99 - 104.
56. Исмаилов, Э. М. Экспериментальная модель высокогорного отека легких: дис. ... д-ра .мед. наук: 14.00.16 / Э. М. Исмаилов. – М., 1984 – 221 с.
57. Исраилова, С. С. Динамика состояния сердечно-сосудистой системы у больных гипертонической болезнью среднего и пожилого возраста при санаторно-курортном лечении в среднегорье [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.16 / С. С. Исраилова. – Фрунзе, 1980. – 24 с.
58. Кадыралиев, А. К. Работа сердца в условиях высокогорья, осложненная кровопотерей и митральным пороком [Текст] / А. К. Кадыралиев. – Фрунзе: Илим, 1988. – 193 с.
59. Кадыралиев, А.К. Внешняя среда и сердце [Текст] / А. К. Кадыралиев, А.Ю. Тилис. – Фрунзе, 1984. – 98 с.
60. Калюжная, Л. И. Гемодинамика и функция щитовидной железы при экспериментальном тиреотоксикозе в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Л. И. Калюжная – Фрунзе, 1987. – 23 с.
61. Калюжная, Л. И. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой системы в процессе развития высокогорного отека мозга [Текст] / Л. И. Калюжная // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. трудов ЦНИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 55 - 59.
62. Капелько, В. И. Влияние гипоксии и ишемии на ионный транспорт и сократительную функцию сердечной мышцы [Текст] / В. И. Капелько // Бюл. Всесоюз. кардиол науч центра. - 1981. – № 1. – С. 103 – 109.
63. Караев, А. Л. Антигипоксические свойства ГАМК-содержащих производных витаминов [Текст] / А. Л. Караев, М. А. Ковлер, В. М.

- Авакумов и др. // Фармакология и токсикология. – 1989. – № 1. – С. 56 – 58.
64. Карасаева, А.Х. Кардиогемодинамика и газообмен в условиях высокогорья [Текст]: дис. ...д-ра мед.наук: 14.00.16 / А.Х. Карасаева. – Фрунзе, 1983. – 425 с.
65. Караш, Ю. М. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации [Текст] / Ю. М. Караш, Р. Б. Стрелков, А. Я. Чижов. – М.: Медицина, 1988. – 351 с.
66. Каркобатов, Х.Д. Прогностическая значимость изучения гемодинамики и кислородного запроса при мышечной деятельности в горах [Текст] / Х. Д. Каркобатов: мат.всеросс. конф. – Ульяновск, 2009. – С.148-150.
67. Касымов, О. Т. Очерки о здоровье человека на высокогорной вахте [Текст] / О. Т. Касымов, П. Н. Гольдберг, Б. С. Мамбеталиев. - Бишкек, 1993. – 144 с.
68. Касымов, О.Т. Функциональные системы организма горнорабочих при современных формах организации труда в условиях различных высот горной местности [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.17, 14.00.07 / О. Т. Касымов – Бишкек, 1995. – 47 с.
69. Квитницкий-Рыжков, Ю. Н. Современное состояние проблемы лечения отека и набухания головного мозга [Текст] / Ю. Н. Квитницкий-Рыжков, Л. В. Степанова. //Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 1989. - № 4. - С. 40 - 47.
70. Квитницкий-Рыжков, Ю. Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга [Текст] / Ю. Н. Квитницкий-Рыжков. – Киев: Здоровья, 1988. – 184 с.
71. Кирьянова, Р. И. Характеристика адаптивных реакций дыхания, дыхательной функции крови и симпато-адреномедуллярной системы в условиях высокогорья после предварительного введения инсулина

- [Текст]: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 14.00.17 / Р. И. Кирьянова. – Фрунзе, 1974. – 23 с.
72. Китаев, М. И. Неспецифическая резистентность организма при адаптации к высокогорью и дезадаптации [Текст] / М. И. Китаев, В. Т. Тулебеков, К. А. Собуров. – Фрунзе: Илим, 1990. - 118 с.
73. Коваленко, Е. А. Влияние высотной тренировки на переносимость человеком острой гипоксии и кислородный режим тканей [Текст] / Е. А. Коваленко, А. Ю. Катков, Семенцов В. Н. //Авиакосмическая медицина. - М.: Калуга, 1979. - С. 143 - 145.
74. Коваленко, Е. А. Гипоксическая тренировка в медицине [Текст] / Е. А. Коваленко // Нурох. Med. J. – 1993. – № 2. – С. 30 - 35.
75. Коваленко, Е. А. Определение индивидуальной устойчивости к острой гипоксии [Текст] / Е. А. Коваленко // Руководство по физиологии человека в условиях высокогорья. - М.: Медицина.- 1984. - С. 232 - 264.
76. Колчинская, А. З. Особенности механизмов эффективности использования адаптации к гипоксии в курсе интервальной гипоксической тренировки в медицине и спорте [Текст] /А. З. Колчинская. – М., 2002. – С. 63 - 65.
77. Кононец, И. Е. Адаптивные сдвиги центральной и органной гемодинамики при интактном и измененном кровоснабжении головного мозга животных в горных условиях [Текст] / И. Е. Кононец: автореф. дис. ... д.м.н. – Бишкек, 1999. – 40 с.
78. Косых, В. Н. Влияние индометацина на развитие повреждения сердца крысы, вызываемые норадреналином [Текст] / В. Н. Косых, В. Д. Помойнецкий // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1981. – № 1. – С. 33 - 34.
79. Кудайбердиев, З. М. Особенности диагностики застойной правожелудочковой сердечной недостаточности при хроническом бронхите в условиях высокогорья [Текст] / З. М. Кудайбердиев // Вестник АМН СССР. – 1987. – № 11. – С. 86 - 93.

80. Кучербаев, А. Оценка эффективности лечения железодефицитных анемий у детей раннего возраста в условиях высокогорья традиционными и полярографическими методами [Текст] / А. Кучербаев, Р.Р. Тухватшин // Здоровоохранение Киргизии. – 1990. – № 3. – С. 39 - 43.
81. Кучук, Э. М. Различия между адаптированными к гипоксии крысами на клеточно-мембранном уровне [Текст]: матер. I съезда физиологов Средней Азии и Казахстана / Э.М. Кучук, Р.Р. Тухватшин, И.Б. Ходжамбердиев. – Душанбе: Дониш, 1991. – С. 195.
82. Лукьянова, Л. Д. Действия низкоинтенсивного инфракрасного лазерного облучения ближайшего диапазона на некоторые функционально-метаболические параметры изолированного миокарда крыс при гипоксии [Текст] / Л. Д. Лукьянов, И. М. Денисов, С. М. Замула и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1991. – № 3. – С. 247 - 249.
83. Лукьянова, Л. Д. Молекулярные механизмы тканевой гипоксии и адаптация организма [Текст] / Л. Д. Лукьянова // Физиолог. журнал. – 2003. – т. 49. - № 3. – С. 17 - 35.
84. Матов, Т. О. Особенности течения экспериментального миокарда у крыс различного возраста под влиянием кардиотонических средств [Текст]: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Т. О. Матов – Фрунзе, 1984. – 26 с.
85. Максутов, К. М. Влияние адренокортикотропного гормона (АКТГ) на приспособительные реакции организма к условиям высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / К. М. Максутов – Фрунзе, 1966. – 20 с.
86. Малкин, В. Б. Барометрическое давление, газовый состав [Текст] / В. Б. Малкин // Основы космической биологии и медицины. – М, 1975. – С. 11 - 46.

87. Машковский, М. Д. Лекарственные средства [Текст] / М. Д. Машковский. – Вильнюс, 1994. – С. 240.
88. Меерсон, Ф. З. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике [Текст] / Ф. З. Меерсон, В. П. Твердохлиб, В. М. Боев и др. – М: Наука, 1989. – 70 с.
89. Меерсон, Ф. З. Адаптация, дизадаптация и недостаточность сердца / Ф. З. Меерсон. – М., 1978. – 341с.
90. Миррахимов, М. М. Горная болезнь [Текст] / М. М. Миррахимов // БМЭ. – 3-е изд. – М., 1977. – т. 6. – С. 354 - 356.
91. Миррахимов, М. М. Очерки о влиянии горного климата Средней Азии на организм [Текст] / М. М. Миррахимов. – Фрунзе, 1964. – 186 с.
92. Миррахимов, М. М. Болезни сердца и горы [Текст] / М. М. Миррахимов. – Фрунзе: Кыргызстан, 1971. – 310 с.
93. Миррахимов, М. М. Высокогорная кардиология: очерки [Текст] / М. М. Миррахимов, Т. С. Мейманалиев. – Фрунзе: Кыргызстан, 1984. – 315 с.
94. Миррахимов, М. М. Горная медицина / М. М. Миррахимов, П. Н. Гольдберг. - Фрунзе: Кыргызстан, 1978. – 184 с.
95. Миррахимов, М. М. Медицинские аспекты адаптации человека к горам [Текст] / М. М. Миррахимов, А. Ш. Сарыбаев // В кн.: Горы Кыргызстана: под ред. Айдаралиева А.А. – Бишкек. Изд-во Технология, 2001. – С. 199 - 320.
96. Миррахимов, М. М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья [Текст] / М. М. Миррахимов. – Л.: Наука, 1968. – 158 с.
97. Мищенко, И. К. Влияние среднегорья на электрическую стабильность сердца в норме и при его гипертрофии (механизмы адаптации и коррекции) / И. К. Мищенко, Г. А. Захаров, Г. И. Горохова // матер. Всеросс. конф. – Москва, 1977. – С. 81.

98. Москаленко, Ю. Е. Обеспечение деятельности головного мозга: стратегия управления [Текст] // Наука в России. – 1992. – № 5 - 6. – С. 57 - 59.
99. Муратов, Ж. К. Фармакологический анализ участия системы простагландинов в процессах адаптации (срочной) к гипоксии [Текст]: автореф. дис. ... к.м.н.: 14.00.25 / Ж. К. Муратов. – Бишкек, 1996. – 24 с.
100. Мурзалиев, А. М. Диагностическая значимость реактивности мозговых сосудов при ЦВЗ у жителей низко- и высокогорья [Текст] / А. М. Мурзалиев, Э. Т. Токтомушев, Д. Д. Тургунбаев // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. трудов ЦНИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 82 - 88.
101. Мурзалиев, А. М. Этиология и патогенез ВОМ [Текст] / А. М. Мурзалиев, П. Н. Гольдберг, Р. Р. Тухватшин // Механизмы адаптации организма к условиям горного климата Киргизии: Труды сотрудников ЦНИЛ КГМИ. – Фрунзе, 1987. – Т. 163. – С. 155 - 166.
102. Мухарлямов, Н. М. Сердечная недостаточность [Текст] / Н. М. Мухарлямов // Кардиология в СССР под ред. Чазова Е. М. – М., 1982. – С. 196 – 217.
103. Нагнибеда, Н. Н. Роль катехоламинов в компенсации гипоксических состояний и предупреждении развития вторичной тканевой гипоксии [Текст] / Н. Н. Нагнибеда // Вторичная тканевая гипоксия: под ред. А. З. Колчипской. – Киев, 1983. – С. 119 – 139.
104. Нанаева, М. Т. Особенности действия церебропротекторов при ишемии мозга у крыс в условиях низко- и высокогорья [Текст] / М. Т. Нанаева, Ч. Т. Сейталиева, А. З. Зурдинов // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. трудов ЦНИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 88 - 93.
105. Нанаева, М. Т. Фармакодинамика некоторых сердечных, сосудисторасширяющих и противоаритмических средств в условиях

- высокогорья Киргизии [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.25 / М.Т. Нанаева. – Фрунзе, 1975. – 27 с.
106. Новиков, В. С. Гипоксия как типовой патологический процесс, его систематизация [Текст] / В. С. Новиков, В. Ю. Шанин, К. Л. Козлов. // В кн.: Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. – С-Пб.: Изд-во ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. – С. 12 - 24.
107. Новиков, В. С. Горная гипоксия [Текст] / В. С. Новиков, А. В. Дергунов, О. Т. Куттубаев. // В кн.: Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Руководство для врачей – С-Пб.: Изд-во ООО «ЭЛБИ-СПб», 2000. – С. 24 - 95.
108. Ноздрачев, А. Д. Характеристика медиаторных превращений [Текст] / А. Д. Ноздрачев, Ю. П. Пушкарев. – Л.: Наука, 1980. – 229 с.
109. Оганов, Р. Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца [Текст] / Р. Г. Оганов. – М.: Медицина, 1990. – 160 с.
110. Опи, Л. Х. Обмен веществ и энергии в миокарде [Текст] / Л. Х. Опи // Физиология и патология сердца: пер. с англ. — М., 1988. – т. 2. – С. 7 – 63.
111. Панин, Л. Е. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении [Текст] / Л. Е. Панин, Н. Н. Маянская. – Новосибирск: Наука, 1987. – 198 с.
112. Проблемы космической биологии [Текст]: под ред. А. М. Уголева – Л.: Наука, 1989. – т. 66. - 328 с.
113. Простагландины [Текст]: под ред. И. С Ажгихина. – М.: Медицина, 1978. – 416 с.
114. Рахимова, И. А. К фармакологии некоторых гипотензивных средств в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 775 / И. А. Рахимова. – Фрунзе, 1970. – 23 с.
115. Рачков, А. Г. Тромбогеморрагический синдром при острой кровопотере и лучевой болезни в условиях высокогорья [Текст]: автореф. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 / А. Г. Рачков – М., 1990. – 38 с.

116. Ромоданов, А. П. Отек и набухание головного мозга [Текст] / А. П. Ромоданов, Ю. Н. Квитницкий-Рыжков, Г. И. Мchedlishvili // БМЭ. - М., 1982. – 3-е изд. - т. 18. – С. 66 - 69.
117. Рябцев, С. М. Исследование влияния краткосрочной высокогорной рекреации на показатели вариабельности сердечного ритма [Текст] / С. М. Рябцев // Фундаментальные исследования. – 2007. – № 5. – С. 89 - 90.
118. Сайдылдаева, А. Б. Состояние вегетативной нервной системы при комбинированном воздействии гипоксии и гиперкапнии в период адаптации человека к условиям высокогорья [Текст] / А. Б. Сайдылдаева // Здоровоохранение Кыргызстана. – 2008. - № 1. – С. 67 – 69.
119. Сакс, В. А. Энергетика клеток миокарда [Текст] / В. А. Сакс, Л. В. Розенштраух // Руководство по физиологии. – Л., 1980. – т. 1. – С. 36 – 50.
120. Скок, В. И. Нервно-мышечная физиология [Текст] / В. И. Скок, М. Ф. Шуба. – Киев: Выща Школа, 1986. – 224 с.
121. Скулачев, В. П. Биоэнергетика. Мембранные преобразователи энергии [Текст] / В. П. Скулачев. – М.: Высшая школа, 1989. – 271 с.
122. Смит, Л. Д. Биохимическое учение механизма секреции [Текст] / Л. Д. Смит // Освобождение катехоламинов из адренергических нейронов: пер. с англ. – М., 1982. – С. 9 - 22.
123. Сооронбаев, Т. М. Легочная вентиляция у жителей высокогорья [Текст] / Т. М. Сооронбаев, Б. К. Учкемпирова, А. К. Мырзаахматова и др. // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2007. – т. XIII. - № 4 -5. – С. 316 - 321.
124. Спералакис, Н. Медленный потенциал действия и свойства медленных каналов миокардиальных клеток [Текст] / Н. Спералакис // Физиология и патология сердца: пер. с англ. – М., 1988. – т. 1. – С. 241 - 277.

125. Сулайманова, Р. Т. Морфофункциональные основы коррекции хронической плацентарной недостаточности аспирином в условиях среднегорья Кыргызстана [Текст]: автореф. дис. канд. б. наук: 03.00.13 / Р.Т. Сулайманова. – Бишкек, 2003. – 19 с.
126. Терентьев, А. А. К вопросу о горной болезни и отеке легких [Текст] // Военно-медицинский журнал. – 1981. – № 11. – С. 65 - 146.
127. Турусбеков, Б. Т. Актуальные проблемы горной физиологии в новом XXI в. [Текст] / Б. Т. Турусбеков. – Бишкек, 2000. – 214 с.
128. Турусбеков, Б. Т. Медико-социальные аспекты здоровья человека в горных условиях [Текст] / Б. Т. Турусбеков. – Бишкек, 1998. – 126 с.
129. Тухватшин, Р. Р. Влияние высокогорного климата на состояние системы гемостаза и накопление жидкости в мозговой ткани [Текст] / Р. Р. Тухватшин, Т. Ц. Гурович, Д. Ш. Джумадилова // Здравоохранение Киргизии. – 1984. – № 4. – С. 30 - 34.
130. Тухватшин, Р. Р. Влияние деионизации на сурфактант легких крыс [Текст] / Р. Р. Тухватшин., Г. В. Белов, А. Б. Морковкина. – Кырг. НИИНТИ. – Бишкек, деп. 15.04.93. – № 599, К-3.
131. Тухватшин, Р. Р. Морфологические изменения коры головного мозга при кратковременной адаптации к высокогорью [Текст] / Р. Р. Тухватшин, С. К. Сиятаева // Адаптация к социальным и природным высокогорным факторам среды: сб. трудов ЦНИЛ КГМИ. – Бишкек, 1993. – С. 151 - 154.
132. Тухватшин, Р. Р. Особенности течения экспериментального высокогорного острого отека легких на фоне перенесенной пневмонии [Текст]: автореф.... канд. мед. наук: 14.00.16 / Р.Р. Тухватшин – Фрунзе, 1984. – 23 с.
133. Тухватшин, Р. Р. Этиопатогенетические механизмы развития горного отека мозга и методы его терапии [Текст]: в кн.: Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Р. Р. Тухватшин. – С-Пб., 2000. – С. 265 - 297.

134. Тучек, С. Синтез ацетилхолина в нейронах [Текст]: пер. с англ. / С. Тучек – М.: Мир, 1981. – 284 с.
135. Фармакологическая регуляция состояний дезадаптации [Текст] / Под ред. д.м.н. Ю.Г. Бобкова. – Москва, 1986. – С.11 - 13.
136. Физиология человека в условиях высокогорья [Текст] / Под ред. Газенко О.Т. // Руководство по физиологии. – М.: Наука, 1987. – 517 с.
137. Хамзамулин, Р.О. Высокогорная спелеотерапия бронхиальной астмы (клинико-функциональные исследование) [Текст]: автореф... д-ра. мед. наук 14.00.16 / Р.О. Хамзамулин. – М., 1990. – 50 с.
138. Хижняк, Л.И. Газотранспортная система человека при вахтовом режиме в условиях высокогорья [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Л. И. Хижняк – Фрунзе, 1990. – 25 с.
139. Хитров, Н. К. Адаптация сердца к гипоксии [Текст] / Н. К. Хитров, В. С. Пауков. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
140. Хитров, Н.К. Симпатические и парасимпатические механизмы регуляции сердца при адаптации к гипоксии и ее нарушениях [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16. - М., 1980. – 38 с.
141. Чотоев, Ж. А. Биоэнергетика миокарда в условиях высокогорья [Текст] / Ж. А. Чотоев. – Фрунзе: Илим, 1987. – 96 с.
142. Шаназаров, А. С. Проблемы военной медицины в экстремальных условиях высокогорья [Текст] / А. С. Шаназаров //Вестник МУК. – 2007. - №2. – С. 181-187.
143. Шаназаров, А.С. Оксидативные, фосфоинозитидные и морфологические особенности индивидуальной резистентности к гипоксии [Текст] / А.С. Шаназаров, А.А Вишневский // Известия НАН КР. – 2011. - №4. - С. 96 – 101.
144. Шевченко, Ю. Л. Профилактика, лечение и особенности мониторинга у больных при операциях на открытом сердце [Текст]: в кн.: Гипоксия. Клиника. Патогенез / Ю. Л. Шевченко, Л. А. Новиков. – С-Пб., 2000. – С. 216 - 235.

145. Шукуров, Ф. А. Характеристика сердечной деятельности человека при адаптации к высокогорной гипоксии [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Ф.А. Шукуров – Фрунзе, 1979. – 23 с.
146. Яковлев, В. М. Адаптивные изменения метаболизма и их роль в задержке развития атеросклероза в горах [Текст]: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.16 / В. М. Яковлев. – М., 1988. – 28 с.
147. Armstrong, D. T. Role of prostaglandins in ovarian responses to luteinizing hormone [Text] / D. T. Armstrong // Advances in prostaglandin and thromboxane research. – New York, 1976. – Vol. 2. – P. 934 - 935.
148. Baethmann, A. Cerebral edema: The influence of hypoxia and impaired microcirculation [Text] / A. Baethmann // High altitude physiology and medicine. - New York, 1982. – P. 199 - 208.
149. Bergstrom, S. The prostaglandins: a family of biological active lipids [Text] / S. Bergstrom, L. A. Carlson, J. R. Weeks // Pharmac Rev. – 1968. – V. 20. – N 7. – P. 1 - 48.
150. Bert, P. La Pression barometrique: recherches de Physiologic Experimentale [Text] / P. Bert. – Paris: Mason, 1978. – 1168 p.
151. Chakraborty, G. Effect of prostaglandin E₁ on synaptosomal membrane bound enzyme activities in rat brain [Text] / G. Chakraborty, M. K. Poddar, J. J. Ghosh // International conference on prostaglandins. – Florence, 1975. – P. 12.
152. Clarke, C. Contact lenses at high altitude: experience on Everest southwest face 1975 [Text] / C. Clarke // J. Ophthalmol, 1976. – V.60. – N 6. – P. 479 - 480.
153. Clarke, C. Mountain sickness, retinal haemorrhages and acclimatisation on Mount Everest in 1975 [Text] / C. Clarke, J. Duff // Brit. Med. J. – 1976. – N 6034. – P. 495 - 497.
154. Clarke, C. High altitude cerebral edema [Text] / C. Clarke // Sports Med. – 1988. – V. 9. – N 2. – P. 170 - 174.

155. Clivaz, X. High-resolution reflectometry in biological tissues [Text] / X. Clivaz, F. Marguis-Weible P. P. Salathe et. al. // Opt. Leff. – 1992. – Vol. 17. – N 1. – P. 4 - 6.
156. Dickinson, J. Terminology an classification of acute mountain sickness [Text] / J. Dickinson // Brit. med. J. – 1982. – V. 3429. – P. 285, P. 720-721.
157. Dickinson, J. High altitude cerebral edema. Cerebral acute mountain sicknessn [Text] / J. Dickinson // Seminarsin in respiratory medicine. – 1983. – V. 5. – N2. – P. 151 - 158.
158. Feigen, L. P. The effect of prostaglandin synthesis inhibition on salt and water excretion in the anesthetized bog [Text] / L. P. Feigen, E. Klainer // Prostaglandins. – 1976. – V. 11. – P. 473.
159. Fujiwarahi, H. Effects of hypoxia on rat hippocampal neurones in vitro [Text] / N. Fujiwarahi, A. Higashi, K. Shimoji // J. Physio. – 1987. – Vol. 384. – P. 131 - 151.
160. Godall, H. C. Gelation of soluble fibrin in plasma by ethanol [Text] / H. C. Godall , U. Abilgaard // Scand. J. Haematol. –1966. – Vol. 3. – P. 342 - 350.
161. Greenberg, R. A. Prostaglandins and consestive vascular segments fo conine hindlimb [Text] / R. A. Greenberg, N. V. Sporks // Am. J. Physiol. – 1969. – Vol. 216. – P. 267 - 271.
162. Hackett, P.H. The encidence, importance and prophylaxis of acute mountain sickness [Text] / P. H. Hackett, D. Rennie // Lancet. – 1976. – N 2. – P. 1149.
163. Hackett, P. H. Release of vasopressin in man at altitude [Text] / P. H. Hackett, M. X. Forslin, I. Milledge // Horn., Metab. Res. – 1978. – N 10. – P. 517.
164. Hackett, P.H. Rates, peripheral edema, reinal hemorrhage and acute mountain sickness [Text] / P. H. Hackett, D. Rennie // Am. J. Med. – 1979. – Vol. 67. – N2. – P. 214 - 218.

165. Hackett, P. H. Acute mountain sickness and edema of high altitude common pathogenesis [Text] / P. H. Hackett, D. Rennie, R. F. Griver // *Respir. Physiol.*, 1981. – Vol. 46. – P. 383 - 390.
166. Hackett, P. H. Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. Almitrine versus acetazolamide [Text] / P. H. Hackett // *American Review of Respiratory Diseases*. – 1987. – Vol. 135. – N. 4. – P. 896 - 898.
167. Hackett, P. H. Dexametazone for; prevention and treatment of acute mountain sickness [Text] / P. H. Hackett, R. C. Roach, R. A. Wood et al. // *Aviation, space and environmental medicine*. – 1988. – Vol. 59. – N 10. – P. 950 - 954.
168. Hamilton, A. J. High altitude cerebral edema [Text] / A. J. Hamilton, A. Mc. Cymmerman // *Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 19. – N 5. – P. 841 - 849.
169. Hamilton, A. J. Significantly increased sway as measured with a Kistler force platform at simulated altitudes [Text] / A. J. Hamilton // *Aviation, space and environmental Medicine*. – 1988. – Vol. 59. – N 10. – P. 996.
170. Hansen, J. E. Hypothesis regarding the pathophysiology of acute mountain sickness [Text] / J. E. Hansen, W. O. Evans // *Arch. Environ. Health*. – 1970. – Vol. 21. – P. 666.
171. Hansen, J. E. Brain extracellular potassium and energy metabolism during ischemia in juvenile rat after exposure to hypoxia for 84h [Text] / J. E. Hansen, C. Nordström // *J. Neurochem*. – 1979. – Vol. 32. – N 32. – P. 915 - 920.
172. Heath, D. Man at high altitude: The pathophysiology of acclimatization and adaptation [Text] / D. Heath, D. R. Williams // *Edinburg etc.: Churchill Livingstone*. – 1981. – 347 p.
173. Horton, E. W. M Further observations of the central nervous actions of prostaglandins F_{2a} and E_i [Text] / E. W. Horton, I. H. Main // *Brit. J. Pharmac. Chemotherapy*. – 1967. – Vol. 30. – P. 568 - 581.
174. Houston, C. S. High altitude pulmonary and cerebral edema [Text] / C. S. Houston // *Amer. Alpin. J.* – 1972. – N 1. – P. 83 - 89.

175. Houston, C.S. Few aspects of high altitude physiology and illness [Text] / C. S. Houston // J. Mountain med. – 1982. – Vol.2. – N 1. - P. 1 - 8.
176. Houston, C. S. Incidence of acute mountain sickness at intermediate altitudes [Text] / C. S. Houston // JAMA. – 1986. – Vol. 261. – N 24. – P. 3551 - 3552.
177. Houston, C. S. Acclimatization to hypoxia: operations Everest 1 and 2 [Text] / C. S. Houston // Annals of sports medicine. – 1988. – Vol. 4. – N 4. – P. 171 - 177.
178. Lee, E. J. A clinical study of coagulation time of blood [Text] / E. J. Lee, P. H. White // Amer. J. Med. Sci. – 1983. – Vol.145. – N 4. – P. 495.
179. Levy, J. V. Changes in systolic arterial blood pressure in normal and spontaneously hypertensive rats produced by acute administration of inhibitors of prostaglandins biosynthesis [Text] / J. V. Levy // Prostaglandins. – 1977. – Vol.12. – P. 153 - 163.
180. Meehan, R. T. The Pathophysiology of acute high-altitude illness [Text] / R. T. Meehan, D. C. Zavala // Am. J. Medicine. – 1982. – Vol. 73. – N 3. – P. 395 - 403.
181. Milledge, J. S. Acute mountain sickness: pulmonary and cerebral edema of high altitude [Text] / J. S. Milledge // Intensive care medicine. – 1985. – Vol. 1. – N 3. - P. 110 - 114.
182. Nackett, P. H. Respiratory stimulants and sleep period» breathing at high altitude. Almitrine versus acetazolamide [Text] / P. H. Nackett // American review of respiratory disease. – 1986. – Vol. 134. – N 2. – P. 332 - 333.
183. Nakashima, M. High altitude medical research in Japan [Text] / M. Nakashima // Hypoxia, Exercise and Altitude: Proc. Third Banff Intern. Hypoxia Symp. – N-Y.: Liss, 1983. – P. 173 - 182.
184. Penaloza, D. Pulmonary circulation during high altitude pulmonary edema [Text] / D. Penaloza, F. Sime // Bull. Physio-Patgol. Respirat. – 1968. – N 1. – P. 17 - 44.

185. Penalzoza, D. Circulatory dynamics during high altitude pulmonary edema [Text] / D. Penalzoza, F. Sime // Am. J. Cardiol., 1969. – Vol. 23. – P. 369 - 378.
186. Purshottam, T. Effect of acute hypoxia on the enzymes involved in the metabolic and nervous functioning of rat brain [Text] / T. Purshottam, N. C. Ghosh // Env. Biochem, 1975. – Vol. 5. – P. 73 - 77.
187. Ronguis, G. The cell membrane and hypoxia [Text] / G. Ronguis // Upsala J. Med. Sci. – 1983. – Vol. 88. – N 38. – P. 18 - 20.
188. Saletu, B. Cerebral hypoxic hypoxidosis neurophysiological psychometric and pharmacotherapeutic aspects [Text] / B. Saletu, J. Grunberger // Adv. biol. psychiat. – 1983. – Vol.13. – P. 146 - 164.
189. Shirahata, M. Roles of ion channels in carotid body chemotransmission of acute hypoxia [Text] / M. Shirahata J. S. K. Sham // Jpn. J. Physiol. – 1999. – N 49. – P. 213 - 228.
190. Siegel, J. H. Quatification of myocardial contractility in dog and man [Text] / J. H. Siegel, E. H. Sonnenblick, R. D. Judge // Cardiologia (Basel). – 1964. – Vol. 45. – P. 189 - 221.
191. Singh, I. Blood coangesat high alkrtude predisposing to puhnony hypertension [Text] / I. Singh, J. S. Chohan // Br. Heart J. 1972. – N 34. – P. 611.
192. Singh, I. Comparative study of acetazolamide and spironolactone on body fluid compartment on induction to high altitude [Text] / I. Singh // International of biometorology. – 1986. – Vol. 30. – N 1 – P. 33 - 41.
193. Singh, I. Changes in bodyfluid compartments on reinduction to high altitude [Text] / I. Singh // Internation journal of biometorology. – 1986. – Vol. 32.– N 1. – P. 36 - 40.
194. Smith, D. C. Respiratory alcalosis and hypocaliemia in dogs exposed to simulated high altitude [Text] / D. C. Smith, J. Q. Barry, J. Gold // Amer. J. Physiol, 1962. – Vol. 202. – N 6. – P. 1041 - 1044.

195. Song, S.-Y. Cerebral thrombosis at altitude: its pathogenesis and the problems of prevention and treatment [Text] / S.-Y. Song, T. Asoji, J. Tanizaki // Aviation, Space and Environmental Med. – 1986. – Vol. 57. – N 1 – P. 71 - 76.
196. Sutton, J. R. Pathophysiology of acute mountain sickness and high altitude pulmonary edema: a hypothesis [Text] / J. R. Sutton, N. Lassen // Bull. Europ. Pathophysiol. Respirat. – 1979. – Vol. 15. – P. 1045 -1052.
197. Sutton, J. R. Hypoxia [Text] / J. R. Sutton, G. Coates, J. Remmers // Philadelphia: B. C. Decker, 1990. – 184 p.
198. Winslow, R. M. Different hematologic responses of hypoxia in Sherpas and Quechua Indians [Text] / R. M Winslow // J. of applied Physiology, 1989. – Vol. 66. – N 4. – P. 15611 - 1569.
199. Wohns, R. N. High altitude cerebral edema: A. pathophysiological review [Text] / R. N. Wohns // Critical Care Med. – 1981. – Vol. 9. – N 12. – P. 880 - 882.