

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ИНСТИТУТ ГОРНОЙ ФИЗИОЛОГИИ**

**УНПК «МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА»
МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСШАЯ ШКОЛА МЕДИЦИНЫ**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
им. И.К. Ахунбаева**

Межведомственный диссертационный совет Д. 03.16.533

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

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Бишкек - 2016

Работа выполнена на медицинском факультете Ошского государственного университета.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Тухватшин Рустам Романович.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Куттубаев Омурбек Ташибекович,

доктор медицинских наук, профессор
Алымкулов Раушанбек Добулбекович,

доктор медицинских наук, профессор
Айтбаев Кубаныч Авеневич.

Ведущая организация: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 27).

Защита состоится «28» декабря 2016 г. в 14:00 часов на заседании межведомственного диссертационного совета Д.03.16.533 при Институте горной физиологии НАН КР, УНПК МУК Международной высшей школы медицины МОиН КР и Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева в конференц-зале УНПК МУК (720001, Бишкек, пр.Чуй, 255а). Сайт диссовета <http://iuk.kg/main/241-mezhvedomstvennyy-dissertacionnyy-sovet.html>

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УНПК МУК (720071, Бишкек, пр.Чуй, 255а).

Автореферат разослан « _____ » _____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н., с.н.с.

Джунусова Г.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 изменяет реакцию организма в высокогорье, поэтому изучение сочетанного воздействия влияния этих факторов позволило бы определить механизмы формирования потенциальных возможностей организма и ограничения при 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., Вишневецкий 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. В связи с этим резко возросли миграционные потоки из равнин в горные местности и обратно. Возможны также перемещения в случае возникновения чрезвычайных ситуаций (землетрясения, социальная нестабильность) значительных масс населения страны (военнослужащие, службы подразделений чрезвычайных ситуаций и здравоохранения, контингента здоровых и больных людей) из одного региона в другой. При перемещении через высокогорные перевалы, на пример, перевал Туя-Ашу высотой 3200 м над ур.м. и другие, у отдельных индивидуумов могут возникать стрессорные состояния, требующие проведения срочных лечебных вмешательств. Поэтому врачам и среднему медперсоналу необходимо иметь четкое представление о том, что происходит в организме человека в горах, как изменяются эндогенные механизмы при действии того или иного лекарственного соединения. Необходимо также знать методы этиопатогенетического лечения и способы 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 лишь фармакологические эффекты некоторых препаратов, в том числе лекарственные средства 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 краткосрочном пребывании в условиях высокогорья практически 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).

Совершенно недостаточно рассмотрена роль α - и β -адренорецепторов и состояния мембран клеток на больших высотах, не исследованы процессы деполяризации и реполяризации, а также функционирование кальциевых каналов в миокарде при их модификации в условиях высокогорья.

При изучении механизмов действия использованных нами кардиовазотропных препаратов в горных условиях предполагалось: во-первых – определить эффекты воздействия факторов высокогорья на работу сердца под действием этих соединений в короткий промежуток времени для уменьшения вторичного влияния компенсаторных антигипоксических реакций со стороны других систем организма; во-вторых – установить положительные и отрицательные эффекты 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 сердца у животных не адаптированных к условиям высокогорья, оказывая при этом отрицательное влияние на работу миокарда за счет дополнительного к гипоксическому воздействию усиления активности симпатической нервной системы. Активация только α_1 -адренорецепторов в высокогорье приводит к кратковременному повышению давления в левом и правом желудочках сердца и, одновременно, сразу после введения стимуляторов α_1 -адренорецепторов, к снижению максимальной скорости внутрижелудочкового давления и индекс сократимости миокарда.

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; у неадаптированных животных обнаружены проявления аналогичной реакции со стороны правого желудочка.

Выявлено, что блокирование выработки уровня норадреналина в крови на стрессовые факторы высокогорья замедляет компенсаторную гемодинамическую перестройку сердца.

Впервые определено, что ускорение процессов реполяризации мембраны клеток в высокогорье 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. Напротив, усиление поступления Ca^{2+} в клетки миокарда нарушает сократительную способность миокарда левого желудочка, повышает правого, что негативно отражается на общей работе сердца.

Практическая значимость научных исследований

Представленные результаты диссертационной работы ориентированы на открытие нового направления в изучении работы сердца в эксперименте в условиях высокогорья. Поскольку моделирование деятельности отдельных структур сердца, позволяет исследовать на глубинном уровне состояний работы сердца и выявлять защитно-компенсаторные механизмы и возникающие перед патологические и патологические состояния. И на основании полученных результатов разрабатывать адекватную патогенетическую терапию.

Полученные данные об особенностях действия кардиовазотропных препаратов на работу сердца у экспериментальных животных в условиях высокогорья являются фундаментальными патофизиологическими разработками. Эти данные без прямой экстраполяции на организм человека 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, на основании которых сделан анализ и обобщение. Основные положения, интерпретация результатов, заключения и выводы выполнены также самостоятельно.

Внедрения

Результаты работы внедрены в практическую работу Ошской межобластной детской клинической больницы и Ошской межобластной клинической больницы, где проходят обследование и лечение жителей 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 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации приводится актуальность работы, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 «Обзор литературы» даются современные представления об особенностях работы сердца у человека и животных в условиях высокогорья. Описаны особенности фармакологических эффектов, ранее изученных кардиовазотропных препаратов на животных, в горных условиях. Показана изученность исследуемой проблемы на примере научных работ ближнего и дальнего зарубежья, включающие следующие подглавы: 1.1. Общие проблемы адаптации человека и животных к высокогорным факторам; 1.2. Роль сердечно-сосудистой системы в адаптации организма к высокогорной гипоксии; 1.3. Особенности действия сердечно-сосудистых препаратов в норме и при патологии в условиях высокогорья.

В главе 2 «Материал и методы исследования» дана характеристика материалов и методов исследования. Опыты были проведены на 227 кроликах-самцах, породы «шиншилла», массой 2 - 2,5 кг., в следующих условиях: низкогорье (770 м над ур. моря) – 1 группа; высокогорье (пер. Туя-Ашу, 3200 м над ур. моря) – 2 группа; 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 эpineфрина 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 норэpineфрин в дозе 0,02 мг в 5 мл изотонического раствора в течение 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 (бретилия 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 фармакодействие.

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=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).

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

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.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований и их обсуждение.

В подглаве 3.1 изучено влияние возбуждения α - и β -адренорецепторов на сократительную активность миокарда и давление крови в желудочках сердца у животных, при адаптации их к условиям высокогорья. Установлено, в зависимости от сроков пребывания в условиях высокогорья происходит стадийная перестройка гемодинамики сердца: начальный период определяется преобладанием симпатических эффектов, в дальнейшем сменой их на парасимпатическую регуляцию. Учитывая, что горы являются для человека экстремальными факторами, нередко его трудовая деятельность или выполнение специальных задач (военная деятельность, альпинизм) в этих условиях может сопровождаться стрессовым состоянием с выбросом большого количества катехоламинов в кровь. Дополнительное воздействие от введенного эпинефрина на организм животных в обычных равнинных условиях связано с влиянием на α - и β -адренорецепторы и во многом совпадает с эффектами возбуждения симпатических нервных волокон. В горах, действие эпинефрина зависело от стадии адаптации – на первом этапе, на работу сердца влияли синергические действия симпатикуса и адреноэргические эффекты эпинефрина, а по мере адаптации к факторам высокогорья, когда действие симпатикуса нивелировались, возрастала роль парасимпатикуса (и вагусного возбуждения). При этом у части животных возникали перебои в работе сердца в форме развития аритмии.

При активации α - и β -адренорецепторов в условиях низкогогорья имелась однозначная реакция в виде увеличения частоты сердечных сокращений, а у животных, поднятых в условия высокогорья и прошедших месячную адаптацию, наблюдались разнонаправленные сдвиги с заметным уклоном в сторону парадоксального снижения частоты пульса, вызванного нарастающей активацией ПНС.

У низкогорных животных $dp/dt \max$ левого желудочка сразу после активации α - и β -адренорецепторов увеличивалось на 42,3%, на 5-й и 10-й минутах в среднем на 32,5% (рис. 1). Подъем животных в условия высокогорья также увеличивало $dp/dt \max$, но в два раза больше.

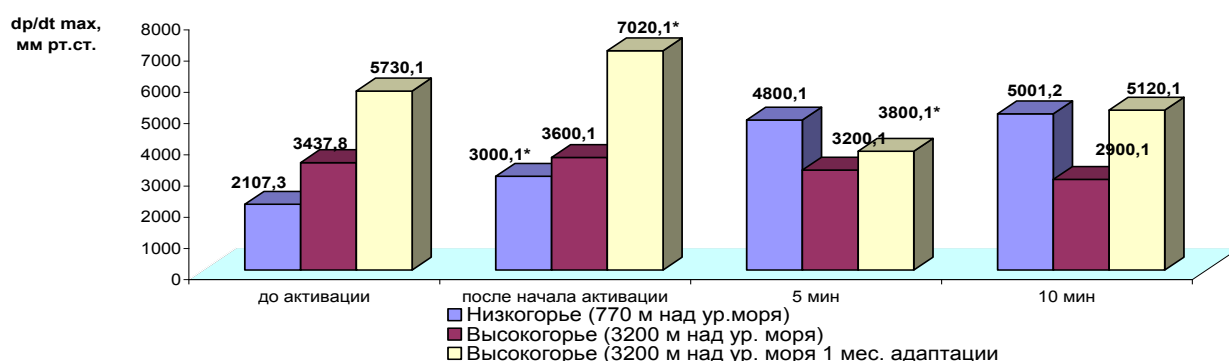


Рис. 1. Влияние активации α - и β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

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

В условиях высокогорья у неадаптированных животных ИС л.ж. достоверно изменяется только к 5-й минуте эксперимента, увеличиваясь на 26,4%, характеризую значительную нагрузку на миокард. У адаптированных животных ИС имеет тенденцию к увеличению сразу после введения препарата.

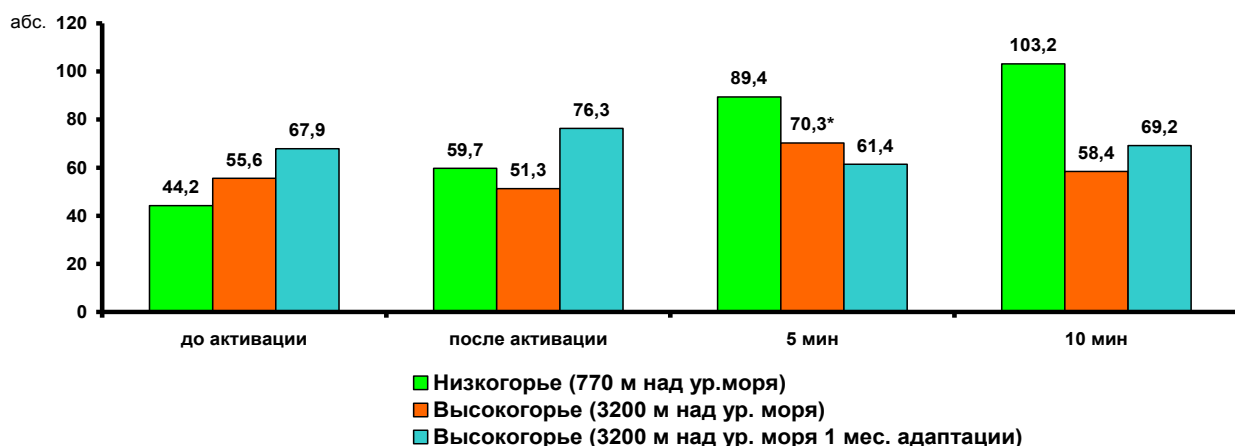


рис. 2. Влияние активированных α - и β -адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

Наглядным отражением происходящих изменений в правом желудочке является увеличение P_{\max} , сразу после введения препарата до 155,5% и не возвратом к исходной величине даже на 10 минуте (рис. 3).

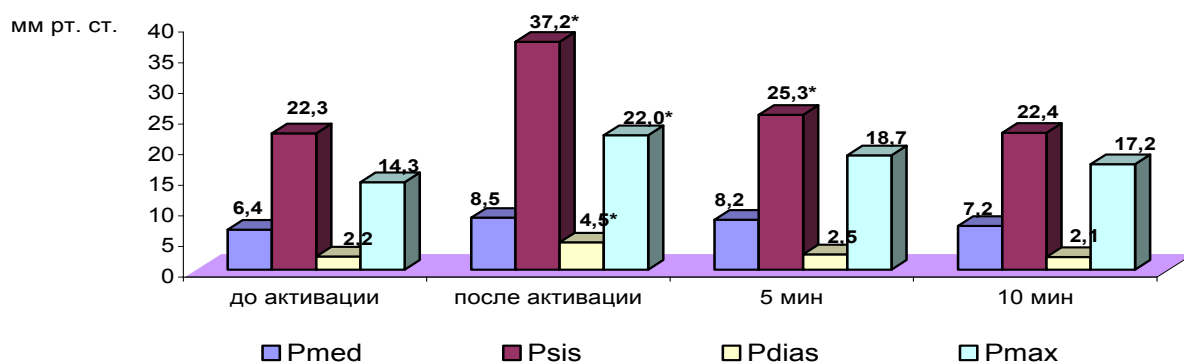


Рис. 3. Динамика изменения давления крови в полости правого желудочка у животных при активации α - и β -адренорецепторов после подъема в условия высокогорья.

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

Показатель dp/dt max п.ж. 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 ИС п.ж. Однако его уменьшение происходит сразу же после введения эпинефрина. Отмечается и дальнейшее его снижение на 5-й мин и к 10-й мин - 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.

После адаптации животных в течение месяца к условиям высокогорья на пер. Туя-Ашу Pmax пр.ж. сразу после введения препарата увеличивается в два раза и остается повышенным (до 134,1%) вплоть до 10-й мин (рис. 4).

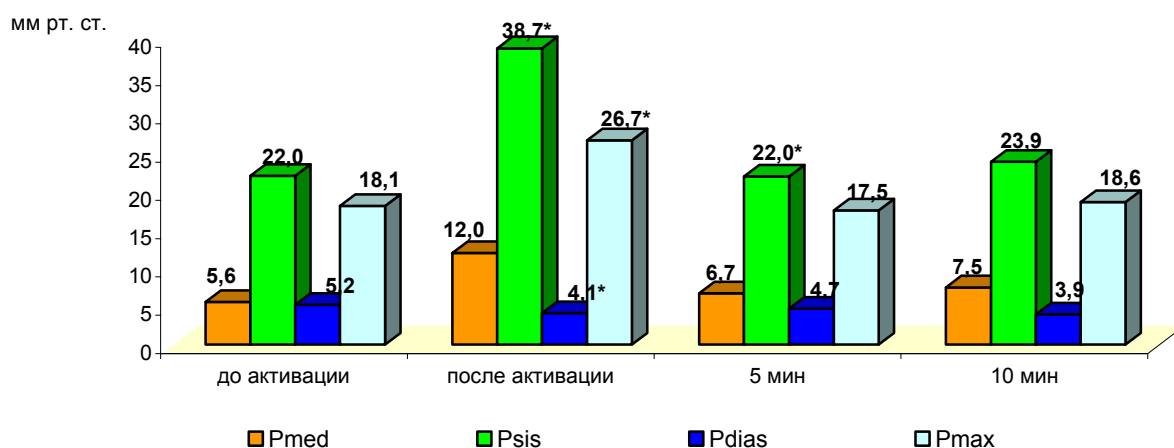


Рис. 4. Динамика изменения давления крови в полости правого желудочка у животных при активации α - и β -адренорецепторов после месячной адаптации в условиях высокогорья.

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

P_{sis} п.ж. 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 животных к условиям высокогорья P_{dias} п.ж. также повышается и после введения эpineфрина не наблюдается статистически достоверного его снижение даже к концу эксперимента ($P > 0,05$).

Динамика давления крови в правом желудочке отражает состояние миокарда и сократительной его способности. Так, активация α - и β -адренорецепторов приводит к резкому повышению показателя $dp/dt \max$ (до 148,9%). Однако, на 5 мин он уменьшается, хотя и в меньшей степени, чем у неадаптированных животных (рис. 5).

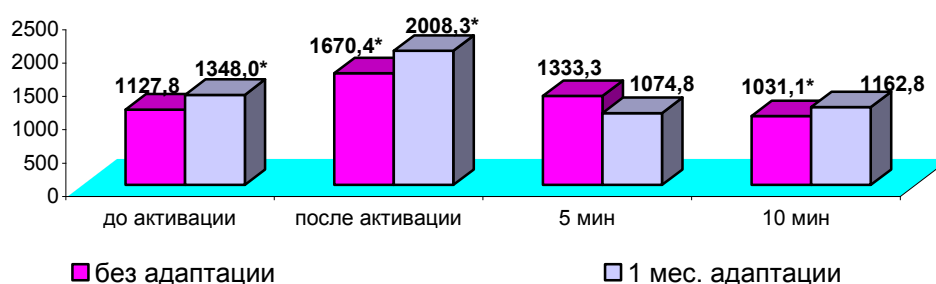


Рис. 5. Динамика изменения $dp/dt \max$ правого желудочка у животных после месячной адаптации к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов.

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

Такая же закономерность проявляется и в отношении динамики показателей давления к 10 мин после введения эpineфрина. ИС сразу после начала активации α - и β -адренорецепторов имеет тенденцию к повышению, однако, на 5, 10 мин оказывается ниже исходных показателей (рис. 6).

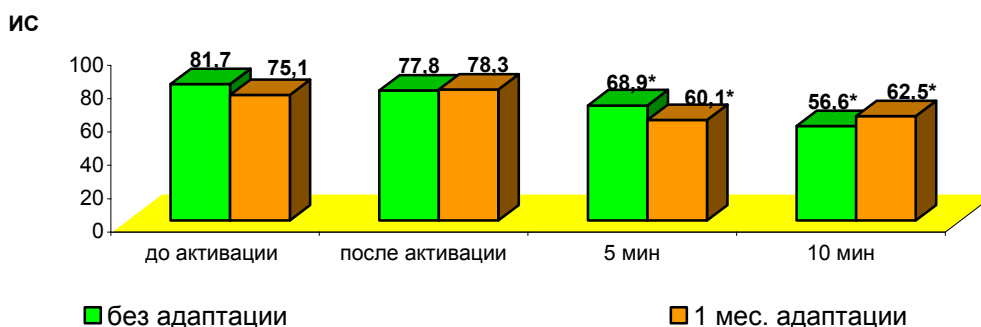


Рис. 6. Динамика изменения ИС правого желудочка у животных после месячной адаптации к условиям высокогорья на фоне активации α - и β -адренорецепторов.

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

Таким образом, что активация α - и β -адренорецепторов у неадаптированных животных при подъеме их в условия высокогорья увеличивает ЧСС, P_{med} , P_{max} и $dp/dt \max$ левого желудочка сразу после введения эпинефрина, с последующим его снижением на 5 и 10 минутах эксперимента. 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.

Динамика давления в правом желудочке и сократимость миокарда при активации α - и β -адренорецепторов, отражает более низкие резервные возможности миокарда правого желудочка у животных не прошедших процесс адаптации к условиям высокогорья. На фоне гипоксии, активация рецепторов оказывает отрицательное влияние на работу правых отделов миокарда, за счет дополнительного возбуждения СНС, неадекватной реальным запросам организма.

Практическое значение этих данных может заключаться в необходимости оценки у лиц, поднимающихся в условия высокогорья реактивности α - и β -адренорецепторов, т.к. она определяет границы адаптации к высокогорью, когда чрезмерная их активность ведет к расстройству гемодинамики сердца и срыву адаптивных реакций.

В подглаве 3.2. изучалось влияние активации α_1 -адренорецепторов на давление в желудочках сердца и их сократительную активность у животных в условиях высокогорья.

В предыдущей главе описывались исследования, посвященные одновременной активации α - и β -адренорецепторов, в этой показана роль возбуждения α_1 -адренорецепторов у животных при подъеме в условия высокогорья.

Особенность активации α_1 -адренорецепторов проявилась у неадаптированных животных, находящихся в условиях высокогорья, увеличением P_{med} , P_{max} , P_{sis} л.ж., причем непосредственно после введения норэпинефрина. Отмечена тенденция к повышению P_{dias} 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 (рис. 7, 8).

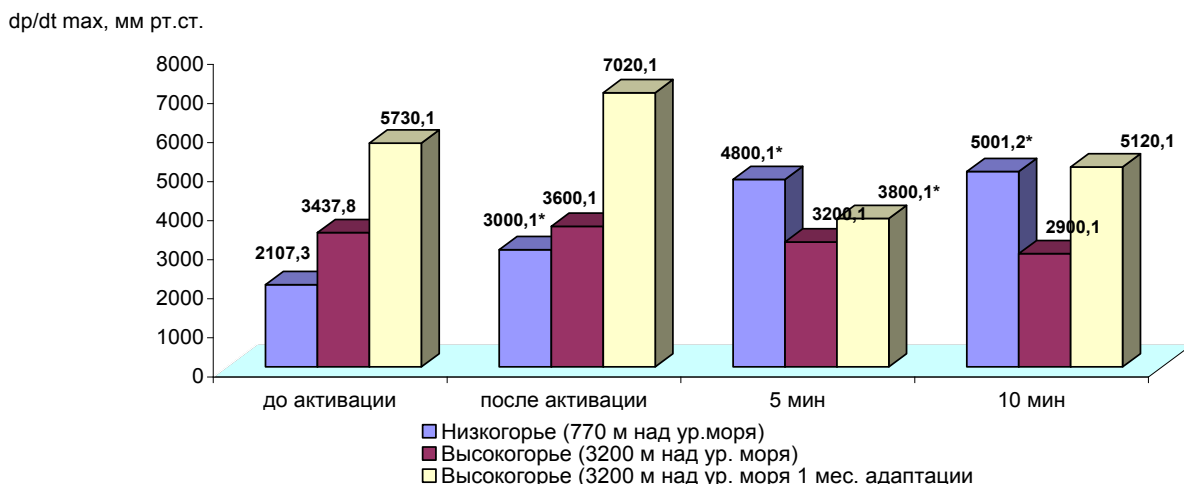


Рис. 7. Влияние активации α_1 -адренорецепторов на показатель dp/dt max левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

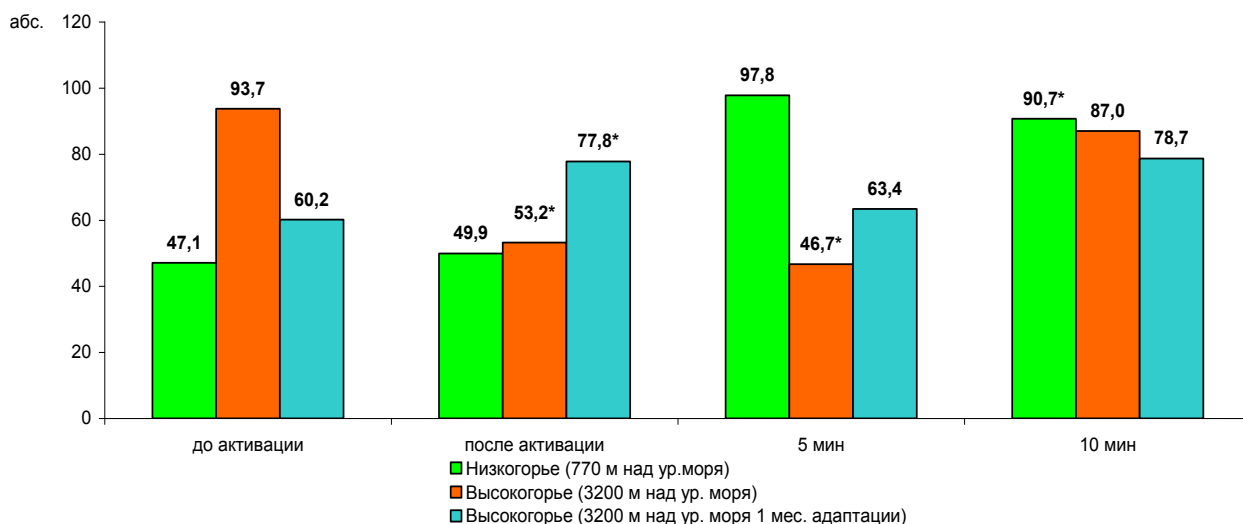


Рис. 8. Влияние активации α_1 -адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

Установлено, что показатель dp/dt max правого желудочка 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, одновременное возбуждение α_1 - и β -адренорецепторов проявляется антагонистическими эффектами, что в итоге снижает индекс сократимости правого желудочка до исходной величины.

Таким образом, главным отличием 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 проявлялось уменьшением показателей $dp/dt \max$ и ИС.

Возбуждение α_1 -адренорецепторов при фоновой активности β -адренорецепторов в условиях высокогорья приводит к кратковременному повышению давления в правом желудочке и, одновременно, сразу после введения, снижению $dp/dt \max$ и ИС миокарда, что свидетельствует о быстром истощении ответной реакции α_1 -адренорецепторов, по сравнению с низкогорной группой животных.

В подглаве 3.3. изучено влияние блокады β -адренорецепторов при фоновой активности α -адренорецепторов на работу сердца у животных в условиях высокогорья. Представляло интерес, что станет с работой сердца в случае снижения активности СНС, которая поддерживает адаптационные механизмы в первые дни после подъема в горы, и что произойдет через месяц адаптации, когда начнет преобладать ПНС на фоне введения пропранолола, который является блокатором β_1 - и β_2 -адренорецепторов. Ранее нами было изучено влияние активации α_1 и β -адренорецепторов, путем введения эпинефрина на работу сердца, а также изолированная активация α_1 -адренорецепторов.

Исходя из механизма ослабления влияния симпатической импульсации на β -адренорецепторы сердца, блокирование положительного хроно- и инотропного эффекта катехоламинов, на фоне снижения потребностей миокарда в кислороде, наибольшая реакция со стороны ЧСС проявлялась 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 проявлялась у неадаптированных животных.

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. 9).

В результате месячного пребывания животных в условиях высокогорья $dp/dt \max$ левого желудочка, в сравнении с неадаптированной группой животных, возрастает на 63,8% ($P < 0,05$). После блокады β -адренорецепторов $dp/dt \max$ левого желудочка снижается в среднем на 20,4%. Параллельно $dp/dt \max$ левого желудочка изменяется и ИС (рис. 10).

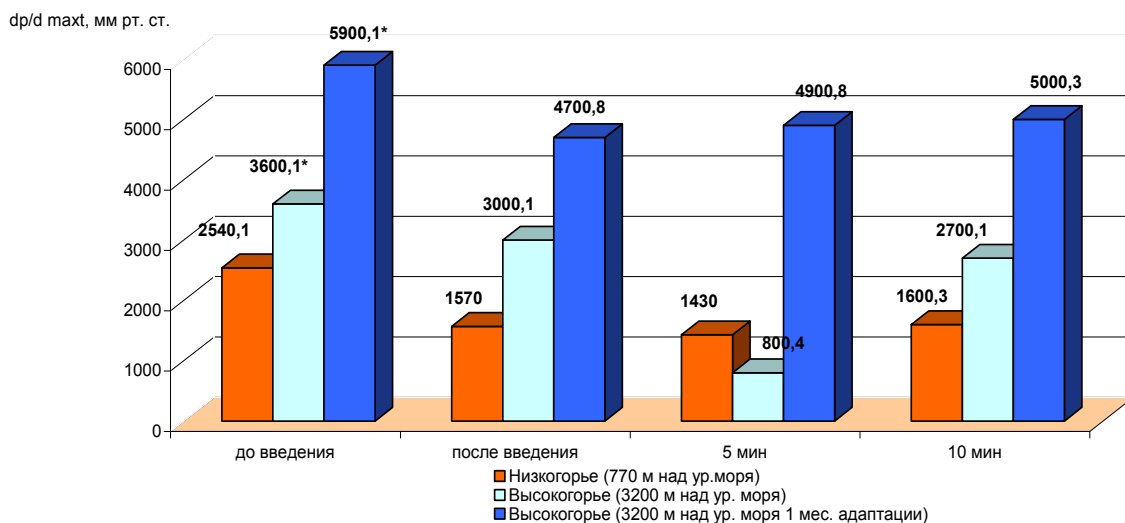


Рис. 9. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

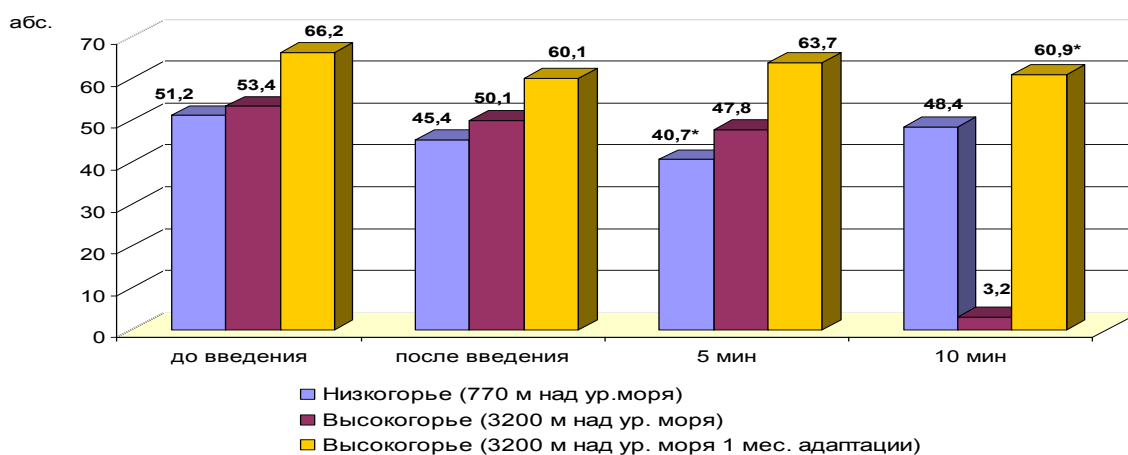


Рис. 10. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

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. 11).

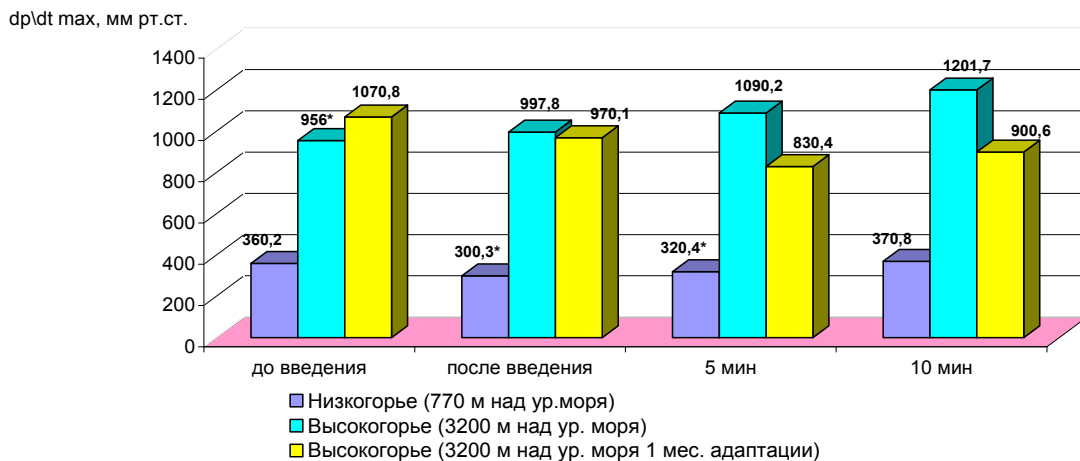


Рис. 11. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно по отношению к исходным данным.

Подъем животных в условия высокогорья приводит к увеличению $dp/dt \max$ на 165,4%. Введение пропранолола незначительно увеличивает $dp/dt \max$ 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% ($P > 0,05$), с такой же амплитудой изменяется и ИС п.ж. (рис. 12).

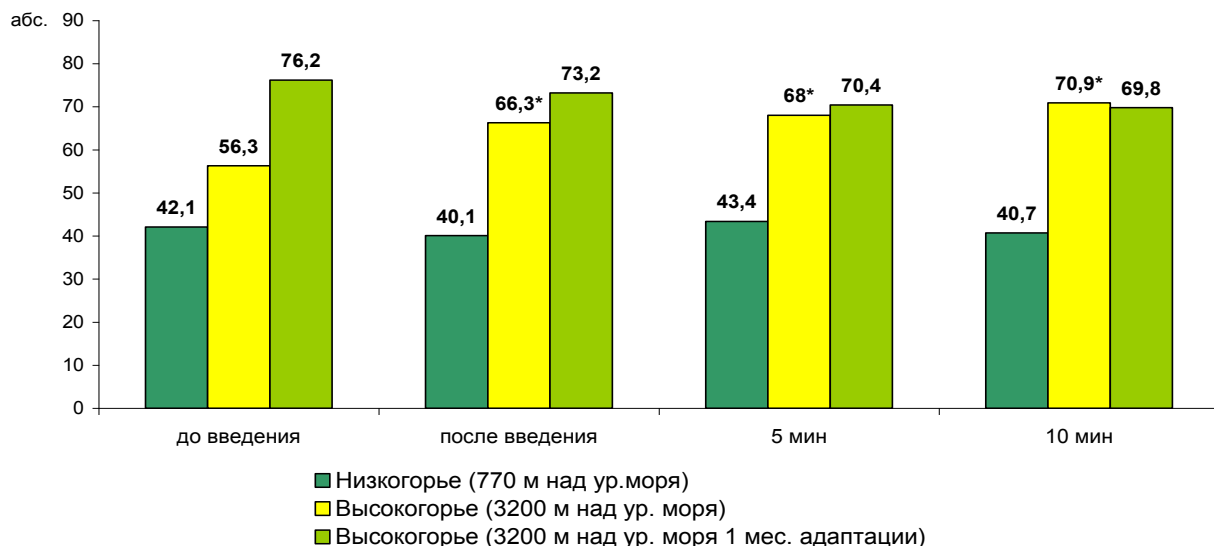


Рис. 12. Влияние блокады β -адренорецепторов на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

Таким образом, наиболее выражено снижение сократительной активности левого желудочка, при ослаблении симпатической импульсации, имеет место у низкогорных животных и в первые дни после подъема в условия высокогорья. В другие промежутки времени, в течение опыта, действие блокады СНС не проявлялось.

В подглаве 3.4 изучено влияние блокады выделения норадреналина на показатели работы сердца при адаптации животных к высокогорью.

Известно, что у кроликов синтез норадреналина значительно ниже, чем у хищных животных и человека. Симпатолитический эффект связанный с почти полным блокированием выделения норадреналина из пресинаптических нервных окончаний и уменьшением, влияния нейромедиатора на адренорецепторы сердца был воспроизведен введением бретилия тозилата.

Установлено, что снижение уровня выделения норадреналина пресинаптическими нервными волокнами в условиях высокогорья, в отличие от животных, находящихся в низкогорных условиях снижает частоту сердечных сокращений, а также вызывает уменьшение P_{sis} л.ж. и его сократительную активность. Так, $dp/dt \max$ левого желудочка на фоне низкого уровня норадреналина в крови, в условиях низкогорья достоверно 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 (рис. 13).

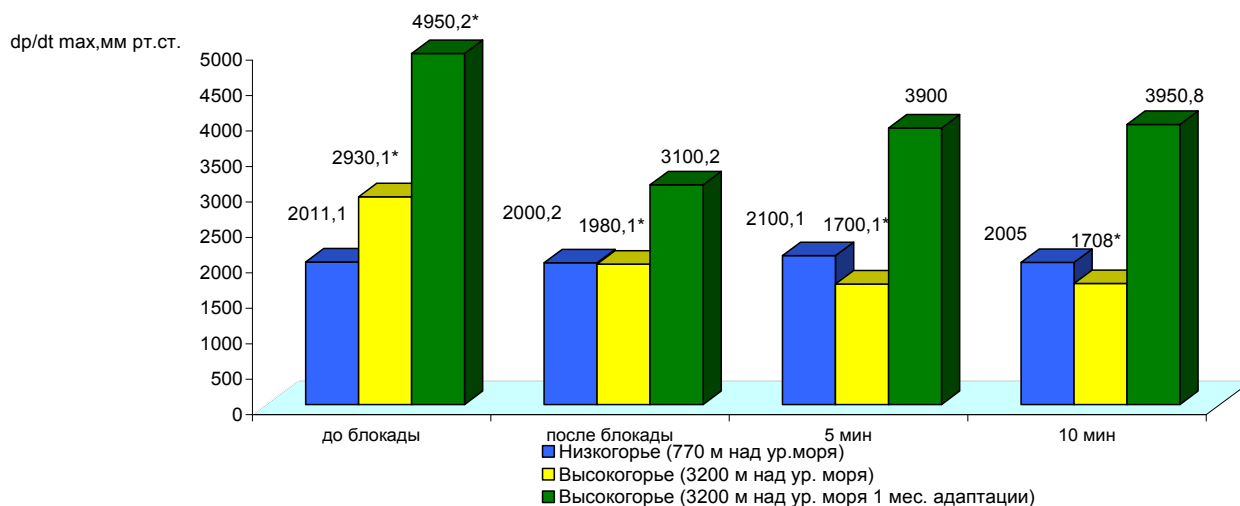


Рис. 13. Влияние блокады выделения норадреналина на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка при адаптации животных к высокогорью.
Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным.

Аналогичная динамика характерна и для индекса сократимости (ИС), однако введение препарата не приводит к достоверному росту или снижению показателя (рис. 14).

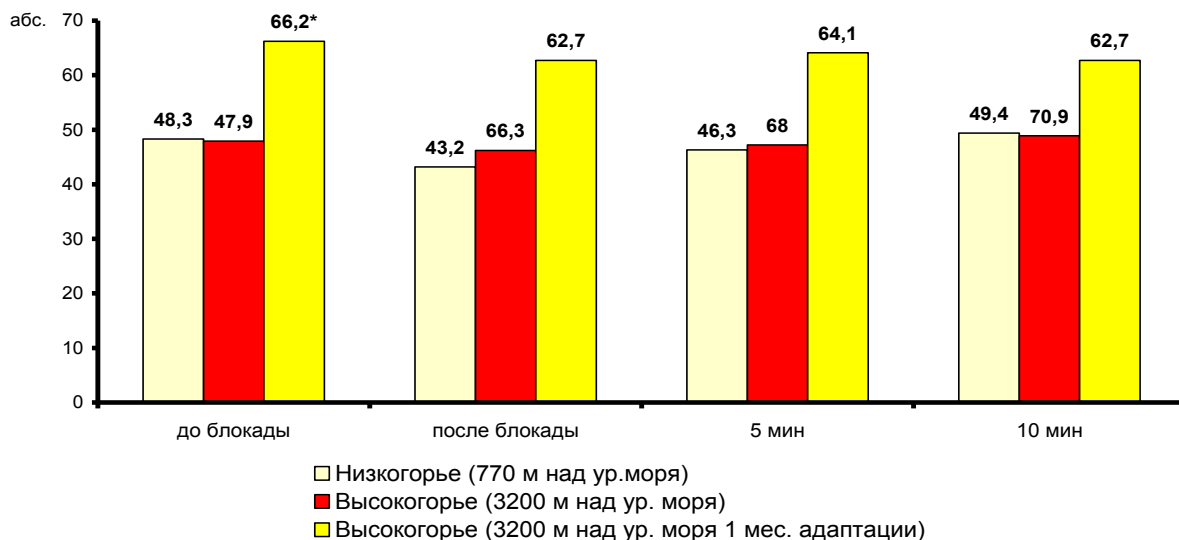


Рис. 14. Влияние блокады выделения норадреналина на показатель ИС левого желудочка при адаптации животных к высокогорью.

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

Таким образом, фармакологическое действие последствий снижения уровня норадреналина по своему эффекту, в принципе, не отличается от динамики показателей животных низкогорной группы.

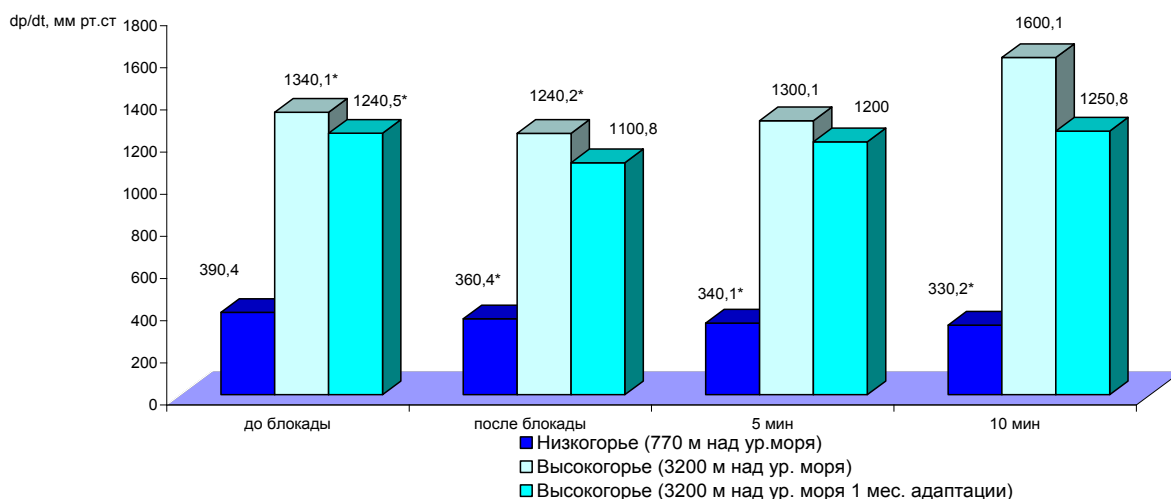


Рис. 15. Влияние блокады выделения норадреналина на показатель dp/dt тах правого желудочка при адаптации животных к высокогорью.

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

На гемодинамические показатели правого желудочка недостаток выделения норадреналина оказывает разнонаправленное действие в зависимости от времени пребывания в условиях высокогорья (рис. 15, 16). Однако, если 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.

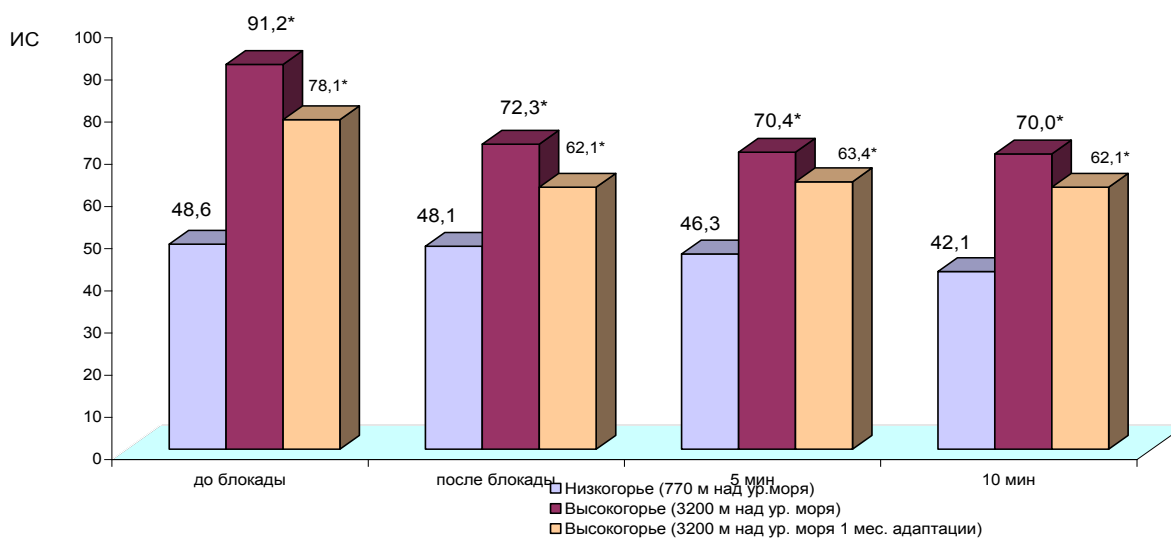


Рис. 16. Влияние блокады выделения норадреналина на показатель ИС правого желудочка при адаптации животных к высокогорью.

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

Таким образом, при блокаде выделения норадреналина наблюдается снижение мобилизационного компонента, связанного с отсутствием активации СНС и, как следствие, адаптационной перестройки сердца и сосудистой системы на экстремальные факторы высокогорья.

В подглаве 3.5 изучено влияние изменения процессов реполяризации и деполяризации мембран клеток на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудочках сердца при подъеме и адаптации к высокогорью.

Предполагалось, 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, укорачивая продолжительность потенциала действия.

Независимо от места пребывания животных (низкогорье, высокогорье) ответная реакция левых отделов сердца на ускорение восстановительных процессов в мембране клеток, примерно одинаковая. Как, в низкогорье, так и высокогорье под влиянием процесса ускорения реполяризации происходит снижение давления крови в левом желудочке (рис. 17), хотя при подъеме животных в условия высокогорья и после месячной горной адаптации реакция снижения давления крови в полости правого желудочка менее выражена ($P > 0,05$) (рис. 18).

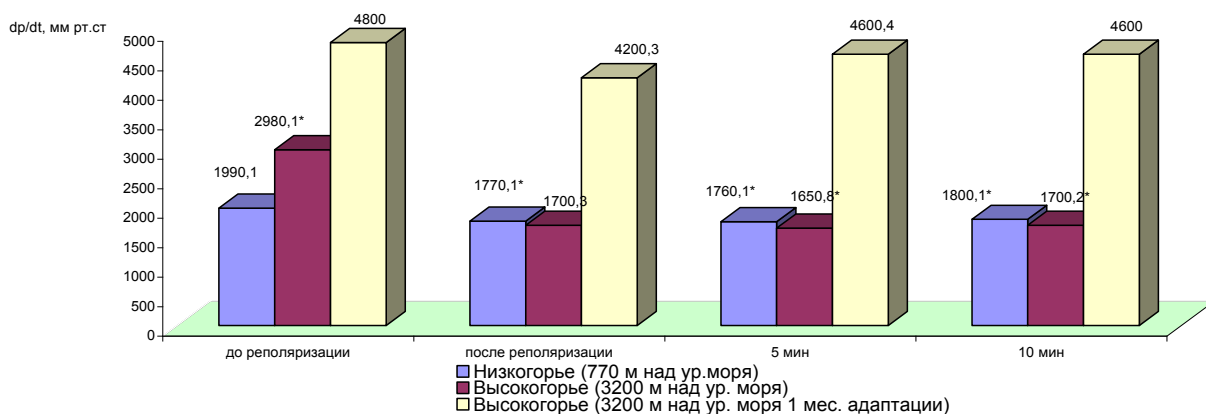


Рис. 17. Влияние процесса ускорения реполяризации на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при адаптации к условиям высокогорья.

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

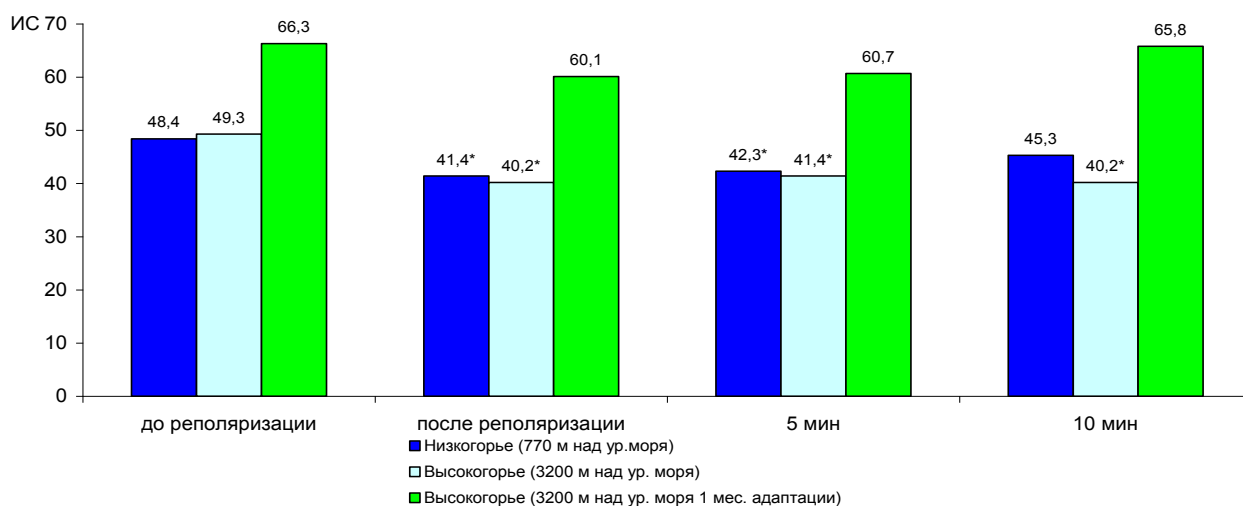


Рис. 18. Влияние процесса ускорения реполяризации на показатель IS левого желудочка у животных при адаптации к условиям высокогорья.

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

В условиях высокогорья происходила перестройка работы сердца в форме повышения давления в правом желудочке и соответствующей работы миокарда 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 (рис.19).

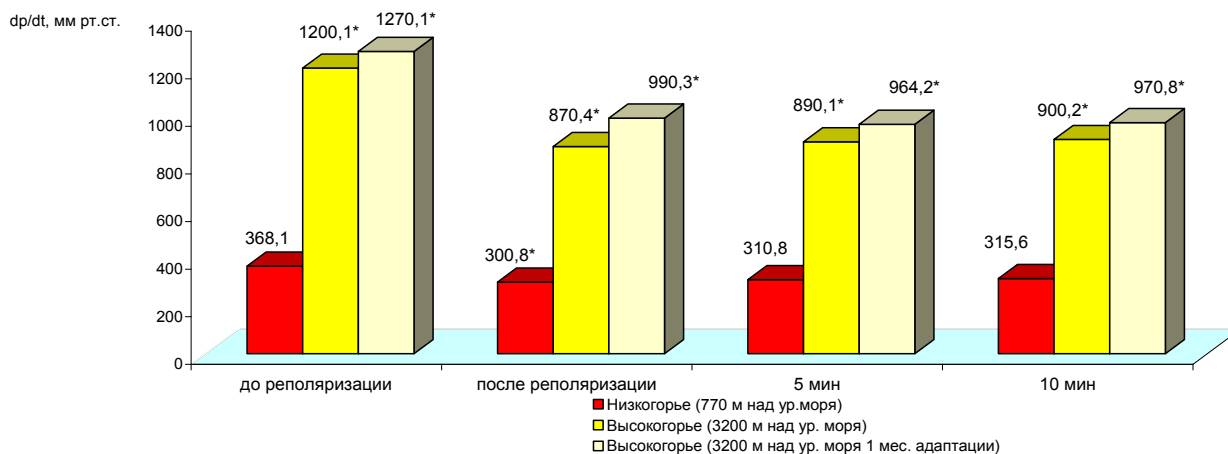


Рис. 19. Влияние процесса ускорения реполяризации на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при адаптации к условиям высокогорья. Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным

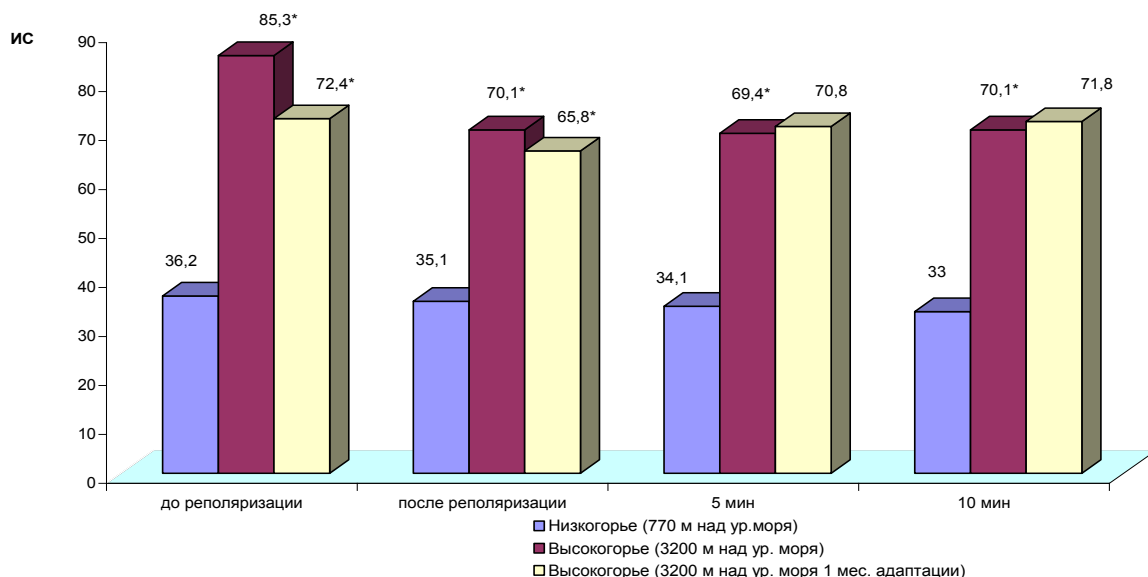


Рис. 20. Влияние процесса ускорения реполяризации на показатель ИС правого желудочка у животных при адаптации к условиям высокогорья. Примечание: * - $P < 0,05$ достоверно к исходным данным

Известно, что гипоксия вызывает потерю кардиомиоцитами ионов K^+ и накопление его в экстрацеллюлярной среде миокарда, в результате чего происходит снижение потенциала покоя, а в дальнейшем вследствие задержки в кардиомиоцитах ионов Na^+ уменьшение продолжительности и амплитуды ПД клеток (Хитров Н.К., 1980; Скок В. И., Шуба М. Ф., 1986; Сперелакис Н., 1988). Поскольку триггерное высвобождение Ca^{2+} из Т-трубочек и цистерн саркоплазматического ретикулума (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 от низкогорных условий, более выражено снижает 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.

В подглаве 3.6 изучено изменение процессов деполяризации клеток миокарда на сократительную активность желудочков сердца у адаптированных и неадаптированных к факторам высокогорья экспериментальных животных

Для решения данной задачи нами использован 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 функционировать работу сердца в различных режимах.

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 P_{med} , P_{sis} , P_{max} л.ж., так и правого желудочков сердца, в форме роста P_{med} , P_{sis} , P_{dias} п.ж. с одновременным снижением сократительной активности миокарда. При этом в условиях низкогорья происходит снижение dp/dt_{max} левого желудочка при подъеме в условия высокогорья на 5 и 10 минутах (рис. 21).

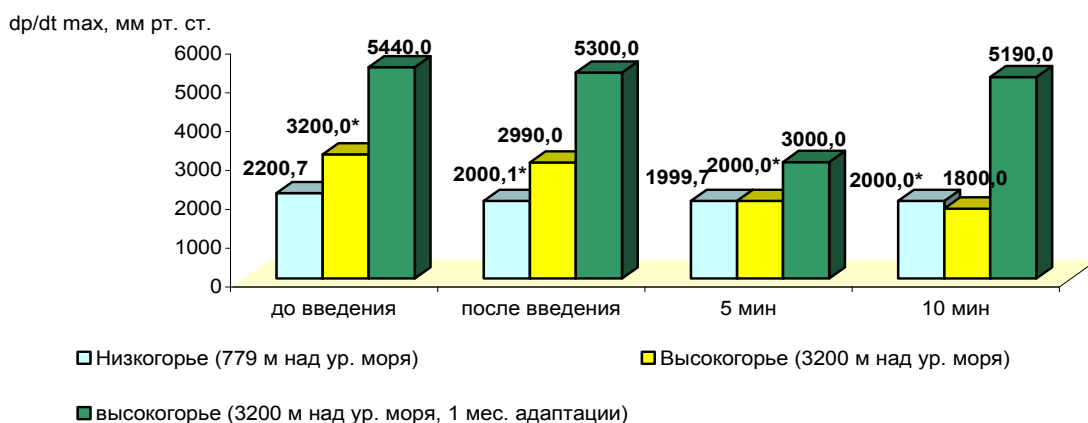


Рис. 21. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

ИС левого желудочка не имеет достоверной динамики (рис. 22).

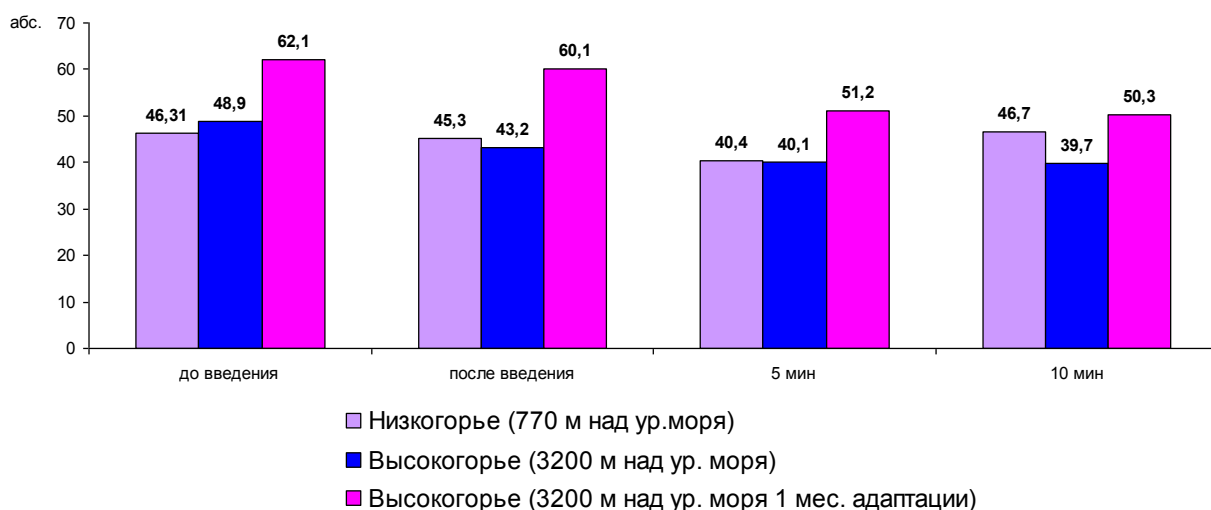


Рис. 22. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель ИС левого желудочка сердца у животных при подъеме в условия высокогорья.

$Dp/dt \max$ п.ж. на замедление процессов деполяризации уменьшается у животных при подъеме в условия высокогорья (рис. 23).

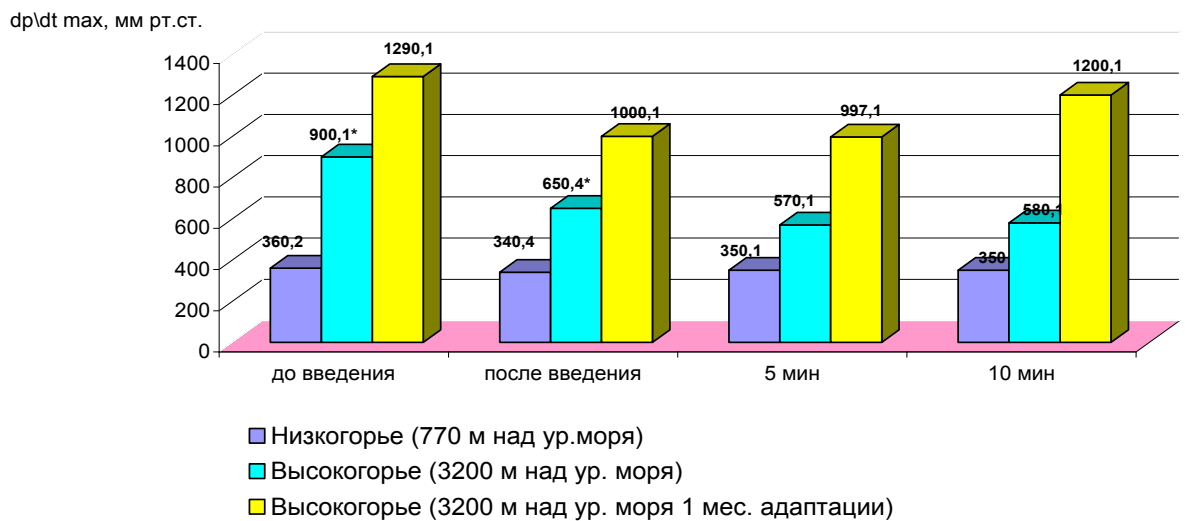


Рис. 23. Влияние замедления деполяризации мембран клеток миокарда на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

ИС п.ж. достоверно снижается на 5 и 10 минутах эксперимента при подъеме животных в условия высокогорья, после адаптации достоверной динамики не наблюдается (рис. 24).

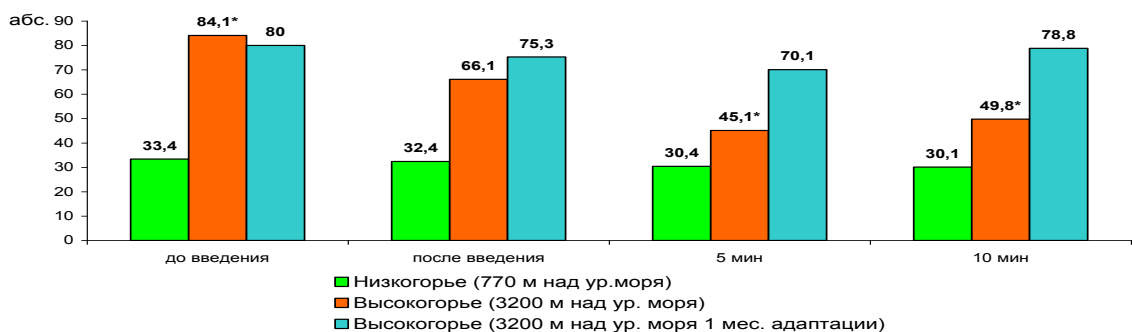


Рис. 24. Влияние замедления процессов деполяризации мембран клеток миокарда на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

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.

В подглаве 3.7 изучено снижение поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на сократительную активность левого и правого желудочков сердца у животных при подъеме и адаптации их к условиям высокогорья

Для решения этой задачи был использован верапамил, который способен тормозить прохождение Ca^{2+} через «медленные» каналы.

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.

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.

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. 25).

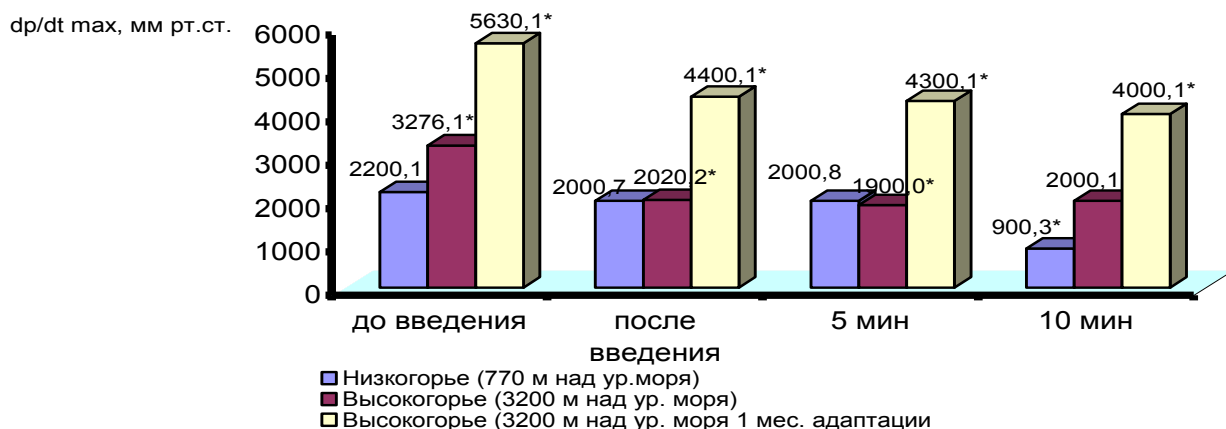


Рис. 25. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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%.

Подъем животных в условия высокогорья вызывает достоверное увеличение ИС л.ж. на 16,8%, что свидетельствует о возросшей нагрузке на миокард левого желудочка (рис. 26). Введение антагониста Ca^{2+} уменьшает ИС л.ж. ($P < 0,05$).

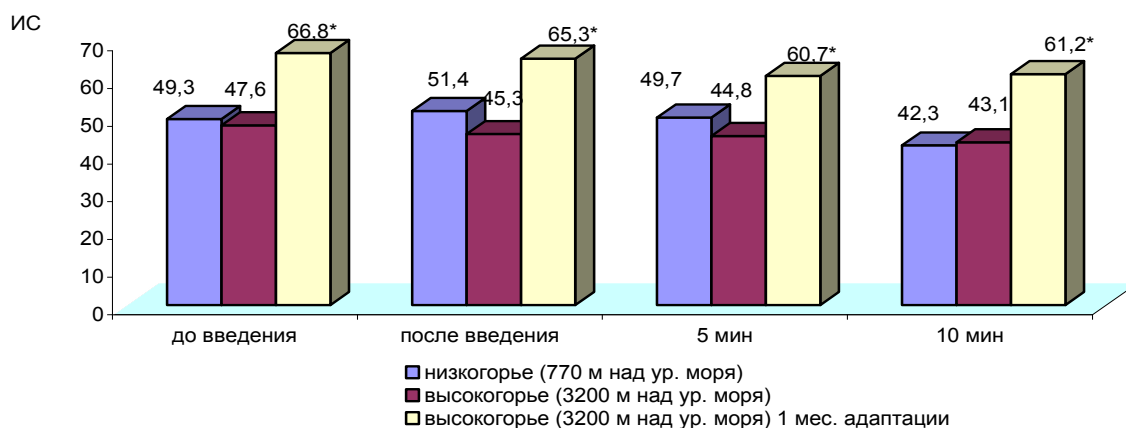


Рис. 26. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

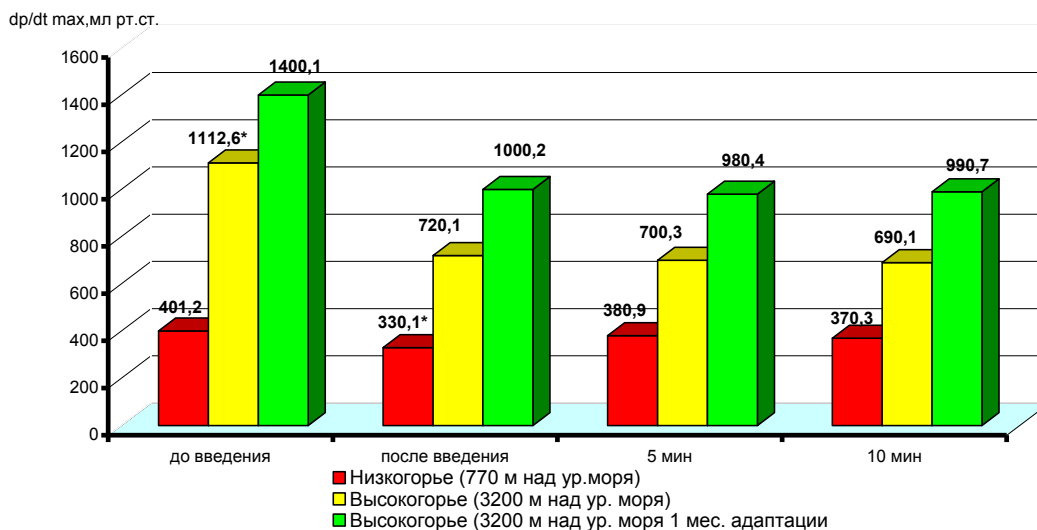


Рис. 27. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

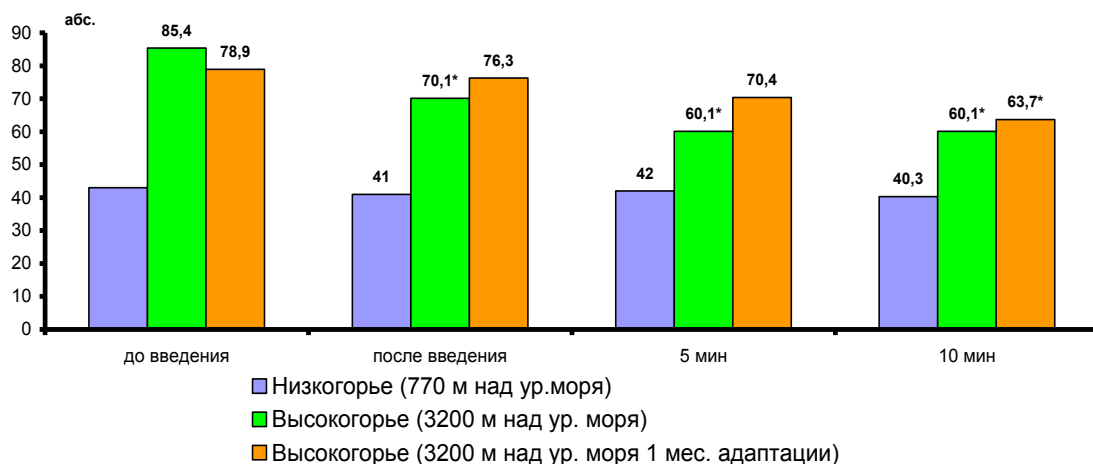


Рис. 28. Влияние снижения поступления Ca^{2+} в клетки миокарда на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

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, как путем увеличения кровоснабжения, так и лучшей утилизации и более экономного расходования доставляемого кислорода, что проявлялось положительной динамикой показателей внутрижелудочкового давления в левых и правых отделах сердца, а также его сократительной активности. 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.

В подглаве 3.8 изучены особенности влияния повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудочках сердца у животных при адаптации к условиям высокогорья

Препарат, изменяющий работу N-K насоса с эффектом усиленного поступления Ca в клетки миокарда значительно увеличивает показатель dp/dt левого желудочка у низкогорных животных и снижает после подъема их в условия высокогорья (рис. 29).

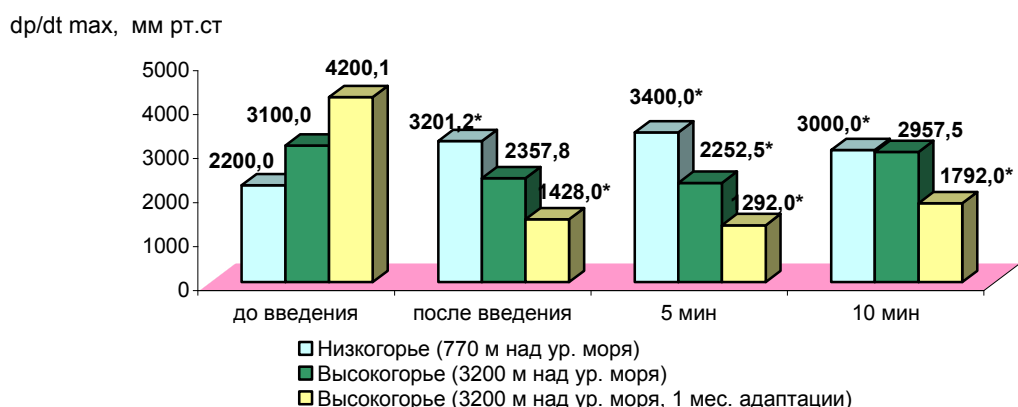


Рис. 29. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель $dp/dt \max$ левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

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) (рис. 30).

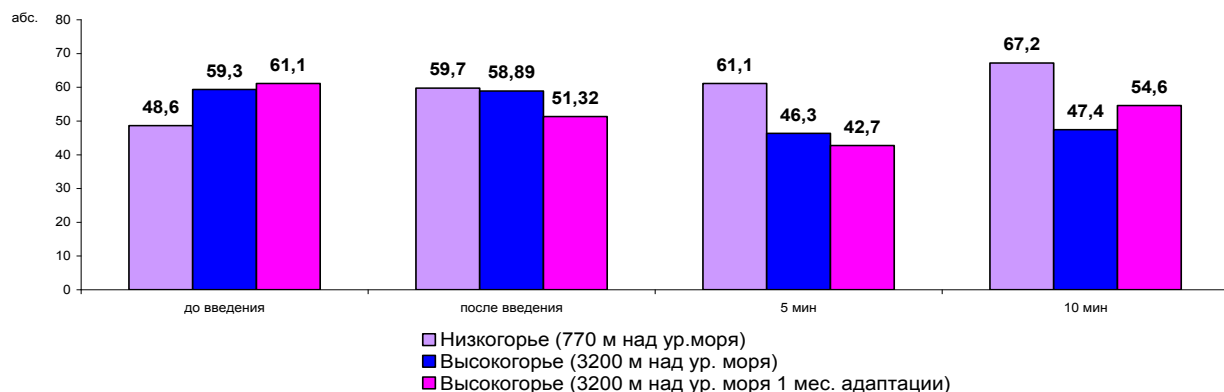


Рис. 30. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель ИС левого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

Подъем животных в условия высокогорья приводит к росту $dp/dt \max$ правого желудочка на 38,3%. (рис. 31)

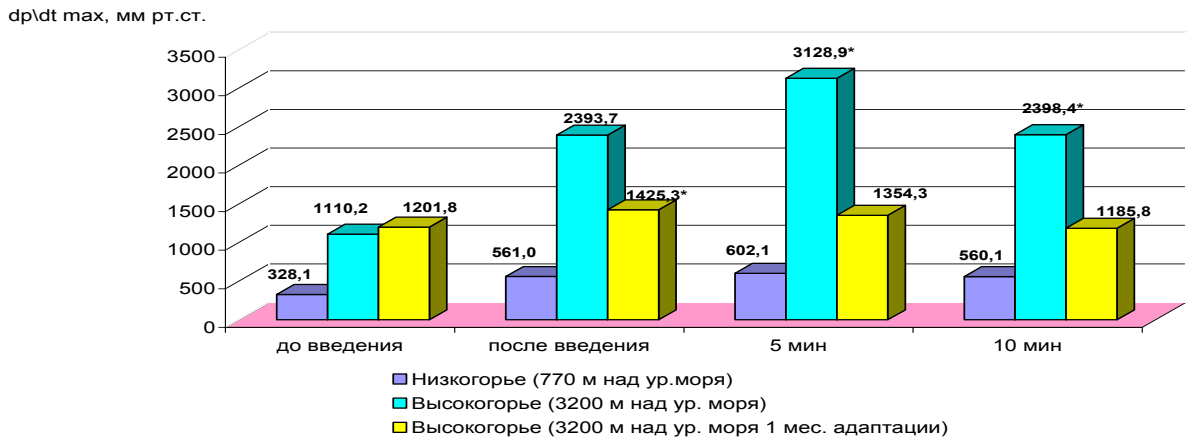


Рис. 31. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель $dp/dt \max$ правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

Введение препарата этим животным увеличило показатель на 115,6%, на 5-й минуте на 181,8%, на 10-й минуте на 116,0%. Введение строфантина К адаптированным животным сопровождалось ростом увеличило $dp/dt \max$ правого желудочка на 18,5%.

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, с заметным снижением к концу опыта ($P < 0,05$).

Индекс сократимости правого желудочка (ИС) после введения препарата низкогорным животным возрастал с последующим снижением к 10 минуте (рис. 32).

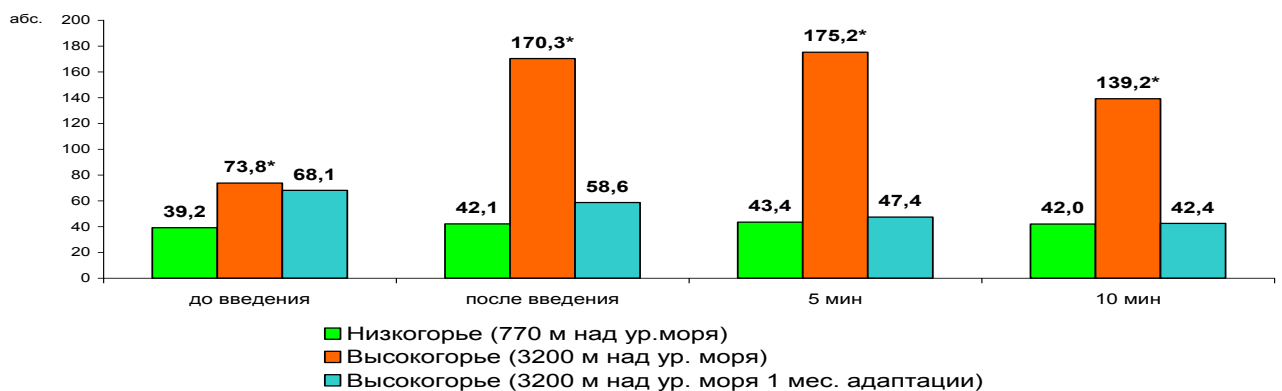


Рис. 32. Влияние повышенного поступления ионов кальция в клетки миоцитов на показатель ИС правого желудочка у животных при подъеме в условия высокогорья.

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

Известно, что сердечные гликозиды являются синергистами для ионов кальция, они повышают тонус коронарных артерий, в то же время рост ударной работы сердца, увеличивают 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; Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С., 1984).

Таким образом установлено, что повышенное поступление Ca^{2+} внутрь миоцитов вызванное влиянием строфантина К увеличивает P_{med} , P_{sis} , P_{dias} в левом желудочке у адаптированных и неадаптированных животных на фоне развития брадикардии; одновременно снижается давление - 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, снижаясь к концу опыта.

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 неадаптированных животных, за счет вторичного усиления активности симпатической нервной системы.

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 стимуляторов α_1 -адренорецепторов, к снижению максимальной скорости внутрижелудочкового давления и индекса сократимости миокарда.

3. Установлено выраженное снижение индекса стимуляции 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, 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 индекс сократимости миокарда.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Практическое значение научной работы заключается в необходимости определения у лиц, впервые поднимающихся в высокогорье, реактивности α - и β -адренорецепторов: относительное уменьшение их чувствительности определяет возможности адаптации, тогда как чрезмерная активность ведет к расстройству гемодинамики сердца и срыву адаптивных реакций.

Изучение влияния фармпрепаратов (эпинефрина, норэпинефрина, бретилия тозилат, пропранолола, морацизина гидрохлорида, лидокаина, страфонтина К, верапамила) в эксперименте на животных показало как положительные, так и отрицательные действия на работу сердца, что необходимо учитывать при подъеме человека в горы. К числу сильнодействующих препаратов, вызывающих дизадаптивные эффекты относятся 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 исследованию 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 работ, опубликованных по теме диссертации

1. Муратов, Ж. К. Простагландины и высокогорная гипоксия [Текст] / Ж. К. Муратов, Р. Р. Тухватшин: монография. – Бишкек, 2001. – 124 с.

2. Муратов, Ж. К. Динамика изменения давления крови в полости правого желудочка у животных под влиянием адреналина при адаптации к условиям высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Наука, образование, техника, 2006. - Ош. - С. 124 - 127.

3. Муратов, Ж. К. Влияние адреналина на сосудистый тонус и сократительную активность миокарда правого желудочка у животных при адаптации к условиям высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Центрально-Азиатский медицинский журнал, 2006. - Том I. – С. 41 - 43.

4. Муратов, Ж. К. Роль биологически активных веществ в адаптации организма животных к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов // Центрально-Азиатский медицинский журнал, 2006. - Том № 2-3. – С. 121 - 124.

5. Муратов, Ж. К. Особенности действия сердечного гликозида дигоксина на работу сердца в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Центрально-Азиатский медицинский журнал, 2007. - Том №7. – С. 463 -464.

6. Муратов, Ж. К. Новые аспекты патогенез в адаптации человека к условиям высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов., Р. Р. Тухватшин., М. А. Мадаминова: Сб. науч. труд., посв. 60-летию со дня рождения В. А. Насырова. - Бишкек, 2007. – С. 131 - 133.

7. Муратов, Ж. К. Комплексное лечение и профилактика раневых осложнений при открытых повреждениях конечностей при экстремальных ситуациях [Текст] / Ж. К. Муратов, Ж. М. Маманазаров: монография. – Бишкек, 2008. – 110 с.

8. Муратов, Ж. К. Особенности действия экстракта плодов боярышника на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в левом желудочке сердца при подъеме и адаптации к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов: сб. статей межд. семинара по проблемам использования

современных химических технологий в биомедицине и здравоохранении. – Бишкек, 2008. – С. 158-162.

9. Муратов, Ж. К. Влияние β -адреноблокатора анаприлина на работу сердца у животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов, Н. Р. Алиев // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, 2008. - №4. – С. 163 - 166.

10. Муратов, Ж. К. Особенности действия норадреналина на сократительную активность левого желудочка сердце у животных в условиях высокогорья [Текст] /Ж. К. Муратов // Медицина Кыргызстана. – Бишкек, 2008. - № 5. – С. 49 - 51.

11. Муратов, Ж. К. Влияние этмозина на сократительную деятельность левого желудочка в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов, Р. К. Калматов // Науч.-практ. журнал «Врач аспирант». – Воронеж, 2008. - №6. – Вып. 27. – С. 466 - 471.

12. Муратов, Ж. К. Особенности действия лидокаина на сократительную активность миокарда и показатели давления крови в желудках сердца при подъеме и адаптации к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов, Н. Р. Алиев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - Бишкек, 2008. – Т. 8. - № 12. – С. 174 - 178.

13. Муратов, Ж. К. Действие орнида на показатели работы сердца при адаптации к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов, Н. Р. Алиев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – Бишкек, 2008. – Т. 8. - № 12. – С. 179 - 182.

14. Муратов, Ж. К. Влияние этмозина на правый отдел сердца у адаптированных и неадаптированных животных к факторам высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Вестник Ошского государственного университета. - Ош, 2009. - № 1. – С. 53 - 58.

15. Муратов, Ж. К. Сократительная активность миокарда и давления крови в левом желудочке сердце у животных при адаптации их к условиям высокогорья на фоне введения адреналина [Текст] / Ж. К. Муратов // Вестник Ошского государственного университета. - Ош, 2009. - № 1. – С. 58 - 63.

16. Муратов, Ж. К. Роль факторов среднегорья и тренировочного процесса на состояние организма спортсменов-гребцов [Текст] / Ж. К. Муратов, Р. Р. Тухватшин, А. В. Поднебесная и др.: матер. Международной науч.-практ. конф. «Современные проблемы теории и практики физической культуры и спорта». - Бишкек, 2009. – С. 118 - 121.

17. Муратов, Ж. К. Изменение работы левого отдела сердца животных в условиях высокогорья под действием анаприлина [Текст] / Ж. К. Муратов // Наука, образование, техника. - Ош, 2009. - № 1 (28). – С. 82 -84.

18. Муратов, Ж. К. Особенности действия фармакологических препаратов в условиях высокогорья (литературный обзор) [Текст] / Ж. К. Муратов // Наука, образование, техника. - Ош, 2009. - №1 (28). – С. 84 - 85.

19. Муратов, Ж. К. Особенности действия норадреналина на давление в левом желудочке сердца и его сократительную активность животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Здоровье и болезнь. - Алматы, 2009. - №5 (81) - С. 134 - 142.

20. Муратов, Ж. К. Влияние β -адреноблокатора анаприлина на работу сердца у животных в условиях высокогорья / Ж. К. Муратов // Здоровье и болезнь. - Алматы, 2009. - №6 (82) - С. 143 - 149.

21. Муратов, Ж. К. Особенности действия строфантина К на сократительную активность правого отдела сердца при адаптации животных к условиям высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов // Вестник Ошского государственного университета. - Ош, 2009. - №5. – С. 19 - 22.

22. Муратов, Ж. К. Общие проблемы адаптации и животных высокогорным факторам (литературный обзор) [Текст] / Ж. К. Муратов // Вестник Ошского государственного университета. - Ош, 2009. - №5. – С. 22 - 24.

23. Муратов, Ж. К. Влияние строфантина К на давление крови в левом желудочке сердца кроликов при адаптации к высокогорной гипоксии [Текст] / Ж. К. Муратов // Медицина Кыргызстана. - Бишкек, 2009. - №6. – С. 47 - 50.

24. Муратов, Ж. К. Влияние высокогорного климата на фармакодинамику β -адреноблокатора анаприлина у животных [Текст] / Ж. К. Муратов, Н. П. Алиев, Г. В. Белов: матер. IVмежд. конф. «Современные аспекты реабилитации в медицине». - Ереван – Агверан, 2009. – С. 201 - 204.

25. Муратов, Ж. К. Особенности действия сердечно-сосудистых препаратов на работу сердца у животных в условиях высокогорья [Текст] / Ж. К. Муратов: монография. – Ош, 2010. – 176 с.

26. Муратов, Ж. К. Влияние высокогорной гипоксии на сократительную активность левого желудочка и давления магистральных сосудов у животных при введении верапамила [Текст] / Ж. К. Муратов // Медицина Кыргызстана. – Бишкек, 2010. - №2. - С. 53 - 56.

27. Муратов, Ж. К. Изменение правого внутрижелудочкового давления и индекса сократимости у животных при введении адреналина в условиях гипоксии [Текст] / Ж. К. Муратов, А. З. Зурдинов // Медицина катастроф. - Москва, 2012. - №4. – С. 59 - 60.

28. Муратов, Ж. К. Значение простагландинов в процессе адаптации организма животных к высокогорью [Текст] / Ж. К. Муратов, А. З. Зурдинов // Науч.-практ. журнал «Врач – аспирант». - Воронеж, 2012. - №6. - С. 304 - 309.

29. Муратов, Дж. К. Сократительная активность миокарда желудочков сердца у животных в условиях высокогорья [Текст] / Дж. К. Муратов, А. В. Дергунов, Н. Н. Лавинская // Вестн. Росс. Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург, 2012. - № 4. – С. 206-208.

30. Муратов, Дж. К. Изменение сократительной активности желудочков и давления магистральных сосудов у животных под действием верапамила в условиях высокогорья [Текст] / Дж. К. Муратов, А. В. Дергунов, Н. Н. Лавинская // Фундаментальные исследования. – Москва, 2013. – №2 (ч. 1). – С. 126-128.

31. Муратов, Дж. К. Сократительная активность миокарда желудочков сердца под влиянием этмозина в условиях высокогорья [Текст] / Дж. К. Муратов, А. В. Дергунов, Т. Н. Нурсеитов: матер. межд. симпоз. «Исследования на евразийском научном пространстве о межсистемных взаимодействиях в норме и при патологии». - Санкт-Петербург, 2013. – С. 56-61.

32. Муратов, Дж. К. Особенности действия строфантина К на сократительную активность миокарда при адаптации животных к условиям высокогорья [Текст] / Дж. К. Муратов // Медицина катастроф. – Москва, 2013. - №2. – С.

33. Муратов, Ж. К. Роль гипоксии в развитии и течении острой горной болезни, высокогорная гипоксия и проблемы адаптации человека (литературный обзор) [Текст] // Образование и наука в современных условиях. - г. Чебоксары, 2015. - № 4(5). - С. 46-50.

34. Муратов, Ж. К. Влияние высокогорных факторов на организм человека [Текст] // Новое слово в науке: перспективы развития. – Чебоксары, 2015. – Т. 1. - № 1(7). - С. - 129-133.

КОРУТУНДУ

Муратов Жанибек Кудайбаковичтин 14.03.03-патофизиология адистиги боюнча медицина илиминин докторлук окумуштуулулук даражасын изденип алуу үчүн диссертациянын темасы “**Бийик тоолуу шарттарда жүрөк-кан тамырларга таасир эт\ч\ дары дармектердин миокарддын абалына, магистралдык кан тамырларга жана ж\р\к карынчаларындагы кан басымына таасир эт\с**”.

Ачкыч сөздөр: бийик тоо, жүрөк карынчаларынын көндөйүндөгү кан басым, жүрөктүн карынчаларынын ичиндеги максималдуу ылдамдыктагы кан басымынын жогорулашы, ж\р\кт\н жыйылышынын индекси, α - и β -адренорецепторлор, норадреналин, реполяризация, деполяризация, кальций иондору.

Изилдөө объекттери: жаныбарлар (коендор), салмагы 2 - 2,5 кг.

Изилдөөнүн максаты: Лабораториялык жаныбарлардын жүрөгүндөгү экстра жана интра жөнгө салуучу системаларынын ишин изилдөө, аларды эксперименттик модификациялоо, жана бийик тоолуу шарттарга ыңгайлашуунун этиопатогенетикалык ыкмаларын иштеп чыгуу.

Изилдөөнүн ыкмалары: клиникалык-лабораториялык ыкмалар.

Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыгы: Биринчи жолу бийик тоонун шарттарында ыңгайлашуу процессине кыбыгын жаныбарлардын миокардынын α жана β -адренорецепторлодун резервдик мүмкүнчүлүгүнүн активтүүлүгүнүн төмөндөшү миокарддын иштешине терс таасирин тийгизери аныкталган.

Анын үстүнөн кошумча кычкылтектин жетишсиздиги СНСынын активдүүлүгүн күчөтөт, организмдин адекваттуу эмес сурамдары бийик тоонун шарттарында бир эле убакта α_1 -адренорецепторлодун активделүүсү жүрөктүн он жана сол карынчаларынын кан басымынын жогорулушуна алып келет.

Ошол эле учурда дары берилгенден кийин, миокарддын жыйрылуу индекси жана жүрөк карынчаларынын көңдөйүндөгү кан басымынын, максималдуу ылдамдыгынын төмөндөшү тымкы тоолуу шарттарда жайгашкан жаныбарлага салыштырмалуу α_1 -адренорецептордун стимуляциясына жооп берүү реакциясынын азайышын айгинелейт.

Биринчи жолу β -адренорецепторлоду тоосуда симпатикалуу импульсациясынын начарлашы тымкы тоолуу шарттардагы жаныбарлардын сол карынчасында жыйрылыш индексинин жана кан басымынын жогорулоо ылдамдыгыны азайтуу менен коштолот, ушундай эле реакция көнө албаган жаныбарлардын оң карынчасында пайда болоору аныкталган.

Бийик тоолуу шарттарда, стресстик факторлорго норадреналиндин деңгээлинин жогорулосуу жок болгондуктан, жүрөктө компенсатордук гемодинамикалык реакциясынын төмөндөшү аныкталган.

Биринчи жолу бийик тоолуу шарттарда жаныбарлардын клеткаларынын мембраналарынын - реполяризация процессинин ылдамдашы гипоксия менен катар миокарддын жыйрылуу активдүүлүгү жогорулаган, ошол эле учурда деполяризации процессинин басаңдашы жүрөктүн жыйрылуу күчүн жана ылдамдыгын азайткан.

Ыңгайлашуу процессине көнбөгөн жаныбарларда Ca^{2+} иондорунун кирүүсү тымкы, жергиликтүү кычкылтекти жеткирүү жана аны пайдалануунун ортосундагы диспропорция азайтылган жана жергиликтүү сол карынчасынын жумушу нормалдаштырылган.

Ca^{2+} дин миоциттерде кыбышы сол карынчанын жыйрылуу мүмкүнчүлүгүн бузуп, оё карынчанын жыйрылуусун кыбыткан. Мунун баары жергиликтүү жалпы ишине терс таасирин тийгизген.

Колдонуу жааты: патофизиология, тоолуу медицина.

РЕЗЮМЕ

диссертации Муратова Жанибека Кудайбаковича на тему: «Состояние миокарда и динамика давления крови в полостях желудочков сердца и магистральных сосудах при действии сердечно-сосудистых препаратов в условиях высокогорья» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.03.03 – патологическая физиология

Ключевые слова: высокогорье, давление крови в полостях сердца, максимальная скорость повышения внутрижелудочкового давления, индекс сократимости, α - и β -адренорецепторы, норадреналин, реполяризация, деполяризация, ионы кальция.

Объект исследования – животные (кролики), массой 2 - 2,5 кг.

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.

Методы исследования: клинико-лабораторные методы.

Полученные результаты и их новизна. 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.

Область применения: патофизиология, горная медицина.

SUMMARY

Muratov Zhanybek Kudaybakovich's theses on a subject: «A status of a myocardium and the dynamic of blood pressure in cavities of ventricles of heart and trunk tanks in case of effect of cardiovascular medicines in the conditions of highlands » for a degree of the doctor of medical sciences in the specialty: 14.03.03 – pathological physiology

Keywords: The Highlands, the blood pressure in the cavities of the heart, maximum speed increase intraventricular pressure index of contractility, α -and β -adrenoceptors, noradrenaline, repolarization, depolarization graphs, calcium ions.

Object of research -animals (rabbits), weight 2-2.5 kg.

The purpose of the study. To study a role extra-and an intra of the regulating systems in operation of heart at laboratory animals, in case of their experimental modification, for development the etiopathogenetic mechanisms of adaptation to highlands.

Research methods: clinical laboratory methods.

The results and their novelty For the first time shown that activation of α -and β -adrenoceptor reduces myocardial potential in animals fail the process of adaptation to the Highlands, adversely affecting the work of the myocardium, with additional strengthening activity to hypoxia of the SNA, inadequate to the real demands of the body; activation of α_1 -adrenoceptor in the high altitude causes a short-term increase of pressure in the left and right ventricles of the heart and, at the same time, immediately after the introduction, to reduce the maximum speed of the intraventricular pressure and myocardium, indicating the rapid depletion of the reaction α_1 -adrenoceptor stimulation, in comparison with the low mountainous group of animals.

For the first time found that the weakening sympathetic impulses induced by β -adrenoceptor blockade, accompanied by a pronounced decline in strength and speed

reducing left ventricle at the low mountain animals and after lifting them in conditions of high mountains, a similar reaction on the part of the right ventricle is marked in original animals.

It is established absence of reactions raise the level norepinephrine in the blood of stressors Highlands, slows the Compensator hemodynamic adjustment of the heart

For the first time, shown that the acceleration of cell membrane repolarization in animals at high altitudes has knowledge with hypoxia increased contractile activity of the heart, while slowing the process of depolarization reduces the strength and speed of contractile processes of the heart.

Found that reducing the imbalance between demand and supply the heart with oxygen, caused by braking passage Ca^{2+} through slow links, has a normalizing effect on the work of the left ventricle at the original animals. Shows that the increasing arrivals Ca^{+2} in myocardial cells violates myocardial contractility of left ventricle by increasing right, which have a negative impact on the overall work of the heart.

Field of application: pathophysiology, mountain medicine.