

**ГУ «ТАДЖИКСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ»**

УДК 621.395.6 - 621.395.722

На правах рукописи

РАДЖАБЗОДА МУЗАФАР ЭМОМ

**Особенности ишемической болезни сердца у жителей высокогорья
Таджикистана**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

по специальности 14.01.04- Внутренние болезни

Научный консультант:

ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ДОЦЕНТ

ОДИНАЕВ ШУХРАТ ФАРХОДОВИЧ

Душанбе -2020

СОДЕРЖАНИЕ:

Список основных сокращений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	9
Глава 1 Ишемическая болезнь сердца- новый взгляд на старую проблему.....	17
1.1. Характеристика природно-климатических факторов горных регионов Таджикистана и их влияние на организм человека	17
1.2. Современные аспекты атеросклероза и влияние горных факторов на физиологию человека.....	23
1.3. Патогенетические изменения при влиянии горных факторов горного климата на организм человека.....	35
1.4. Климат, и природно-климатические факторы - как средства повышения резистентности организма.....	42
Глава 2 Материал и методы исследования	50
2.1. Характеристика обследованных лиц	50
2.2. Методы исследований.....	56
2.3. Методы статистической обработки данных.....	62
Глава 3 Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов, проживающих на различных высотах республики	63
3.1. Клинические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах.....	63
3.2. Ангиографическая характеристика сосудов сердца у обследованных.....	70
Глава 4. Основные показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на	

различных высотах Республики Таджикистан	76
4.1. Показатели липидов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах.....	76
4.2. Основные показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантов у пациентов с ишемической болезнью сердца различных высот проживания.....	84
Глава 5 Особенности адаптивных реакций кининов у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях высокогорной гипоксии.....	94
Глава 6 Оценка влияния среднегорья на патогенетические аспекты организма пациентов с ишемической болезнью сердца	104
Глава 7 Обсуждение результатов.....	119
Заключение	150
Список литературы.....	153

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АЗ- антиоксидантная защита

ГБ- гипертоническая болезнь

ГП- гидроперекиси

ДК- диеновые конъюгаты

ИБС- ишемическая болезнь сердца

ККС- калликреин-кининовая система

КК- калликреин

КПСБХ- коэффициент прочно связанного с белками холестерина

МОК- минутный объем кровообращения

МД- малоновый диальдегид

ОПСС- общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК- объем циркулирующей крови

ПОЛ –перекисное окисление липидов

ПКК - прекалликреин

СИ- систолический индекс

УИ- ударный индекс

УО- ударный объем

УФО- ультрафиолетовое облучение

ЧСС-частота сердечных сокращений

ЧД- частота дыхания

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания во многих странах обуславливают 90% случаев от общей смертности населения [32; 33, 79]. Ишемическая болезнь сердца объединяет такие клинические состояния как инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, внезапная коронарная смерть [122; 252; 253]. Многолетний практический опыт работы врачей кардиологов, а также результаты научных и экспериментальных исследований свидетельствуют о различных вариантах клинического течения ИБС у населения с различными природно-климатическими условиями проживания. В тоже время знание патогенетических особенностей течения ИБС позволяет снизить периоды обострения и исключить развитие сложных жизнеугрожающих осложнений. На сегодняшний день у большинства врачей кардиологов малодискутабельными остаются вопросы лечения, диагностики, тогда как большинство вопросов особенностей патогенетического течения и профилактики остаются без внимания [205; 10; 11]. В свою очередь эти вопросы имеют важное значение для практической медицины нашей республики, поскольку большая часть населения проживает в условиях горной местности с жарким, длительным климатическим периодом. В этом необходим научный подход с учётом условий проживания пациентов, особенностей питания и социальных факторов. Республика имеет протяженность 700 км с запада на восток и 350 км с севера на юг, с общей площадью 143 тыс.км². Протяженность границ Таджикистана с Китаем составляет 430 км, с Афганистаном- 1030 км, с Узбекистаном-950 км, с Кыргызстаном- 590 км. Горы в Таджикистане занимают 93% всей территории и почти половина территории республики расположена на уровне свыше 3000 метров.

Протяженность Таджикистана 700 км - с запада в восток и 350 км - с севера в юг. Грань в западе и в севере с республиками Узбекистан [910 км] и Кыргызстан [630 км]; в юге – с Афганистаном [1030 км]; в востоке – с Китаем [430 км]. Таджикистан согласно характеру поверхности – стандартная высокая государство

с безусловными возвышенностями с 300 вплоть до 7495 метров. 93% её территории захватывают горы, принадлежащие к высочайшим горным концепциям. На севере находится Ферганская равнина; северо-западе и в центральной части – Туркестанский, Зеравшанский, Гиссарский и Алайский хребты; на юго-востоке-Памир [один из высочайших пунктов земного шара – пиком Сомони – 7495 метров]; юго-западная часть пониженная – Вахшская, Гиссарская и прочие равнины. На западе в пределы республики входят пустынные и полупустынные участки Туранской низменности, переходящие в предгорья. На юго-востоке страны возвышаются горные хребты Тянь-Шаня и Памира, где находятся высочайшие горные вершины Центральной Азии.

В высокогорьях Таджикистана сконцентрированы огромные резервы снега и ледники. Климатизационная грань постоянного снегопада находится в вышине 3500-3600 метров на западе и подымается вплоть до 5800 метров в востоке. Участки ледников Таджикистана превосходят 8476 квадратных км., зафиксировано наиболее тыс. ледников длиной больше 1,5 километра. 16 ледников доходят наиболее 16 км длины, в том числе ледники Федченко и Грумм–Гржимайло. Душанбе расположен между отрогами Гиссарского хребта и имеет протяжённость 5 км в ширину и в 45 км в длину. Население республики проживает до высоты 4200-4300 метров над уровнем моря, причем более половины населения республики проживает в условиях низко- и среднегорья. Надо отметить, что это горный рельеф переходит в низменности, в средневысотные и высоквысотные горные регионы.

С этих позиций изучение патогенетических особенностей течения ИБС в различных высотных регионах позволит своевременно проводить коррекцию патологических изменений тем самым улучшить качество жизни пациентов. В этом плане наиболее важная роль в процессах адаптации к различным природно-климатическим факторам принадлежит калликреин-кининовой системе крови. Как основная система «быстрого реагирования» ей принадлежит роль регулятора гемодинамики, микроциркуляции, процессов свёртывания крови [218; 223; 201; 181]. Помимо этих функций немаловажная роль отводится кининам и её

патохимическим реакциям в организме, активирующимися кининами крови: интенсивность и длительность болевого синдрома, процессам фибринолитической активности крови, регуляции тонуса сосудов, процессов воспаления и аллергии, трансмембранного потенциала и т.д. Генез ишемической болезни сердца во многом обусловлен системой гемореологии и гемостаза т.е. тромбообразованию [230; 249] С клинической точки зрения необходимо этот процесс рассматривать как депрессию фибринолитической активности, т.е. угнетением кининов крови.

Степень изученности научной задачи. Диссертационная работа является фрагментом научной темы кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ им Абуали ибни Сино и посвящена проблеме ранней диагностики и профилактики ишемической болезни сердца у жителей горных регионов. Научные исследования также проведены в рамках Национальной программы МЗ и СЗН Республики Таджикистан по снижению сердечно-сосудистых заболеваний.

Для республики Таджикистан отличительной особенностью природно-климатических факторов республики является горный климат и горы занимают 93% всей территории республики. Работами многих исследователей к настоящему времени доказано влияние факторов горного климата (низкая температура окружающей среды, высокогорная гипоксия, пониженное барометрическое давление, сухость горного воздуха, высокий уровень ультрафиолетовой радиации и др.) При работе над диссертацией были изучены коллективные труды и отдельные монографии кыргызских учёных (М.М. Мирахимов, 1981), которые исследовали горные регионы Кыргызстана. Однако, для Республики Таджикистан характерные особые, более суровые высокогорные климатические условия и экстремальные факторы горного климата. В литературе 1980-1987 гг встречаются единичные сведения и научные труды влияния экстремальных факторов высокогорья на дыхательную систему, микроциркуляцию, микроэлементный состав крови, а также отдельных патологических состояний, тогда как отсутствуют сведения о состоянии гемодинамики в условиях гипоксии. В последние годы широкое внедрение современных методов исследования

(каллекреин-кининовой системы крови, показателей перекисного окисления липидов, полного липидного спектра и т.д.), новых инструментальных методов исследования (коронарография, стентирования) позволили провести исследования в данном направлении, многие из которых выполнены в экспедиционных условиях. Вопросы горной патологии и физиологии в последние годы привлекают внимание большого количества исследователей, что обусловлено необходимостью трудовой деятельности и проживания населения в горных регионах. Однако, горный климат неизбежно оказывает значительное влияние на организм человека и это обусловлено влиянием пониженного атмосферного давления, высокой концентрацией ультрафиолета, наличие озона, сухостью горного воздуха, повышением парциального давления CO₂ во вдыхаемом воздухе, резкие перепады температуры и др. [203; 204; 16]. В то же время влияние горного климата может сопровождаться повышением резистентности организма с выработкой соответствующих адаптационных реакций организма [261; 259; 258]. Установлено антистрессорное действие горного климата [23; 24; 25; 51; 164; 168; 36; 178].

Теоретические и методологические основы исследования. Влияние различных природно-климатических условий способствует постепенной адаптации физиологических функций организма, что отражается на деятельности дыхательной, сердечно-сосудистой систем, на общей и микроциркуляторной гемодинамике, реологических свойствах крови, биохимических процессах. Однако в условиях срыва адаптации и формировании ишемической болезни сердца происходит изменение функций различных систем. В этом плане представляют интрес патогенетические особенности липидного обмена, кининовой и свертывающей систем крови, состояния перекисного окисления липидов мембран клеток и антиоксидантной защиты у коренных жителей различных высот.

Немаловажную роль в патогенетических особенностях становления ишемии миокарда принадлежит процессам перекисного окисления липидов и антиоксидантной защите организма. Именно, накопление токсических продуктов

ПОЛ способствует разрушению и гибели кардиомиоцитов при повышенной активности процессов свободнорадикального окисления [238; 105; 145]. Вышеизложенное даёт основание полагать, что ККС крови, система свёртывания и фибринолиза, процессы ПОЛ и АЗ являются предопределяющими системами в развитии патологического процесса и обуславливают направление и глубину патологических изменений в миокарде при ишемической болезни сердца. Согласно первоисточникам формирования ИБС нельзя исключать и роль нарушений липидов крови. В этом плане необходимо указать, что пищевой рацион населения довольно разнообразен и зачастую имеет сложные нарушения, тем самым усугубляя атеросклеротический процесс организма [13; 9; 7; 5; 226; 227; 106; 257; 78]. В этом плане горный климат Таджикистана отличается более суровыми климатическими факторами по сравнению с горными регионами ряда соседних республик, что особенно прослеживается в условиях высокогорья. Анализ результатов комплексного обследования пациентов с ИБС- жителей низкогорья, среднегорья и высокогорья поможет раскрыть возможные механизмы, влияющие на процессы атеросклероза, ишемии и разработать научно-обоснованные меры профилактики ИБС с учетом региональных особенностей проживания и питания.

Общая характеристика работы

Цель исследования: изучить патогенетические особенности клинического течения ишемической болезни сердца у жителей различных горных регионов республики и разработать научно-обоснованные меры профилактики и лечения ишемии миокарда.

Объект исследования. Обследовано 430 пациентов в ишемической болезнью сердца, которым в зависимости от высоты проживания: низкогорье (860 метров над уровнем моря), среднегорье (2200 метров над уровнем моря), высокогорье (свыше 3600-4200 метров над уровнем моря) с оценкой степени нарушений клинико-лабораторных показателей.

Предмет исследования. Всем обследованным пациентам дана оценка клинического течения и ангиографическая характеристика коронарных окклюзий в зависимости от высоты проживания. Также проведена сравнительная оценка показателей, обуславливающих клиническое течение атеросклероза и прогрессирование ишемии сердца. Выявлена зависимость изменений состояния антиоксидантной системы, показателей калликреин-кининовой системы крови, свёртывающей системы крови. В соответствии с основным патогенезом ишемии миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца в аспекте высоты проживания изучен липидный спектр крови.

Задачи исследования:

1. Дать оценку клинического течения и ангиографическую характеристику коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца в аспекте высоты проживания: низкоегорье (860 метров над уровнем моря), среднегорье (2200 метров над уровнем моря), высокогорье (свыше 3600-4200 метров над уровнем моря) с оценкой степени нарушений клинико-лабораторных показателей.
2. Провести сравнительную оценку основных показателей липидного обмена у пациентов с учетом проживания на различных высотных регионах.
3. Провести сравнительную оценку состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в различных высотных регионах республики.
4. Изучить патогенетические изменения и влияние калликреин-кининовой системы крови на организм пациентов в зависимости от высоты проживания.
5. Оценить патофизиологическое влияние факторов горного климата на состояние здоровья пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях среднегорной высоты.
6. На основании полученных данных разработать и рекомендовать с учетом выявленных особенностей патогенеза ИБС научно-обоснованные и апробированные рекомендации по профилактике и лечению.

Методы исследования. Все исследования проведены на базе Республиканского клинического центра кардиологии г. Душанбе, а также кардиореабилитационного санатория «Хожаобигарм». На каждого пациента будет заполняться специально разработанная анкета с указанием анамнестических данных, факторов риска формирования сердечно-сосудистой патологии, общеклинических исследований. Для верификации правильного диагноза планируется комплексное исследование, включающее

Общеклинические методы исследования: (общий анализ крови, биохимический анализ крови, ЭКГ, ЭхоКГ). **Специальные методы исследования:**

- Оценка показателей каллекреин-кининовой системы крови: каллекреин, прекаллекреин, антитрипсин, мкроглобулин.
- Рентгенологические и ЭХОКГ исследования: цифровая рентгенография, компьютерная томография, показатели геометрии сердца.
- Оценка показателей перекисного окисления липидов: показатели малонового диальдегида, гидроперекисей, активности каталазы.
- Оценка показателей липидов крови: ЛПНП, ЛПВН, триглицериды, холестерин.
- Коронарная ангиография, стентирование коронарных артерий.

Область исследования. Диссертационная работа соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.04 - Внутренние болезни: подпункт 3.4 Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.7. Расстройства функций внутренних органов, как у больного, так и у здорового взрослого человека. Исследования отражают один из основных разделов внутренней медицины-сердечно-сосудистую патологию. Содержание диссертации полностью отражает исследования по сердечно-сосудистой патологии, в частности ишемической болезни сердца. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведённых исследований.

Этапы исследования. Написание диссертации проводилось поэтапно. Первым этапом нами была изучена литература по данной проблематике. Затем была сформирована тема и цель диссертации. Учитывая патогенетические особенности клинического течения ишемической болезни на различных высотах нами проведены исследования показателей вышеуказанных систем в сравнительном аспекте. При необходимости на данном этапе по экстренным или абсолютным показаниям проводилась коронарография с последующим стентированием. Завершающим этапом исследования и написания диссертации явилось установление положительного влияния среднегорного климата курортов республики на патогенетические особенности исследуемых систем.

Основная информационная и исследовательская база. В диссертационной работе

Подробно изучены основные научные труды, посвящённые высокогорной медицине, горной медицине, научных труды и фундаментальные исследования по высокогорью ученых Кыргызстана. Также изучены материалы Российских научных конференций и научных трудов по влиянию искусственной барометрической гипоксии. Проведён анализ научных исследований исследований, трудов и диссертаций защищённых в Республике Таджикистан. Исследования проводились на базе Республиканского клинического центра кардиологии.

Достоверность результатов диссертации. Все научные положения, выводы и практические рекомендации диссертации четко отражают поставленные задачи, обоснованы и логически вытекают из результатов проведённых исследований. Практические рекомендации изложены конкретно и внедрены в практическую деятельность Республиканского и областных кардиологических центров республики. Диссертантом обследовано 430 пациентов – жителей различных горных регионов. Результаты исследований подтверждены статистической обработки и применением комплекса научных и объективных информативных методов исследования. Выводы и рекомендации основаны на

научном анализе результатов терапии больных в условиях среднегорных курортов с применением современных и адекватных методов исследования.

Научная новизна.

Настоящая работа является одной из первых в области кардиологии в Республике Таджикистан и посвящена комплексному клинико-лабораторному изучению патогенетических и патофизиологических особенностей формирования ишемической болезни сердца у пациентов с различными природно-климатическими условиями проживания.

- Впервые применен комплекс адекватных методов исследования, включающий исследования липидного обмена, состояния перекисного окисления липидов мембран клеток и антиоксидантной защиты организма, показателей кининовой и свертывающей систем крови.
- Доказана степень влияния различной высоты проживания на основные показатели липидного обмена, перекисного окисления липидов, и состояние кининов крови.
- Установлено, что среднегорная высота способствует повышению резистентности организма, что сопровождается стабилизацией антиоксидантной защиты, снижением концентрации токсических продуктов перекисления, а также умеренным липолизом жиров, по сравнению с пациентами проживающими на низкогорье и высокогорье.
- Доказано положительное влияние профилактического курса лечения антиоксидантными препаратами в сочетании с термальным радоновым паром и сероводородными ваннами в условиях среднегорного курорта «Ходжаобигарм».

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть включены в программу практических и теоретических занятий по внутренним болезням на кафедрах внутренних болезней медицинских ВУЗов, а также факультетах усовершенствования врачей, курсах повышения квалификации института последипломной подготовки

медицинских кадров. Комбинированное использование антиоксидантов с радоновыми и сероводородными ваннами внедрено на курортах «Ходжаобигарм», «Бахористон», а также в работе поликлинического и стационарных отделений Республиканского центра кардиологии г. Душанбе.

Практическая значимость. Результаты проведенных исследований указывают на благоприятное влияние природно-климатических факторов среднегорной высоты на состояние исследуемых систем организма пациентов с ишемической болезнью сердца. Это обстоятельство в свою очередь имеет важное значение для практических врачей кардиологов в плане своевременной коррекции исследуемых систем. Также для практической медицины показаны методы не только медикаментозной коррекции кининов ПОЛ и АЗ, а также использование природно-климатических факторов в сочетании с бальнеотерапией и антиоксидантами. Показана клиническая эффективность среднегорного курорта «Ходжаобигарм» в плане профилактики и лечения пациентов с ишемической болезнью сердца. Использование бальнеофакторов и антиоксидантов в сочетании улучшают качество жизни и могут быть использованы для профилактики ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Природно-климатические и экстремальные факторы горного климата неизбежно отражаются на клиническом и патогенетическом течении ишемической болезни сердца.
2. У пациентов, проживающих на низкогорных и высокогорных регионах регистрируется прогрессивное клиническое течение ишемии миокарда и высокая частота многососудистых поражений со сложными морфологическими особенностями окклюзий коронарных артерий.
3. При избыточном поступлении в организм пациентов высокогорных регионов суточного количества животных жиров, мяса и т.д. уровень холестерина и показатели липидного спектра находятся в сбалансированном состоянии по сравнению с пациентами, проживающими на низко и среднегорных высотах.

Это обстоятельство обусловлено высоким уровнем липолиза жиров под влиянием высокогорной гипоксии.

4. Прогрессированное течение атеросклероза у пациентов высокогорных регионов (3600-4200 метров над уровнем моря) объясняется действием на организм гипоксии с усилением процессов перекисления с избыточным накоплением в клетках токсических продуктов ПОЛ на фоне снижения активности ферментов антирадикальной защиты, хронической активацией или угнетением кининов крови, что в свою очередь изменяет реологические свойства крови, способствует разрушению кардиомиоцитов и снижению эффективности медикаментозной терапии.
5. Природно-климатические и горные факторы среднегорной высоты оказывают умеренное влияние на организм пациентов и создают оптимальные условия для формирования адаптационных механизмов, тем самым способствуя активации антиоксидантной защиты, кининовой системы крови, с улучшением реологических свойств крови, общей и микроциркуляторной гемодинамики, васкуляризации тканей, транскапиллярного обмена.
6. Среднегорная высота курорта «Ходжаобигарм» в комплексе традиционной терапии ишемической болезни сердца с бальнеофакторами и антиоксидантами благоприятно влияет на калликреин-кининовую систему крови, процессы ПОЛ и АЗ, что позволяет использовать данный курорт с целью лечения и реабилитации больных ишемической болезнью сердца и повышения резистентности организма.

Личный вклад диссертанта. Анализ литературы по теме диссертационного исследования, сбор и систематизация первичных клинических материалов, результатов стационарного обследования и лечения, разработка дизайна исследований, формирование цели и задач, проведение самостоятельного клинического обследования, статистическая обработка материала и написание работы выполнены лично автором.

Апробация работы. Основные положения работы доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции Таджикского НИИ

профилактической медицины (Душанбе, 2001), Республиканской научно-практической конференции посвященной 75-летию Таджикского НИИ профилактической медицины (Душанбе, 2001г.), на 55 научно-практический конференции ТГМУ (Душанбе, 2006, на 11-ом международном симпозиуме «Экология человека и медико-биологическая безопасность населения», (Испания, г. Бенидорм, 2006), на международной конференции по высокогорной медицине и биологии (Иссык-куль, 2006) «Проблемы высокогорной медицины», на международной конференции «Вопросы коморбидности в 21 веке» (Душанбе, 2018), Международном конгрессе кардиологов и терапевтов (Душанбе, 2019), 7-ом Евразийском съезде кардиологов (Ташкент, 2019). Апробация работы состоялась на расширенном заседании экспертной проблемной комиссии ТНИИ профилактической медицины (02.11.2018 г., протокол № 5)].

Публикации результатов диссертации. По материалам исследования опубликовано 36 научных работ, из них 18 в журналах ВАК при Президенте РТ, рекомендованных для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 190 страницах компьютерного текста (*шрифт Times New Roman-14, интервал 1,5*), состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, методов статистической обработки результатов, четырёх глав собственных исследований, главы обсуждения полученных результатов, заключения. Материалы диссертации иллюстрированы 24 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 317 литературных источников, в том числе из стран СНГ – 263 и дальнего зарубежья – 54.

Глава 1. Ишемическая болезнь сердца-новый взгляд на старую проблему

1.1. Характеристика природно-климатических факторов горных регионов Таджикистана и их влияние на организм человека

Территория Республики Таджикистан в основном представлена горным рельефом, где горы занимают 93%. Горный ландшафт представляет юго-западные и западные части хребтов Тянь-Шаня и Алайской горной системы. Горный рельеф и ландшафт представлен не только горами, но различными хребтами, где расположено множество населенных пунктов на высоте от 500 до 4200 и более метров над уровнем моря. Предыдущими исследованиями ряда авторов установлен неоспоримый факт влияния горных факторов на организм человека, среди которых определяющими при развитии патологических процессов являются: увеличивающаяся с высотой степень гипоксии, прогрессирующее снижение общего барометрического давления, засушливый атмосферный воздух, пониженная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе, ультрафиолетовая и общая солнечная радиация, и другие факторы горного климата негативно влияющие на организм. Неоднозначное влияние экстремальных факторов горного климата на организм человека и пациентов в одних случаях может сокращать период обострений заболеваний и улучшать эффективность медикаментозной терапии, а в других быть усугубляющим фактором с прогрессированием основного заболевания. В этой связи академиками Агаджаняном Н.А. и Миррахимовым М.М. была разработана принципиально адаптированная классификация высотных регионов мира и высокогорной гипоксии. Развитие горнорудной промышленности в республике, строительство новых автомагистралей до соседних стран, добыча минералов и драгоценных камней, функционирование новых заводов и фабрик неизбежно предполагают трудоустройство и быт большого потока населения. При этом население- как пришлые, так и аборигены горных регионов неизбежно подвержены влиянию факторов горного климата. Уместно отметить исследования множества авторов о

специфическом течении патологии при влиянии факторов горного климата. Различная высота проживания и различная высота расположения населенных пунктов, специфическое влияние трудовой деятельности, особенности питания определяют общее соматическое состояние здоровья человека на данных высотах. В этой связи распределение населения по высоте проживания многими авторами определяются классификациями Н.А. Агаджаняна и М.М. Мирахимова. Согласно данной классификации- это жители низкогорья, среднегорья и высокогорья.

Природно-климатические и метеорологические условия низкогорных регионов Таджикистана. Низкогорные регионы в том числе и город Душанбе представляют собой южные склоны Гиссарского хребта, а климатические условия его характеризуются продолжительной солнечной активностью в зимние и летние периоды года. Слабый ветровой режим и малое количество осадков обусловлено защищённостью местности большим хребтом. По данным многолетних наблюдений и результатам экспедиционных работ таджикских учёных самым холодным месяцем является январь [37;190; 164; 125;181; 180]. В зимние периоды года наблюдается пасмурная погода. Снежные осадки в основном в виде мокрого снега, а температура зимой в среднем составляет +5-10 °С. Общее количество дней со снежным покровом составляет не более 25-27 дней в год. Летние месяцы очень жаркие, с сухим климатом и наименьшим количеством осадков или зачастую их отсутствием. В среднем температура +34-38,0°С, а ночью зачастую боле +20,0° С. Средние показатели относительной влажности составляют 50% - 65%. Горный рельеф обуславливает особенности ветрового режима и в среднем скорость ветра составляет зимой 1,5м/с, летом 1,3 м/с. Наиболее количество времени солнечного сияния наблюдается в этом регионе и составляет в среднем в зимние месяцы 359 часов, а в летние -1035 часов. В общем сумма осадков составляет 650 мм в год. (таблица 1.1.).

Таблица 1.1. -Климатические показатели регионов низкогорья**Таджикистана**

Климатические показатели	Время года	
	зима	лето
Атмосферное давление [гПа]		
Максимальное	933,0	920,0
Минимальное	924,0	912,0
Среднее	927,0	914,0
Барометрическое давление [мм .рт. ст.]		680
PO ₂ во вдыхаемом воздухе [мм. рт. ст.]		140
PO ₂ в альвеолярном воздухе [мм. рт. ст.]		90
Насыщение артериальной крови кислородом		95%
Температура воздуха °С [в тени]		
Днем	+9,5	34,0
Ночью	-1,3	16,1
Среднемесячная	+3,3	25,2
Относительная влажность [%]	70	47
Скорость ветра м/с		
01 час	1,3	1,3
07 час	1,2	0,6
13 час	1,8	1,8
19 час	1,4	1,6
средняя	1,4	1,3
Число часов солнечного сияния	359	1035
Осадки (мм)	215	14

Природно-климатические и метеорологические условия среднегорных регионов Таджикистана. Среднегорье республики в основном, представлено южными и юго-западными склонами Гиссарского хребта. Данный регион хорошо защищен от ветров и холодных циклонов хребтом Академии наук. Средняя температура воздуха зимой составляет $-4,3^{\circ}$. Летом температура более повышена и составляет в среднем $16,9^{\circ}\text{C}$. Показатель относительной влажности особенно не варьирует и в среднем составляет для зимних месяцев $59,0\%$, а для летних месяцев $40,0\%$ на протяжении многих лет. Ветра также являются редкими и скорость ветра в среднем составляет $1,6$ м/с. Ясных часов в зимние периоды составляют 388 часов, в летние периоды 810 часов. Осадки в основном выпадают в весной до 160 мм. (таблица 1.2.).

**Таблица 1.2. — Климатические показатели регионов среднегорья
Таджикистана**

Климатические показатели	Время года	
	зима	лето
Атмосферное давление [гПа]		
Максимальное	785,2	782,9
Минимальное	776,4	777,1
Среднее	780,7	780,9
Барометрическое давление [мм. рт .ст.]		600
PO ₂ во вдыхаемом воздухе [мм. рт. ст.]		125
PO ₂ в альвеолярном воздухе [мм. рт. ст.]		70
Насыщение артериальной крови кислородом		91-92%
Температура воздуха °С [в тени]		
Днем	+0,9	24,4
Ночью	-8,6	9,2
Среднемесячная	-4,3	16,9
Относительная влажность [%]	56	44
Скорость ветра м/с		
01 час	1,1	0,3
07 час	1,0	0,3
13 час	2,6	2,7
19 час	1,5	2,4
Средняя	1,6	1,4
Число часов солнечного сияния	388	810
Осадки [мм]	59	40

Природно-климатические и метеорологические условия высокогорных регионов Таджикистана. Климатические условия высокогорных регионов республики во многом отличительны от таковых низкогорья и среднегорья. Более суровые условия проживания требуют от организма значительной нагрузки и формирования адаптационно-приспособительных механизмов. Для исследования высокогорных регионов нами выбраны жители п. Мургаб, который расположен на высоте 3600-4200 метров над уровнем моря и соответствует высокогорным регионам согласно расположенным вблизи Восточных склонов Тянь-Шаньского хребта.

Таблица 1.3. -Климато-географические показатели регионов высокогорья Республики Таджикистан

Климатические показатели	Время года	
	зима	лето
Атмосферное давление [гПа]		
Максимальное	661,0	669,4
Минимальное	649,7	656,6
Среднее	654,2	658,7
Барометрическое давление [мм. рт .ст.]	500	530
PO ₂ во вдыхаемом воздухе [мм. рт .ст.]	110	110
PO ₂ в альвеолярном воздухе [мм. рт.ст.]	60	60
Насыщение артериальной крови кислородом	75-65%	85-60%
Температура воздуха °С [в тени]		
Днем	-8,3	18,0
Ночью	-23,8	3,6
Среднемесячная	-16,5	11,2
Относительная влажность [%]	56	36
Скорость ветра м/с		
01 час	1,1	1,8
07 час	1,0	1,3
13 час	2,6	3,6
19 час	1,5	3,9
Средняя	1,6	2,6
Число часов солнечного сияния	533	950
Осадки [мм]	9	30

Как видно из таблицы 1.3. климатические показатели условия высокогорных регионов отличаются понижением PСO₂ во вдыхаемом атмосферном воздухе на фоне нарастающей гипоксии кислородом. При этом в среднегодовая температура также характеризуется снижением по сравнению с предыдущими регионами. Необходимо отметить, что население данных регионов значительно подвержено влиянию больших доз УФО. Помимо этого важным фактором является высокогорная гипоксия, требующая высоких нагрузок от организма, поскольку гипобарическое состояние создаёт условия снижения питания органов и тканей кислородом тем самым создавая нагрузки на регуляторные функции организма. Температура атмосферного воздуха в зимние месяцы колеблется от -23,8°С ночью до -8,3°С днем, в среднем равнясь -16,5°С. В летние месяцы температура атмосферного воздуха колеблется в пределах от

+3,6°C ночью до 18,0°C днем и в среднем равна 11,2°C. В среднем годовая относительная влажность атмосферного воздуха составляет не более 56% в холодные и зимние периоды года, а в жаркие и летние периоды года составляет не более 36%. Погодные условия характеризуется нередко ветренными сезонами. Так, средняя скорость ветра составляет от 1,0 м/сек до 2,3 м/с в зимнее время, а в летние месяцы от 1,3 м/с до 3,9 м/с. В зимние месяцы года скорость ветра может усиливаться до 6-7 м/с. Дней со светлыми солнечными и ясными часами составляет 533 часа, а летом 950 часов. Осадки являются редкими для этих климатических условий и средний показатель составляет для высот 3500-4000 м – 791 мм; на высотах 4200-4960 метров - 1200 мм. Эти осадки в основном представлены в виде снежных осадков.

Сравнительный анализ природно-климатических показателей свидетельствует о том, что наиболее благоприятными для жизнедеятельности человека являются условия среднегорья. В тоже время говоря о природно-климатических показателях высокогорных регионов следует отметить негативное влияние экстремальных факторов на организм человека, а тем более пациентов с ишемической болезнью сердца. Вполне понятно, что нарастающая гипоксия, резкие перепады температуры и парциальных газов для пациентов создают условия для благоприятствования основного заболевания. Усугубляющим фактором является, что повышенная температура в жаркие месяцы года в условиях низкогорья дополнительно создаёт нагрузки на сердечно-сосудистую систему [11; 181].

Проблема атеросклеротического поражения миокарда является весьма актуальной для современной клинической медицины во многих странах мира, что обусловлено увеличением числа факторов риска, высокими стрессовыми ситуациями среди населения, нарушениями со стороны культуры питания, постоянным влиянием электромагнитных полей, высокой урбанизацией населения, нарушениями экологических факторов и т.д. [158; 135; 196; 260; 120; 150; 152; 268; 312]. В последние годы в Республике Таджикистан отмечается прогресс в освоении полезных ископаемых, увеличивается освоение народного

хозяйства и промышленности, что создаёт дополнительные рабочие места в различных регионах и большая часть трудоспособного населения переселяются и работают на различных высотах гор. Общая численность населения Таджикистана к 2017 году составила более 10 млн человек, тогда как половина (53%) населения проживает в среднегорных и высокогорных районах. Среди населения республики продолжает лидировать заболеваемость и смертность от ИБС.

По данным официальной статистики и данным Европейского регионального бюро ВОЗ с начала нового столетия удельный вес заболеваемости ИБС составил 190,5 и вырос к началу 2016 года до 220,2. Первичная обращаемость постепенно увеличивается с 2010года- 11500 человек, до 2016 года 16300 т.е. ежегодно почти на 20%. По прогнозу экспертов ВОЗ к концу 2020 года возможна самая высокая летальность от ИБС. Так, на сегодняшний день официальная статистика мирового АСС/АНА/SCAI свидетельствует, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в среднем составляет 5,5 млн человек в год. При этом эксперты отмечают наиболее высокую смертность и заболеваемость в странах СНГ, среди которых Таджикистан и Узбекистан занимают лидирующее положение [264].

1.2. Современные аспекты атеросклероза и влияние горных факторов на физиологию человека.

Атеросклеротический процесс является основной составляющей коронарной болезни сердца на сегодняшний день и его клиническим проявлением является ишемическая болезнь сердца, которая определяет трудовые потери, смертность населения [233; 273]. В этой связи ранняя диагностика, профилактика и лечение остаются главной задачей практического здравоохранения, от решения которой во многом зависит успех борьбы с ишемической болезнью сердца. В современной науке придаётся важное значение урбанизированным факторам риска ИБС, среде проживания человека, а также гипоксическому фактору [65; 82; 83]. Так, фундаментальные исследования на протяжении многих лет показали, что у аборигенов горных регионов реже регистрируются нарушения липидного обмена и атеросклероз, по сравнению с жителями равнинной местности [18; 19; 56].

Экспериментальными исследованиями НИИ кардиологии Киргизиии Казахстана подтверждена гипотеза зарубежных исследователей о том, что атеросклероз у жителей гор формируется поздно и имеет медленно прогрессирующий тип течения [107; 93; 14]. Различная степень процессов атерогенеза замечена авторами при кормлении животных холестерином в условиях низкогорной и высокогорной высоты. Устойчивость к ХС и низкий процесс атеросклероза регистрировалось авторами собак и кроликов, проживающих в условиях гор [24; 81; 90; 111]. Однако по сегодняшний день остаются малоизученными многие патогенетические аспекты данного феномена. По данным исследований Таджикских ученых результаты несколько иные и во многом отличительны и зависят от высоты проживания человека. Вполне понятно, что горной экосистеме Таджикистана нет аналогов в мире и население проживает на больших высотах. Принимая во внимание исследования мировых ученых необходимо отметить, что согласно современным классификациям большая часть исследований проводилась в условиях среднегорных высот [181; 56; 190; 206]. Этим обстоятельствам авторы находят объяснение исключительно влиянием гипоксии, когда другие авторы считают, что горные факторы влияют исключительно в комплексе. В литературе прошлых лет и современной науке находят подтверждение мнение обоих групп авторов. Так, к примеру применение прерывистой гипоксии и гипоксических тренировок доказаны клинически и экспериментально и используются для профилактики и лечения ИБС [57; 197; 3]. Наука наших дней и прошлых лет уже доказала, что прерывистая барокамерная гипоксия повышает резистентность организма к экстремальным факторам горного климата [119; 133; 113; 68; 67; 237].

Согласно научным работам ряда авторов атеросклеротический процесс необходимо рассматривать в аспекте старения клеток всего организма. Большинство геронтологов мира считают, что именно атеросклерозу принадлежит роль ускорения процессов старения организма не только из-за прогресса склероза, но и снижения адаптации клеток и с систем организма к адаптации. Нельзя при этом также упомянуть мнения авторов о системном

апоптозе клеток, ведущего к ранней смерти т.е. процесса запрограммированного отмирания клеток и систем организма [198; 97; 243]. С другой стороны экологическое ускорение этих процессов непосредственно связывают с нарушениями адаптации организма к негативным факторам среды, а также к нарушению экологической обстановки зоны проживания населения [198; 155; 228]. Нет сомнений у исследователей о различной скорости течения атеросклеротического процесса у разных индивидуумов. В этой связи часть авторов придает особое значение молекулярно-генетическим изменениям, наследственной предрасположенности, а также нарушениям со стороны нервной системы и т.д. [255; 87; 96]. По сегодняшний день дискуссионными остаются вопросы об атеросклерозе, поскольку одни авторы считают, что атеросклероз согласно генетике – это биологические часы которые нельзя остановить во времени, другие считают что это итог нарушения обмена веществ и темп его течения определяется питанием, особенностями труда и проживания, наличием радиации [85]. Анализ литературных сведений последних лет позволяет нам утверждать правоту всех авторов, поскольку имеются подтверждающие сведения и клинические наблюдения в сторону подтверждающие результаты этих и других исследований. Так, ряд исследований показывает влияние ферментативных нарушений углеводного, белкового и жирового обмена на темп и клиническое течение атеросклероза. Так, замечено, что повышение уровня глюкозы в крови неизбежно приводит к нарушению гликемического гомеостаза и прогрессированию атеросклероза сосудов. Это объясняется перенапряжённой работой клеток поджелудочной железы [170]. Рассматривая атеросклероз с точки зрения нарушений жирового обмена ряд авторов объясняют прогрессивное течение атеросклероза с избыточным накоплением жира в жировом депо, что сопровождается нарушением и дисбалансом саморегуляции клеток и увеличением содержания общего холестерина. Данный процесс ускоряется при употреблении в пищу жиров животного происхождения, что и регистрируется в наших исследованиях на высокогорных высотах. Практические наблюдения показывают, что низкое барометрическое давление не позволяет населению термически

обработать пищу при 100°C. Процесс закипания происходит при 70°C, что не даёт возможности даже вскипятить воду, приготовить мясные блюда и т.д.. С другой стороны население ежедневно употребляет в пищу животные жиры. При этом необходимо отметить, что липидный обмен как не было бы парадоксально у наших пациентов остаётся в пределах нормы. По всей вероятности более суровые условия высокогорья способствуют более прогрессивному липолизу и утилизации жиров [262]. Аналогичные результаты получены авторами в условиях крайнего Севера, Антарктиды [188]. Недостаток кислорода в первую очередь сказывается на нарушениях белкового обмена, что нарушает энергетические, регенераторные функции клеток, а также пластические нарушения. Сложные экспериментальные исследования проведённые Коркушко О.В. [140] показали, что гипоксия способствует накоплению недоокисленных токсических продуктов, которые повреждают генетический аппарат клетки и тем самым ускоряют развитие атеросклероза [140]. Один из основоположников геронтологии В.М. Михельсон в своих исследованиях связывает темп и скорость формирования атеросклероза с особенностями программирования клеток т.е. «генетической программой» организма. При этом автором указывается, что это не означает фатальность или исключение атеросклероза, поскольку под влиянием различных факторов клетки могут изменяться сами и изменять программу старения [169].

В литературе не последнее место в патогенезе атеросклероза придаётся нарушениям со стороны первичного и вторичного звена иммунитета. Вполне понятно, что помимо возрастной инволюции тимуса важная роль отводится нарушениям патогенетической схемы функционирования иммунной системы. При этом ряд авторов считают правильным утверждение о том, что количественный и качественный состав Т-лимфоцитов способствуют ускорению или замедлению процесса прогрессирования атеросклероза и становления ИБС [98; 288]. Такое объяснение прогрессированного течения атеросклероза было подтверждено и экспериментальными исследованиями. Так, авторы при экспериментальном снижении Т-лимфоцитов и токсическом поражении тимуса регистрировали прогрессивный атеросклероз у животных и раннюю смерть [98;

198]. У авторов, проводивших аналогичные исследования нет спорных вопросов и все они считают, что иммунологические нарушения сопровождаются снижением клеточного иммунитета, пролиферацией Т-лимфоцитов, подавлением иммунных реакций, появлением аутоиммунных антител [97; 250; 213; 247]. Однако, на наш взгляд остаётся спорным вопрос о первичности физиологических изменений-первично истощение иммунитета или действие антигенной реакции. Часть авторов в этой связи считает, что атеросклероз сопровождается нарушением иммунологического «надзора», что в свою очередь сопровождается появлением мутантных клеток, антигенов и аутоантител [88]. К настоящему времени иммунологами разработаны критерии нарушений и изменений со стороны иммунного ответа, указывающие на прогрессирование атеросклероза. При этом, имеется учёт возраста, условий проживания, экологических и внешних факторов, сезона года и высоты проживания [47; 203; 50; 151]. К сожалению, кардиологи нашей республики не всегда принимают во внимание сдвиги и нарушения в иммунной системы с последующей её коррекцией. Немаловажное значение при принадлежит факторам внешней среды, среди которых усугубляющим процесс старослероза являются высокогорное гипоксическое состояние, высокий уровень ультрафиолетового облучения кожи, газовый состав атмосферно воздуха, а также резкие изменения температуры окружающей среды. Наиболее важным фактором высокогорья является то, что природа высокогорья не богата растительностью и поэтому иммунная системы человека не испытывает пыльцевую и бактериальную нагрузку. Это в свою очередь снижает функциональные возможности иммунитета напрямую снижая адаптационные реакции организма [130].

Совершенно новая теория атеросклероза и старения человека рассматривается в научных работах академика В.Н. Шабалина, который утверждает, что атеросклеротические изменения и процессы старения клеток подчиняются молекулярным ауторитмам. Взаимосвязь человека т.е. живой материи с внешним миром позволяет макроорганизму пропускать через себя поток информации, запоминая и оставляя лучшее в своём генетическом фоне. Данная информация непосредственно используется информационным и аналитическим полем

организма человека и служит основным компонентом для построения высших структур организма, стараясь каждый раз идеализировать тот или иной орган или систему. Согласно данному аспекту живая материя становится мыслящей и каждое новое поколение населения обладает уникальными возможностями к устойчивости и формированию адаптационных механизмов [247].

Вышеизложенные аспекты могут только указывать на то, что параллельно старению организма проходят атеросклеротические процессы и соответственно эти процессы медицина не в силах остановить. Следовательно с точки зрения медицины мы должны стремиться о профилактике процессов нарушенного и быстрого течения атеросклероза. В данном плане исследование процессов атеросклероза на разных патогенетических уровнях является важным условием. Но исходя из знаний материального мира остановить атеросклероз, значит остановить развитие организма. Выдающийся физиолог нашего столетия Леонид Зигмунтович Тель неоднократно исследовал горные регионы Земного Шара и пришел к заключению о различной степени влияния экстремальных факторов горного климата на население различных регионов [226]. Его школой проведены массовые исследования во многих странах по исследованию частоты заболеваемости сердечно-сосудистой патологией. Школой Леонид Зигмунтовича констатирован факт, что наибольшее распространение сердечно-сосудистых заболеваний регистрируется в центральных развитых странах с высокой урбанизацией. Аналогичные исследования проведены рядом авторов в странах США, Швеции, ФРГ, Финляндии и установили также высокую частоту заболеваемости ИБС, в то время как у аборигенов гор из Греции, Югославии, Испании, Южной Африки ИБС встречалась реже [Whithe, Keith 1951]. Расходятся мнения исследователей о возможных причинах этих фактов. Одни утверждают о непосредственном влиянии питания, другие утверждают о влиянии природно-климатических факторов. Однако в исследованиях у всех авторов выявлены признаки и клинические симптомы сердечно-сосудистых заболеваний [44; 45]. Вполне логично вытекают основные спорные вопросы из каждого этих исследований. Наиболее важным среди них являются вопросы объяснения данных

фактов нарушениями со стороны климатических факторов, природно-экологических, факторов нарушения питания, которые прямо или опосредованно служат причиной нарушения со стороны деятельности сердечно-сосудистой системы. Однако жизнь в современном мире может неопровержимо доказать и привести основные доказательства в пользу нарушения каждого из этих факторов. Касаясь формирования сердечно-сосудистой патологии надо отметить, что имеются сведения, что население Китая, Индии, Японии Австралии, Филиппинских островов, Африки и Перу заболеваемость ишемической болезнью сердца и атеросклерозом самая низкая в мире. Следовательно, данные исследования указывают не на роль расы, а больше на влияние социальных и природно-климатически факторов. В пользу данного обстоятельства также говорят факты о том, что к примеру китайцы в Америке также часто болеют атеросклерозом, ИБС [267]. Обратные исследования установлены и другими авторами, которые регистрируют, что заболеваемость ИБС в Китае низкая не только у самих китайцев, но и у американцев и европейцев [315].

Изучениям вопросов питания на Кавказе посвящено множество научных публикаций, которые сводятся к единному мнению о том, что аборигены Кавказа реже болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями и в частности гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца, нарушениями обменных процессов. Мнения авторов также сводятся к тому, что в питании аборигенов Кавказа преобладает растительная пища, а также умеренное количество жиров животного происхождения [136].

Для пациентов с ишемической болезнью сердца процессы прогрессирования атеросклероза имеют важное значение, поскольку многие из них проживают в современном урбанизированном мире с переплетением множества факторов риска: экологических, электрмагнитного облучения, нарушения факторов питания, частыми стрессовыми ситуациями. Среди них необходимо отметить фактор неправильного питания и зачастую употребление пищи содержащей генно-модифицированные добавки, избыточное употребление животных жиров. При этом проживание и работы в современно обществе не заставляет человека

много трудится, поскольку человеческий труд постепенно заменяет техника, т.е. занятия физическим трудом, спортом становятся важными и нужными атрибутами современного мира.

Большую значимость приобретают научные исследования, опирающиеся на роль и значение микроэлементов в аспекте формирования ИБС и атеросклероза и ГБ. Так, исследования Асадуллаева С.Х, указывают, что избыток поступления кальция, свинца, меди в организм при недостаточности марганца, ванадия, цинка, хрома являются фактором риска ИБС, ГБ и атеросклероза [244; 36]. Химические элементы в природе распространены по законам геохимии и не везде с одинаковой частотой. Основоположник изучения геохимии академик Вернадский подчеркивал, о важности химических элементов не только в развитии эволюции и влиянии на состояние биохимических процессов в организме. Исследования предыдущих авторов свидетельствуют о том, что земная поверхность является неоднородной и характеризуется различной степенью содержания различных микроэлементов т.е. академик Виноградов, Вернадский утверждали о различном химическом и биологическом строение земли [36; 174; 84]. Так, в нашей республике изучение геохимических особенностей было проведено школой академика В.В. Ковальского. Более 60 бригад возглавляемых В.В. Ковальским изучала различные регионы Таджикистана, которые пришли к заключению об отсутствии на территории Таджикистана элементов селена, цинка и некоторых других элементов. Исследования посвящённые микроэлементному составу почвы процессором К.А. Хасановой свидетельствуют о том, что зачастую горные регионы являются бедными на содержание селена, а это в свою очередь неоднозначно отражается на атеросклеротических процессах. В тоже время изучение микроэлементозов и рекомендации по предупреждению гипоэлементозов авторы считают основной задачей в лечении патологии человека [174; 244].

На данных учениях микроэлементозов появились сведения авторов о прогрессировании атеросклероза ежедневно принимающих мягкую воду и наоборот снижение холестерина при употреблении жесткой воды богатой

магнием и ванадием [269]. Исследования по горной физиологии утверждают о влиянии экстремальных факторов горного климата на организм человека среди которых главная роль принадлежит гипоксии, пониженному барометрическому давлению, УФО, перепадам температуры, сухости воздуха, которые при нарастании высоты проживания усиливаются прямо пропорционально. Следовательно при уменьшении кислорода в атмосферном воздухе неизбежно уменьшается степень насыщения органов и тканей кислородом с увеличением углекислоты [227]. Эти процессы как утверждает ряд авторов сопровождается формированием адаптационно-приспоса-бительных реакций организма в ответ на гипоксический стимул и другие факторы горного климата, которые направлены на повышение резистентности организма к горным факторам [5; 7; 9]. В доступной литературе известно немало классификаций гипоксии. Однако по климато-географическим характеристикам для Таджикистана наиболее приемлемой является классификация гипоксических состояний по ак. РАМН проф. Н.А. Агаджаняна, которая использована в наших исследованиях. Согласно данной классификации та гипоксия, что в горных регионах нашей республики является экзогенной и экологической.

Другим фактором, негативно отражающимся на физиологии организма является изменения барометрического давления. В физиологических условиях на низкогорных высотах и равнинах его показатель в альвеолах составляет не более 90-100 мм рт. ст. Однако с увеличением высота проживания и нахождения человека т.е. на высотах соответствующих среднегорным высотам (1800-2000 метров) его показатель составляет 70-80 мм.рт. ст. т.е. имеет тенденцию к снижению. Это состояние умеренно вызывает гипервентиляцию и может способствовать началу формирования первичной лёгочной гипертензии. На высоте 3000-3600 метров над уровнем моря его показатель снижается до 40-50 мм рт. ст., PO_2 снижается до 70%. Это состояние вызывает значительные напряжения в физиологических функциях организма и требует особой тренированности. При недостаточной адаптации может развиваться высотная болезнь, что сопровождается чувством нехватки воздуха, сонливостью и

появлением носовых кровотечений. На более поздних этапах у человека может развиваться слабость, тошнота и рвота, кровотечения из желудка и пищевода. Это объясняется охранительным торможением со стороны головного мозга. Более длительные нагрузки таким состоянием вызывают гибель нейронов головного мозга и потерей сознания.

Даже в холодные зимние месяцы на высокогорной высоте можно значительно ухудшить зрение из-за ожога роговицы, поскольку имеется влияние прямого ультрафиолетового облучения, источник чего является Солнце. Согласно исследованиям Леонида Зигмунтовича на высотах превышающих 2000 метров возможно развитие ожогов, обусловленные ультрафиолетовым облучением средней частоты (0,3,1-0,28 мкм). Эти вышеуказанные факторы не изолированные и могут влиять сочетанно вызывая усиление процессов ПОЛ [229]. На протяжении длительного времени такие состояния могут компенсироваться обеспечивая кислородом организм, за счёт увеличения количества альвеол, улучшения капиллярной проницаемости и вентиляции в лёгочной ткани, улучшением транскапиллярного обмена. Патогенетическим фактором формирования гипервентиляции лёгких у аборигенов гор конечно же является гипоксия. На фоне длительной гипоксии непосредственно создаётся нагрузка на правые отделы сердца и формируется первичная лёгочная гипертензия. Эти процессы можно рассматривать как адаптация, что опосредованно увеличивает альвеолярную вентиляцию [8; 9; 180; 76; 206]. Уместно отметить научные исследования сотрудницы кафедры внутренних болезней №1 ТГМУ д.м.н. Ш.Ш. Пачаджановой [190] по влиянию горных факторов на систему лёгочной вентиляции. Результаты её исследований показали напряжённую работу системы вентиляции лёгких, что выражается в повышении МОК, ЛО, ЧД, ЖЁЛ, Это обстоятельство позволяет утверждать о формировании компенсаторно-приспособительных механизмов в вентиляционной функции легких. Компенсаторно-приспособительные механизмы формируются характеризуются не только увеличением проницаемости капиллярной стенок и увеличением вентиляционной способности лёгочной ткани и диффузии газов. Также

происходит открытие новых альвеол, расширение сосудов и снижение скорости кровотока. Эти компенсаторные механизмы имеют важное значение при ишемической болезни сердца [190; 38; 161]. Высокогорная гипоксия способствует активации кининов крови, с увеличением кининогена и калликреина для поддержания транскапиллярного обмена, гемодинамики и соответствующих реологических свойств крови [94; 248; 70]. Многие исследователи как отечественные, так и зарубежные к настоящему времени подробно изучили влияние высокогорной гипоксии. Одним из редких проявлений авторами замечены нарушения в центральной нервной системе и эндокринной системах, которые доказаны клинически и экспериментальными методами исследования [282; 245; 108; 109].

Фундаментальными исследованиями академика Н.А. Агаджаняна, М.А. Алиева, М.М. Миррахимова подтверждено влияние гипоксии на организм, что проявляется падением артериального давления на высоте. Авторы отмечают ваготоническую направленность сердечно-сосудистой системы и объясняют его как реакцию охранительного торможения. Немаловажное значение имеет постоянство реологии крови, что сопровождается повышением свободного гепарина, что также можно отнести в адаптационным механизмам. Следовательно, при подъёме, на высоте неизбежно возникает формирование адаптационных реакций. Множество авторов отмечают горный климат как благотворно влияющий на организм человека. Однако, наши исследования не позволяют однозначно утверждать о равномерном и благотворном влиянии, поскольку горные системы Таджикистана имеют неповторимые экстремальные факторы. Так, высокогорные условия для проживания на наш взгляд создают более напряжённую работу органов и систем, которые не всегда выдерживают такие нагрузки и происходит срыв и дисбаланс в организме. По этой причине по всей вероятности нами на высокогорных регионах наблюдались лица, которые в возрасте 50 лет выглядят более старыми, с признаками преждевременного старения. Не исключено, что именно эти критерии являются признаками преждевременной старости. Так, согласно исследованиям В.М. Михельсона [169]

именно экстремальные факторы и их длительное воздействие может обуславливать преждевременную старость. Объективно наши пациенты на высокогорье выглядят с ранним старческим видом, выпавшими зубами, волосами, резким похуданием, снижением мышечной массы и жирового слоя и т.д.

Однако исследования на среднегорных высотах, которые наиболее часто встречаются в доступной литературе позволяют согласиться с мнениями авторов о благотворном влиянии горной адаптации на множество функций организма. По этой причине большинство авторов сравнительно реже регистрировали ИБС у населения среднегорных высот [36; 56; 109; 63].

Анализ литературных источников позволяет сделать вывод о том, что процессы атеросклероза, становления ИБС, её патогенетические особенности во многом определены влиянием природно-климатических зон проживания. Надо согласиться с мнением Н.А. Агаджаняна «Человеку жить всюду» [8]. Однако как показали результаты наблюдения многих авторов это требует от организма дополнительной тренировки и затрат энергии т.е. формирования адаптации к конкретным условиям [166; 160; 9]. При этом надо отметить, что гипоксия высокогорья Таджикистана несколько отличается от литературных форм поскольку для неё характерно запредельное снижение PCO_2 и других факторов горного климата т.д. [4; 6]. Важная роль в атеросклеротических процессах принадлежит особенностям питания. Так, наиболее реже атеросклероз и ИБС встречается у коренных жителей Дагестана, Абхазии. По результатам наблюдения авторов Г.К. Копешавидзе и Маньковского [136; 153; 89], в питании жителей данных регионов не приоритетными являются мясные и жирные продукты. В тоже время отличительно, что горных регионах Таджикистана жители в основном питаются животными жирами, жирными сортами мяса. При как бы парадоксально не было уровень холестерина и показатели липидного обмена у жителей высокогорных регионов Таджикистана аналогичные. Некоторые авторы в этом случае описывают об усиленном липолизе жиров под влиянием гипоксии [263].

1.3. Патогенетические изменения при влиянии горных факторов горного климата на организм человека.

Первоисточники изучения горной патофизиологии в Средней Азии принадлежат Кыргызским исследователям, которые в дальнейшем совместно изучали горные условия Таджикистана [234; 235; 167]. К настоящему времени в научной литературе глубоко освещены вопросы атеросклероза и ИБС в аспекте гиперлипидемии и формирования тромбоза сосудов в горных условиях. Как утверждает большинство авторов эти процессы не протекают изолировано друг от друга, а исходом всегда является угнетение фибринолитической активности крови и окклюзии сосудов [215; 112; 45; 316; 289]. Помимо этого необходимо сказать, что у пациентов с ИБС несомненно на фоне этих процессов происходит снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности крови с нарушением гемостаза, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов. Такие процессы, протекающие в сосудах мелкого и среднего калибра способствуют нарушению микроциркуляции в сосудах и формированию тромба [31; 307]. Довольно сложный механизм ишемического каскада по утверждению ряда авторов начинается с нарушения антиромбогенных функций сосудов, нарушений целостности эндотелия, что поддерживается снижением синтеза простоциклина и активаторов плазминогена [96; 284; 266]. Часть авторов считает, что первостепенным фактором нарушения реологии крови является синтез белка-предшественника тромба и повышение концентрации тромбогенных белков способствующих превращению протромбина в тромбин [115; 305]. Другие авторы считают первостепенным фактором тромбообразование увеличение прокоагулянтов [104; 251; 311]. Это обстоятельство для практической кардиологии являются важным моментом, поскольку обязывают врача к проведению обязательного исследования протромбина. Важная роль в процессах тромбообразования принадлежит нарушению целостности эндотелия и как уже указывалось предыдущими исследованиями в данном процессе важная роль отводится пристеночной плазме крови, которая не имеет клеток крови (форменных элементов) и следовательно обладает повышенной вязкостью [12;

295; 302; 283]. При нарушении тех или иных факторов тромбообразования эти участки эндотелия слущивают эндотелиальные клетки и на месте повреждения формируется атеросклеротическая бляшка. Не последнее место авторами отводится простоциклину, который в сосудах является регулирующим фактором тромбообразования. При этом авторы считают, что атеросклеротический процесс снижает его выработку. Порочный круг создаётся при выделении большого количества катехоламинов, что также влияет на агрегацию тромбоцитов [67; 48; 126; 278].

С клинической точки зрения представляют интерес сообщения ряда авторов о влиянии на процесс атеросклероза липопротеидов и гиперлипидемии. Вполне понятно, что гиперлипидемия способствует атеросклерозу и в конечном итоге характеризуют процессы несоответствия адекватного кровоснабжения клеток и органов. Следовательно, по утверждению авторов такой процесс не имеет быстрого темпа развития, а характеризует медленным размеренным течением и чем объясняется постепенная ишемизация органов или клеток, т.е. «безболевые формы ИБС». [240; 101; 100; 304]. Согласно современным представлениям в физиологических реакциях организма необходим баланс между синтезом фосфолипидов мембран клеток в простоциклин и тромбоксан. Однако сама гипоксия и её усугубление в высокогорных регионах может нарушать этот процесс и быть фактором гиперкоагуляции крови. Данный процесс также усугубляется нарастающей гиперлипидемией, что опосредованно увеличивает степень ацидоза, повышения калия в клетках, нарушение и снижение синтеза простоциклина и тромбоксана. При этом несомненно возникает повышенная адгезия тромбоцитов, нарушение микроциркуляции, стаз крови, т.е. процессов начала дистрофии и гибели клетки [210; 246; 300]. Данные процессы подробно изучены клинически и экспериментально и еще раз показывают, что сосудистая проницаемость становится проходимой для липопротеидов, фибрина и фибриногена, а при улучшении синтеза гистамина, простагландинов являются факторами повышенного тромбообразования [286; 49; 214]. Не последнее место в патогенетических аспектах формирования тромба у жителей гор занимают

нарушения тромбоцитов, функция которых напрямую зависит от функционального и морфофункционального состояния печени, наличием витаминов и ферментов. В этом плане, представляет интерес калликреин-кининовая системы крови, которая должна обеспечивать процесс фибринолиза. Тесная функциональная взаимосвязь свёртывающей, кининовой и фибринолитической активности крови обеспечивается регуляторными факторами кининов, которым принадлежит роль стабилизации и баланса реологии крови в зависимости от высоты проживания и степени гипоксии. [219; 222; 223; 95; 271]. Так, анализ научных исследований позволяет сделать вывод, что умеренное влияние гипоксии у жителей высокогорных регионов способствует снижению свертываемости крови и усилению фибрино-литической активности [139; 138; 140; 124].

Таким образом, согласно данным анализа литературы атеросклеротический процесс в горных условиях может усугубляться влиянием гипоксии и гиперлипидемия в конечном итоге сопровождаются артериальную гипертензию и ИБС [59; 298]. В аспекте нарушения липидов крови в условиях высокогорных регионов республики научных исследований проведено недостаточно, тогда как именно нарушение липидов является поддерживающим процессом общего и коронарного атеросклероза [46; 53]. Данные литературы по обмену липидов на различных высотах весьма противоречивы. Одни авторы регистрируют повышение липопротеидов и холестерина на высокогорных высотах у жителей с 40-летнего возраста, тогда как другие авторы находят эти показатели у лиц 70-летнего возраста нормальными. Научные исследования на территории Тянь-Шаня на высоте 2000 метров над уровнем моря отмечены повышенный уровень холестерина только в период акклиматизации, а затем авторы регистрировали заметное снижение его уровня [90; 116; 312; 272; 282]. В то же время ряд таджикских и киргизских ученых в экспериментальных исследованиях неоднократно установили факт снижения холестерина с увеличением высоты проживания [235, 181]. Аналогичные результаты получены при исследовании научных исследований экспертов ВОЗ, которые сравнивали показатели липидов

крови Перуанских Анд И Памира. Так, авторами установлено однонаправленный тип изменений липидного обмена у жителей данных регионов [232]. По всей вероятности надо согласиться с мнениями авторов и сказать, что в процессах липидного обмена важная роль принадлежит степени гипоксии и экстремальных факторов горного климата. Наше предположение находит отражение в работах ряда исследователей, которые выявили накопление и куммуляцию холестерина в органах и крови при нарушении окислительных превращений холестерина [52; 225]. Это явление доказано авторами, как экспериментальными методами, так и клиническими наблюдениями когда недостаточное потребление кислорода организмом, органами, обусловленное атеросклерозом или гипоксией ведёт к нарастанию процессов гликолиза и деструктивным изменениям в клетках [25; 92; 108]. Это обстоятельство еще раз свидетельствует о наличии прямой связи между процессами ПОЛ и гиперлипидемией [99; 29; 281]. Основоположником теории развития окислительно-восстановительных процессов в организме является Harman D., [281], который рассматривал данный процесс как негативный для организма, поскольку сопровождался усилением липопероксидации и накоплением большого количества свободных радикалов [131; 254].

Разработанная и продолженная рядом авторов теория свободно-радикального окисления позволила выявить различные субметаболиты и недоокисленные продукты в органах и тканях [143; 199, 159]. Согласно законам биохимических процессов именно эти субметаболиты полимеризуются с белками, жирами, углеводами с образованием нерастворимых токсических веществ и накоплению их в клетках и протоплазме [Harman D., 1956]. Вполне понятно, что высокогорная гипоксия может стать одной из ведущих причин повышенного окислительного процесса и быть причиной дистрофических процессов миокарда, жировой дистрофии органов, мозга с нарушением сократительной способности мышц. При патологических состояниях не происходит полная утилизация кислорода органами и тканями с образованием перекисей. При этом исследованиями установлено, что процесс энергообеспечения переходит на прогрессированное перекисление липидов с неукротимым прогрессом токсичных продуктов

(радикалов) на фоне усугубления нарушений в процессах тканевого метаболизма [193;114]. Ряд исследователей к настоящему времени доказали, что при данных процессах важная роль принадлежит фосфолипидам –как компонентам липидного слоя мембран клеток [62; 61; 86]. Следовательно, их количество прямо пропорционально с содержанием в них жирных кислот, которые во многом определяют степень, направление и глубину наблюдаемых изменений в жировом обмене клетки [160]. Следовательно, независимо от этиологической причины и патологического процесса ПОЛ имеют однонаправленное действие и общие закономерности [42; 43; 231]. По мнению Бурлаковой Е.Б. именно ПОЛ является процессом, вызывающим появление свободных радикалов, что накапливает липидных перекисей в жирах или в растворах жирных кислот с изменением структуры клеточных мембран, приводит к дистрофии и гибели клеток [61; 87; 88]. Учитывая, что быстрое и прогрессивное течение процессов ПОЛ на фоне гипоксии приводит к возникновению мембранных дефектов и усугублению патологического процесса. Анализ литературы позволяет утверждать, что процессам ПОЛ может принадлежать основная роль в механизмах адаптации организма к различным экстремальным факторам [86]. Так, в физиологических условиях ПОЛ участвует в процессах сокращения мышц, метаболизме витаминов, транспорта ионов и микроэлементов, регуляции проницаемости мембран, в биосинтезе биологически активных веществ, (простагландинов, стероидных гормонов, тромбоксанов) [154]. Некоторые авторы отмечают роль ПОЛ в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов, состоянии внутриклеточных мембран [49; 208; 35; 80]. Практическими и экспериментальными исследованиями к настоящему времени доказано, что активация ПОЛ может быть вызвана различными факторами (внешними и внутренними) и иметь решающее значение в патогенезе различных патологических состояний и заболеваний. При этом авторы отмечают, при повреждении мембран клеток [176; 73; 224] нарушается транспорт ионов кальция, магния и натрия, снижается активность каталазы, увеличивается внутриклеточный ионизированный кальций, что несомненно способствует ацидозу и гибели клетки [72; 60; 187; 176].

Это обстоятельство приобретает более важное значение при условии горной гипоксии. Так, влияние ацидоза на ПОЛ при ишемии и гипоксии способствует избыточному накоплению радикала супероксида O_2^- . Малоактивность данного радикала не свидетельствует о низкой окислительной функции, поскольку при его соединении с другими окислителями его повреждающая роль усиливается в несколько раз. Так, например при снижении рН в кардиомиоцитах он превращается в агрессивные радикалы типа HO^* и OH^* . Следовательно, можно сказать, что коронарный атеросклероз сопровождается увеличением концентрации ненасыщенных ацетилглицеридов и нарушением ПОЛ и АЗ [60; 73]. В тоже время свободные радикалы- интермедиаторы могут инициировать формирование радикальных реакций другого типа реакции с образованием вторичных и более токсических продуктов ПОЛ. Токсичность продуктов ПОЛ определяет порозность и проницаемость сосудистой стенки, которая становится доступной для проникновения атерогенных липопротеидов [287; 314; 313; 301, 290, 303].

Ряд авторов считает, что активация ПОЛ возможна только при избытке активных свободных радикалов, превышающие физиологические возможности антиоксидантной защиты, а также потеря антиоксидантов через повреждённую сарколему клетки. Эти процессы обуславливают становление ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, причём прогрессивного течения со слабой эффективностью медикаментозной терапии, что объясняется влиянием большого количества накопленных токсических продуктов ПОЛ [69, 310]. Исследования ПОЛ и АЗ у жителей высокогорья фиксируют значительное напряжение многочисленных компенсаторно-приспособительных механизмов, которые на определённых этапах можно охарактеризовать как формирование адаптационно-приспособительных механизмов. Несомненно, что снижение парциального давления кислорода и насыщения крови кислородом приводят к созданию предпосылок для усиленного окисления липидов мембран клеток [30]. В противоположность ПОЛ система организма представлена системой антирадикальной защиты, в роли которых выступают ферменты, витамины [193].

Направление изучения антиоксидантов начато в конце 70-х годов прошлого века, после открытия фермента супероксиддисмутазы. К настоящему времени исследователями выявлены и исследуется целый ряд биологических активных веществ в организме, которые способны инактивировать радикалы окисления и их по праву многие авторы в литературных источниках называют антиоксидантами [20; 197]. Учитывая малоизученность системы ПОЛ у пациентов с ИБС – жителей горных регионов нами особое внимание обращено на роль кининовой системы крови.

В патогенетических аспектах формирования адаптационных механизмов в горных условиях и при патологических состояниях главная роль принадлежит калликреин-кининовой системе. Участие кининов в процессах регуляции гемодинамики, транскапиллярного обмена, микроциркуляции, процессов свёртывания крови делает её незаменимой в патогенетических аспектах ишемической болезни сердца, а также при наличии ишемических процессах в миокарде. Основным компонентам кининов в физиологических условиях принадлежит роль в вазоконстрикторном действии, процессам перераспределения крови, расширение артериол, сосудов почек, кожи и т.д. Так, под влиянием брадикинина регистрируется увеличение частоты сердечных сокращений, ударного объема и выброса желудочков сердца, что обусловлено выделением катехоламинов [248, 220; 296]. Взаимосвязанность регуляторных способностей кининов крови и системы свёртывания руководствуется в большей степени основными факторами и функциями и участием кининов в системе поддержания свёртывания и антисвёртывания крови. Предыдущими исследованиями авторов установлен факт развития гипокоагуляционного звена крови, снижение толлелантности плазмы к гепарину, улучшение фибринолитической активности крови [218; 77; 294]. Не менее важная роль принадлежит кининам в процессах проницаемости сосудистой стенки для микроэлементов и ионов, что имеет важное значение в патогенезе атеросклероза [201; 236; 75]. К настоящему времени доподлинно установлена связь активации кининов с ишемией сосудов [271, 217]. Первоисточники утверждают об улучшении кровотока в ишемизированной ткани

при воздействии кининов, а также улучшение капиллярной проницаемости. Помимо этого многие авторы также обнаружили эффекты вазодилатации и вазоконстрикции, изменения функции лейкоцитов их миграцию и изменения сосудистого тонуса [186; 308; 309].

Таким образом, помимо самого ишемического фактора активирующего кинины крови у пациентов с ишемической болезнью сердца не последнее место принадлежит гипоксическому фактору, поскольку сочетание этих факторов является сильным фактором стимуляции и активации кининовой системы крови. Вполне понятно, что степень активации кининов будет прямо зависеть от зоны ишемии, а также от степени влияния гипоксии. С другой стороны гипоксический фактор умеренный может переходить в патологический при длительной и сильной гипоксии.

1.4. Климат и природно-климатические факторы - как средства повышения резистентности организма.

Несмотря на совершенствование методов лечения ишемической болезни сердца санаторный этап остаётся в числе важных задач практической кардиологии, поскольку именно этапу реабилитации принадлежат аспекты восстановления работоспособности и качества жизни пациента [71; 175; 195; 202]. Тем временем более 50% смертности от сердечно-сосудистой патологии приходится на ИБС. По всей вероятности речь идет о снижении эффективности медикаментозной терапии, снижение общей резистентности организма со снижением адаптационных реакций органов и систем. В последние годы в литературе появляются сведения о возможности реабилитации пациентов с ИБС методами природно-климатической активации, бальнеотерапией и санаторно-восстановительном лечении. Так, по сути санаторный этап лечения является для пациента завершающим перед началом трудовой деятельности и требует от него восстановления жизненных сил, повышения толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни [129; 121; 171]. На данном этапе важная роль отводится восстановлению функций организма не только медикаментозными

средствами, но и климатотерапии. Если практическая кардиология прошлых лет при реабилитации пациентов с ИБС уделяла большое значение медикаментозным препаратам, то на сегодняшний день важная роль отводится комплексной терапии климатолечением с использованием естественных природно-климатических условий и факторов горного климата. Современная кардиология насчитывает более 100 тысяч препаратов и такой «фармакологический натиск» не выдерживает организм пациентов. Вполне очевидно и понятно становится снижение эффективности медикаментозной терапии, появление аллергических реакций и других осложнений. Помимо вышеуказанных аспектов не исключаются особенности процессов всасывания питательных веществ и их распределению в организме. Не последнее место отводится и индивидуальной чувствительности организма ко многим лекарственным препаратам и климату [123, 194]. В практической кардиологии сегодняшних дней нередко встречается толерантность к лекарственным препаратам, что обусловлено снижением функции почек [275]. С практической точки зрения такое обстоятельство необходимо учитывать при оценке эффективности применения препарата, а также оценки влияния на показатели биохимических процессов. Как указывалось выше атеросклеротический процесс представляет собой сложную патогенетическую цепь, которая не может протекать изолированно только в одной области или органе, а протекают равномерно с нарушением метаболизма и функциональных нарушений на молекулярном и клеточном уровнях. В этой связи одним из ключевых моментов является использование естественного повышения физиологической резистентности организма путём стимуляции организма кислородной недостаточностью [40; 52, 34]. При этом повышение физиологических резервов представляет сложный патогенетический процесс, охватывающий все органы и системы организма в целом.

До открытия множества санаториев и курортов со среднегорной высотой широко применялся метод прерывистой нормобарической гипоксии, а также как альтернативный метод высокогорной гипоксии т.е. для повышения резистентности в гипоксии в различные годы применяли вдыхание газа с низкой

степенью насыщения кислорода (нормобарические условия) [142; 147; 41; 141; 140; 138; 285]. Умеренное влияние высокогорной гипоксии способствует оптимальной стимуляции организма, что и послужило основной причиной расположения курортов мира на среднегорных высотах. Основоположник курортной терапии А.Ф. Куренков неоднократно проводил экспедиции по среднегорным высотам, а также исследовал санатории и курорты страны. Так, А.Ф. Куренков провёл профилактическое лечение группы пациентов с сердечно-сосудистой патологией и получил довольно положительные изменения со стороны клинической картины, показателей ЭКГ. В дальнейшем аналогичные исследования проведены многими авторами, которые также отмечали положительный эффект от пребывания на среднегорных высотах [36; 71; 110; 78; 200; 1; 209].

На сегодняшний день в литературе достаточно широко представлены сведения о патогенетических изменениях при ИБС [265]. Одной из патогенетических цепей являются нарушения со стороны кининов крови. Современная молекулярная и нанотехнологическая медицина располагает широкими сведениями и регуляционной функции кининов от физиологического регулирования процессов биохимии до нормализации гемодинамики и транскапиллярного обмена [102; 189; 144].

Немаловажное патогенетическое значение при становлении ишемии миокарда имеют свободно-радикальные окисления – неизбежный и опасный для живой клетки процесс [17; 148; 162; 259]. В физиологических условиях большинство живых организмов используют кислород как основной источник питания и имеют баланс процессов окисления и формирования антиоксидантов [103]. В организме человека защита от свободнорадикального окисления представлена целым комплексом антиоксидантов, включающих ферменты, амины, витамины, которые выполняют функцию захвата и инактивации свободных радикалов и токсических продуктов метаболизма [86]. Ряд авторов считает накопление пигмента липофусцина при избыточном переокислении также фактором прогресса атеросклероза и старения. Сам липофусцин по составу

комплекс в состав которого входят жирные кислоты и белок [193, 256]. Современные вопросы санаторно-курортной реабилитации пациентов рассматривают, что реабилитация должна быть направлена на коррекцию патогенетических сдвигов не только медикаментозными препаратами, но и природно-климатическими условиями пребывания. Большинство курортов мира рассматривает целесообразность профилактического курса лечения антиоксидантами препаратами пациентов с сердечно-сосудистой патологией, поскольку именно ей принадлежит патогенетические аспекты защиты клеток от токсических продуктов и преждевременной гибели. Начало исследований по антиоксидантной системе человека начато в конце 70-х годов прошлого столетия, когда был открыт новый фермент супероксиддисмутаза. Последователями его школы были открыты новые антиоксидантные свойства глутаминпероксидаза, глутатионредуктаза. К настоящему времени подробно изучена и составлена полная классификация антиоксидантной системы множеством авторов [149; 143]. Однако, большинство исследователей считают, что для полной активации и функционирования антиоксидантов в организме человека имеют важное значение возрастные изменения капилляров, транскапиллярный обмен, который при нарушении вызывает нарушения кислотно-щелочного равновесия и нарушению всасывания лекарственных препаратов и инактивации антиоксиданто [183; 184; 145].

Патогенетические изменения при ишемии миокарда обусловлены нарушениями и со стороны гемодинамики и транскапиллярного обмена, что проявляется увеличением сердечного выброса, повышенным расходом энергии на передвижение крови по сосудам и органам. Несомненно, что при этом ухудшается и реология крови, что диктует необходимость коррекции калликреин-кининовой системы крови. Учитывая вышеизложенное аспекты большинство курортов и санаториев применяют в комплексе реабилитационных мероприятий витамины, биодобавки, содержащие минералы и микроэлементы [83; 82; 100; 101; 117; 118, 15]. Ряд исследований наглядно показывает, что регулярная витаминотерапия способствует укреплению сосудистой стенки, повышению

общей реактивности организма, улучшает транскапиллярный обмен, сокращение скелетных мышц и мышцы миокарда, нормализует липидный и жировой обмен при сердечно-сосудистой патологии. Основными витаминами при этом авторы считают комплексы содержащие витамины А, Е и К [263; 17]. Часть авторов выявила и положительные стороны регулярного применения витамина С (аскорбиновой кислоты), что выражалось в снижении общего холестерина, триглицеридов. По данным литературных источников именно витамину С принадлежит роль улучшения трансформации холестерина в желчные пигменты, укрепления структуры сосудистой стенки и процессам синтеза нуклеиновых кислот. При этом основываясь на данных литературы уместно подчеркнуть, что витамины группы «В» имеют важное руководствующее влияние на освоение и утилизацию многих других витаминов и биологических активных веществ в организме [207]. Как известно, именно пиридоксину принадлежит важная роль при обмене жиров, аминокислот. В данном направлении ряд фундаментальных исследований доказывают прямую связь повышения холестерина со снижением концентрации пиридоксина в организме. Среди всех групп витаминов наиболее выраженными антиоксидантными свойствами авторы считают токоферол. Так, недостаточное поступление витамина Е в организм сказывается на увеличение токсических продуктов свободнорадикального окисления. Исследования прошлых лет и сегодняшние научные разработки доказывают, что у человека и животных витамин Е служит регулятором многих биохимических и физиологических процессов [145; 224; 291; 292]. В тоже время ряд авторов в своих научных работах доказывают повышение токсических продуктов при недостаточном поступлении в организм витамина Е [163; 176; 49]. Фундаментальные работы и научные взгляды подробно освещены в обзорах литературы Воскресенского О.Н., где он указывает на факт снижения витамина Е с увеличением возраста, действию гипоксии, что сопровождается увеличением содержания окисленного глутатиона. Принимая во внимание исследования Айдарханова Б.Б. о том, что все живые клетки для существования используют кислород в качестве акцептора электронов, то клеточная система должна

содержать мощную антиоксидатную систему для перехвата свободных радикалов [73; 30; 17; 182; 185].

В последние годы все чаще в практической кардиологии, онкологии применяются микроэлементы такие как селен, витамин Е. Так, исследования авторов Национального Института онкологии США Shaping Digital Network [2000] получили весьма положительные клинические и биохимические результаты при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также онкологическими заболеваниями. Ряд отечественных авторов также считают селен одним из самых реакционных элементов, имеющего выраженные антиоксидантные свойства [191; 192; 74]. В последние годы селен наиболее часто применяют при различных отравлениях, а также для профилактики отравлений солями тяжелых металлов на заводах, производство которых связано с солями тяжелых металлов на фоне отравления дымом и угарным газом. Клинические наблюдения ряда авторов свидетельствуют о том, что недостаточное поступление селена вызывает утомляемость, головокружение, нарушение функции щитовидной и поджелудочной желез, развитие аллергических реакций, а также выраженного склероза сосудов. Часть авторов, специалистов по геронтологии и гериатрии выявили прогерийные симптомы при недостатке селена. Фундаментальные, многолетние исследования по влиянию селена на организм человека и животных свидетельствуют о том, что регулярный приём селена увеличивает продолжительность жизни, а повышенный его расход регистрируется при беременности и в старости. Уместно отметить, что территория и природа Таджикистана не богата запасами селена. Средняя концентрация селена в сыворотке крови по данным литературы для человека составляет 115-120 мкг/л. Поступление селена происходит только с растительной пищей. По всей вероятности у жителей высокогорных регионов наблюдается недостаточное или отсутствие поступления селена в организм, поскольку природа высокогорных регионов не имеет растительности. В этой связи в нашем профилактическом лечении на среднегорном курорте “Ходжаобигарм” для пациентов с ИБС применялись пищевые добавки содержащие селен и другие микроэлементы. С

позиций клинической кардиологии и результатов исследований предыдущих авторов курорт «Ходжа Оби Гарм» является оптимальным для кардиореабилитации пациентов с ИБС. Природным источником курорта является воздушная паровая смесь радона. Согласно исследованиям именно ему принадлежит положительное влияние на гемодинамику сосудов, нормализации биохимических процессов [64; 181]. В сложном переплетении патогенетического влияния парорадоновых ванн первостепенное место занимают нейрогенные факторы, поскольку радон быстро проникает в нервную систему и влиянием на корковые процессы, усиливая тормозные реакции. Влияние радона этим не ограничивается, поскольку важным моментом его влияния является действие на организм альфа, бета и гамма лучей. В первую очередь действие лучей направлено на стабилизацию нервной системы и биоэлектрической активности головного мозга. Помимо слабого ионизирующего излучения в состав радонового пара входят микроэлементы такие как -селен, марганец, железо, цинк, ванадий. Согласно разработкам и положительным оценкам ряда авторов на среднегорном курорте нами проводились бельнеологические процедуры с чередованием преформированных физических факторов [242]. При этом, как отмечают авторы это благоприятно влияет при коронарораспазме, психоэмоциональных напряжениях. Доказательствами положительного эффекта у многих практических врачей кардиологов является урежение пульса у пациентов, причём на фоне повышения сердечного выброса. Это обстоятельство является свидетельством снижения активности симпато-адреналовой системы, возбудимости нервной системы. Данный эффект в ряде санаториев дополняется воздействием УВЧ-терапии, массажем воротниковой и синокаротидной зоны. Помимо данных методов немедикаментозной терапии в современной кардиологии широко используются современные методы лечения, такие как стентирование и другие интервенционные процедуры. В критических ситуациях формирования острого коронарного синдрома нами в исследованиях применялась плановое стентирование. Современная кардиология располагает широким выбором стентов и зачастую данные метод лечения является единственным способом облегчить

состояние пациента [58; 39; 54; 156; 277, 280]. При этом авторы указывают на важность в процессе лечения стентированием на последующие вопросы нормализации углеводного и жирового обмена. Часть авторов сводится к единому мнению о том, что небольшая часть времени (более 6 месяцев) способствует отложению плотного фиброзного кольца и отложением кальция, что ухудшает прогноз заболевания [91; 55; 132; 55; 146]. Указанные факторы затрудняют тактику ведения, диагностики и лечения, а также стентирования таких коронарных артерий [172, 317; 270].

Подводя итог обзору литературы по можно сделать предварительные выводы о том, что в условиях ишемизированного миокарда имеются определённые сдвиги, которые усугубляются экстремальными факторами горного климата. При этом степень патогенетических изменений во многом обусловлен степенью влияния факторов горного климата, а также морфологией и характером сосудистого повреждения в миокарде [211; 216; 306]. Патогенетические изменения у жителей гор при ишемизировании миокарда регистрируются со стороны систем быстрого реагирования. Так, в первую очередь регистрируются изменения со стороны ПОЛ и АЗ, кининов крови и свёртывающего потенциала, которые направлены на поддержание и регуляцию функций микроциркуляции гемодинамики и т.д [63; 128; 127]. К системам быстрого реагирования необходимо отнести и кинины крови. Это обстоятельство во многом предопределяет клиническое течение, а также эффективность медикаментозной терапии.

Глава 2. Материал и методы исследований

2.1. Характеристика обследованных лиц

Основным материалом диссертационной работы послужили обследование и стационарное лечение 430 пациентов с ИБС – жителей различных высотных горных регионов Республики Таджикистан. Все обследованные пациенты являлись аборигенами высотных регионов. На низкогорных регионах проживали 150 пациентов (г. Душанбе, 860 м над уровнем моря), 140 пациентов жителей среднегорья (г. Хорог, 2200 м над уровнем моря) и 140 пациентов жителей высокогорья (пос. Мургаб, 3600-5600 м над уровнем моря). (таблица 2.1.).

Таблица 2.1. – Распределение пациентов в зависимости от высоты проживания

Исследуемые группы	Количество обследованных n= 430	Высота над уровнем моря (м.)
1.Низкогорье (г.Душанбе)	150	860
2.Среднегорье (г. Хорог)	140	2200
3.Высокогорье (Мургаб)	140	3600-5600

Примечание: классификация М.М. Миррахимова (1978).

Всем обследованным проводились общеклинические, биохимические, специальные методы исследования, а также осмотр специалистов узкого и широкого профиля. Общеклинические исследования включали: определение основных показателей общего анализа крови, уровня эритроцитов, лейкоцитов, гематокрита, гемоглобина, цветного показателя, СОЭ и т.д. Из специальных методов исследования проведены исследования липидного спектра крови, основных показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма, основных показателей калликреин-кининовой системы крови. Обследование проводилось с учётом обследования согласно кардиологическому протоколу т.е. всем пациентам в обязательном порядке проводились записи ЭКГ, ЭхоКГ, определение уровня холестерина, липопротеидов. Все пациенты проходили стационарное лечение с заполнением специально разработанной карты. В зависимости от высоты проживания все пациенты распределены на

группы. По необходимости пациентам выполнялись ангиографические методы исследования и стентирование коронарных артерий. Реабилитационные мероприятия согласно протоколу были проведены в условиях кардиологического профиля курорта «Ходжа Оби Гарм». Для правильной интерпретации полученных результатов были обследованы практически здоровые лица в возрасте от 55 до 65 лет, показатели которых были использованы как нормативные т.е. они составили-контрольную группу (25 чел), проживающие на соответствующих высотах. Для получения более достоверных результатов обследованы лица не имеющие объективных жалоб на момент исследования. Все исследования проводились в условиях Республиканского центра кардиологии г. Душанбе. Среди обследованных пациентов низкогорья было 80 (53,3%) мужчин и 70 (46,7%) женщин в возрасте от 55-70 лет. Пациенты среднегорных высот составили 2-группу и из них было 75 (53,6%) лиц мужского пола и 65 (46,4%) лиц женского пола. Их возраст составил от 55-70 лет. Среди обследованных пациентов высокогорья было (71,4%) мужчин и (28,6%) женщин в возрасте от 55-70 лет. Всего обследовано 255 (59,3%) лиц мужского пола и 175 (40,7%) лиц женского пола. Всем обследованным проводились углубленные исследования, а также сбор анамнестических данных. Подробно изучались аспекты истории болезни, предыдущие лечения и т.д. По данным инструментальных методов исследования устанавливался окончательный диагноз заболевания, форма и тяжесть клинического течения, локализация и морфология сосудистого поражения, степень окклюзии коронарной артерии методом ангиографии. (таблица 2.2.).

Таблица 2.2. — Распределение обследованных по половому составу

Группа обследованных	Мужчины	Женщины	Всего
1.Низкогорье	80(53,3%)	70 (46,7%)	150
2.Среднегорье	75 (53,6%)	65 (46,4%)	140
3.Высокогорье	100 (71,4%)	40 (28,6%)	140
ИТОГО	255 (59,3%)	175 (40,7%)	430

У всех обследованных на основании лабораторных и инструментальных данных устанавливались и подтверждался диагноз ИБС и стенокардии напряжения. Стабильное течение ИБС отмечено у 100% пациентов. Средняя продолжительность стенокардии составила у мужчин $3,5 \pm 0,5$ года, у женщин $2,5 \pm 0,5$ года.

Больных со стенокардией напряжения 0 и I ФК исходно до госпитализации не было. ИБС СН II ФК был подтверждён у 336 (78,1%) больных, III ФК – у 83 (19,3%) больных, IV ФК- у 11 (2,6%) больных. ФК стабильной СН определяли согласно классификации Канадской Ассоциации Кардиологов (Kastrati A. et al., 2000). Все исследования проводились в период с 2013 по 2019 гг. (рисунок 2.1.).

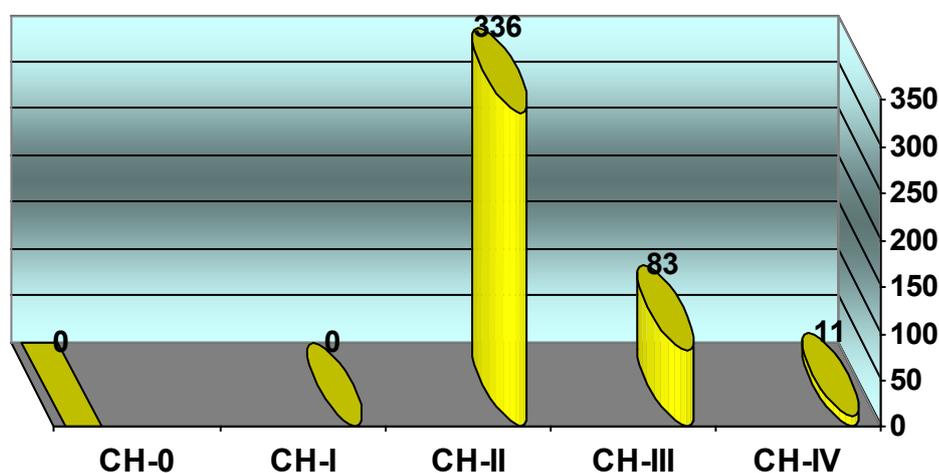


Рисунок 2.1. — Распределение больных по функциональному классу стенокардии

Критерии включения в исследование были следующими: наличие ишемической болезни сердца (стенокардии напряжения) подтвержденная данными ЭКГ, коронарной ангиографией с информированным и письменным согласием больных.

Критерии исключения:

- больные, последующее наблюдение которых могло оказаться затруднительным (психические отклонения).
- непереносимость и аллергические проявления к двум и более лекарственным

препаратам, а также к нержавеющей стали

- злокачественные новообразования
- наличие острых воспалительных заболеваний или период обострения хронических воспалительных заболеваний
- болезни крови, инфекционный эндокардит, системные заболевания соединительной ткани, ревматизм
- Инфаркт миокарда менее 6 месяцев в анамнезе
- отказ пациента от участия в исследовании и повторной (контрольной) коронарографии через 12 месяцев.

Оценку морфологии стеноза окклюзированных сосудов проводили согласно классификации (Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца, 1988, 1993 год.). Стеноз типа В1 относили при наличии одного морфологического признака типа В2 при 2 и более морфологических признака.

Тип А

- Дискретный (длина стеноза менее 10 мм)1. Концентрический1. Простой доступ
- Неангулированный сегмент артерии Ровный контур поражения
- Отсутствие или незначительная кальцинация стеноза Неустьевая локализация
- Отсутствие в зоне стеноза крупной боковой ветви1. Отсутствие тромбоза1.

Тип В

- Тубулярный (длина 10-20мм) Эксцентричный
- Умеренная извитость (стеноз включает не более двух изгибов более 45°)
- Умеренная ангуляция (45°-90°)1. Неровный контур поражения
- Умеренная или выраженная кальцинация стеноза
- Окклюзия давностью менее трех месяцев. Устьевое расположение
- Бифуркационное расположение.

Наличие тромбоза. Тип С

- Диффузный (длина стеноза более 20 мм)
- Выраженная извитость (наличие более трех изгибов более 45°) Выраженная ангуляция (изгиб артерии в зоне стеноза более 90°) Окклюзия давностью более трех месяцев Угроза окклюзии большой боковой ветви во время процедуры

Коронарная ангиография и лечение стенозов методом стентирования выполнена 330 пациентам. Клиническим эффективным считали результат при исчезновении или значительном снижении симптомов стенокардии при отсутствии осложнений (сердечная смерть или нефатальный ИМ) и приступов стенокардии. Ангиографическим успешным считался результат при отсутствии остаточного стеноза менее 30% в месте имплантации стента с восстановлением кровотока ТИМІ 3, признаков диссекции сосудистой стенки, тромбоза стента, подкожной гематомы. Оценка качества антеградного кровотока проводили по классификации ТИМІ. ТИМІ 0 -антеградный кровоток отсутствует (просвечивания контраста ретростенотически не определяется). ТИМІ 1- через окклюзированный сегмент отмечается пульсивный кровоток с контрастированием короткого постокклюзионного сегмента, однако дистальное русло не заполняется полностью. Просвет артерии в месте окклюзии не визуализируется. ТИМІ 2 - ангиографически виден просвет сосуда на месте проведения коронарной ангиопластики. Определяется антеградный кровоток с заполнением постокклюзионного сегмента, но заполнение носит замедленный или нечеткий характер. ТИМІ 3 полное исчезновение имеющегося до окклюзии коллатерального кровотока в окклюзированную артерию. Антеградное, четкое и «тугое» всех дистальных сегментов и вторичных ветвей.

Показаниями к проведению стентирования считалось наличие признаков ишемии миокарда, хроническая тотальная окклюзия, высокий хирургический риск, включая снижение ФВЛЖ менее 35%, многососудистое поражение коронарных артерий, сахарный диабет (декомпенсированный), незащищённый ствол ЛКА в отсутствие других вмешательств по реваскуляризации миокарда, рутинное стентирование de novo атеросклеротических бляшек в нативных коронарных артериях. Кардиолог, проводивший интервенцию, определял метод стентирования (ТБКА, стентирование коронарных артерий с предилатацией, прямое стентирование коронарных артерий). АГ определяли по классификации ВОЗ, Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОГ) и Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2007г. Недостаточность кровообращения оценивали

по классификации Нью-Йоркской Кардиологической Ассоциации (NYHA) (Бола С.Д., Кембела Р.В.Ф., Френсис Г.С., 1997).

Исследовался также наследственный анамнез для учёта сердечно-сосудистых заболеваний. При появлении рисков учитывали риск формирования преждевременной коронарной болезни сердца в семье (у родственника первого поколения мужчин в возрасте 55 лет, женщин менее 65 лет) в соответствии с рекомендациями документа Национальной образовательной программы по холестерину. Показатель индекса массы тела рассчитывался согласно формуле: $ИМТ = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})$.

В условиях клинического центра кардиологии города Душанбе пациентам с ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения 2-3 функционального класса по необходимости и с согласия пациента были выполнена ангиография сосудов сердца и при необходимости проведено лечение стенозов (234 пациента).

Так пациентам 1-ой группы (низкогорье) т.е. пациентам из Душанбе были проведены плановые ангиографические процедуры и пролечено в общем количестве 115 стенозов (64 пациентов). Трёхсосудистое поражение имели 14 пациента и всем им было имплантированы стенты с сиролимус покрытием. Двухсосудистое поражение имели 23 пациента, которым также были имплантированы стенты. Однососудистое поражение регистрировалось у 27 пациентов. Пациентам из среднегорья проведено лечение 64 стенозов (38 больных), а больным с высокогорья пролечено 241 стеноз (132 больных). Всего было имплантировано 420 стентов с лекарственным покрытием. При имплантации коронарного стента использовались эндопротезы с лекарственным покрытием (сиролимус-покрытые стенты). По необходимости нуждающимся пациентам была проведена повторная коронарография (при возобновлении стенокардии в течение года).

После окончания госпитального курса лечения большинство пациентов проходили санаторно-курортную реабилитацию в условиях кардиологического курорта «Ходжа Оби Гарм». Согласно «Трудовому соглашению» между ГУ РКЦ кардиологии и администрацией «Ходжа Оби Гарм» обследование пациентов с

сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях курорта проводится штатным сотрудником центра. По необходимости всем пациентам в условиях курорта назначалась медикаментозная терапия, а забор и исследование крови проводились в условиях кардиологического центра. Объем выполненных исследований представлен в таблице 2.3.

Таблица 2.3. — Объем выполненных исследований

Группы		Кратность исслед-й	Число обслед-х	Общ. кол- во исслед
Госпитальный период				
1	Общеклинические методы исследования	2	430	860
2	Коронарография	1	330	330
3	ЭВП-стентирование	1	234	420
4	ЭхоКГ	1	430	430
5	Исследование вязкости крови и плазмы	2	430	860
6	ЭКГ	2	430	860
7	Исследование показателей кининов	1	430	430
8	Исследование показателей ПОЛ и АЗ	1	430	430
Санаторно-курортная реабилитация				
1	Общеклинические методы исследования	2	430	860
2	ЭКГ	2	430	860
3	ЭхоКГ	1	430	430
4	Исследование показателей кининов	2	430	860
5	Исследование показателей ПОЛ и АЗ	2	430	860
6	Исследование показателей вязкости крови	2	430	860

2.2. Методы специальных исследований.

ЭКГ. Запись проводили на аппарате Margo-1200 (Германия). **Эхокардиография.** Проводилась на аппарате PHILIPS-2000 в М- и В-режимах. Для определения систолической функции левого желудочка определяли КДР ЛЖ в см, КСР ЛЖ в см, ФВ ЛЖ в %. ФВ ЛЖ вычисляли по формуле Teinholz по данным М-модальной ЭХО-КГ. Также определялись размеры ЛП в см, толщина задней

стенки ЛЖ в см, межжелудочковой перегородки в см, СДЛА в мм. рт. ст., региональная сократимость ЛЖ и зоны гипо- и акинезии в В-режиме.

Вязкость крови и плазмы исследовали с помощью ротационного вискозиметра Rotovisco-100 (фирма «Haake», Германия) (Парфенов А.С). Определялось напряжение сдвига при скорости 200 об. в / с в заданном режиме работы. Расчет вязкости крови и плазмы проводили по формуле:

$$N = \frac{Ax \% tx Stx}{1000}$$

M x % D x So, где *n* - вязкость крови (сП), *t* - напряжение сдвига (Па), *D* - скорость сдвига (с-1), *St. So* - значения шкалы.

Коронарная ангиография. Ангиографию проводили в рентген-операционной комнате оборудованной ангиографическим комплексом «GE Inovo 2000» (Америка). При трансрадиальном доступе под местной анестезией раствором лидокаина 2% в количестве 2 мл производили пункцию правой лучевой артерии по Сельдингеру. Затем в просвет артерии устанавливали интродьюсер 6 Fr, через него в лучевую артерию вводили смесь верапамил 2,5мш 1,0 , гепарин 5000ЕД, нитроглицерин 200 мг и 7,0 мл изотонического раствора с целью снятия спазма. По проводнику проведен и установлен катетер 5 Fr. Выполнена КГ ЛКА и ПКА.

Для характеристики стенозирующего процесса в коронарных артериях была использована классификация Ю.С. Петросяна, Л.С. Зингермана (Петросян Ю.С. и соавт. 1974). При описании коронароангиограмм коронарные артерии были разбиты на следующие сегменты: 1. ствол левой коронарной артерии ЛКА; 2. правая коронарная артерия ПКА; 3. передняя межжелудочковая ветвь ПМЖВ. 4. Маргинальная артерия. 5. ДВ; 6. диагональная ветвь. Также оценивалась степень стеноза коронарных артерий (менее 50%, до 75%, 75-90%, более 90%, субтотальный стеноз, окклюзия; длина пораженного сегмента (менее 10 мм, более 10 мм); контуры атеросклеротической бляшки (ровные, неровные); форма стеноза (концентрическая, эксцентрическая); наличие отложений кальция в коронарной артерии; наличие и характер коллатерального кровообращения (0, I, II, III степень). При ангиографической характеристике окклюзии коронарных артерий использовалось их деление на 2 типа: I и II.

При рентгенморфологической характеристике стеноза определялись типы стенозов (Бабунашвили А.М. и соавт., 1996) по классификации АСС/АНА: тип А (дискретность; концентричность расположение в проксимальном или среднем сегменте под углом 45° к длинной оси сосуда; гладкая поверхность бляшки; отсутствие кальциноза, устьевого стеноза, полной окклюзии, признаков пристеночного тромбоза, боковых ветвей в месте стеноза; длина не более 15 мм; тип В: тубулярные бляшки протяженностью более 1 см, но менее 2 см; расположение бляшки под углом более 45° к длинной оси сосуда; извитость проксимального сегмента; эксцентричность; неровность поверхности бляшки; умеренный кальциноз; устьевой стеноз; наличие пристеночного тромбоза; ветвление сосуда в месте стеноза с калибром боковой ветви менее 2 мм; наличие тандемного стеноза (две локальные бляшки с промежутком между ними не более 5 мм); тип С: диффузность поражения; чрезмерная извитость проксимального сегмента; расположение стеноза на изгибе сосуда под углом более 90° к длинной оси сосуда; отхождение крупной боковой ветви (калибром более 2 мм) в месте стеноза; дегенерация старых венозных шунтов с наличием рыхлых стенозов; длина поражения более 2 см; изъязвленная, неровная поверхность с наличием «второго контура» сосуда; мешковидное (локальное или диффузное) аневризматическое расширение просвета сосуда; стенозы анастомозов венозных шунтов с переходом частично на тело шунта.

Исследование липидного обмена. Для суждения о состоянии липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца, проводились исследования следующих показателей:

- * количество холестерина и лецитина в сыворотке крови по Блюру с цветной реакцией Любермана-Бухарда;
- * определение показателей триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, (А.Ф.Кривицкий, в модификации Перцовского А.И. и Кромской Г.М.,1967)
- * коэффициент прочно связанного с белками холестерина (КПСБХ) (О.Н.Никольская, 1966)

Методы исследования ПОЛ. Для получения представления о перекисном окислении липидов в сыворотке крови нами определялись диеновые конъюгаты (появляется на начальных этапах ПОЛ), гидроперекиси липидов (обнаруживаются на более поздних этапах перекисного окисления) и, малоновый диальдегид – один из наиболее важных конечных продуктов перекисного окисления по методам И.Д. Стальной в соавторстве с Л.А. Романовой и Т.Г. Гаршивили (1977). Об антиоксидантной защите организма судили по активности сывороточной каталазы по методу М.И. Каролук, Ивановой А.И. и др.(1988г) .

Определение малонового диальдегида. Уровень малонового диальдегида определялся по его реакции с тиобарбитуровой кислотой и образованием окрашенного в розовый цвет раствор-триметиновый комплекса, с максимумом поглощения при длине волне 530-532 нм. Окраска раствора пропорциональна концентрации малонового диальдегида.

Методика исследования: берем 0,05 мл крови из пальца, смешиваем с 0,26 мл дистиллированной воды, получаем гемолизат 1:5. В 0,3 мл гемолизата добавляем 1,7мл дистиллированной воды, затем 0,1 мл 5% HCl, размешиваем и добавляем 1 мл 20% трихлоруксусной кислоты (ТХУ). Центрифугируем 20 минут при 1500 об. в мин. Надосадочную жидкость выливаем. К осадку добавляем 0,1 мл 5% HCl и 0,5 мл 20% ТХУ, размешиваем стеклянной палочкой и прибавляем 1 мл 0,75% раствора тиобарбитуровой кислоты. Закрываем пластмассовой пробкой и ставим в кипящую водяную баню на 30 мин. с момента кипения, затем опускаем в ледяную воду, перемешиваем, переливаем в полиэтиленовую пробирку и центрифугируем 20 мин. при 6000 об в мин. Полученную жидкость фотоэлектрокалориметрируем на ФЭК-е при зеленом свете светофильтра в кювете 0,5 см при 532 нм на СФ-26. При выполнении методики необходимо пробу на реактивы 1:1,4 мл H₂O-0,1 мл, 5:HCl 1-0,25 мл 20% ТХУ+1,0 ТБК.

Расчет по формуле $X = \frac{E : Y : 6}{0,156}$

где X - содержание малонового диальдегида

E - показатель экстинкции исследуемой пробы

Y - объем пробы

0,156 - коэффициент экстинкции 1 нм при 532 нм.

Определение каталазной активности крови. **Ход определения.** В колбочку на 50 мл отмеривают 20 мл дистиллированной воды, затем 0,02 мл крови, разведение 1:100. Время разведения крови отмечают.

В такие же 4 колбочки на 50 мл наливают по 7 мл дистиллированной воды. В две колбочки переносят до 1 мл разведенной 1:100 крови, в две по 1 мл предварительно прокипяченного в течении 2 минут этого же раствора. Все 4 колбочки оставляют стоять 30 минут при комнатной температуре, через 30 минут, считая с момента первого разведения крови, в каждую колбочку добавляем по 2 мл 1% перекиси водорода и вновь оставляем их стоять 30 минут. Затем быстро приливаем по 5 мл 10% серной кислоты для прекращения действия фермента и титруем 0,1% раствором марганцовокислого калия до появления стойкого розового окрашивания. Каталаза разлагает часть перекиси водорода, поэтому для титрования первых двух колб приходится потратить меньшее количество титрованного раствора, чем для двух последних. Эту разность используют для дальнейшего вычисления. Так как 1 мл 0,1% калия перманганата соответствует 1,7 мл 1% перекиси водорода, то полученную разность умножают на 1,7 и получают каталазное число, которое относят к количеству эритроцитов. Рассчитывают по формуле:

$$\text{Показатель каталазы} = \frac{\text{каталазное число}}{\text{число эритроцитов}}$$

Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных жирных высших кислот. Диеновые конъюгаты образуются в ходе перекисного окисления липидов на стадии образования свободных радикалов в молекулах высших жирных кислот и представляют собой систему сопряженных двойных связей, которые улавливаются спектрофотометром в максимуме поглощения 233

Нм. Указанный метод нами использовался с некоторыми изменениями, в экстрагирующей системе гептан был заменен на гексан, а изопропиловый спирт на пропиловый.

Ход определения. К 0,2 мл сыворотки добавляли 1,8 мл экстрагирующей жидкости : гексан + пропиловый спирт (1:1), встряхивали в течении 10 мин, затем центрифугировали при 4000 (об) в центрифуге 10 мин. Надосадочную жидкость промывали дистиллированной водой (1/10 объема надосадочной жидкости). После двукратного встряхивания, отсасывали гексановую фазу к 0,4 мл последней добавляли 2 мл этилового спирта. Оптическую плотность пробы измеряли на спектрофотометрах СФ-46 при 233 нм в кварцевых кюветах. В качестве контроля использовали пробы, содержащие только экстрагирующую фазу.

Содержание ДК в пробе рассчитывали исходя из величины молярного коэффициента экстинкции при 233 нм. для сопряженных диенов полиненасыщенных высших жирных кислот равного $2,2 \cdot 10^5 \text{ см}^{-1} \cdot \text{м}^{-1}$. Результаты выражали в микро молях на миллилитр.

Метод определения гидроперекисей липидов. В растворах гидроперекиси липидов окисляют Fe^{2+} до Fe^{3+} , который обнаруживается с помощью цветной реакции с тиоцианатом аммония при максимуме поглощения в СФ-46 480 нм. В своих исследованиях мы заменили тиоцианат на роданатистый аммоний (цветная реакция соответствует).

Ход определения. Для осаждения белков сыворотки к 2 мл последней прибавляли 0,2 мл 50% раствора трихлоруксунной кислоты. Осадок отделяли центрифугированием, при 4000 об отделяли к 0,15 мл надосадочной жидкости добавляли 2 мл этанола, затем последовательно 0,015 мл концентрированной серной кислоты, 0,02 мл 5% раствора соли Мора в 3% соляной кислоте и 0,075 мл роданистого аммония до появления малиновой окраски. В качестве контроля использовали 2 мл эталона с 0,15 мл дистиллированной воды. Измерение оптической плотности проводили в течение 10 мин после добавления роданистого аммония на СФ – 46 при 480 нм против контроля. Об относительном уровне гидроперекисей в сыворотке крови судили по величине оптической плотности,

результаты выражали в условных единицах.

Метод определения показателей кининовой системы крови. Определялись основные компоненты кининовой системы крови, представляющие каскад этой биологически активной системы, а именно каллекреин, прекалликреин, A₁-антитрипсин, A₂-макроглобулин. Исследование калликреина плазмы проводилось биологическим методом М.С. Суrowsикиной (1975, 1976); содержание кининогена крови определялось по методу Diniz и Corvalla в модификации М.С. Суrowsикиной (1976); кининазная активность крови оценивалась методом Erdoss в модификации М.С. Суrowsикиной (1973) на изолированном роге матки крысы; концентрация свободных кининов – также биологическим методом, разработанной М.С Суrowsикиной (1981).

2.3. Методы статистической обработки данных.

Статистическая обработка материала осуществлялась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica (v.6.0), SPSS (v.11.5). Статистическую обработку результатов исследования осуществляли в соответствии с принципами доказательной медицины, регламентируемыми соответствующими современными руководствами (Котельников Г.П., 2000). Определялись следующие параметры описательной статистики: число наблюдений (n), средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка средней арифметической (m), относительные величины (P,%). Парные сравнения независимых выборок проводили по U-критерию Манни-Уитни, зависимых выборок - по критерию Вилкоксона. Парные сравнения независимых относительных величин выполнялись по критерию χ^2 и точному критерию Фишера, зависимых – по критерию Макнимара Множественные количественные сравнения независимых величин проводились с помощью ANOVA Краскела-Уоллиса, множественные качественные сравнения выполнялись по Q-критерию Кохрена. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у пациентов, проживающих на различных высотах республики

3.1. Клинические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах

В последние десятилетия горные климатические факторы и горная местность рассматриваются авторами и исследователями всего земного шара как средство для повышения резистентности организма человека, животных, для выращивания особых видов фруктов, овощей, растений. С точки зрения практической медицины малоизученными остаются вопросы адаптации и реабилитации организма в горных условиях, а также патогенетические аспекты течения заболеваний у жителей горных регионов. В этой связи непосредственно многими авторами рассматриваются вопросы способности выполнения трудовой деятельности в горных условиях, формирования, клинического течения определённых патологических состояний. В условиях горного климата на организм человека несомненно сказывается влияние различных факторов горного климата. Во-первых как уже отмечалось на первый план выступает различной степени гипоксия на фоне понижения PCO_2 , изменения температурного режима, пониженная влажность воздуха и другие экстремальные факторы горного климата. Все перечисленные факторы могут неоднозначно влиять на состояние кровоснабжения миокарда и гемодинамику в целом, отражаясь на функциях газообмена в лёгких, показателях гемодинамики, кровоснабжения мсердца и головного мозга, обмена веществ и метаболических процессах. По мнению различных исследователей создаётся стрессовая ситуация для организма [49, 50]). Среди негативных влияний на организм надо отметить, что зачастую длительная стрессовая ситуация сопровождается выбросом большого количества катехоламинов, биогенных аминов, кининов, действие которых сопряжено с дефицитом энергии и нарушением кровоснабжения [28, 134]. Следующим негативным моментом может стать повышение потребности миокарда и тканей в кислороде, а также повышением в тканях жирных кислот. При этом неизбежное

повышение процессов перекиссации, нарушения перераспределения ионов кальция в клетках. Данные патогенетические аспекты могут вызывать дистрофические процессы в миокарде, тканях и усугублять некротические и энергетические процессы [51].

Клиническая характеристика обследованных пациентов низкогорья (1 группа). На горной высоте соответствующей низкогорью нами отбирались пациенты с ИБС, проживающие в г. Душанбе (высота 860 метров над уровнем моря). Средний возраст обследованных на данной высоте составил 65 лет, а половой состав был равен -80 мужчинам и 70 женщинам. Все обследованные прошли углубленные медицинские осмотры и получили документированное подтверждение основного заболевания. Основными жалобами пациентов данной 1-ой группы являлись боли в области сердца, характерные для стенокардии напряжения, одышка при выполнении физической нагрузки. Объективный осмотр пациентов позволил выявить избыточную массу тела у 13 пациентов. Средние величины для частоты дыхания- 20 в минуту, частота пульса -83 в минуту. Из общеклинических анализов крови среднее содержание эритроцитов $4,6 \pm 0,2 \times 10^{12}$ л; гемоглобин- $132 \pm 2,5$ г/л; лейкоциты $6,0 \pm 0,23 \times 10^9$ л; СОЭ- $12,0 \pm 0,4$ мм/час. ЭКГ картина соответствовала изменениям, характерным ишемии миокарда и нарушениям процессов реполяризации. Помимо данных жалоб пациенты данной группы предъявляли жалобы на слабость, утомляемость, временами головные боли и головокружения. Из 150 обследованных пациентов жителей данных возрастных групп у 55 пациентов регистрировалось повышение как систолического, так и диастолического артериального давления, составляя 135-175 мм рт ст и 70-90 мм рт ст соответственно, в среднем составляя 165/90 мм рт ст. Согласно современной классификация артериальной гипертензии данные симптом укладывается в «изолированную систолическую гипертонию». Выраженные симптом синусовой тахикардии регистрировался у 25 пациентов с ишемической болезнью сердца и частота су них была более 100 ударов в минуту на фоне выраженных отёков нижних конечностей. Эти пациенты были отнесены в группу с клиническими симптомами недостаточности кровообращения 2Б стадии.

Клиническая характеристика обследованных пациентов среднегорья.

На высоте соответствующей среднегорью нами отбирались пациенты с ИБС, проживающие в г. Хороге (высота 2200 метров над уровнем моря). Среди обследованных пациентов среднегорья (2 группа) было 75 мужчин и 65 женщин в возрасте от 55-70 лет. Все пациенты прошли углубленные медицинские осмотры. Основными жалобами пациентов данной группы являлись боли в области сердца, характерные для стенокардии напряжения, одышка при выполнении физической нагрузки. Объективный осмотр пациентов 2 группы позволил выявить избыточную массу тела у 8 пациентов. Средние величины составили для частоты дыхания- 24 в минуту. У некоторой части пациентов мы отмечали учащение дыхания, что вполне объяснимо активацией дыхательного центра под действием гипоксии на фоне снижения PCO_2 до 75-80 мм рт ст.

Показатели электрокардиографических данных показывают, что частота сердечных сокращений составляет от 51-95 ударов в одну мин., в среднем составляя 70 ударов в одну минуту. Это свидетельствует о возникновении умеренной формы тахикардии в ответ на влияние незначительной гипоксии, а также снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Показатели электрокардиограммы у части пациентов (17 больных) позволила выявить незначительное отклонение в левую сторону электрической оси сердца (17° - 34°), отклонение в правую сторону регистрировалось у 13,2% ($A=\pm 90^\circ$). При этом обращает внимание, что некоторых пациентов появляются признаки перегрузки правых отделов сердца т.е. коэффициент Вильсона был более $>0,03$ сек.. У части пациентов (14 больных) регистрировались высокие зубцы Р во в2 и 3 отведениях (Р-pulmonale), что позволяет судить о формировании начальных стадий лёгочной гипертензии. Все эти изменения протекали на фоне дистрофических изменений в миокарде и повышенных зубцах Т т.е. экг-признаками гипоксии миокарда. Общеклинический анализ крови показал, что среднее содержание эритроцитов крови составило $5,8 \pm 0,21 \times 10^{12}$ л; среднее содержание количества гемоглобина - $153 \pm 3,0$ г/л; среднее количество лейкоцитов $6,2 \pm 0,26 \times 10^9$ л; средние показатели СОЭ составили - $9,4 \pm 0,3$ мм/ч, средние

показатель гематокрита $53,0 \pm 1,0\%$. Эти изменения могут указывать, что имеется тенденция к повышению эритроцитов, что обуславливает и дальнейшие изменения в общем анализе крови. Это вполне объяснимо незначительным гипоксическим стимулом и формированием компенсаторного эритроцитоза в ответ на умеренную гипоксию.

Анализ электрокардиограмм позволяет утверждать, что у пациентов с ишемией миокарда жителей среднегорных высот регистрируются признаки перегрузки правых отделов сердца. По всей вероятности не исключена вероятность повышения давления в легочной артерии и повышением давления в малом круге кровообращения. При этом артериальное давление в среднем составило $118 \pm 2,5$ мм. рт. Ст и $67 \pm 3,0$ мм. рт. ст., соответственно систолическому и диастолическому. Аналогичные изменения были выявлены в предыдущих исследованиях ряда авторов [107, 76]. у 18 больных выслушивался акцент второго тона над легочной артерией. Средние величины систолического АД составляли., а диастолического АД составляли

Лабораторные и клинические изменения у пациентов среднегорных высот проживания можно охарактеризовать незначительным (умеренным эритроцитозом, повышением гемоглобина) а также умеренным повышением уровня гемоглобина крови. У части пациентов выявлена тенденция к брадикардии на кардиограммах и признаки перегрузки правых отделов сердца, появление дистрофических процессов в миокарде. Аналогичные клинические и лабораторные изменения подтверждались рядом исследований в горных регионах Таджикистана, Киргизии и Кавказа [2, 31].

Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у жителей высокогорных регионов. На высоте соответствующей высокогорью нами отбирались пациенты с ИБС, проживающие в г. Мургаб (высота 3600-5600 метров над уровнем моря). в том числе было 100 мужчин и 40 женщин в возрасте от 55-70 лет. Все пациенты прошли углубленные медицинские осмотры. Основными жалобами пациентов данной 3 группы являлись боли в области

сердца, характерные для стенокардии напряжения, одышка при выполнении физической нагрузки. При объективном осмотре наблюдался цианоз губ, кончиков пальцев, облысение, у многих отмечался кариес зубов и их выпадение. Частота дыхания составляла 26 в мин. У 22 лиц выслушивался акцент второго тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке сердца. Несколько изменённые показатели периферической крови регистрируются у пациентов с ИБС жителей высокогорных регионов. Так, среднее содержание эритроцитов составило $6,7 \pm 0,12 \times 10^{12}$ л; гемоглобина $163,0 \pm 2,0$ г/л; лейкоцитов $6,2 \pm 0,2 \times 10^9$ л; СОЭ- $15 \pm 0,2$ мм/ч. Показатель гематокрита у пациентов с высокогорья в средней составил 66,0 что можно объяснить гипоксическим нарастанием эритроцитов крови в ответ на усугубление гипоксического стимуляции костного мозга. Среднестатистические цифры для систолического артериального давления составили 117 мм рт ст (колебаясь от 80 до 135 мм. рт. ст.), а для диастолического артериального давления средние цифры составили 77 мм рт ст (колебаясь в пределах от 60 до 90 мм рт.ст.). ЭКГ показатели и клинико-лабораторные данные подтверждали, что у 38 больных пациентов высокогорья (3-я группа) регистрируется перегрузка правого отдела сердца т.е. признак $RV_1 + SV_5 > 10$ мм. Следует отметить, что перегрузка левых отделов сердца у больных данной группы нет, а признак $SV_1 + RV_5 > 10$ мм, не регистрировался. ЭКГ-признаки нарушения процессов реполяризации и дистрофических явлений в миокарде регистрировались у 17 больных с ишемической болезнью сердца, а у 23 больных регистрировались единичные экстрасистолии. Следовательно, климато-географические условия высокогорья неоднозначно отражаются на клинико-лабораторных симптомах и ЭКГ показателях. Среди данных факторов нами, а также рядом авторов отмечается влияние гипоксического стимула с формированием лёгочной гипертензии и нагрузки на правые отделы сердца (М.М. Миррахимов). В целом дистрофические процессы в миокарде могут быть как первичными, обусловленные атеросклеротическим процессом, (обусловленные клиническим и патогенетическим влиянием ишемии миокарда), а также быть проявлением влияния экстремальных факторов горного климата и нагрузкой на

миокард. Так, главной особенностью явилось то, что замедление частоты сердечных сокращений происходит на фоне перегрузки правых отделов сердца. Эти явления можно объяснить многолетним влиянием факторов горного климата и формированием к нему адаптации.

Обращает внимание, что пациенты высокогорных регионов резко отличаются от таковых с низкогогорья тем, что имеют множество жалоб помимо характерных для основного заболевания. Большая часть жалоб приходилось со стороны желудочно-кишечного тракта. Так, данные пациенты отмечали болевой синдром в желудочно-кишечном тракте, нарушение пищеварения, что выражали в тошноте, временами возникающей рвотой, диареей сменяющейся запорами, изжогу, отрыжку. Нередко пациенты предъявляли жалобы на боли в суставах, скованность рук и ног, самостоятельное выпадение зубов, кариес зубов и т.д. Абсолютное количество этих пациентов предъявляли жалобы на резкую общую слабость, утомляемость, одышку при незначительной нагрузке или даже при разговоре, головные боли беспокоили 38 обследованных пациента, головокружение отмечали -27 обследованных, утомляемость начиная с утренних часов отмечало - 9 пациентов, одышку беспокоила -29 пациентов. Не последнее место среди множество жалоб больные отмечали нарушения со стороны нервной системы, что выражали в расстройствах сна, беспокойном состоянии, нервозности и раздражительности.

Клинический и объективный осмотр пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах показал некоторые различия в клинико-лабораторных показателях в пациентов. Так, с повышением высоты проживания у обследованных пациентов с ИБС регистрируется умеренная брадикардия, повышение гемоглобина крови и эритроцитов. Объективный осмотр зачастую показывает цианоз, учащённое дыхание, нередко одутловатость лица. Анализ ЭКГ позволяет утверждать, что у некоторой части пациентов нарастает нагрузка на правые отделы сердца и появляются признаки нарушения процессов реполяризации и дистрофических изменений в сердце. Несомненно, что эти

изменения обусловлены влиянием различной степени факторов горного климата, и их можно отнести к адаптационно-приспособительным.

Таблица 3.1. – Основные клинико-лабораторные показатели у обследованных

Показатели	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	3 группа (n=140)	ANOVA Краскела Уоллиса
Гемоглобин г/л	132,1±2,8	153,2±3,1 $p_1 < 0,001$	163,4±2,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Эритроциты	4,6±0,2	5,8±0,21 $p_1 < 0,001$	7,5±0,22 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Лейкоциты	6,0±0,2	6,2±0,26	6,2±0,2	>0,05
СОЭ	12,0±0,4	9,4±0,3 $p_1 < 0,001$	15,3±1,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Гематокрит	42,3±3,7	53,0±3,9 $p_1 < 0,001$	66,5±4,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
Частота дыхания	20,2±1,2	24,3±2,1 $p_1 < 0,001$	26,4±2,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	<0,001
САД мм рт ст	165,2±5,1	118,2±4,3 $p_1 < 0,001$	117,5±4,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
ДАД мм рт ст	90,3±3,4	67,1±3,8 $p_1 < 0,001$	77,3±4,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ЧСС в мин	83,2±5,3	70,4±4,8 $p_1 < 0,001$	78,3±5,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	<0,001
RV1+SV5>10,5	-	7	18	
SV1+RV5>10	8	-	-	

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й группе; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во 2-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Таким образом, сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей пациентов проживающих в условиях низкогорья, среднегорья и высокогорья позволяют выявить определенные сдвиги, обусловленные влиянием нарастающей высокогорной гипоксии и других факторов высокогорного климата (выраженная повышенная УФО, пониженное барометрическое давление, сухость атмосферного воздуха и т.д.)

Выявленные изменения являются адаптационно-приспособительными [114, 124]. Это обстоятельство необходимо учитывать при составлении плана лечения и проведения реабилитационных мероприятий, поскольку именно патогенетические изменения в одних случаях могут быть благоприятствующим фактором течения ИБС, а в других случаях являться усугубляющим моментом и прогрессировании атеросклероза и ИБС. (таблица 3.1.).

3.2. Ангиографическая характеристика сосудов сердца у обследованных

В условиях клинического центра кардиологии города Душанбе пациентам с ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения 2-3 функционального класса по необходимости и с согласия пациента были выполнена ангиография сосудов сердца и при необходимости проведено лечение стенозов (234 пациента). Так, 64 пациентам 1-ой группы (низкогорье) т.е. пациентам из Душанбе были проведены плановые ангиографические процедуры и пролечено в общем количестве 115 стенозов. Трёхсосудистое поражение имели 14 пациентов и всем им было имплантированы стенты с сирилимус покрытием. Двухсосудистое поражение имели 23 пациента, которым также были имплантированы стенты. Однососудистое поражение регистрировалось у 27 пациентов. Все ангиографические процедуры и стентирование были проведены успешно. Пациентам из 2 группы также в плановом порядке проводились ангиографические процедуры и стентирование коронарных артерий. Из данного количества пациентов у 38 отмечены критерии необходимости коронарного стентирования сосудов сердца. Всем данным пациентам проведено стентирование в том числе стентирование трёх сосудов проведено 7 пациентам, лечение и стентирование

двухсосудистого поражения проведено 12 пациентам, а однососудистое поражение их и его стентирование проведено 19 пациентам. Пациентам из 2 группы в общем числе пролечено 64 стенозов. Так, у пациентов 3 группы из числа жителей высокогорных регионов трёхсосудистое поражение выявлено у 33 пациентов, двухсосудистое у 43 пациентов и однососудистое у 56 пациентов (рисунок 3.2.). В общем количестве на высокогорье пролечено 241 стенозов. В общем количестве по обращаемости в кардиологические отделения было всего пролечено 420 стенозов из числа пациентов 1-ой группы (низкогорье-115), 64 стенозов из числа пациентов 2 группы (среднегорье), 241 стеноз из числа пациентов 3 группы (высокогорье).



Рисунок 3.2. — Общее количество стенозов, которым проведено стентирование

Результаты стентирования показали наибольшее число стенозов у пациентов 1 и 3 группы т.е. жителей низкогорных и высокогорных регионов. До проведения процедуры планового стентирования всех пациентов обследовали и проводили им плановое подготовительное лечение. Из их числа исключены пациенты с нестабильной стенокардией и острым периодом инфаркта миокарда. Из основных жалоб, которые предъявляли пациенты были характерные для стенокардии болевые приступы в области сердца, возникающие при незначительной физической нагрузке. У данных пациентов подтверждена стенокардия напряжения II-IV функционального класса, с применением

нагрузочных проб, а также проведением коронарной ангиографии и установления степени иместа расположения окклюзии.

По результатам клинических исследований и подтверждённых коронарографий нами документировано 420 случаев стенозов коронарных артерий у обследованных нами пациентов (рисунок 3.3.).



Рисунок 3.3— Общее количество пролеченных стенозов

Абсолютное количество данных пациентов прошли стационарное лечение с выполнением стентирования и применением лекарственно- покрытых стентов. Наиболее часто применяемыми стентами явились стенты с покрытием сирилимус или пентаксимель. Из данного числа пролечено стенозов 335 стенозов у лиц мужского пола и 85 стенозов у лиц женского пола. Коронарная ангиография была проведена согласно международным протоколам до проведения стентирования, а также по клинической необходимости в годовой период. При этом в обязательном порядке учитывались все имеющиеся критерии, а также наличие противопоказаний к стентированию артерий согласно Национальным и Европейским рекомендациям общества кардиологов РФ и Европы (2005 г). В соответствии международного стандарта классификации по типов стеноза (In-stent, Mehran 1999) выявленные стенозирующие поражения коронарных артерий подразделялись по следующим типам: локальный тип стеноза – 115 случаев, диффузный тип - 118 случаев, диффузно-пролиферативный тип- 117 случаев, тип полной окклюзии - 70 случаев. Согласно морфологическому типу к типу В1 относились стенозы при наличии окклюзии, а при В2 при наличии одного или

двух морфологических признака стенозирующего поражения артерий сердца (Американская коллегия кардиологов и Американская ассоциация сердца, 1988, 1993 год.). После завершения стентирования коронарных артерий оценивался клинический и ангиографический успех процедуры. Так, при отсутствии клинических осложнений или каких-либо кардиальных событий (ИМ, смерть пациента), при исчезновении болевого синдрома, снижении или отмены поддерживающей дозы спазмолитиков и нитратов процедура считалась успешной. Сосудистой или ангиографической успешностью проведения процедуры считалось восстановление коронарного кровотока в целевой артерии 70% и более, а степень восстановления кровотока до TIMI 3.

Результаты лечения стенозов и ангиографические данные показали, что у обследованных преобладают следующие места и расположения локализации стенозов: стеноз ПМЖВ (передней межжелудочковой ветви)- 111 (26,4%); ПКА (правой коронарной артерии)- 117 (27,8%); ЛКА (левой коронарной артерии) - 114 (27,1%), ДВ (диагональной ветви) - 49 (11,6%); МВ (маргинальной ветви) - 29 (6,9%) .(рисунок 3.4.).

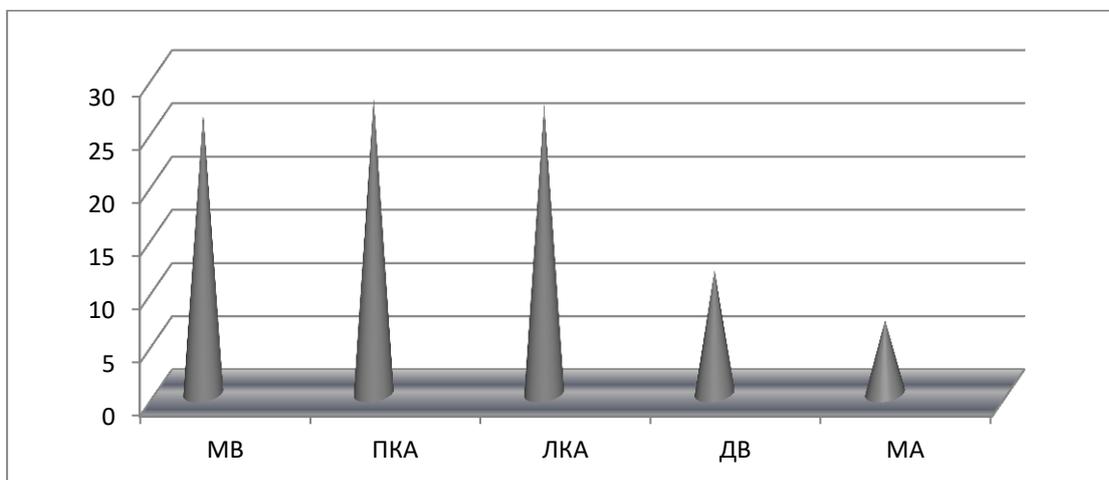


Рисунок 3.4 — Частота и расположение окклюзий в коронарных артериях сердца

Согласно международным и Российским рекомендациям и протоколам за пять дней до выполнения стентирования всем пациентам в суточной дозировке 220-250 мг назначалась ацетилсалициловая кислота. После проведения процедуры и симптомов успешности проведения стентирования в комплекс терапии

включалась плавикс или клопидогрель в суточной дозировке 75 мг, а доза ацетилсалициловой кислоты постепенно снижалась (АСС/АНА/SCAI) в течение 1 месяца. При наличии каких либо осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне применения аспирина его отменяли.

Результаты проведённых исследований показали, что стентирование у большинства пациентов является наиболее оптимальным методом лечения, что подтверждается и результатами наших исследований. Так, результат стентирования 420 стентозов показал успешность в 85,0 случаях, с выраженным восстановлением коронарного кровотока и улучшенными ангиографическими результатам (таблица 3.2.).

Таблица 3.2. — Ангиографическая характеристика стенозов у обследованных

Показатель	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	3 группа (n=140)
Кол-во стенозов	115	64	241
Одососудистое	49	22	65
Двухсосудистое	58	18	82
Трёхсосудистое	36	8	39
Локальный тип стеноза	6	5	15
Диффузный тип	8	6	16
Диффузно-пролиферат-й	7		6
Окклюзия более 90%	4	2	14
Годовая летальность	2	1	5
Тип В ₂	10	3	8

Остальная часть пациентов не имела успешности результата, что мы объясняем сложностью морфологии стеноза, прогрессированием атеросклероза и поздно неадекватно начатой терапией. Не последнее место при эом как показала ангиографическая картина отводится и анатомии сосудов с извитостью и истончением стенок сосудов. Число умерших пациентов от ишемической болезни сердца в год составила 6,9%, среди которых наиболее число регистрировалось у пациентов 1-ой и 3-й группы. Следует отметить, что при проведении коронарной

ангиографии у данных пациентов были осложнённые формы окклюзий, сложная морфология стенозов и зачастую с отсутствием коронарного кровотока. Данные исследования подтверждались уменьшением коронарного кровотока до ТПМ₂. Морфологические характеристики стеноза соответствовали типу В₂ с длинными более 1,5 см стенозами и выраженным кальцинозом в артериях. Подводя итог проведённым исследованиям можно утверждать, что ангиографическая картина стенозов у пациентов 1 и 3 группы соответствуют морфологическим типам В₂. Так, у пациентов низкогорья и высокогорья наиболее часто регистрируются трёхсосудистое поражение сердца, сложные морфологические типы стенозов с извитостью артерий более 90%, а также наибольшее количество стенозов по сравнению с пациентами среднегорья. Помимо сложной морфологической картины также обращает внимание неблагоприятный фон липидного обмена у пациентов с высокогорья и низкогорья. Таким образом, патогенетические и клинические особенности течения ИБС на разных высотах обусловлены влиянием целого ряда экстремальных факторов горного климата. В одних случаях умеренная гипоксия является фактором стимуляции и усиления адаптационных приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы, в других случаях как на высокогорье эти факторы являются усугубляющим аспектом прогрессирования ишемических процессов. Данное обстоятельство подтверждается и особенностями липидного обмена. Наиболее неблагоприятный фон для ишемических процессов создаётся на низкогорных высотах, что отражается на увеличении общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Наиболее интересными в клиническом и практическом плане является факт стабилизации липидов на среднегорье и высокогорье, где усиленный липолиз жиров в ответ на гипоксический фактор, несмотря на преобладание в пище пациентов среднегорья и высокогорья животных жиров и большого количества мясных продуктов.

Глава 4. Основные показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах Республики Таджикистан

4.1. Показатели липидов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных высотах

Результаты исследований, проведённых авторами в различных регионах мира свидетельствуют о ведущей роли липидов и в частности гиперлипидемии в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемической болезни сердца. Сложная и последовательно сбалансированная цепь биохимических реакций при обмене липидов в организме может нарушаться при определённых обстоятельствах и привести к нарушению работы единой цепи с прогрессированием атеросклеротических процессов. Климато-географические условия и высота проживания имеют немаловажное значение при обмене липидов. Климато-географические факторы Республики Таджикистан представлены широким разнообразием от суровых минусовых факторов до жарких длительных периодов. В этой связи нами проведены исследования основных показателей липидов крови у пациентов с ИБС, проживающих на различных высотах республики. Согласно классификации академика Н.А. Агаджаняна выбраны: низкогорные, среднегорные и высокогорные регионы республики. Так, исследования основных показателей липидного обмена у пациентов низкогорных высот позволили выявить статистически значимое повышение показателей уровня холестерина, которое достигало максимальных цифр среди всех обследованных лиц составляла в среднем для 1-ой группы пациентов $7,6 \pm 0,05$ ммоль/л.

Результаты показателей общих липидов у пациентов с ИБС жителей низкогорных регионов показали в основном липопротеидемию у лиц пожилого возраста, составляя $5,7 \pm 0,03$. Изменения касались в основном лиц старше 65 лет и характеризовались увеличением липопротеидов низкой плотности. При этом

отмечалась тенденция увеличения липопротеидов с увеличением возраста пациентов (таблица 4.1.).

Таблица 4.1. – Показатели липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца 1 группы

Группы	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=150)	p
Холестерин ммоль/л	5,5±0,05	7,6±0,05	<0,001
Общие липиды	4,90±0,04	5,70±0,03	<0,001
ЛПНП	2,4±0,02	3,7±0,05	<0,001
ЛПВП	1,7±0,04	0,9±0,01	<0,001
Триглицериды	2,1±0,02	2,9±0,03	<0,001
Коэффициент атерогенности	3,3±0,1	5,3±0,3	<0,001
КПСБХ	85,2±5,3	69,5±4,1	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Данная липопротеидемия особенно была заметна при определении коэффициента атерогенности липидотпротидов, который особенно у пациентов пожилого возраста (63-65 лет) регистрировался повышенным в 2-3 раза. Это обстоятельство свидетельствует об увеличении концентрации атерогенных В-липопротеидов низкой плотности и прогрессировании атеросклеротических процессов.

Представленная картина показателей липидного обмена усугублялась тем, что увеличение коэффициента атерогенности и нарастанием гиперлипидемии сопровождалось снижением КПСБХ. Так, КПСБХ составил 69,5 ед, что еще раз свидетельствует о прогрессирующем течении атеросклеротических и ишемических процессов в организме пациентов, проживающих в низкогорных регионах. Одним из важных показателей, свидетельствующим о накоплении и избытке атерогенных липидов в организме являются триглицериды, которые в среднем составили 2,9. и превышали уровень контрольных величин. Картина

показателей липидного обмена у пациентов с ИБС 1-ой группы – жителей низкогорных регионов позволила выявить вполне закономерные нарушения в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемии миокарда. В частности, регистрируются статистически значимые повышения уровня общего холестерина, общих липидов крови, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, триглицеридов, а также коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Несколько иная картина липидного обмена обстоит у пациентов с ИБС, проживающих на высотах 2200 метров над уровнем моря (таблица 4.2.).

Таблица 4.2—Показатели липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца 2 группы

Группы	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	ANOVA Краскела-Уоллиса
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,05	7,6±0,05 p ₁ <0,001	6,2±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Общие липиды	4,90±0,04	5,70±0,03 p ₁ <0,001	6,10±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ЛПНП	2,4±0,02	3,7±0,05 p ₁ <0,001	3,2±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
ЛПВП	1,7±0,04	0,9±0,01 p ₁ <0,001	1,5±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Триглицериды	2,1±0,02	2,9±0,03 p ₁ <0,001	2,2±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Коэффициент атерогенности	3,3±0,1	5,3±0,3 p ₁ <0,001	3,2±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
КПСБХ	85,2±5,3	69,5±4,1 p ₁ <0,001	73,6±4,7 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	<0,01

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов ИБС, анализ содержания холестерина показал умеренное увеличение по сравнению с контрольными показателями и лиц 1-ой группы. Данный показатель для пациентов среднегорных высот является умеренно повышенным, но значимо сниженным по сравнению с предыдущими группами, составляя в среднем $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л. Однако, данный показатель уровня холестерина является достоверно сниженным по отношению к показателям лиц 1 группы обследованных. Следовательно, концентрация холестерина у пациентов среднегорных высот ниже чем у аналогичных пациентов –коренных жителей низкогорных высот. Концентрация общих липидов в крови у пациентов среднегорных высот оказалась повышенной и составила $6,10 \pm 0,06$ ммоль/л.

Средние концентрации липопротеидов в плазме крови –коренных жителей среднегорных высот принципиально не отличались от аналогичных показателей контрольной группы обследованных, хотя также выявлялась тенденция повышения липопротеидов низкой плотности на фоне уменьшения липопротеидов высокой плотности. Помимо данных показателей обращает внимание снижение коэффициента атерогенности и повышение коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Достоверное снижение уровня триглицеридов (2,2) также свидетельствует о закономерностях в липидном обмене на среднегорных высотах. Так, результаты свидетельствуют о том, что одинаковый патогенетический процесс атеросклероза протекает по-разному у больных ИБС жителей различных высот. По всей вероятности речь идёт о влиянии экстремальных природно-климатических факторах среднегорной высоты.

У пациентов с ИБС, проживающих в условиях высокогорной высоте (3600 метров над уровнем моря) несмотря на избыточное употребление жиров средний уровень общего холестерина в плазме крови был незначительно повышенным в сравнении с контрольными показателями, но пониженным по сравнению с предыдущими группами (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. — Показатели липидного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца 3 группы

Группы	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	3 группа (n=140)	ANOVA Краскела Уоллиса
Холестерин, ммоль/л	5,5±0,05	7,6±0,05 p ₁ <0,001	6,2±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,7±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Общие липиды	4,90±0,04	5,70±0,03 p ₁ <0,001	6,10±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,5±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ЛПНП	2,4±0,02	3,7±0,05 p ₁ <0,001	3,2±0,04 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,8±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
ЛПВП	1,7±0,04	0,9±0,01 p ₁ <0,001	1,5±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	1,2±0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Триглицериды	2,1±0,02	2,9±0,03 p ₁ <0,001	2,2±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	2,2±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
Коэффициент атерогенности	3,3±0,1	5,3±0,3 p ₁ <0,001	3,2±0,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	3,0±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01	<0,001
КПСБХ	85,2±5,3	69,5±4,1 p ₁ <0,001	73,6±4,7 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05	73,6±4,2 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05 p ₃ >0,05	<0,01

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе; p₃ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во 2-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Концентрация общих липидов сыворотки крови у жителей высокогорья было сниженным по сравнению с таковыми у пациентов среднегорных и низкогорных высот. У пациентов на высокогорной высоте проживания регистрируется заметное снижение коэффициента атерогенности до 3,0. На липопротеинограммах у жителей высокогорья наблюдается повышение липопротеидов низкой плотности, на фоне повышения липопротеидов высокой плотности.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в различных высотных условиях патогенетические механизмы атеросклероза и ишемии миокарда протекают на фоне различного состояния липидного обмена. Так, показатели липидного обмена на низкогорных высотах у пациентов с ишемической болезнью сердца укладываются в общедоступные теории развития ишемии и характеризуются повышенным уровнем общего холестерина до $7,6 \pm 0,05$ ммоль/л. и не отличаются от результатов исследований предыдущих авторов (рисунок 4.1.).

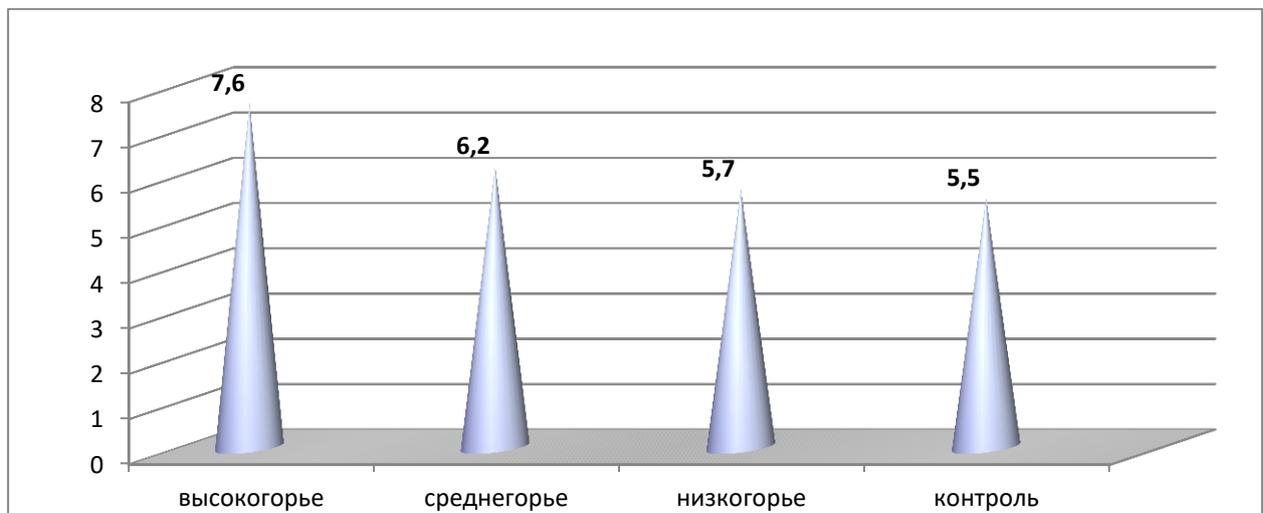


Рисунок 4.1. – Показатель уровня холестерина у обследованных групп

Обращает внимание то, что у пациентов с ишемической болезнью сердца на среднегорных высотах и высокогорье уровень общего холестерина имеет статистически значимую тенденцию к снижению составляя соответственно $6,2 \pm 0,03$ и $5,7 \pm 0,05$ ммоль/л. При этом клиническая картина и характер сосудистых поражений миокарда не имеют особых различий. По всей

вероятности речь идёт о различных природно-климатических условиях пребывания организма, а также характере питания пациентов. Данные показатели имеют прямую зависимость уменьшения с коэффициентом атерогенности, составляя наибольшую величину у пациентов низкогорных высот- 5,3.

Также обращает внимание, что параллельно с увеличением уровня холестерина в крови, наблюдается повышение коэффициента атерогенности и как следствие уменьшение коэффициента прочности связи белка с холестерином.

Пациенты с ИБС, проживающие на среднегорных высотах (2200 метров над уровнем моря) имеют несколько иную картину липидного спектра крови. У таких пациентов показатели липидов крови нарушены в меньшей степени, хотя и наблюдается идентичная картина ишемии миокарда. Так, умеренное повышение уровня холестерина до $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л сопровождается незначительным снижением атерогенных липопротеидов низкой плотности в сравнении с пациентами 1 группы (низкогорье) составляя $3,2 \pm 0,04$ ммоль/л. На фоне некоторого снижения ЛПНП имеется выраженная тенденция повышения ЛПВП до $1,5 \pm 0,05$ ммоль/л. В положительную сторону изменяются и показатели коэффициента атерогенности и триглицеридов, которые соответственно составили 2,2 и 3,2.

Ряд особенностей, характерных для липидного спектра пациентов с ИБС жителей среднегорья можно объяснить формированием адаптационно-приспособительных механизмов с нарастанием высоты проживания. (рисунок 4.2.).

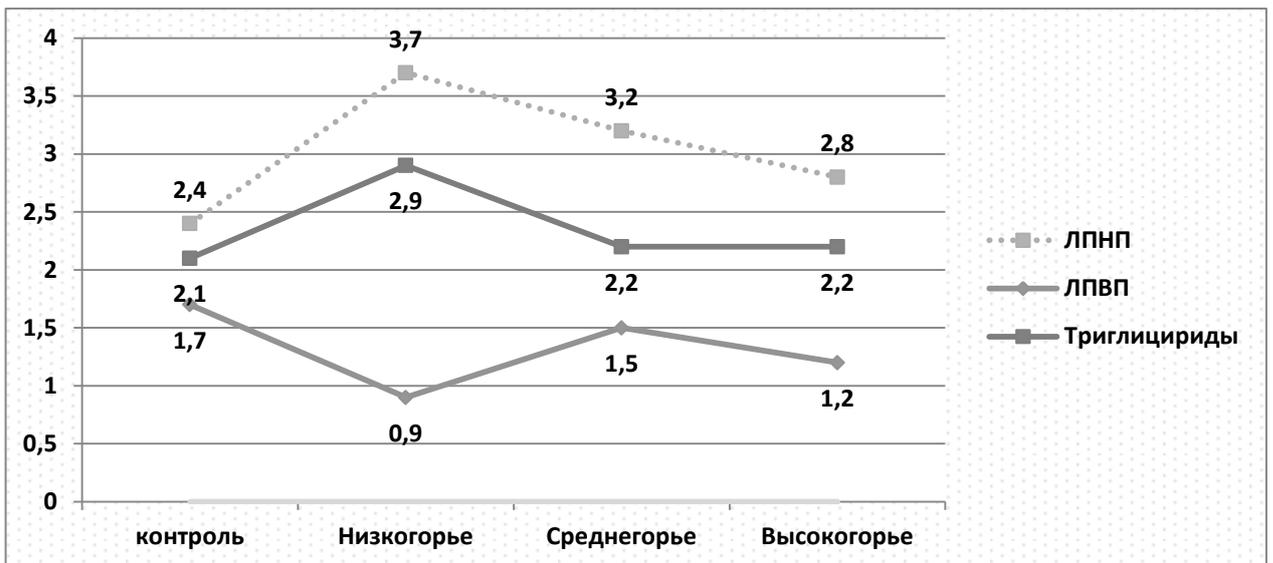


Рисунок 4.2 – Показатели липидов крови по группам

Некоторые особенности липидных показателей выявлены у пациентов высокогорных регионов, проживающих на высоте 3600 и выше метров над уровнем моря. Так, показатель уровня холестерина несмотря на избыточное употребление жира и мясных продуктов у таких пациентов незначительно превышало контрольные величины. В пределах контрольных показателей регистрировались и липопротеиды, которые имели тенденцию к стабилизации. При этом коэффициент атерогенности составил 3,0. Не менее интересным фактом явилось снижение показателя триглицеридов, который составил 2,2 незначительно превышая показатель контрольной группы. Следовательно, у пациентов, проживающих в условиях горных высот с наличием экстремальными факторами горного климата липиды крови имеют свои особенности. По результатам наших исследований с увеличением высоты проживания наблюдается тенденция стабилизации липидов крови, несмотря на избыточное употребление данными пациентами животных жиров. По всей вероятности речь идёт о усиленном липолизе жиров и процессов липопероксидации на фоне имеющейся высокогорной гипоксии и пониженного барометрического атмосферного давления.

Таким образом, результаты наших исследований показателей липидов плазмы крови у пациентов с ишемией миокарда, проживающих в различных

горных и природно-климатических условиях показали некоторые закономерные особенности. Вместе с этим можно предположить, что ряд особенностей климата и условий проживания может отражать и обуславливать механизмы формирования и течения ишемии на различных высотах. В этой связи можно утверждать, что идентичные патогенетические атеросклеротические механизмы в условиях различной степени гипоксии и экстремальных факторов горного климата протекают по-разному. Так, средне- и высокогорная высота способствует о усиленному процессу липопероксида-ции и липолиза жиров. Для патогенетических особенностей формирования ишемии миокарда данный факт имеет весьма важное значение, поскольку может быть использован как средство для повышения резистентности организма и усиления липолиза атерогенных липопротеидов. В этой связи становится интересным исследование процессов перекисного окисления липидов крови и соответственно показателей характеризующих состояние антиоксидантов.

4.2. Основные показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантов у пациентов с ишемической болезнью сердца различных высота проживания

Процессы постоянного перекисного окисления липидов, которые непрерывно протекают в организме несомненно сказываются на функционировании многих систем, в том числе и работе миокарде. Помимо перекисления липидов важная роль принадлежит и системе антирадикальной защиты организма от токсических продуктов. Процессы свободнорадикального окисления в физиологических условиях находятся в сбалансированном состоянии с уровнем и степенью инактивации токсических продуктов ПОЛ и это обстоятельство необходимо рассматривать как фактор гомеостаза организма. В патофизиологических условиях т.е. при наличии какой-либо патологии в организме человека происходит дисбаланс этой системы с образованием и накоплением неспецифических токсических продуктов ПОЛ, что неизбежно сказывается отрицательно на окислительном фосфолировании, с нарушением клеточной структуры мембран клеток, и их гибелью. В последние годы даже

умеренная гипоксия авторами рассматривается как негативный фактор нарушения процессов пероксидации и восстановления антиоксидантов. Знания литературы позволяют судить о том, что гипоксия и уменьшение степени насыщения кислородом организма является усугубляющим фактором усиления переокисления и формирования патологии клеточных мембран. В нормальных физиологических условиях взаимодействие систем переокисления и свободнорадикального окисления, а также системы антиоксидантов взаимосогласовано и постоянно. В результате этого процесса неизбежно восстановившиеся продукты переокисления липидов инактивируются антиоксидантами. Различие первичных и вторичных продуктов переокисления символично, поскольку они все в равной степени являются токсичными и негативными для организма человека и клеточных структур. Однако, для начальных стадий переокисления характерно образование первичных продуктов Пол- гидроперекиси, диеновые конъюгаты, а на конечном этапе малоновый диальдегид. Различная степень активации процессов переокисления характеризуется не только основным состоянием организма человека, но и воздействием целого ряда факторов, среди которых экологические и природно-климатические имеют важное значение. Следовательно, различие в высотных условиях проживания имеет тоже немаловажное значение, что нами и исследовано у пациентов с различными условиями высоты проживания. Так, анализ основных показателей перекисного окисления липидов показал, что у пациентов с ишемией миокарда в условиях низкогорных высот процессы ПОЛ протекают независимо от природно-климатических условий и не имеют достоверных отклонений от литературных показателей. Средняя концентрация для продуктов ПОЛ первичного звена т.е гидроперекисей (регистрировано повышенным в 3 раза и в среднем составила $0,270 \pm 0,02$ ед. (таблица 4.3.).

Таблица 4.3. —Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца I группы-жителей низкогорья

Показатели	Контроль. гр (n=25)	1 группа (n=150)	p
Гидроперекиси (усл. ед)	0,102±0,03	0,270±0,02	<0,001
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	0,312±0,04	0,442±0,05	<0,01
Малоновый диальдегид, (мкмоль/мл)	0,540±0,08	0,733±0,003	<0,001
Каталазная активность, ммоль/л	235,0±5,8	184,4±4,5	<0,001

Примечание: p—статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Анализ и оценка показателей, характеризующих ПОЛ и АЗ у пациентов с ИБС жителей низкогорья показало, что содержание первичных продуктов ПОЛ гидроперекисей (ГП) достоверно превышает показатели контрольной группы почти в 3 раза и составляет $0,270\pm 0,02$ ед. Уровень концентрации не менее токсичного продукта пероксидации –малонового диальдегида регистрировался в повышенных уровнях по сравнению с контрольными показателями и составлял в среднем $0,442\pm 0,05$ мкмоль/л. Конечный продукт переокисления липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей низкогорья составил $0,733\pm 0,003$ мкмоль/мл, что также превышает показатели контрольной группы ($0,540\pm 0,08$ мкмольмл). Антиоксидантная система представлена ослаблением уровня концентрации каталазной активности и составляет $184,4\pm 4,5$ ммоль/л.

Следовательно, показатели процессов перекисного окисления липидов у пациентов низкогорья находят своё отражение в превышенной активации процесса, причём на фоне ослабления ферментов антирадикальной защиты и согласуются с литературными сведениями. В свою очередь ослабление ферментов антирадикальной защиты (активности каталазы) неизбежно усугубляет основное

состояние пациента (ишемию миокарда) и нарушения в системе клеточных структур. Так, показатель антирадикальной защиты составил $184,4 \pm 4,5$, что достоверно ниже показателей контрольной группы $235,0 \pm 5,8$ ммоль/л

Анализ и оценка показателей, характеризующих ПОЛ и АЗ у пациентов с ишемической болезнью сердца показало, что первичное звено процессов перекисления и в частности продукты типа гидроперекисей достоверно превышают показатели контрольной группы почти в 2 раза и составляет $0,206 \pm 0,01$ ед. Концентрация другого промежуточного продукта перекисного окисления липидов - диеновых конъюгатов было незначительно повышенным, но превышало аналогичные показатели у лиц контрольной группы составляя $0,345 \pm 0,08$ мкмоль/л. Конечный продукт перекисления липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей среднегорья составил $0,611 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что также превышает показатели контрольной группы ($0,540 \pm 0,08$ мкмоль/мл). Антиоксидантная система представлена активацией фермента антирадикальной защиты и тенденцией к увеличению концентрации каталазной активности, которая составила $261,5 \pm 3,8$ ммоль/л. Как видно из таблицы 4.4 у пациентов с ИБС жителей среднегорья наблюдается увеличение промежуточных и конечного продукта ПОЛ, увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты (активности каталазы). Следовательно, можно сказать, что у лиц с ИБС, проживающих в среднегорных регионах регистрируется активация процессов перекисного окисления с увеличением концентрации промежуточных и конечного продукта ПОЛ на фоне повышения активности антиоксидантной системы. (таблица 4.4.).

Таблица 4.4. — Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца 2 группы - жителей среднегорья

Показатели	Контрольная группа (n=25)	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	ANOVA Краскела-Уоллиса
Гидроперекиси (усл. ед)	0,102±0,03	0,270±0,02 p ₁ <0,001	0,206±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	0,312±0,04	0,442±0,05 p ₁ <0,01	0,345±0,08 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	<0,01
Малоновый диальдегид, (мкмоль/мл)	0,540±0,08	0,733±0,003 p ₁ <0,001	0,611±0,005 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	<0,001
Каталазная активность, Ммоль/л	235,0±5,8	184,4±4,5 p ₁ <0,001	261,5±3,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Более выраженные и прогрессивные изменения со стороны первичного звена процесса перекисления регистрируется у пациентов высокогорных регионов, которое можно охарактеризовать как прогрессивное увеличение окислительного стресса. Это обстоятельство подтверждается превышением продуктов первичного звена ПОЛ увеличением в 3 раза составляя 0,317±0,02 ед, по сравнению с контрольными показателями. (таблица 4.5). Концентрация другого промежуточного продукта перекисного окисления липидов- диеновых конъюгатов было повышенной в 2 раза по сравнению с контрольными показателями составляя 0,650±0,03 мкмоль/л. Конечный продукт перекисления

липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей среднегорья составил $0,985 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что можно считать статистически значимо повышенным показателем в по отношению к показателям лиц контрольной группы ($0,540 \pm 0,08$ мкмоль/мл). Антиоксидантная система имеет статистически значимые изменения в сторону снижения в 2 раза по сравнению с контрольными показателями составляя $124,2 \pm 4,1$ ммоль/л.

Как видно из таблицы 4.14 показатели характеризуют прогрессивное увеличение процессов ПОЛ, увеличением конечных и промежуточных токсических продуктов на фоне ослабления влияния ферментов антирадикальной защиты (активности каталазы). Следовательно, можно сказать, что у лиц с ИБС, проживающих в высокогорных регионах регистрируется значительная активация процессов перекисного окисления липидов на фоне снижения ферментов антирадикальной защиты. Полученные результаты свидетельствуют о различной степени интенсификации процессов липопероксидации у пациентов с ИБС жителей различных горных регионов. Так, у пациентов на низкогорных высотах регистрируется превалирование процессов ПОЛ над факторами антирадикальной защиты, что подтверждается избыточным накоплением промежуточных и конечных токсических продуктов. У пациентов с ИБС проживающих на среднегорных высотах также регистрируется накопление продуктов ПОЛ-гидроперекисей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида). При этом на среднегорных высотах имеется стабилизация процессов антиоксидантной системы, что выражается в способности организма повышать уровень каталазы т.е. стабилизацией процессов перекисления и антирадикальной защиты. Это обстоятельство может свидетельствовать о непосредственном влиянии среднегорной высоты на состояние организма в целом и на миокард. Более отчетливые изменения в исследуемой системе регистрируются у пациентов с ИБС – жителей высокогорных регионов. Показатели их перекисления свидетельствуют о превалировании образования токсических продуктов ($p < 0,001$), над факторами способствующими их инактивации и образования антирадикальной защиты (активность каталазы) (таблица 4.5.).

Таблица 4.5. — Сравнительная оценка показателей перекисного окисления липидов

Показатели	Контрольн ая группа (n=25)	1 группа (n=150)	2 группа (n=140)	3 группа (n=140)	ANOVA Краскела Уоллиса
Гидропереки си (усл. ед)	0,102±0,03	0,270±0,02 p ₁ <0,001	0,206±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,317±0,02 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Диеновые конъюгаты (мкмоль/мл)	0,312±0,04	0,442±0,05 p ₁ <0,01	0,345±0,08 p ₁ >0,05 p ₂ <0,01	0,650±0,03 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Малоновый диальдегид, (мкмоль/мл)	0,540±0,08	0,733±0,00 3 p ₁ <0,001	0,611±0,00 5 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	0,985±0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
Каталазная активность, Ммоль/л	235,0±5,8	184,4±4,5 p ₁ <0,001	261,5±3,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	124,2±4,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p₂ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе; p₃ – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во 2-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Результаты исследований перекисления показали, что наибольшая концентрация токсических продуктов регистрируется у пациентов с проживанием в условиях высокогорной высоты, превышая аналогичные показатели пациентов среднегорья и низкогорья. Несомненно, что такая ситуация усугубляет и ускоряет процессы разрушения клеточных мембран, что усугубляется снижением ферментов антирадикальной защиты. При этом нарушенный баланс токсических продуктов и антирадикальной защиты может способствовать ускоренному разрушению клеточных мембран не только в тканях, но и в миокарде прогрессируя процессы ишемии миокарда. На этом фоне при неадекватности и

своевременности терапии риск формирования кардиальных событий по типу жизнеугрожающих состояний возрастает в несколько раз. С другой стороны резкое снижение антиоксидантов в организме пациентов может быть связано не только с их прогрессирующей потерей через повреждённую клеточную стенку, но и прогрессирующим самой ишемии миокарда. Рассматривая патогенетические особенности при ишемии миокарда следует обратить внимание на следующие факторы: остро возникающий ишемический процесс в миокарде с нарушением коронарного кровотока более 50%; стрессовая ситуация сопровождающаяся реоксигинацией и формированием новых ишемизированных участков с ослаблением сократительной способности близлежащих отделов миокарда; прогрессивное увеличение и генерация свободных радикалов во всем миокарде на фоне гипоксии всего миокарда способствует блокаде электрохимических реакций с последующим подавлением нерадикального пути общей дыхательной цепи путём активации радикалообразования и прогрессивного увеличения продуктов перекисления (рисунок 4.3.- 4.4.).

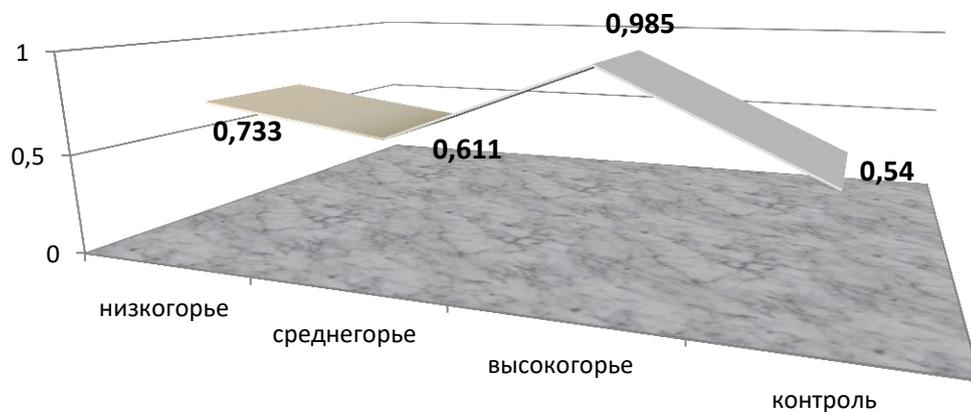


Рисунок 4.3. — Динамика концентрации малонового диальдегида в зависимости от высоты проживания

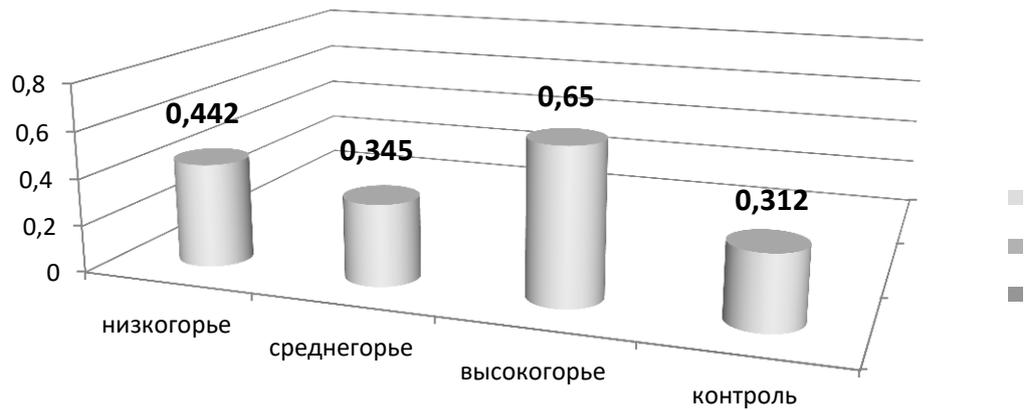


Рисунок 4.4. — Динамика концентрации гидроперекисей в зависимости от высоты проживания

Другим фактором активации ПОЛ при ишемии служит закономерно развивающаяся антиоксидантная недостаточность миокарда. В ее основе лежит потеря антиоксидантных ферментов, выходящих через поврежденную сарколемму и расход запасов антиоксидантов вследствие активации ПОЛ (рисунок 4.5.).

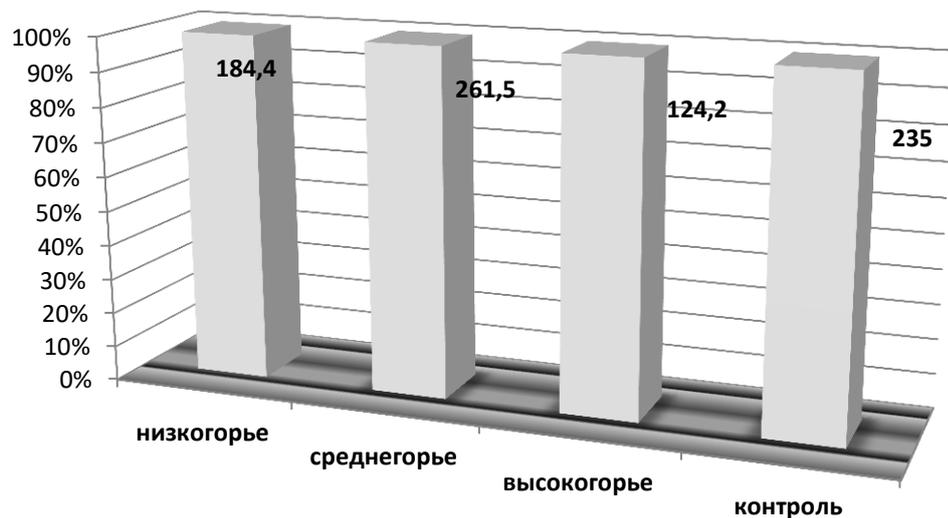


Рисунок 4.5. — Динамика состояния антиоксидантной активности крови у пациентов различных высот проживания

Вполне понятно, что атеросклероз постоянно протекающий в организме не является последним звеном в данной цепи патогенетических изменений, а може даже быть пусковым фактором усиленного перекисления. Липидные и

инфильтративные изменения в сосудах (причём не только в интима и медиа) способствуют прогрессивной деструкции сосудов, снижению их эластичности с формированием очагов кальцинатов, что в последующем является необратимым фактором разрушения клеточных мембран и прогрессированию ишемической болезни сердца.

Следовательно, для усиленного перекисления создаётся масса факторов на фоне ослабления концентрации и уровня антирадикальной защиты т.е. нарушается баланс формирования токсических продуктов и их инактивацией. При возникновении ишемических процессов в миокарде интенсивность перекисления начинает преобладать, в тоже время факторы и ферменты антирадикальной защиты снижаются т.е. возникает дисбаланс работы системы. При неадекватности и своевременности начатой терапии такое состояние может переходить в сторону прогрессивного увеличения свободных радикалов и превалировании перекисления над факторами антирадикальной защиты. Вышеуказанные патогенетические изменения в последующем находят своё отражение в разрушении и последующей гибели клеток миокарда и других тканей усугубляя ишемию миокарда с высоким риском формирования инфаркта миокарда. Для практической медицины с одной стороны знание показателей ПОЛи АЗ является важным поскольку даёт возможность врачам оценивать и контролировать эффективность проводимой терапии, а с другой стороны своевременно выявлять нарушения со стороны нарушения и патологии клеточных мембран с ранней профилактической терапией ишемической болезни сердца и дистрофических процессов в миокарде. В свою очередь возникает у врача возможность проведения прогноза основного заболевания, что определяет тактику ведения и выбора метода лечения пациента.

В плане проведения адекватного лечения с учетом коррекции и восстановления клеточных структур проведённые исследования имеют важное значение, поскольку дают возможность своевременной цитопротекции и проведения профилактических мероприятий с учётом высоты проживания пациента.

Глава 5. Особенности адаптивных реакций кининов у пациентов с ишемической болезнью сердца в горных условиях

Неизбежное взаимосогласованное функционирование организма пациентов с природно-климатическими и экстремальными факторами горного климата неоднозначно отражается на пато-физиологические функции и обуславливает особенности изменений в течении физиологии заболеваний, что является важным исследованием в плане возможности проведения лечения и профилактики основного заболевания. По мнению академика Н.А. Агаджаняна именно подобный взгляд на интегральность эколого-физиологических проблем может способствовать эффективному лечению экологически обусловленных заболеваний [2-6]. Основная патогенетическая роль при ишемии миокарда сводится к формированию и прогрессированию атеросклеротического процесса. При этом немаловажная роль отводится калликреин-кининовая система, которая как протеолитической система проводит контроль и координацию и регуляторные функции почти всех органов и систем организма в плане выполнения физиологических потребностей. Большой экспериментальный и клинический материал, который накоплен к настоящему времени свидетельствует о возможности повышения резистентности организма к экстремальным факторам горного климата, способствует его адаптации к воздействию низких концентраций кислорода – гипоксии. Однако в условиях ишемии миокарда в организме человека на фоне разряжения атмосферного воздуха и высокогорной гипоксии возможно формирование ряда неблагоприятных событий. В патофизиологии ишемической болезни сердца однозначно остаётся неоспоримым факт ведущей роли гипоксии в патогенезе атеросклероза. Вполне понятно, что особенности изменения показателей кининов в различных условиях и при различной высоте проживания имеет важное значение в связи с чем представляется интересным основные показатели кининов крови в условиях горного климата. Анализ литературы и результаты собственных наблюдений показывают, что система кининов крови руководствуется изменениям со стороны

свёртывающей системы крови т.е. является важным и пусковым регулятором реологии крови. Не последнее место отводится участию кининов в системе поддержания гемодинамических и микроциркуляторных функций организма. Незначительная концентрация кининов с нм/мл может оказывать влияние на тонус сосудов тем самым сужая или расширяя их во всем организме. Это способность кининов оказывается возможной не только на сосуды организма, но и сосуды всех органов и систем организма, тем самым выполняя роль перераспределения системы и объёма крови во всем организме. Регуляции системы кининов весьма важна в поддержании микроциркуляторного русла и сосудистой и капиллярной проницаемости. Так, влияние брадикинина на организм в незначительных дозах способствует расширению сосудов и даже способности вызывать коллаптоидные состояния. Данные патогенетические эффекты кининов и брадикинина имеют важное значение в патологии, поскольку в короткие сроки могут вызывать изменения проницаемости капиллярной стенки с образованием диффузионных щелей. С физиологической точки зрения такие особенности влияния кининов на организм могут сказываться не только при воспалительных и аллергических процессах в организме человека, но и ишемии миокарда или других органов. При этом участие кининов может сказываться на улучшении капиллярной проводимости и улучшения транскапиллярного обмена, что создаёт условия для снижения кислородной недостаточности для органов и тканей.

Нами определены основные показатели кининов крови в сравнительном аспекте с контрольной группой, а также в зависимости от высоты проживания пациентов. Так, концентрация калликреина у лиц контрольной группы составил $12,8 \pm 1,8$ нмоль/л. У пациентов с ИБС, но имеющих ишемическую болезнь сердца уже составляет $20,1 \pm 2,3$ нмоль/л, что статистически значимо выше контрольной величины. Это объясняется высокой степенью кининогенеза каллекреина, который необходим для поддержания микроциркуляции и гемореологии в организме при ишемии миокарда. Следующий компонент кининов крови-прекалликреин . составил в контрольной группе $42,5 \pm 3,1$ нмоль/л, тогда как его

концентрация у пациентов со стенокардией составила $21,6 \pm 2,7$ нмоль/л, что в 2 раза меньше контрольных показателей. Следовательно, для синтеза калликреина происходит повышенный расход прекаликреина. Ингибиторные ёмкости калликреина и прекаликреина такие как ϵ_1 -антитрипсин и ϵ_2 -макроглобулин имеют тенденцию к снижению, поскольку усиленный кининогенез сопровождается значительным расходом ингибиторных ёмкостей. Так, если у практически здоровых лиц регистрируется сбалансированное состояние кининов, т.е. определённый баланс между его синтезом и расходом, то ишемия миокарда сопровождается усиленной активацией системы кининов. При этом как видно из показателей таблицы 5.1. и рисунка 5.1. происходит значительный синтез и расход кининов, что в свою очередь сопровождается расходом ингибиторных ёмкостей калликреина. Такое состояние кининов у пациентов можно расценивать как «активное», направленное на восстановление кровотока и нарушенных зон микроциркуляции в сердечной мышце. (таблица 5.1. и рисунок 5.1.).

Таблица 5.1. — Показатели калликреин-кининовой системы крови пациентов 1-ой группы (низкогорье)

Группы	Калликреин нмоль/л	Прекалик реин нмоль/л	ϵ -1 Антрипси н ие/мл	ϵ -2 макроглоб улин ие/мл
Контрольная группа (n=20)	$12,8 \pm 1,8$	$42,5 \pm 3,1$	$22,5 \pm 1,9$	$6,08 \pm 0,5$
1 группа (n=150)	$20,1 \pm 2,3$	$21,6 \pm 2,7$	$18,2 \pm 1,5$	$5,1 \pm 0,3$
P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

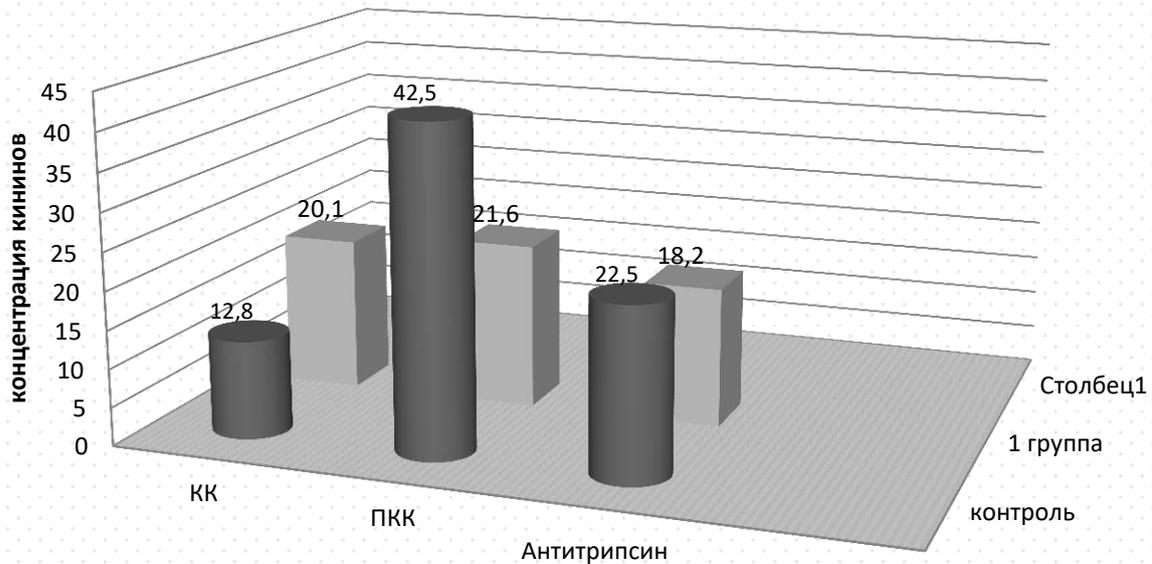


Рисунок 5.1. — Состояние кининов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях низкогорья

Несколько положительная динамика изменений со стороны калликреин-кининовой системы крови регистрируется у пациентов 2 группы т.е. аборигенов среднегорного климата. Анализ состояния кининов пациентов с ишемией миокарда жителей среднегорных высот свидетельствует о том, что концентрация калликреина (КК) в среднем составила $16,6 \pm 1,4$ нмоль/л. Данный показатель, достоверно выше показателей контрольной группы, но меньше уровня средней концентрации пациентов 1 группы. Следовательно для поддержания внутренней среды организма, процессов транскапиллярного обмена и микроциркуляции этот уровень считается оптимальным. При условии среднегорной гипоксии и на фоне ишемических процессов в миокарде КК заметно ниже по сравнению с данным показателем пациентов 1 группы. Аналогичная картина и регистрируется со стороны ПКК уровень которого в среднем составил $28,5 \pm 2,1$ нмоль/л. Тенденция снижения GRR закономерна и появляется при усугублении процессов ишемии миокарда, глубины и зоны распространения ишемизированного участка. Однако, снижение ПКК заметно ниже по сравнению с пациентами 1 группы. В тоже время уровень ферментов антирадикальной защиты, которую судим по концентрации ингибиторных ёмкостей в среднем составили $18,2 \pm 1,5$ и $5,1 \pm 0,3$ нмоль/л

статистически значимо не отличаясь от аналогичных показателей лиц контрольной группы. Обращает внимание, что ингибиторные ёмкости калликреина не имеют выраженного расхода как в предыдущей группе. Так, по сравнению с контрольными величинами статистически значимого уменьшения (расхода) на синтез и кининогенез калликреина не происходит и его концентрация для £-1 антитрипсина составила $21,8 \pm 0,4$ и £-2 $5,7 \pm 0,6$ ие/мл. Следовательно, функционирование кининовой системы крови у пациентов 2-ой группы находится на умеренной активации (таблица 5.2. рисунок 5.2.).

Таблица 5.2. — Показатели калликреин-кининовой системы крови пациентов 2-ой группы (среднегорье)

Группы	Калликреин нмоль/л	Прекалликре ин нмоль/л	£-1 Антрипсин ие/мл	£-2 макрогло булин ие/мл
Контрольная группа (n=20)	$12,8 \pm 1,8$	$42,5 \pm 3,1$	$22,5 \pm 1,9$	$6,08 \pm 0,5$
1 группа (n=150)	$20,1 \pm 2,3$ $p_1 < 0,001$	$21,6 \pm 2,7$ $p_1 < 0,001$	$18,2 \pm 1,5$ $p_1 < 0,001$	$5,1 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$
2 группа (n=140)	$16,6 \pm 1,4$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$28,5 \pm 2,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$21,8 \pm 0,4$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$5,7 \pm 0,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
ANOVA Краскела- Уоллиса	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,05$

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

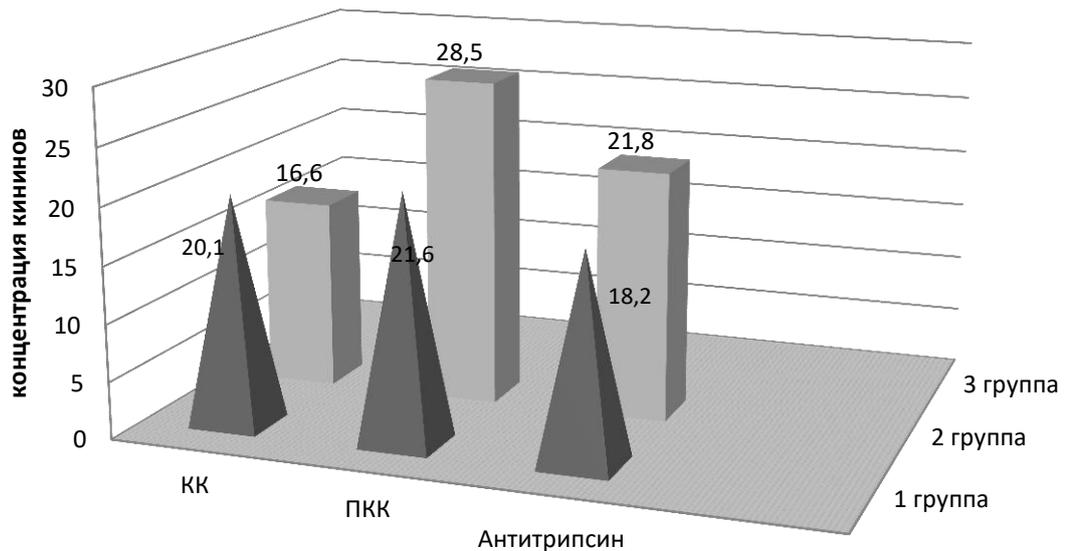


Рисунок 5.2. — Состояние кининов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях среднегорье

Проживание на высотах 3600-5200 метров над уровнем моря требует от организма человека высоких функциональных резервов, в частности от кининовой системы. Это объясняется высокими требованиями к микроциркуляторным, транскапиллярным процессам. Чрезмерная нагрузка на функциональные системы организма усугубляется наличием ишемических процессов в миокарде. Результаты предыдущих исследований показали, что со стороны клинического течения ишемии миокарда у пациентов высокогорья регистрируется более прогрессивное течение болезни с частыми и труднокупируемыми приступами стенокардии. Помимо этого ангиографическая характеристика сосудов сердца показала, что на ангиограммах у пациентов высокогорья наиболее часто формируются окклюзии и стенозы по типу В2, характерно многососудистое поражение. По всей вероятности это объясняется не только влиянием высокогорных экстремальных факторов, но и патогенетическими изменениями со стороны кининов крови.

Более настораживающая картина кининов крови регистрируется у пациентов высокогорных высот (таблица 5.3.).

Таблица 5.3. — Показатели калликреин-кининовой системы крови пациентов различных высот проживания

Группы	Калликреин нмоль/л	Прекалли креин нмоль/л	£-1 Антрипсин ие/мл	£-2 макроглоб улин ие/мл
Контрольная группа (n=20)	12,8±1,8	42,5±3,1	22,5±1,9	6,08±0,5
1 группа (n=150)	20,1±2,3 $p_1 < 0,001$	21,6±2,7 $p_1 < 0,001$	18,2±1,5 $p_1 < 0,001$	5,1±0,3 $p_1 < 0,01$
2 группа (n=140)	16,6±1,4 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	28,5±2,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,8±0,4 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	5,7±0,6 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
3 группа (n=140)	26,3±2,8 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	15,3±1,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	12,45±1,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	3,0±0,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
ANOVA Краскела- Уоллиса	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p_2 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-ой группе; p_3 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми во 2-ой группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Учитывая, что главная регуляторная функция кининов заключается в стабилизации реологии, микроциркуляции и гемодинамики можно предполагать о выраженных патогенетических изменениях в данной системе крови. Так, результаты проведённых исследований показали, что уровень КК остаётся стабильно повышенным в 2 раза по сравнению с контрольными величинами и составил 26,3±2,8 нмоль/л. При этом уровень кининообразующего фермента ПКК остаётся сниженным в три раза по сравнению с контрольными величинами и составил 15,3±1,2 нмоль/л. Это обстоятельство свидетельствует о повышенных

запросах КК на данной высоте. Однако, кининообразующий фермент при этом не только не повышается, но имеет статистическую тенденцию к снижению. При нормальном сбалансированном состоянии ККС уровень ингибиторных ёмкостей должен оставаться в пределах нормальных (контрольных значений), а у данной группы пациентов мы регистрируем обратную тенденцию к выраженному снижению ингибиторных ёмкостей КК. Так, уровень ϵ -1 Антрипсина составил $12,45 \pm 1,1$ ие/мл, ϵ -2 макроглобулина $3,0 \pm 0,2$ ие/мл, что в 2 раза ниже контрольных значений. Следовательно, организм и кининовая система крови на данном этапе не способны поддержать баланс кининов и происходит превышение расхода кининов над его потребностями.

Если рассматривать состояние кининов в сравнительном аспекте с пациентами низкогорных высот, то регистрируется аналогичная тенденция и на низкогорной высоте у пациентов 1 группы. Отличием является только более медленный характер патогенетических изменений. Обращает внимание более стабильная система кининов у пациентов среднегорных высот т.е. 2 группы. (рисунок 5.3.).

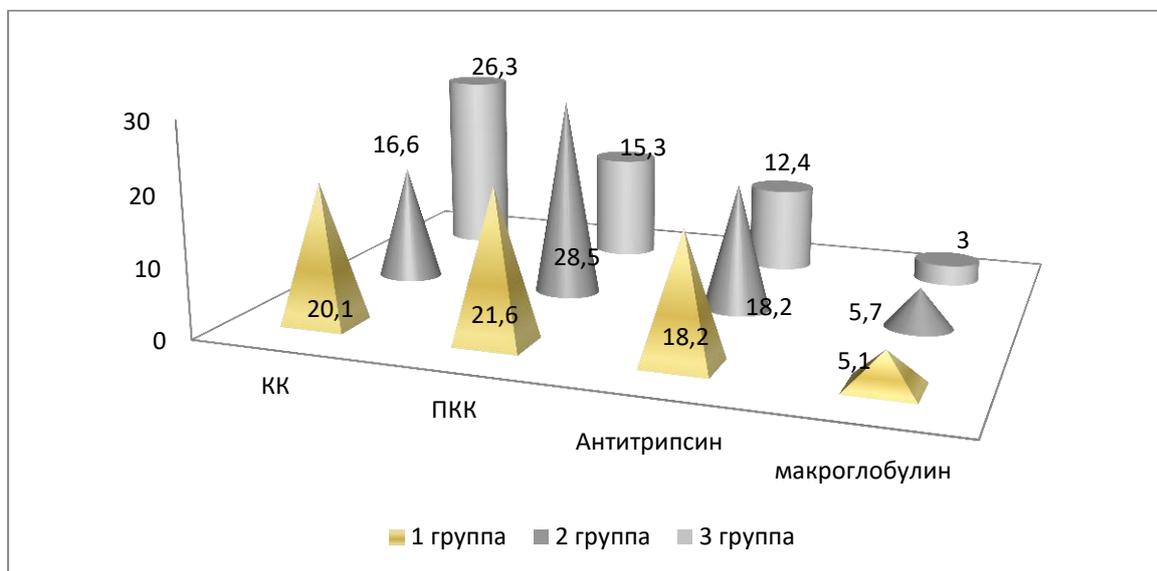


Рисунок 5.3. — Состояние кининов крови у пациентов с ишемической болезнью сердца различных высот проживания

У данных пациентов на фоне повышенного расхода КК регистрируется более медленный расход ингибиторных ёмкостей, что свидетельствует о

некотором компенсированном состоянии и усиленной работой ККС. Такое состояние можно расценивать как умеренная «активация» кининов, которая направлена на стабилизацию и поддержание внутреннего гомеостаза организма. У пациентов высокогорных регионов регистрируется «угнетение» ККС, что выражается его повышенным расходом КК при недостаточном их образовании и неспособностью восполнять запасы т.е. ингибиторные ёмкости. С клинической точки зрения такое состояние ККС является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку дестабилизация кининов не только не может улучшить реологию и гемодинамику, но и быть фактором жизнеугрожающих кардиальных событий.

Таким образом, ишемическая болезнь сердца на высокогорных высотах характеризуется более неблагоприятным и прогрессирующим клиническим течением. Переплетение множества факторов агрессии на фоне негативных факторов высокогорья обуславливают вышесказанные патогенетические изменения в системе кининов (рисунок 5.4.).

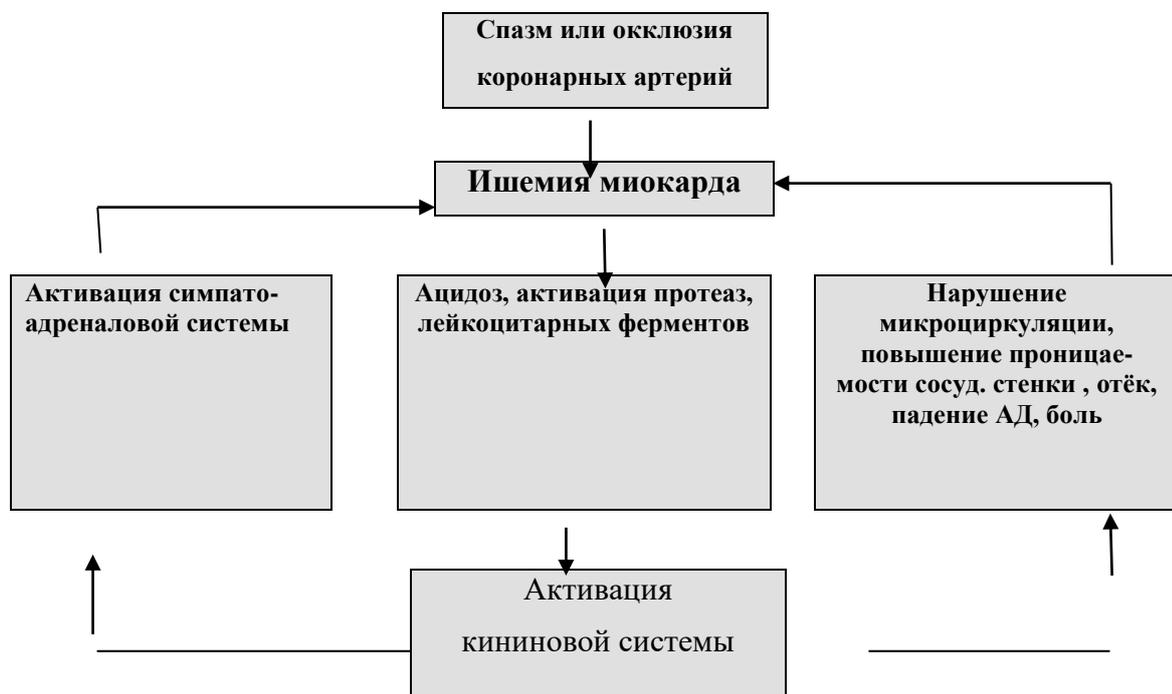


Рисунок 5.4. — Схема порочного круга активации кининовой системы крови «хроническая» активация кининовой системы крови.

Надо отметить, что дисбаланс кининов на высокогорье и сама ишемия миокарда факторы, которые дополняют друг друга и могут быть причиной самых разнообразных осложнений и тяжелого клинического течения. При этом необходимо отметить, что эффективность медикаментозной терапии будет снижена. Тем временем умеренное влияние высокогорных факторов среднегорного климата более благоприятно сказываются на клиническое течение ишемии миокарда и патогенетические аспекты заболевания. Это подтверждается и более стабильным состоянием кининов, что несомненно способствует повышению адаптивных реакций организма. У пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на высокогорье происходит образование кининов в дозах превышающих физиологические, что несомненно вызывает отёчное воспаление, аллергические процессы с механизмом включения вторичной гипоксии миокарда. Это обстоятельство обуславливает и усугубляет боль в области сердца, нарушение микроциркуляции и гемодинамики, изменение тканевого метаболизма в конечном итоге создавая порочный круг активации кининов. Длительная и напряжённое функционирование кининов с фактором длительной «хронической» активации кининов приводит к её истощению резервных возможностей и формированию опасных осложнений ИБС. Таким образом, на высокогорье регулирующая функция кининов может перейти в патофизиологическую, что и мы нередко наблюдаем у наших пациентов высокогорья.

Глава 6. Оценка влияния среднегорья на патогенетические аспекты организма пациентов с ишемической болезнью сердца

В комплексе реабилитации пациентов с ИБС важное значение отводится медикаментозной и немедикаментозной терапии. К последней относится использование природно-климатических факторов, применение которых может быть сопряжено с различными реакциями организма в ответ на климатические факторы. В одних случаях климат может способствовать улучшению прогноза заболевания с уменьшением периода обострения, в других быть провоцирующим фактором к обострениям с формированием тяжелых клинических форм течения заболевания. Так, результаты наших исследований показали положительное патогенетическое и клиническое влияние некоторых факторов среднегорной высоты на оптимальное функционирование органов и систем организма. Это обстоятельство может быть основанием использования умеренных факторов горного климата в лечении и профилактике множества патологий, в том числе профилактики и реабилитации ишемической болезни сердца. Так, результаты клинического наблюдения и лабораторных данных, а также заключения ряда авторов можно сказать, что горный климат способен вызывать ряд адаптивных компенсаторных реакций организма, направленных на поддержание гемодинамики, реологии и т.д. Однако нами малоизученным остаются вопросы влияния комплекса медикаментозной и немедикаментозной терапии на процессы антиоксидантной защиты, изменения баланса кининов и динамики изменения субъективного состояния здоровья. На территории республики Таджикистан множество среднегорных климатических зон, характеризующиеся среднегорным умеренным влиянием горного климата и среди них курорт Ходжаобигарм для нас является наиболее оптимальным в плане использования его для реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца. К северу от столицы республики в 48 км расположен курорт «Ходжа Оби Гарм» на высоте 1800-2000 метров над уровнем моря. Среднегорная высота курорта характеризуется субтропическим климатом с обилием солнечных дней в году, достаточной концентрацией ультрафиолетовых лучей на фоне горного пейзажа. Из природных источников

надо отметить целебные свойства воздушной радоновой смеси с температурой в скважине не 80°C при концентрации радона 66H K/л . Под влиянием радона в организме пациентов происходит правильное перераспределение крови, расширение капилляров, а также нормализация водно-электролитного баланса, что имеет важное значение для пациентов сердечно-сосудистой патологией. Несомненно, что регулярное применение радонового пара сказывается положительно на функциональном состоянии почек, печени, нервной системы и других органов. Пациенты с повышенными цифрами артериального давления отмечают его снижение, а пациенты с ишемией миокарда отмечают уменьшение или исчезновение болевых приступов. Патогенетический эффект влияния радона по сегодняшний день является очень сложным, однако известно что под его влиянием происходит расширение капилляров и сосудов, нормализация электролитов крови, а это в свою очередь является успешностью в лечении пациентов с ишемией миокарда. На данной высоте расположения курорта отмечается очень низкая запылённость и загазованность воздуха, что на фоне высокого ультрафиолетового облучения и пониженной температуры создаёт благоприятные условия для организма пациентов. Среднегорная высота с субтропическими природно-климатическими факторами способствует быстрой адаптации к данному климату и условиям.

Динамика клинико-функционального состояния пациентов ишемической болезнью сердца на среднегорных курортах. В обследование включены 30 пациентов в возрасте от 55 до 72 лет жителей г. Душанбе с диагнозом ИБС. Все пациенты имели документированное подтверждение ишемической болезни сердца: ИБС. Стенокардии напряжения 1 и 2 –го функционального класса. Среди направленных на санаторно-курортное лечения было всего 30 человек. С диагнозом стенокардия напряжения 1-го функционального класса лечилось 10 больных, а с диагнозом стенокардии напряжения 2-го функционального класса лечилось 20 больных. Возраст больных колебался от 57 до 71 года в среднем составляя 66 лет. Половой состав был следующим: женщин- пациентов, мужчин-21 пациент. Все больные имели

выписку из стационара с подтверждением диагноза и направлением на санаторно-курортное лечение. На санаторно-курортное лечение и реабилитацию направлялись пациенты в стадии ремиссии заболевания. Всем этим пациентам до и после санаторно-восстановительного лечения и реабилитационных мероприятий проводились глубинные лабораторные исследования включающие исследования показателей кининов, свёртывающей системы, ЭКГ, показатели липидного спектра крови, антисвёртывающей системы. Для целесообразности и достоверности проведённого санаторно-курортного лечения нами определялись основные показатели качества жизни до и после санаторно-курортного лечения. Медикаментозная терапия ишемической болезни сердца в условиях курорта была направлена на коррекцию патогенетических изменений. Медикаментозная терапия включала: в качестве антиоксидантного препарата использовались- аргинин (в/в 2 раза в неделю); в качестве метаболитной терапии использовался - фозитон (в/в- 1раз в неделю); в качестве патогенетической терапии – предизин (триметазидин 15 мг 2 раза в день). Для коррекции и восполнения ингибиторных ёмкостей калликрейна применялся –контрикал (в\в капельно, медленно -1 раз в неделю). Помимо данных препаратов каждый пациент принимал базисный препарат назначенный лечащим врачом. Чаще всего это были препараты из группы статинов (мертинил-10 мг); В-адреноблокаторы (конкор- 5-10 мг), антиагреганты –клопидогрель-75 мг; или клопирель.

Немедикаментозная терапия включала: утренние прогулки по специальной разработанному маршруту, радоновый пар, сульфидные и сероводородные ванны, физиотерапевтические процедуры, массаж, ЛФК.

В контрольной группе обследования было 25 человек состояние здоровья которых можно расценивать –как «практически здоровые» лица. Средний возраст для обследованных лиц контрольной группы составил 59 лет. Для этой группы лиц была предусмотрена немедикаментозная терапия с включением в качестве антиоксиданты «Вита-селена».

Анализ клинических жалоб и объективного осмотра симптомов и синдромов пациентов показал, что основной жалобой являлась тяжесть в области

сердца или временами возникающие приступы болей за грудиной. Данный симптом отмечало большая часть обследованных пациентов- 27 (90,0%) человек. Часто пациенты предъявляли жалобы на снижение работоспособности - 20 (66,7%), головные боли - 15 (50%), сердцебиение и чувство остановки сердца, перебои – 8 (26,7%), 19 (63,3%) отмечали одышку при интенсивной ходьбе и физической нагрузке. У 5 (16,7%) пациентов при многократном измерении артериального давления зарегистрированы повышенные цифры. Такие пациенты в основном жаловались на временами возникающий шум в голове (таблица 6.1.).

Таблица 6.1. — Динамика клинических симптомов на фоне курортного лечения (n=30)

Клинические симптомы	1-ый день	24 день	p
Жалоб не имели	2 (6,7%)	20 (66,7%)	<0,01
Боль и тяжесть в обл. сердца	27 (90,0%)	9 (30,0%)	<0,001
Сердцебиение	8 (26,7%)	4(13,3%)	>0,05
Головная боль	15 (50,0%)	5 (16,7%)	>0,05
Нарушение сна	30 (100,0%)	15 (50,0%)	<0,001
Шум в ушах, мелькание мошек перед глазами	5 (16,7%)	1 (3,3%)	>0,05
Одышка	19 (63,3%)	11 (36,7%)	<0,05
Снижение работоспособности	20 (66,7%)	8 (26,7%)	<0,01
Снижение аппетита	12 (40,0%)	1 (3,3%)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й день (по критерию Макнемара)

К концу 24 дневного курортного лечения и проведения медикаментозной терапии в условиях среднегорья пациенты отмечали значительное улучшение состояния здоровья. Большинство пациентов уже в первые дни отмечали улучшение и нормализацию сна 15 (50,0%). В основном по приезду такие пациенты жаловались на бессонницу. Улучшение общего самочувствия также выражалось в снижении дозы и кратности применения спазмолитических препаратов т.е. пациенты отмечали уменьшение частоты болевых приступов за

грудиной, а также исчезновении тяжести за грудиной. Так, анализ объективных жалоб позволяет судить о снижении болевого фактора на 60,0%, а одышки на 26,6%. Также часть больных на фоне санаторного комплекса лечения отмечала полное исчезновение жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

В первый и последние дни пребывания на курорте каждому пациенту были проведены ЭКГ-исследования. Основными изменениями в первые дни пребывания на курорте были: нарушения ритма сердца по типу предсердной экстрасистолии, снижение процессов реполяризации, смещения и депрессия ST, ГМЛЖ. Более настораживающими изменениями на ЭКГ у части пациентов были нарушения внутрижелудочковой проводимости по типу блокад ножек пучка Гисса, снижение вольтажа зубцов желудочкового комплексов. Частота сокращений сердца в первый день составила в среднем $84 \pm 1,0$ ударов в минуту т.е. регистрировалась умеренная тенденция тахикардия. Выраженная синусовая тахикардия регистрировалась у 40,0% (12 чел). Более редко регистрировалась синусовая брадикардия, которая отмечена 4 (13,3%) больных. На фоне гипертрофии миокарда левого желудочка у 14 (46,6%) больных отмечена значительная депрессия сегмента ST, а гипертрофия миокарда левого желудочка в виде ЭКГ-признака $SV_1 \pm RV_5 > 35$ мм зарегистрирована 5 (16,6%) больных. (таблица 6.2.). Все указанные симптомы и жалобы больных до поступления в санаторий сочетались с экг-признаками стенокардии, клинически в виде болевых ощущений в области сердца. Более настораживающими изменениями на кардиограммах у части больных отмечены нарушения ритма и проводимости миокарда, которые регистрировались поздним зубцом R в грудных отведениях и сопровождалась депрессией сегмента T. У части пациентов регистрировались признаки полной или неполной блокады правых отделов ножек пучка Гисса в виде изменения зубца S в отведениях I, V₅, V₆.

Таблица 6.2. — Динамика ЭКГ изменений в условиях курорта «Ходжа Оби Гарм» (n=30)

Показатели	1-ый день	24-ый день	p
Артериальное давление: сист.	143,2±5,1	132,4±4,2	<0,05*
диастолическое	89,3±3,4	82,4±3,3	<0,05*
ЧСС	84,3±3,2	77,2±3,1	<0,05*
Синусовая тахикардия	12 (40,0%)	7 (23,3%)	>0,05
Синусовая брадикардия	4 (13,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Несинусовый P	3 (10,0%)	1 (3,3%)	>0,05
Выпадение QRS	6 (20,0%)	2 (6,7%)	>0,05
Экстрасистолия	7 (23,3%)	1 (3,3%)	<0,05
Наруш. внутриж-й провод. комплекса QRS (> 0,12 с)	5 (16,7%)	2 (6,7%)	>0,05
PQ > 0,20	2 (6,7%)	-	
Депрессия сегмента ST и отрицательный T	14 (46,7%)	6 (20,0%)	<0,05
RV1+SV5 > 10,5	6 (20,0%)	6 (20,0%)	>0,05
SV ₁ ± RV ₅ > 35 мм	5 (16,7%)	5 (16,7%)	>0,05

*Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й день (по критерию Макнемара; * - по критерию Вилкоксона)*

Левые блокады ножек пучка Гисса чаще всего регистрировались в виде низкого R и глубокого S, что сочеталось увеличением PQ. Отметить необходимо, что нарушения ритма сердца зачастую отмечались у больных пожилого и старческого возраста. На фоне санаторного этапа лечения улучшилась клиническая симптоматика больных, а также кардиографическая характеристика. Это выразилось в уменьшении кардиограмм с нарушениями процессов реполяризации в миокарде, дистрофическими процессами. К окончанию курса лечения число пациентов с синусовой тахикардией составляло 7 (23,3%) больных, тогда как в начале синусовая тахикардия регистрировалась у 12

(40,0%) больных. На фоне санаторно-курортного этапа реабилитации пациентов отмечается заметное улучшение общего самочувствия больных, что несомненно связываем мы с влиянием природно-климатических факторов среднегорья, влиянием природных источников радонового пара, физиотерапевтическими процедурами. Объективное улучшение сочеталось с исчезновением депрессии на кардиограммах, что может свидетельствовать о антиишемическом влиянии радона и санаторно-курортного этапа реабилитации. Так, при пребывании на санаторий больных предъявляющих жалобы на боли и депрессией ST на кардиограммах было 14 (46,7%), а по окончании санаторного этапа лечения их количество снизилось до 6 (20,0%) больных (таблица 6.2.). К концу курса курортного лечения в условиях среднегорья нами было интересно провести анализ ЭхоКГ показателей. Вполне понятно, что за 24 дня показатели ЭхоКГ не будут иметь достоверных изменений, поскольку для изменения данных показателей необходимо более длительное время.

Так, анализ данных показателей показал, что состояние насосной и сократительной функции миокарда в первые дни находится на предельном уровне и возможно формирование недостаточности кровообращения. Это подтверждается снижением показателей УО и УИ (мл/мин) по сравнению с контрольными показателями и составляют, соответственно, $73,0 \pm 5,2$ и $43,2 \pm 2,5$ мл/мин. Достоверно отражающим показателем насосной и сократительной функции миокарда ФВ (%), которая была снижена в пределах верхней границы нормы и даже у части пациентов снижена и составила в среднем день приезда у всех обследованных пациентов и составила от 55,5% до 57,0%. (таблица 6.3.). Комплексная санаторно-курортная реабилитация пациентов с ИБС положительно отразилась на показателях ЭхоКГ таких как УО и ФВ. В первую очередь обращает внимание, что у многих пациентов на фоне улучшения общего самочувствия улучшается показатель фракции выброса левого желудочка, который увеличился до $64,0 \pm 4,7\%$.

Таблица 6.3. — Динамика изменений ЭхоКГ показателей в динамике санаторного лечения (n=30)

Показатели	Контроль, M±m	1 день, M±m	24 день, M±m	p
УО, мл	73,5±5,8	73,0±5,2	74,5±5,3	>0,05
УИ, мл/м ²	44,4±3,1	43,2±2,5	44,1±2,0	>0,05
МОК, л/мин	5,1±0,5	5,1±0,4	5,3±0,6	>0,05
СИ, л/м ²	3,4±0,1	3,2±0,2	3,3±0,4	>0,05
КДР ЛЖ	4,3±0,5	4,66±0,3	4,5±0,2	>0,05
КСР ЛЖ	4,2±0,2	4,1±0,3	4,1±0,1	>0,05
ФВ (%)	63,0±4,1	57,0±4,2	64,0±4,7*	>0,05

Примечание: p₁ – статистическая значимость различия показателей между группами (по ANOVA Краскела-Уоллиса)

Помимо этого показателя регистрируются положительные изменения в сторону увеличения УО и УИ, что свидетельствует об усилении сократительной способности миокарда в целом. Так, если принимать во внимание факт, того что это происходит при некотором снижении или сохранении ЧСС, то можно сказать о формировании адаптационных факторов у пациентов. Если такое состояние было бы на фоне увеличения ЧСС то это свидетельствовало бы о перегрузки миокарде и возможном развитии декомпенсации сердца и недостаточности кровообращения. Следовательно речь идёт о формировании адаптации и начале формирования приоритетного кровообращения, что выражается адекватностью работы кровообращения между сердечным выбросом и ЧСС, что в свою очередь повышает резервные и адаптационные возможности кровообращения. Патогенетическая основа ишемических процессов в миокарде неизбежно сопровождается выбросом большого количества катехоламинов с дефицитом энергии и повышением продуктов перекисного окисления липидов и избытком ионов Са в клетках. Однако при влиянии умеренной гипоксии происходит незначительная активация процессов пероксидации и повышением ферментов

антирадикальной системы. Учитывая, что показатели перекисления являются наиболее достоверными, отражающие внутренние биохимические процессы нами исследованы основные показатели перекисления липидов в организме пациентов до и после проведения санаторного этапа реабилитации. Так, показатели перекисного окисления липидов в начале лечения можно расценивать как не стабильное. Это объясняется тем, что показатели свидетельствуют о превышение токсических продуктов в организме, причём выше в разы по сравнению с контрольными значениями. При этом обращает внимание, что по сравнению с лицами контрольной группы достоверно снижены ферменты антирадикальной защиты (таблица 6.21). Следовательно, такой дисбаланс процессов ПОЛ вызванный ишемическими процессами в миокарде способен вызвать разрушение клеточных мембран и вторичную гипоксию клеток миокарда в результате активации радикалообразующего пути дыхательной цепи. На фоне санаторно-курортного лечения у пациентов с ИБС происходят заметные сдвиги, что выражается в снижении промежуточных продуктов ПОЛ. Так, уровень диеновых конъюгатов уменьшился с $0,512 \pm 0,03$ мкмоль/л до $0,482 \pm 0,02$ мкмоль/л. Снижение уровня регистрируется и со стороны гидроперекисей до $0,218 \pm 0,022$ В меньшей степени снижается наиболее токсичный продукт –малоновый диальдегид с $0,870 \pm 0,03$ до $0,822 \pm 0,03$ мкмоль/л. Положительным сдвигом в патогенетическом плане для пациентов с ИБС является улучшение состояния антирадикальной защиты, что выражается в увеличении активности каталазы с $144,3 \pm 4,5$ до $170,5 \pm 6,1$ мкмоль/л (таблица 6.4.). В динамике 24 дневного пребывания в условиях горного курорта регистрировались положительные сдвиги не только у пациентов с ИБС, но и у лиц контрольной группы. Обращает внимание, что у лиц контрольной группы на фоне лечения парорадонным паром и сульфидными ваннами и применением пищевой биодобавки селена в условиях среднегорного курорта улучшаются показатели антирадикальной защиты. Так, в первый день активность каталазы составила в среднем $194,5 \pm 8,1$ ммоль/л, то к концу

пребывания имелись статистически достоверные изменения в положительную сторону и составили $220,5 \pm 8,2$ ммоль/л (рисунок 6.1).

Таблица 6.4. — Динамика изменения показателей перекисное окисление липидов на фоне санаторного лечения

Группа обследованных	ДК мкмоль/мл	ГП Ус.ед.	МД мкмоль/мл	АК ммоль/л
Контрольная группа - 25 чел.				
1 день	$0,362 \pm 0,04$	$0,133 \pm 0,02$	$0,643 \pm 0,04$	$194,5 \pm 8,1$
24 день	$0,355 \pm 0,03$	$0,144 \pm 0,05$	$0,512 \pm 0,04$	$220,5 \pm 8,2$
P	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,001$
Пациенты ИБС - 30 чел.				
1 день	$0,512 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$0,220 \pm 0,04$ $p_1 < 0,05$	$0,870 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$144,3 \pm 4,5$ $p_1 < 0,001$
24 день	$0,482 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$0,218 \pm 0,02$ $p_1 > 0,05$	$0,822 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$170,5 \pm 6,1$ $p_1 < 0,001$
P	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й день (по критерию Вилкоксона); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

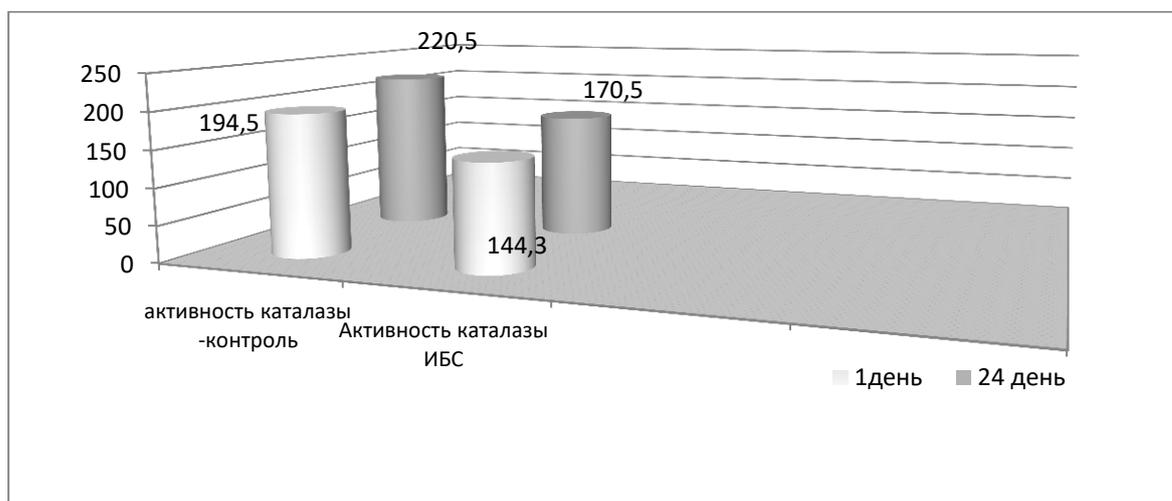


Рисунок 6.1. — Показатели антирадикальной защиты на фоне курортного лечения

Также в положительную сторону изменился показатель малонового диальдегида, который уменьшился до $0,512 \pm 0,03$ ммоль/л. Динамика изменений промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов и гидроперекисей) не имела изменений. Следовательно, такая картина изменений ПОЛ может свидетельствовать о некотором положительном влиянии среднегорной высоты на организм человека. Но при этом нами дополнительно использовались селен и бальнеологические процедуры.

Важное значение в патогенетических изменениях имеет положительная динамика антирадикальной защиты. Так, ферменты антирадикальной защиты имеют тенденцию к улучшению не только у пациентов с ИБС, но и у лиц контрольной группы, что позволяет использовать антиоксидантные добавки на фоне среднегорных курортов для коррекции показателей ПОЛ. В процессе санаторного этапа реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца регистрируется стабилизация показателей окисления в двух группах сравнения, что выражается в снижении промежуточных и конечных продуктов (ГП, ДК). Сравнительный анализ показателей динамики изменения показателей показал, что статистически значимых изменений в снижении не регистрируется т.е. снижение происходит одинаково у двух групп обследованных. Одной из главных жалоб обследованных лиц являлась стенокардитическая грудная жаба т.е. болевые приступы за грудиной, что и послужило поводом для обращения к врачу многих пациентов. В этом плане необходимо отметить, что основной патогенетической составляющей боли является дисбаланс кининов в организме. Помимо участия кининов в патогенезе боли важная составляющая отводится функциям транскапиллярного обмена, микроциркуляции и реологии крови. В этой связи необходимой патогенетической основой лечения является коррекция кининов крови. В современной литературе имеются достоверные сведения о том, что трасилол является ингибитором калликреина, что послужило обоснованием к назначению 2-3 капельных инъекций контрикала. Лица контрольной группы медикаментозную терапию не получали.

Аналогичная картина крови по кининам регистрировалась у пациентов с ИБС, что и в стационарных условиях. Калликреин-кининовая система крови вновь поступивших пациентов на курорт характеризовалась как «активированная». Так, достоверно прослеживалась тенденция снижения ингибиторных ёмкостей КК на фоне избыточной продукции калликреина и прекалликреина. В группе пациентов с ишемической болезнью сердца с применением корректирующей терапии уровень калликреина достоверно снизился с $25,4 \pm 3,2$ до $16,8 \pm 2,1$ нмоль/л, что свидетельствует о снижении степени активации продукции калликреина т.е. в организме пациентов снижается необходимость использования КК. При этом опосредованно не происходит увеличение уровня ПКК. Это вполне объяснимо тем, что для нормализации кининогенеза необходимо более длительное время. Исходные значения ингибиторных ёмкостей КК в первые дни были снижены в сравнении с контрольными величинами и составляли соответственно $15,1 \pm 1,1$ для антитрипсина и $3,6 \pm 0,12$ для макроглобулина нмоль/мл. (таблица 6.5.).

Таблица 6.5. — Динамика изменения показателей кининов на фоне санаторного лечения

Показатели ККС	Контрольная группа (n=25)		Р	Группа пациентов ИБС (n=30)		р
	1 день	24 день		1 день	24 день	
Калликреин Нмоль/л	$14,6 \pm 1,4$	$14,6 \pm 1,4$	$>0,05$	$25,4 \pm 3,2$ $p_1 < 0,001$	$16,8 \pm 2,1$ $p_1 > 0,05$	$<0,01$
Прекалликреин Нмоль/л	$42,5 \pm 3,9$	$42,0 \pm 3,7$	$>0,05$	$20,0 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$	$21,0 \pm 1,8$ $p_1 < 0,001$	$>0,05$
£-1 Антитрипсин	$21,7 \pm 2,4$	$21,2 \pm 2,3$	$>0,05$	$15,1 \pm 1,1$ $p_1 < 0,001$	$21,8 \pm 1,4$ $p_1 > 0,05$	$<0,001$
£-2 Макрогло- булин, ИЕ/мл	$5,1 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,1$	$<0,05$	$3,6 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$	$3,9 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$	$<0,01$

Примечание: р – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й день (по критерию Вилкоксона); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

К концу курортного курса лечения на 24-й день отмечается отчётливая статистическая тенденция увеличения ингибиторных ёмкостей КК. Так, в большей степени регистрируется I-1 Антитрипсин с $15,1 \pm 1,1$ до $21,8 \pm 1,4$ ие/мл. Со стороны макроглобулина не регистрируется статистически значимого увеличения, но в динамике 24 дней отмечается выраженная тенденция к увеличению макроглобулина с $3,6 \pm 0,1$ до $3,9 \pm 0,1$ ие/мл (рисунок 6.2.).

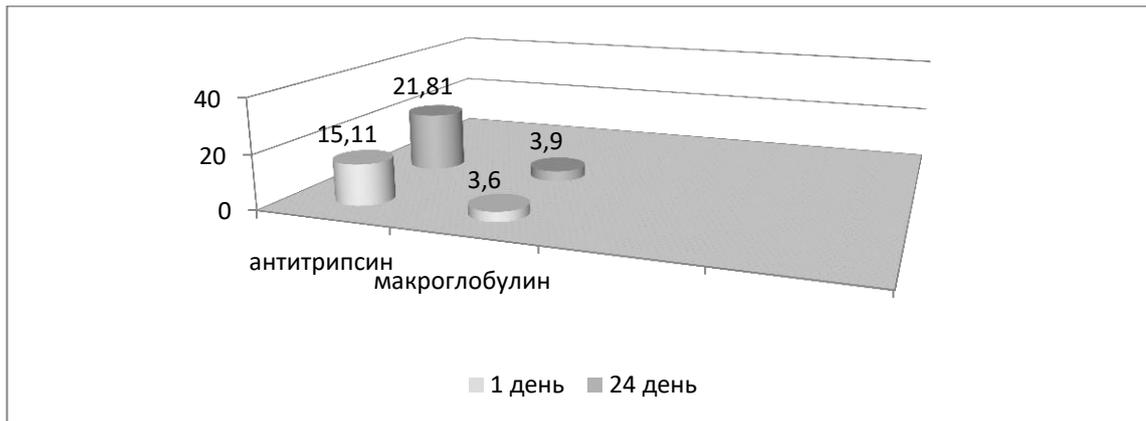


Рисунок 6.2. — Динамика изменения уровня ингибиторных ёмкостей в динамике санаторного лечения.

Это обстоятельство не должно настораживать практического врача, поскольку для полной нормализации баланса кининов необходимо более 2-3 месяцев. Уместно напомнить, что большинство пациентов на фоне курортного лечения отмечали уменьшение интенсивности болевых приступов стенокардии, а также повышение эффективности спазмолитических препаратов. Это обусловлено нормализацией уровня КК и повышением ингибиторных ёмкостей. У лиц контрольной группы, которым не применялась медикаментозная терапия динамика изменений кининов не наблюдалась, за исключением повышения уровня макроглобулина до $5,5 \pm 0,1$ ие/мл. Это является положительным моментом в санаторно-курортном лечении и свидетельствует о некотором влиянии природно-климатических факторов на организм и в частности кининовую систему крови. Ещё одним из определяющих аспектов патогенетической терапии является факт того, что именно кинины крови регулируют активность фибринолитической и свёртывающей систем крови. В этом плане определены основные показатели

гемореологии крови до и после курортного лечения. Необходимо отметить, что из антиагрегантной терапии пациенты 2-ой группы только применяли свои базисные препараты, а лица 1-ой группы не применяли антиагреганты.

Показатели реологии крови, что выражаются в показателях вязкости по окончании курса санаторного лечения показали, что традиционная медикаментозная терапия ишемической болезни сердца не вызывает изменений этих показателей для лиц 1 группы. Однако, больные получавшие в комплексе медикаментозной терапии ингибиторы каллекреин и антиоксиданты регистрируется заметное снижение вязкости крови и плазмы соответственно составляя $4,16 \pm 0,04$ сп. Пребывания лиц контрольной группы в курортных условиях на среднегорной высоте без применения антикоагулянтной положительной отразилось на показателях свёртывающей системы крови. Хотя и не регистрируется достоверного снижения фибриногена, протромбиновой активности, но значительно улучшаются показатели вязкости крови и плазмы. Так, если в 1-й день пребывания вязкость плазмы составила в среднем $1,34 \pm 0,02$ сп, то к 24 дню данный показатель снизился до $1,11 \pm 0,01$ сп, а показатель вязкости крови снизился с $3,88 \pm 0,03$ сп до $3,23 \pm 0,02$ сп. Другие показатели свёртывающей и антисвёртывающей системы не имели статистически значимых изменений. Более заметные изменения регистрируются в группе пациентов ИБС. Так, состояние крови пациентов группы ИБС (2-ая группа) до курортного лечения можно охарактеризовать как гиперкоагуляционное с повышенным свёртывающим потенциалом. Об этом свидетельствует повышенный уровень фибриногена до $4,3 \pm 0,1$ г/л, фибриногена «В» (44,5%), протромбиновый индекс $100,1 \pm 8,4$. Показатели вязкости крови и плазмы также были повышенными по сравнению с группой контроля и составляли соответственно $4,38 \pm 0,02$ и $1,88 \pm 0,04$ сп. Фибринолитическая активность была несколько снижена и составила в среднем $35,2 \pm 2,3\%$. На фоне медикаментозной терапии и бальнеологических процедур в условиях среднегорья показатели гемореологии у пациентов 2 группы имели

достоверное улучшение, что выражалось в улучшении всех исследуемых показателей. С клинической точки зрения положительным моментом является изменения вязкости крови и плазмы. Так, вязкость плазмы крови и плазмы составили к концу курса курортного лечения $4,01 \pm 0,02$ и $1,31 \pm 0,03$ сп соответственно. Фибриноген крови также стал составлять верхние границы нормативных показателей составляя $3,9 \pm 0,1$ г/л. Результаты позволяют утверждать, что комплекс санаториных факторов в среднегорной высоты оказывает положительное влияние на состояние организма пациентов. Более существенные положительные изменения могут усиливаться при назначении коррегирующей терапии, направленной на коррекцию патогенетических изменений со стороны биохимических механизмов. (таблица 6.6.).

Таблица 6.6. — Основные показатели гемореологии крови у обследованных на фоне санаторного лечения

Показатели	Контрольная группа (n=25)		p	Группа пациентов ИБС (n=30)		p
	1 день	24 день		1 день	24 день	
Фибриноген, г/л	$3,3 \pm 0,4$	$3,3 \pm 0,2$	$>0,05$	$4,3 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$	$3,9 \pm 0,1$ $p_1 < 0,001$	$<0,001$
Фибриноген «В» %	$15,3 \pm 2,1$	$16,0 \pm 2,2$	$>0,05$	$44,5 \pm 3,4$ $p_1 < 0,001$	$35,6 \pm 2,7$ $p_1 < 0,001$	$<0,01$
Протромбиновый индекс, %	$95,1 \pm 7,2$	$95,1 \pm 7,3$	$>0,05$	$100,1 \pm 8,4$ $p_1 > 0,05$	$110,2 \pm 8,7$ $p_1 < 0,05$	$>0,05$
Вязкость крови, сп	$3,88 \pm 0,03$	$3,23 \pm 0,02$	$<0,001$	$4,38 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$4,01 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$	$<0,001$
Вязкость плазмы, сп	$1,34 \pm 0,02$	$1,11 \pm 0,01$	$<0,001$	$1,88 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$	$1,31 \pm 0,03$ $p_1 < 0,001$	$<0,001$
Фибринолитическая активность %	$47,6 \pm 3,1$	$46,3 \pm 3,5$	$>0,05$	$35,2 \pm 2,3$ $p_1 < 0,001$	$31,1 \pm 2,9$ $p_1 < 0,001$	$<0,01$

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в 1-й день (по критерию Вилкоксона); p_1 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни)

Обсуждение результатов

Результаты наших исследований позволили нам сделать заключение, что пребывания человека в различных экологических условиях, природно-климатических зонах определённым образом сказывается на функциональном состоянии многих систем организма. Так, часть авторов рассматривают влияние климатических факторов горного климата как благоприятный фактор для течения множества заболеваний, с уменьшением продолжительности заболевания и повышением эффективности проводимой терапии. Другая часть авторов указывает на тот факт, что именно экстремальные факторы гор оказывают неблагоприятное влияние на течение заболеваний с увеличением срока и продолжительности болезни, развитием множества осложнений. Однако все авторы и результаты наших исследований подтверждают тот факт, что патогенетической основой и пусковым фактором для течения всех биохимических реакций в организме служит газообмен между лёгкими и организмом. В этой связи неоспорим факт кислородного голодания организма в условиях гор. Горный климат республики оказывает на проживающее население неизбежный комплекс экстремальных факторов среди которых наиболее важными являются и показаны в наших исследованиях низкое атмосферное давление, сухой и безветренный климат, высокий уровень радиации солнечной, низкое барометрическое давление. Эти факторы сказываются на нормальном функционировании сердечно-сосудистой системы, эндокринной и нервной системах, а в большей степени регистрируется напряжённая работа и адаптация к данным условиям система газообмена в лёгких. Как утверждают многие исследователи данные изменения могут неоднозначно отражаться на течении многих заболеваний [Агаджанян Н.А., Тель Л.З. Бекболотова А.К., 2002]. Большинство авторов сводятся к мнению о том, что в процессе адаптации в данных условиях возникает стрессорная реакция организма с выбросом биологически активных веществ и катехоламинов. Неизбежное влияние катехоламинов сказывается на повышенном расходе энергетических запасов к леткам и системам. В свою очередь такие обстоятельства сводятся в конечном итоге к повышенному содержанию и накоплению свободных

жирных кислот и повышенным переокислением тканей и клеток миокарда, ослаблением микроциркуляторного русла и дисбалансом ионов кальция. На наш взгляд правомерными являются мнения авторов, которые утверждают, что действие гипоксии и изменения в организме находятся в прямой зависимости от дозы и продолжительности гипоксии и факторов горного климата [Аматуни Д.Г,1991]. В этой связи нами рассматривалось течение ишемической болезни сердца в сравнительном аспекте с различным влиянием гипоксического фактора. Для этого нами были изучены пациенты с ИБС на низкогорной, среднегорной и высокогорной высоте. На горной высоте соответствующей низкогорью нами отбирались пациенты с ИБС, проживающие в г. Душанбе (высота 860 метров над уровнем моря). Среди обследованных пациентов низкогорья было 80 мужчин и 70 женщин в возрасте от 55-70 лет. Объективный осмотр пациентов 1 группы позволил выявить избыточную массу тела у 13 пациентов. Помимо документированных признаков ишемии в миокарде других экг-изменений выявлено не было. Результаты общеклинических и инструментальных исследований пациентов, проживающих на низкогорных районах не выявило изменений от других пациентов, проживающих в средней полосе России и других низменностей.

Климато-географические факторы горного климата среднегорья Таджикистана характеризуются нарастающей гипоксией, повышением ультрафиолетового излучения, понижением барометрического давления и т.д. На горной высоте соответствующей среднегорью нами отбирались пациенты с ИБС, проживающие в г. Хорог (высота 2200 метров над уровнем моря). Основными жалобами пациентов данной 2-ой группы являлись боли в области сердца, характерные для стенокардии напряжения. Объективный осмотр пациентов 2 группы позволил выявить избыточную массу тела у 8 пациентов, что значительно меньше у пациентов из низкогорной высоты. Обращает внимание увеличение частоты дыхания по сравнению с предыдущей группой обследованных на низкогорной высоте. Зарегистрированное незначительное учащение дыхания на среднегорных высотах (2200 метров над уровнем моря) мы объясняем влиянием

гипоксического фактора, что обусловлено снижением парциального давления кислорода до 80 мм рт. ст. на данных высотах. Анализ ЭКГ пациентов г. Хорога показал, что число сердечных сокращений составила 70 ударов в мин., т.е. у констатировалась умеренная брадикардия, свидетельствующая об изменениях. Следовательно, это оказывается влияние гипоксического фактора на фоне пониженных цифр парциального давления, что и может создавать нагрузку на правые отделы сердца. В этой связи хотелось бы напомнить, что у 7 больных регистрировались отклонения оси сердца вправо, что свидетельствовало о перегрузки правого желудочка. В тоже время 14 больных имели на кардиограммах повышенные зубцы во втором и третьем отведениях (P-pulmonale), что конечно же мы расценивали о формировании признаков легочной гипертензии. Помимо этого регистрировался компенсаторный эритроцитоз до $5,8 \pm 0,21 \times 10^{12}$ л и умеренное увеличение гемоглобина до $153.2 \pm 3,1$ г/л. У 18 больных выслушивался акцент второго тона над легочной артерией. Средние показатели артериального давления находились в пределах нормы и составили 119/68 мм. рт. ст. Особенности в лабораторных анализах у пациентов среднегорных высот явились изменения со стороны общего анализа крови, что выражалось в повышенном уровне гемоглобина, повышение количества эритроцитов (компенсаторный эритроцитоз), а на ЭКГ выявлена умеренная брадикардия и формирование легочной гипертензии. Следовательно, ишемическая болезнь сердца на среднегорных высотах протекает под влиянием гипоксии.

Пациенты с ИБС, проживающие на высотах 3600 и более метров над уровнем моря предъявляли большое количество жалоб помимо приступов загрудинных болей, характерных для стенокардии. Объективный осмотр пациентов данных высот позволяет говорить о выраженном периферическом цианозе, цианозе губ, пальцев. Также наблюдалось выраженная аллопеция, множественное выпадение зубов их кариес. Регистрировалась несколько увеличенная частота дыхания, составляющая 26 в мин. Обращает внимание,, что отличительным фактом является наличие у части больных (22 больных)

выслушивался усиленный второй тон над легочной артерией и систолический шум на верхушке сердца. Аналогично пациентам предыдущей группы регистрировался компенсаторный эритроцитоз $7,5 \pm 0,22 \times 10^{12}$ л; и повышенный уровень гемоглобина $163,4 \pm 2,4$ г/л. Главной особенностью ЭКГ были признаки перегрузки на правые отделы сердца- у 38 обследованных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в из всего комплекса экстремальных факторов горного климата наиболее выраженным является гипоксия, что подтверждается формированием первичной лёгочной гипертензии и экг-признаками нагрузки правых отделов сердца (/ПВЛАГ).

Анализируя результаты клинических наблюдений пациентов различных высот проживания можно сказать, что по мере увеличения высоты увеличивается брадикардия, частота дыхательных движений, а также компенсаторный эритроцитоз. На кардиограммах появляются чаще признаки нагрузки правых отделов сердца и формирование первичной лёгочной гипертензии. Со стороны лабораторных анализов обращает внимание повышенный уровень гемоглобина, эритроцитов. Многие из этих изменений неизбежно могут отрицательно сказываться на коронарном кровотоке сердца. Следовательно, можно предположить, что в условиях влияния горных экстремальных факторов процессы атеросклероза и патологических состояний в миокарде могут протекать соответственно различно. В этой связи нами проведён анализ ангиографической картины сосудов сердца. Согласно международным рекомендациям до проведения стенирования всем больным назначался до процедуры аспирина в суточной дозировке 200-300 мг, а после успешно проведённой процедуры согласно исследованиям ACC/AHA/SCAI пациентам назначался плавикс или клопидогрель в суточной дозировке 75 мг в течение последующих 12 месяцев и аспирина 200-300 мг/день в течение месяца. Дозу аспирина снижали только при наличии обострения желудочно-кишечных заболеваний.

В условиях клинического центра кардиологии города Душанбе пациентам с ишемической болезнью сердца стенокардией напряжения 2-3 функционального класса по необходимости и с согласия пациента были выполнена ангиография

сосудов сердца и при необходимости проведено лечение стенозов. (234 пациента). Так, 64 пациентам 1-ой группы (низкогорье) т.е. пациентам из Душанбе были проведены плановые ангиографические процедуры и пролечено в общем количестве 115 стенозов. Трёхсосудистое поражение имели 14 пациентов и всем им было имплантированы стенты с сирилимус покрытием. Двухсосудистое поражение имели 23 пациента, которым также были имплантированы стенты. Однососудистое поражение регистрировалось у 27 пациентов. Все ангиографические процедуры и стентирование были проведены успешно. Пациентам из 2 группы также в плановом порядке проводились ангиографические процедуры и стентирование коронарных артерий. Из обследованных данной группы 38 пациентам проведена эндоваскулярная процедура с применением стентирования. Так, из их числа у 7 больных было 3-х сосудистое поражение, у 12 пациентов поражение двух коронарных сосудов, у 19 пациентов регистрировалась различная степень окклюзии одного коронарного сосуда. Пациентам из 2 группы в общем числе пролечено 49 стенозов. Так, у пациентов 3 группы из числа жителей высокогорных регионов трёхсосудистое поражение выявлено у 33 пациентов, двухсосудистое у 43 пациентов и однососудистое у 56 пациентов (рисунок 3.2.). В общем количестве на высокогорье пролечено 241 стенозов. В общем количестве по обращаемости в кардиологические отделения было всего пролечено 420 стенозов из числа пациентов 1-ой группы (низкогорье-115), 64 стенозов из числа пациентов 2 группы (среднегорье), 241 стеноз из числа пациентов 3 группы (высокогорье). Результаты стентирования показали наибольшее число стенозов у пациентов 1 и 3 группы т.е. жителей низкогорных и высокогорных регионов. Подводя итог проведённым исследованиям можно утверждать, что ангиографическая картина стенозов у пациентов 1 и 3 группы соответствуют морфологическим типам В₂. Так, у пациентов низкогорья и высокогорья наиболее часто регистрируются трёхсосудистое поражение сердца, сложные морфологические типы стенозов с извитостью артерий более 90%, а также наибольшее количество стенозов по сравнению с пациентами среднегорья. Помимо сложной морфологической картины также обращает внимание

неблагоприятный фон липидного обмена у пациентов с высокогорья и низкогорья. Таким образом, патогенетические и клинические особенности течения ИБС на разных высотах обусловлены влиянием целого ряда экстремальных факторов горного климата. В одних случаях умеренная гипоксия является фактором стимуляции и усиления адаптационных приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы, в других случаях как на высокогорье эти факторы являются усугубляющим аспектом прогрессирования ишемических процессов. Данное обстоятельство подтверждается и особенностями липидного обмена. Неблагоприятный фон для ишемических процессов создаётся на низкогорных высотах, что отражается на увеличении общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП. Наиболее интересными в клиническом и практическом плане является факт стабилизации липидов на среднегорье и высокогорье, где усиленный липолиз жиров в ответ на гипоксический фактор, несмотря на преобладание в пище пациентов среднегорья и высокогорья животных жиров и большого количества мясных продуктов.

Таким образом, патогенетические изменения внешнего дыхания, газообмена и функции сердечно-сосудистой системы и кровообращения составляют основу компенсаторных и адаптивных механизмов при действии гипоксического фактора. Благодаря этим адаптивным изменениям этих систем в организме пациентов постепенно формируется «функциональный резерв» который может быть использован для повышения резистентности организма. Однако, как показывают наши результаты физиологическое голодание от кислорода на больших высотах при длительных условиях довольно часто приводят к дискомфорту и патологическим функциональным сдвигам (горной болезни). При этом неизбежное нарастание дыхательного алкалоза затрудняет обеспечение кислородом органы и ткани усугубляя ишемические процессы в миокарде с ослаблением сократительной способности миокарда. Процесс адаптации при таких условиях осложняется и происходит срыв формирования компенсаторно-приспособительных механизмов. Этому подтверждению является осмотр пациентов высокогорья, у которых помимо идентичных жалоб на боли в

области сердца имеется масса других жалоб. При объективном осмотре отмечается цианоз губ, кончиков пальцев, облысение и выпадение зубов. Кроме того целый комплекс экстремальных факторов горного климата в наших исследованиях можно рассматривать как стрессовый фактор, вызывающий физиологические изменения, сходные по патогенетическому подходу с тренировкой сердечно-сосудистой системы при физических упражнениях. Однако, в наших наблюдениях отсутствуют у пациентов физические напряжения, но при этом также как и при тренировках повышается ОЦК, гематокрит, уровень гемоглобина и повышенный уровень эритроцитов. Следовательно, различная степень гипоксического фактора может по-разному влиять на организм человека т.е. при незначительном гипоксическом стимуле можно наблюдать активацию многих биохимических процессов. Такой гипоксический стимул может повышать адаптацию сердца и её можно рассматривать как «ленивую» реакцию организма, которая в конечном итоге повышает работоспособность сердечно-сосудистой системы. На среднегорных высотах создаётся непривычная для организма ситуация с формированием адаптивных реакций. Следовательно, ИБС по своим патогенетическим подходам протекает более благоприятно. Это обстоятельство также подтверждается и данными клинко-лабораторных и ангиографических исследований. При этом необходимо также указать эти патогенетические изменения происходят на фоне избыточного поступления животных жиров в организм. Результаты полученных исследований дают основание полагать, что низкогорные и высокогорные условиях не могут положительно влиять на патогенетические процессы атеросклероза и ишемии миокарда, поскольку длительная гипоксия в комплексе в увеличивающейся гиперкапнией усугубляет процессы ишемии и атеросклероза и приводят к срыву адаптивных реакций организма. Результаты наших исследований подтверждают ряд фундаментальных исследований, проведённых киргызскими учеными, которые объясняют данные изменения ваготонической направленностью регуляции сердечного ритма. Вполне понятно, что при этом сердце обеспечивает полное и адекватное наполнение камер и тем самым способствует экономному

расходу энергии. По результатам наших исследований компенсаторные реакции у пациентов горных регионов отражаются и на других общеклинических и биохимических показателях. Следовательно, для данных пациентов выявленные изменения укладываются в вариант физиологической нормы и отражают адаптационно-приспособительные механизмы. Отличительными особенностями горного влияния в Таджикистане является более прогрессивная высокогорная гипоксия, более низкие показатели снижения барометрического давления, а также чрезмерно высокий уровень солнечной радиации, перепады температуры с жаркого на суровый холодный. Надо отметить, что при лечении различной патологии эти факторы могут неоднозначно сказываться на патофизиологических процессах и их необходимо учитывать при назначении лечения. В особенности эти факторы необходимо учитывать при лечении атерогенных заболеваний, липидных нарушениях. Вполне понятно, что наряду с медикаментозной терапией можно использовать в комплексе лечения ишемии миокарда и атерогенных нарушений полезные и нужные факторы горного климата. Прежде всего речь идет о мерах профилактики и дозирования факторов горного климата и экстремальных факторов, сочетающих в себе способность оказывать определенный липидкорректирующий и антиоксидантный эффект. В практической медицине с конца прошлого века используются антиоксиданты в качестве кардиопротекторов, поскольку их патогенетическая в них имеется способность повышать толерантность миокарда к гипоксии. По строению многие антиоксиданты сходны к ферментам организма и имеют также способность к оптимизации клеточного метаболизма, что позволяет их использовать в качестве дополнительной терапии ишемической болезни сердца. В тоже время препараты кардиопротективного и метаболического действия, которые принимаются длительными курсами пациентами неоднозначно сказываются на липидный обмен. Зачастую они не имеют избирательную функцию в конечном итоге нарушая весь процесс липидного обмена. Рассматривая состояние показателей липидов крови у пациентов с ишемией миокарда можно сказать, что именно липиды являются пусковым этиопатогенетическим механизмом в формировании

ишемических и атеросклеротических процессов, что в конечном итоге может стать причиной фатальных кардиальных событий.

Результаты исследований, проведённых авторами в различных регионах мира свидетельствуют о ведущей роли липидов и в частности гиперлипидемии в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемической болезни сердца. Сложная и последовательно сбалансированная цепь биохимических реакций при обмене липидов в организме может нарушаться при определённых обстоятельствах и привести к нарушению работы единой цепи с прогрессированием атеросклеротических процессов. В наших исследованиях такими факторами дестабилизации явились экстремальные факторы горного климата. Так, исследования основных показателей липидного обмена у пациентов низкогорных высот позволили выявить статистически значимое повышение показателей уровня холестерина, которое достигало максимальных цифр среди всех обследованных лиц и составила в среднем для данной 1-ой группы пациентов $7,6 \pm 0,05$ ммоль/л. Повышение коэффициента атерогенности липидотпротидов, регистрировался повышенным в 2-3 раза. Это обстоятельство свидетельствует об увеличении концентрации атерогенных В-липопротеидов низкой плотности и прогрессировании атеросклеротических процессов. Картина показателей липидного обмена у пациентов с ИБС 1-ой группы – жителей низкогорных регионов позволила выявить вполне закономерные нарушения в патогенетических аспектах атеросклероза и ишемии миокарда. В частности регистрируется статистически значимые повышения уровня общего холестерина, общих липидов крови, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, триглицеридов, а также коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Данная картина липидного обмена у пациентов с ИБС на низкогорье вполне укладывается в общие теории формирования атеросклероза и ишемии миокарда. Несколько иная картина липидного обмена обстоит у пациентов с ИБС, проживающих на высотах 2200 метров над уровнем моря.

У пациентов с ИБС, проживающих в условиях среднегорных высот зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации холестерина

сравнении с показателями контрольной группы и составила в среднем $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л. Данный показатель уровня холестерина является достоверно сниженным по отношению к показателям лиц 1 группы обследованных. Следовательно, концентрация холестерина у пациентов среднегорных высот ниже чем у аналогичных пациентов –коренных жителей низкогорных высот. Концентрация общих липидов в крови у пациентов среднегорных высот оказалась повышенной и составила $6,10 \pm 0,06$ ммоль/л.

Средние показатели липопротеидов в плазме крови пациентов 2 группы не имели статистически достоверных изменений по отношению с контрольными, хотя также выявлялась тенденция повышения липопротеидов низкой плотности на фоне уменьшения липопротеидов высокой плотности. Помимо данных показателей обращает внимание снижение коэффициента атерогенности и повышение коэффициента прочности связанного белка с холестерином. Достоверное снижение уровня триглицеридов (2,2) также свидетельствует о закономерностях в липидном обмене на среднегорных высотах. Так, результаты свидетельствуют о том, что одинаковый патогенетический процесс атеросклероза протекает по-разному на различных высотах. По всей вероятности речь идёт о экстремальных природно-климатических факторах среднегорной высоты. У пациентов с ИБС, проживающих в условиях высокогорной высоте (3600 метров над уровнем моря) несмотря на избыточное употребление жиров средний уровень общего холестерина в плазме крови был незначительно повышенным в сравнении с контрольными показателями, но пониженным по сравнению с предыдущими группами. Концентрация общих липидов сыворотки крови у жителей высокогорья было сниженным по сравнению с таковыми у пациентов среднегорных и низкогорных высот. У пациентов на высокогорной высоте проживания регистрируется заметное снижение коэффициента атерогенности до 3,0. На липопротеинограммах у жителей высокогорья наблюдается повышение липопротеидов низкой плотности, на фоне повышения липопротеидов высокой плотности.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что в различных высотных условиях патогенетические механизмы атеросклероза и ишемии миокарда протекают на фоне различного состояния липидного обмена. Так, показатели липидного обмена на низкогорных высотах у пациентов с ишемической болезнью сердца укладываются в общедоступные теории развития ишемии и характеризуются повышенным уровнем общего холестерина до $7,6 \pm 0,05$ ммоль/л. и не отличаются от результатов исследований предыдущих авторов. Обращает внимание то, что у пациентов с ишемической болезнью сердца на среднегорных высотах и высокогорье уровень общего холестерина имеет статистически значимую тенденцию к снижению составляя соответственно $6,2 \pm 0,03$ и $5,7 \pm 0,05$ ммоль/л. При этом клиническая картина и характер сосудистых поражения миокарда не имеют особых различий. По всей вероятности речь идёт о различных природно-климатических условиях пребывания организма, а также характере питания пациентов. Данные изменения имеют прямую зависимость уменьшения с коэффициентом атерогенности, составляя наибольшую величину у пациентов низкогорных высот- 5,3. Также обращает внимание, что параллельно с увеличением уровня холестерина в крови, наблюдается повышение коэффициента атерогенности и как следствие уменьшение коэффициента прочности связи белка с холестерином. Пациенты с ИБС, проживающие на среднегорных высотах (2200 метров над уровнем моря) имеют несколько иную картину липидного спектра крови. У таких пациентов показатели липидов крови нарушены в меньшей степени, хотя и наблюдается идентичная картина ишемии миокарда. Так, умеренное повышение уровня холестерина до $6,2 \pm 0,03$ ммоль/л сопровождается незначительным снижением атерогенных липопротеидов низкой плотности в сравнении с пациентами 1 группы (низкогорье) составляя $3,2 \pm 0,04$ ммоль/л. На фоне некоторого снижения ЛПНП имеется выраженная тенденция повышения ЛПВП до $1,5 \pm 0,05$ ммоль/л. В положительную сторону изменяются и показатели коэффициента атерогенности и триглицеридов, которые соответственно составили 2,2 и 3,2. Ряд особенностей, характерных для липидного спектра пациентов с ИБС жителей среднегорья

можно объяснить формированием адаптационно-приспособительных механизмов с нарастанием высоты проживания. Некоторые особенности липидных показателей выявлены у пациентов высокогорных регионов, проживающих на высоте 3600 и выше метров над уровнем моря. Так, показатель уровня холестерина несмотря на избыточное питание жирами и мясными продуктами у таких пациентов незначительно превышало контрольные величины. В пределах контрольных показателей регистрировались и липопротеиды, которые имели тенденцию к стабилизации. При этом коэффициент атерогенности составил 3,0. Не менее интересным фактом явилось снижение показателя триглицеридов, который составил 2,2 незначительно превышая показатель контрольной группы. По результатам наших исследований с увеличением высоты проживания наблюдается тенденция стабилизации липидов крови, несмотря на избыточное употребление данными пациентами животных жиров. По всей вероятности речь идёт о усиленном липолизе жиров и процессов липопероксидации на фоне имеющейся горной гипоксии и пониженного барометрического атмосферного давления [Бобоходжаев И.Я., Быховский В.М,].

Таким образом, результаты наших исследований показателей липидов плазмы крови у пациентов с ишемией миокарда, проживающих в различных высотных регионах республики показал, что различная степень влияния горных и природно-климатических факторов сказываются на различной степени изменений со стороны показателей крови, липидов крови, показателей свертывания и антисвертывания, что может объяснить патогенетические особенности формирования ишемии миокарда. Для патогенетических особенностей формирования ишемии миокарда данный факт имеет весьма важное значение, поскольку может быть использован как средство для повышения резистентности организма и усиления липолиза атерогенных липопротеидов. Однако опираясь на исследования авторов Далакашвили С.М. (1982) и Копешавидзе Г.К. можно утверждать, что показатели липидов крови у жителей высокогорья Таджикистана не превышает аналогичные показатели долгожителей Абхазии. По всей вероятности речь идёт о влиянии комплекса природно-климатических и горных

факторов на биохимические процессы в организме. Среди них как показали наши исследования важной является влияние гипоксического стимула при которой и происходит усиление липолитических процессов в жировой ткани.

В этой связи становится интересным исследование процессов перекисного окисления липидов крови и состояние антиоксидантной защиты организма.

Процессы постоянного перекисного окисления липидов, которые непрерывно протекают в организме несомненно сказываются на функционировании многих систем, в том числе и работе миокарде. Помимо перекисления липидов важная роль принадлежит и системе антирадикальной защиты организма от токсических продуктов. Процессы свободнорадикального окисления в физиологических условиях находятся в сбалансированном состоянии с уровнем и степенью инактивации токсических продуктов ПОЛ и это обстоятельство необходимо рассматривать как фактор гомеостаза организма. В патофизиологических условиях т.е. при наличии какой-либо патологии в организме человека происходит дисбаланс этой системы с образованием и накоплением неспецифических токсических продуктов ПОЛ, что неизбежно сказывается отрицательно на окислительном фосфолировании, с нарушением клеточной структуры мембран клеток, и их гибелью. Как показали наши исследования гипоксия в организме сказывается на усилении перекисления и большего расхода антиоксидантов. Это подтверждается тем, что на низкогорных регионах у пациентов регистрируются повышенные уровни токсических продуктов и причём достоверно превышают показатели контрольной группы почти в 3 раза и составляет $0,270 \pm 0,02$ ед. Конечный продукт перекисления липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей низкогорья составил $0,733 \pm 0,003$ мкмоль/мл, что также превышает показатели контрольной группы ($0,540 \pm 0,08$ мкмоль/мл). Антиоксидантная система представлена ослаблением уровня концентрации каталазной активности и составляет $184,4 \pm 4,5$ ммоль/л. Следовательно, можно сказать, что у лиц с ИБС, проживающих в низкогорных регионах регистрируется активация перекисного окисления на фоне снижения ферментов антирадикальной системы. Так, показатель антирадикальной защиты

составил $184,4 \pm 4,5$, что достоверно ниже показателей контрольной группы $235,0 \pm 5,8$ ммоль/л.

Процессы перекисления липидов на среднегорной высоте показало уменьшение на неё нагрузки, что подтверждается тем что, у пациентов данной высоты уровень токсических продуктов повышен не в 3 раза как на низкогорье, а в 2 раза показателей контрольной группы, составляя для ГП $0,206 \pm 0,01$ ед. Уровень концентрации другого промежуточного продукта перекисного окисления липидов- диеновых конъюгатов было незначительно повышенным, но превышало аналогичные показатели у лиц контрольной группы составляя $0,345 \pm 0,08$ мкмоль/л. Конечный продукт перекисления липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей среднегорья составил $0,611 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что также превышает показатели контрольной группы ($0,540 \pm 0,08$ мкмольмл). Антиоксидантная система представлена активацией фермента антирадикальной защиты и тенденцией к увеличению концентрации каталазной активности, которая составила $261,5 \pm 3,8$ ммоль/л.

У пациентов с ИБС жителей среднегорья наблюдается увеличение промежуточных и конечного продукта ПОЛ, увеличение активности ферментов антиоксидантной защиты (активности каталазы). Следовательно, можно сказать, что у лиц с ИБС, проживающих в среднегорных регионах регистрируется активация процессов перекисного окисления с увеличением концентрации промежуточных и конечного продукта ПОЛ на фоне повышения активности антиоксидантной системы.

Сравнительная оценка показателей ПОЛ у пациентов ИБС, проживающих длительно на высокогорье показало, что уровень токсических продуктов превышает контрольные показатели в несколько раз- для первичных продуктов в 3 раза, а конечных продуктов - в 2 раза по сравнению с контрольными показателями составляя $0,650 \pm 0,03$ мкмоль/л. Конечный продукт перекисления липидов малоновый диальдегид у пациентов жителей среднегорья составил $0,985 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что также превышает показатели контрольной группы ($0,540 \pm 0,08$ мкмольмл). Антиоксидантная система имеет статистически значимые

изменения в сторону снижения и снижается в 2 раза по сравнению с контрольными показателями составляя $124,2 \pm 4,1$ ммоль/л. Следовательно, можно сказать, что у лиц с ИБС, проживающих в высокогорных регионах регистрируется значительная активация процессов перекисного окисления на фоне снижения ферментов антиоксидантной защиты.

Анализ показателей ПОЛу пациентов различных высот проживания показал, что различная степень влияния факторов горного климата в различной степени сказывается на интенсификации перекисления. Так, у пациентов на низкогорных высотах регистрируется превалирование процессов ПОЛ над факторами антирадикальной защиты, что подтверждается избыточным накоплением промежуточных и конечных токсических продуктов. Отличительными особенностями функционирования ПОЛ на среднегорных высотах является факт того, что накопление токсических продуктов не является приоритетным процессом и зачастую инактивируется ферментами антирадикальной защиты. На среднегорных высотах имеется стабилизация процессов антиоксидантной системы, что выражается в способности организма повышать уровень каталазы т.е. стабилизацией процессов перекисления и антирадикальной защиты. Это обстоятельство может свидетельствовать о непосредственном влиянии среднегорной высоты на состояние организма в целом и на миокард.

Сравнительный анализ показателей ПОЛ и АЗ у пациентов различных высот показал, что наиболее выраженная тенденция повышения токсических продуктов регистрируется у пациентов высокогорных регионов, что сопровождается значительной потерей антиоксидантов ($p < 0,001$). Длительное пребывание и проживание на таких высотах способствует прогрессивному накоплению токсических продуктов, снижением антиоксидантной защиты, что в конечном итоге сопровождается прогрессивным разрушением клеточных стенок и в том числе клеток миокарда. При этом усугубляющим фактором является нарушение синтеза факторов антирадикальной защиты, что также расширяет зону ишемии миокарда. Эти обстоятельства несомненно могут провоцировать развитие грозных кардиальных событий и их осложнений, причём лечение таких пациентов

прогностически известно будет значительно затруднено. Вполне понятно, что ишемический процесс служит основным фактором активации процессов перекисления липидов со значительным снижением ферментов антирадикальной защиты. Физиологическая функция данной системы не способна к инактивации токсических продуктов и разрушенные клеточные стенки пропускают большое количество ферментов т.е происходит не только их недостаток, но и потеря через мембрану. Усугубляющими факторами являются влияние факторов горного климата, которые даже в физиологических условиях работает напряженно. Так, возникшая острая ишемия даже небольшого участка миокарда способна вызывать в результате повышенной реоксигинации повреждение близлежащих зон и их расширение. При этом процессе наиболее важное патогенетическое значение отводится выработке большого количества катехоламинов и биогенных аминов. Следует учитывать, что данные патофизиологические процессы усугубляются влиянием патогенеза атеросклеротических повреждений сосудов, что также усиливает интенсификацию процессов ПОЛ. При этом неизбежное деструктивное повреждение сосудов на фоне инфильтрации атерогенными инфильтратами нарушают первичную эластичность сосудов в интима и медиа сосудов. При этом неизбежное влияние кальциатов способствует последующей десрукции клеточных мембран. Принимая во внимание результаты предыдущих исследований авторов можно сказать о том, что в физиологических условиях сохранён баланс процессов перекисления и антиферментной защиты, что поддерживает баланс клеточной стенки. Однако, при ишемии миокарда и патологических состояниях даже незначительной ишемии процессы перекисного окисления начинают превалировать над факторами защиты способствуя более прогрессивному разрушению клеток. Однако, длительное проживание в условиях высокогорья и выполнение повседневной работы истощает резервные возможности и в конечном итоге наступает срыв с формированием дисбаланса и увеличения свободных радикалов и снижении антиоксидантной защиты организма. Следовательно, формируется неадекватная работа ПОЛ и повышается уровень токсических продуктов в клетках, что способствует разрушению клеточных мембран. Коррекция нарушений процессов перекисления в

практической медицине имеет важное значение, поскольку на начальных этапах патологии позволяет предотвратить прогресс заболевания. В тоже время своевременная диагностика показателей ПОЛ и факторов защиты имеет также важное значение в плане прогностической оценки заболевания, контроля над эффективностью лечения и вопросов профилактики рецидивов заболевания. По мнению ряда авторов коррекция показателей необходимо не только при наличии патологических изменений, но и с целью повышения резистентности организма к инфекции, к ишемии и профилактики грозных осложнений. (рисунок 7.1.).

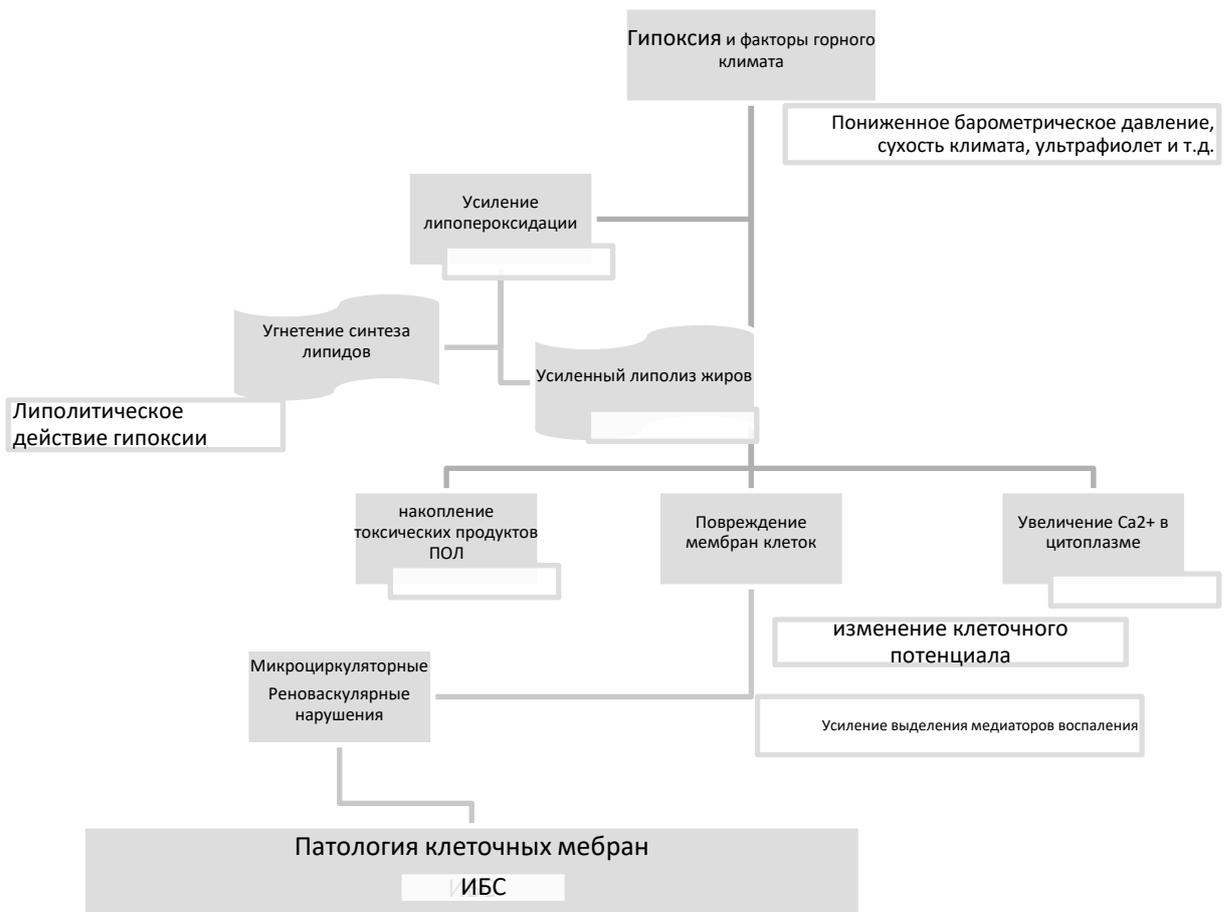


Рисунок 7.1. — Патогенетические механизмы перекисного окисления липидов на высокогорье

Так, показатели ПОЛ и АЗ у пациентов высокогорных регионов показали, что у именно у них самые высокие показатели превалирования токсических продуктов над факторами защиты клетки. Практический опыт работы с

пациентами, проживающими в высокогорных регионах показал, что большинство из них имеют множество соматических заболеваний, причём с прогрессивным течением и ускоренной инвалидизацией организма. Вполне понятно, что это объясняется длительным и хроническим влиянием факторов горного климата, когда способности адаптации организма и резервные возможности исчерпываются и формируется срыв адаптации. В конечном итоге как видно из результатов исследования у таких больных быстро формируется целый ряд патологий. С практической точки зрения представляет интерес умеренное действие факторов горного климата среднегорья. При таком умеренном соотношении факторов горного климата и незначительной гипоксии создаются условия для медленного формирования адаптационных механизмов с повышением и усилением патофизиологических процессов, направленных на повышение резистентности не только органов и систем, но всего организма в целом.

Как показывают наши результаты, длительное воздействие экстремальных факторов на пациентов в условиях влияния горных факторов неизбежно формирует адаптацию с выработкой стрессорных реакций организма и выбросом катехоламинов. В свою очередь выработка большого количества катехоламинов и биогенных аминов способствует высвобождению большого количества жирных кислот и большого расхода энергетических запасов в клетках миокарда. Это обстоятельство повышает процесс перекисления и дисбаланса ионов кальция в клетках миокарда. Уместно отметить, что избыток катехоламинов может вызывать и усиливать некротические процессы в миокарде, что именуется в литературе и на экспериментальных моделях «катехоламиновый некроз». Причём автором установлено, что чем выше уровень выработки катехоламинов, тем больше зона некроза [81]. Вышеуказанные факты могут свидетельствовать, что различные степени влияния факторов горного климата могут оказывать не только отрицательное влияние, но в меньшей степени влияния оказывать благоприятное или стимулирующее влияние на биохимические процессы в клетках организма и сердца. Среди главных катехоламинов наиболее важными являются кинины

крови. В этой связи можно сказать, что кинины крови имеют главенствующую роль в поддержании гемостаза организма. Изучение клинико-лабораторного течения патологии человека в различных экологических и природно-климатических условиях имеет важное значение в практической медицине, поскольку дают возможность к дополнению к медикаментозной терапии включать немедикаментозные методы лечения и профилактики. В этом плане вопросы горной акклиматизации являются малоизученной проблемой в медицине. Для Республики Таджикистан данная проблема является наиболее актуальной, поскольку половина населения республики проживает в условиях гор, неизбежно подвергаясь влиянию факторов горного климата. Аборигены высокогорья республики ежедневно выполняют трудовые нагрузки, что обеспечивается адаптационными реакциями организма. В этом плане важная роль принадлежит функциональному состоянию кининовой системы крови. На фоне уже перенапряженной работе кининов вследствие ишемической болезни дополнительную нагрузку создают экстремальные факторы высокогорья. Фактор Флетчера (тот же калликреин) находится в тесной связи с фактором Хагемана, что обеспечивает оптимальные реологические свойства крови. Учитывая роль кининов в процессах вазоконстрикции, перераспределения крови, микроциркуляции, гемодинамики, проницаемости капиллярной стенки нами изучены основные компоненты кининов крови у пациентов различных высот проживания. Так, при ишемии миокарда у пациентов 1-ой группы состояние калликреин-кининовой системы крови характеризуется незначительной активацией и для синтеза калликреина происходит повышенный расход прекалликреина. Ингибиторные ёмкости калликреина и прекалликреина такие как ϵ_1 -антитрипсин и ϵ_2 -макроглобулин имеют тенденцию к снижению, поскольку усиленный кининогенез сопровождается значительным расходом ингибиторных ёмкостей. Так, если у практически здоровых лиц регистрируется сбалансированное состояние кининов, т.е. определённый баланс между его синтезом и расходом, то ишемия миокарда сопровождается усиленной активацией системы кининов. При этом происходит значительный синтез и расход кининов,

что в свою очередь сопровождается расходом ингибиторных ёмкостей калликреина. Такое состояние кининов у пациентов можно расценивать как «активное», направленное на восстановление кровотока и нарушенных зон микроциркуляции в сердечной мышце.

Несколько положительная динамика изменений со стороны калликреин-кининовой системы крови регистрируется у пациентов 2 группы т.е. проживающих в условиях среднегорья. При условии среднегорной гипоксии и на фоне ишемических процессов в миокарде КК заметно ниже по сравнению с данным показателем пациентов 1 группы. Аналогичная картина и регистрируется со стороны ПКК уровень которого в среднем составил $28,5 \pm 2,1$ нмоль/л. Тенденция снижения пкк закономерна и появляется при усугублении процессов ишемии миокарда, глубины и зоны распространения ишемизированного участка. Однако, снижение ПКК заметно ниже по сравнению с пациентами 1 группы. Показатели антирадикальной защиты организма, которые выражаются в ёмкости калликреина соответствовали нормативным показателям и составили соответственно соответственно $18,2 \pm 1,5$ и $5,1 \pm 0,3$ нмоль/л. Обращает внимание, что ингибиторные ёмкости калликреина не имеют выраженного расхода как в предыдущей группе. Так, по сравнению с контрольными величинами статистически значимого уменьшения (расхода) на синтез и кининогенез калликреина не происходит и его концентрация для £-1 антитрипсина составила $19,56 \pm 0,44$ и £-2 $4,1 \pm 0,15$ ие/мл. Следовательно, функционирование кининовой системы крови у пациентов 2-ой группы находится на стадии умеренной активации. Именно данный механизм используется многими практическими врачами и учеными в плане повышения резистентности организма. Уместно напомнить, что прерывистая нормобарическая гипоксия положительно сказывается на состоянии симпатoadреналовой и калликреин-кининовой систем у спортсменов и при различной патологии. Уместно отметить исследования исследования авторов о том, что незначительное влияние гипоксии может способствовать более прогрессивному потреблению и усвоению кислорода, улучшению его кинетики и метаболизма. Использование этого феномена для

спортивных тренировок и космической медицине нашло применение в прошлом веке поскольку повышается скорость потребления кислорода, быстрым насыщением и тем самым снижением концентрации его потребления. Тем самым эти процессы сказываются на повышении толлелантности при недостатке кислорода. Следовательно такая форма стимуляции по утверждению авторов может повышать резервные возможности миокарда [41].

Более настораживающая картина кининов крови регистрируется у пациентов высокогорных высот. Проживание на высотах 3600-5200 метров над уровнем моря требует от организма населения высоких функциональных резервов, в частности от кининовой системы. Это объясняется высокими требованиями к микроциркуляторным, транскапиллярным процессам. Чрезмерная нагрузка на функциональные системы организма усугубляется наличием ишемических процессов в миокарде.

Результаты предыдущих исследований показали, что со стороны клинического течения ишемии миокарда у пациентов высокогорья регистрируется более прогрессивное течение болезни с частыми и труднокупирующимися приступами стенокардии. Помимо этого ангиографическая характеристика сосудов сердца показала, что на ангиограммах у пациентов из высокогорья наиболее часто формируются окклюзии и стенозы по типу V_2 , характерно многососудистое поражения. По всей вероятности это объясняется не только влиянием высокогорных экстремальных факторов, но и патогенетическими изменениями со стороны кининов крови. Учитывая, что главное регуляторная функция кининов заключается в стабилизации реологии, микроциркуляции и гемодинамикоможно предполагать о выраженных патогенетических изменениях в данной системе крови. Так, результаты проведённых исследований показали, что уровень КК остаётся стабильно повышенным в 2 раза по сравнению с контрольными величинами и составил $26,3 \pm 2,8$ нмоль/л. При этом уровень кининообразующего фермента ПКК остаётся сниженным в три раза по сравнению с контрольными величинами и составил $15,3 \pm 1,2$ нмоль/л. Это обстоятельство свидетельствует о повышенных запросах КК на данной высоте. Однако, кининообразующий фермент

при этом не только не повышается, но имеет статистическую тенденцию к снижению. При нормальном сбалансированном состоянии ККС уровень ингибиторных ёмкостей должен оставаться в пределах нормальных (контрольных значений), а у данной группы пациентов мы регистрируем обратную тенденцию к выраженному снижению ингибиторных ёмкостей КК.

Если рассматривать состояние кининов в сравнительном аспекте с пациентами низкогорных высот, то регистрируется аналогичная тенденция и на низкогорной высоте у пациентов 1 группы. Отличием является только более медленный характер патогенетических изменений. Обращает внимание более стабильная система кининов у пациентов среднегорных высот т.е. 2 группы.

У данных пациентов на фоне повышенного расхода КК регистрируется более медленный расход ингибиторных ёмкостей, что свидетельствует о некотором компенсированном состоянии и усиленной работой ККС. Такое состояние можно расценивать как умеренная «активация» кининов, которая направлена на стабилизацию и поддержание внутреннего гемостаза организма. У пациентов высокогорных регионов регистрируется «угнетение» ККС, что выражается его повышенным расходом КК при недостаточном их образовании и неспособностью восполнять запасы т.е. ингибиторные ёмкости. С клинической точки зрения такое состояние ККС является прогностически неблагоприятным фактором, поскольку дестабилизация кининов не только не может улучшить реологию и гемодинамику, но и быть фактором жизнеугрожающих кардиальных событий. Ишемическая болезнь сердца на высокогорных высотах характеризуется более неблагоприятным и прогрессирующим клиническим течением. Это объясняется влиянием не только резко выраженных экстремальных факторов горного климата, но и влиянием патогенетических особенностей кининов крови. Надо отметить, что дисбаланс кининов на высокогорье и сама ишемия миокарда факторы, которые дополняют друг друга и могут быть причиной самых разнообразных осложнений и тяжелого клинического течения. При этом необходимо отметить, что эффективность медикаментозной терапии будет снижена. Тем временем умеренное влияние высокогорных факторов горного

климата (среднегорная высота) более благоприятно сказываются на клиническое течение ишемии миокарда и патогенетические аспекты заболевания. Это подтверждается и более стабильным состоянием кининов, что несомненно способствует повышению адаптивных реакций организма.

Одной из главных жалоб обследованных лиц являлась стенокардитическая грудная жаба т.е. болевые приступы за грудиной, что и послужило поводом для обращения к врачу многих пациентов. В этом плане необходимо отметить, что основной патогенетической составляющей боли является дисбаланс кининов в организме.

Таким образом, результаты полученных нами исследований могут подтверждать, что «умеренная» активация ККС на среднегорных высотах способствует более благоприятному течению ишемии, поскольку кинины оптимально способны обеспечить функцию микроциркуляции, гемореологию и т.д. На высокогорье регистрируется более длительная «хроническая» активация ККС с ускорением атеросклеротических процессов и усугублением ишемии (рисунок 7.2.). Рядом авторов за последние годы отмечена эффективность курортной реабилитации и лечения больных с сердечно-сосудистой патологией, направленное на повышение устойчивости организма к физической нагрузке. В связи с этим многие министерства здравоохранения приняли протокол о целесообразности обязательного санаторного этапа лечения и реабилитации больных, страдающих ИБС. Для множества пациентов данный этап является завершающим перед выходом на работу. Современные сведения, а также результаты наших исследований свидетельствуют о том, что комплекс природно-климатических факторов способен вызывать адаптационные физиологические изменения. Комплексный метод реабилитации с применением медикаментозной терапии и природных и преформированных факторов позволяет достичь высокого эффекта. В тоже время многие аспекты влияния природно-климатических факторов в современной литературе скудны и малоизучены. В этой связи нами проведена реабилитация группы пациентов на курорте Ходжаобигарм.



Рисунок 7.2. — Патогенетические особенности функционирования каликреин-кининовой системы у больных с ишемической болезнью сердца на различных высотах

При выборе курорта мы руководствовались, прежде всего высотой над уровнем моря, а также наличием природных бальнеологических вод. Согласно трудовому договору с курортным управлением республики нами регулярно обследуются и направляются на реабилитации пациенты с ИБС. Отличительной основой курорта является радоновой пар, естественно выходящий на поверхность земли. Предполагая положительное влияние термальных вод, среднегорной высоты нами были изучено их влияние основные патогенетические звенья ИБС.

В обследование включены 30 пациентов в возрасте от 55 до 72 лет жителей г. Душанбе с диагнозом ИБС. В качестве контрольных показателей были использованы результаты обследования 25 практически здоровых человека соответствующего возраста, которая принимала исключительно бальнеологические процедуры без медикаментозной терапии. Группа пациентов с ИБС получала терапию согласно протоколам реабилитационных мероприятий. В дополнении в качестве антиоксидантного препарата использовались- аргинин; в качестве метаболитной терапии использовался - фозитон; в качестве патогенетической терапии – предизин. Для коррекции и восполнения ингибиторных ёмкостей калликреина применялся –контрикал. Помимо данных препаратов каждый пациент принимал базисный препарат назначенный лечащим врачом. Чаще всего это были препараты из группы статинов (мертинил-10 мг); В-адреноблокаторы (конкор- 5-10 мг), антиагреганты –клопидогрель-75 мг; или клопирель. Немедикаментозная терапия включала: утренние прогулки по специальной разработанному маршруту, радоновый пар, сульфидные и сероводородные ванны, физиотерапевтические процедуры, массаж, ЛФК.

Анализ клинических жалоб и объективного осмотра симптомов и синдромов пациентов показал, что к концу 24 дневного курортного лечения и проведения медикаментозной терапии в условиях среднегорья пациенты отмечали значительное улучшение состояния здоровья. Большинство пациентов уже в первые дни отмечали улучшение и нормализацию сна. Улучшение общего самочувствия также выразалось в снижении дозы и кратности применения спазмолитических препаратов т.е. пациенты отмечали уменьшение частоты болевых приступов за грудиной, а также исчезновении тяжести за грудиной. В санаторно-курортных условиях пациенты отмечают улучшение субъективного состояния, а также регистрируется улучшение со стороны показателей ЭКГ, что выражается в снижении случаев нарушения процессов реполяризации миокарда. Помимо этого регистрируется снижение количества пациентов с синусовой тахикардией до 7 (23,3%) пациентов (до санаторно-курортного курса лечения их количество было 12 (40%) пациентов). Природно-климатические факторы с

сочетании с физиотерапевтическими процедурами, радоном и преформированными источниками курорта положительно сказались на ишемические процессы в миокарде. В частности уменьшились электрокардиограммы с депрессивными признаками и если к началу лечения их было 14 (46,7%) пациентов, то после проведения санаторно-курортного курса лечения их количество снизилось 6 (20,0%) пациентов.

К концу курса курортного лечения в условиях среднегорья нами было интересно провести анализ ЭхоКГ показателей. Вполне понятно, что за 24 дня показатели эхокг не будут иметь достоверных изменений, поскольку для изменения данных показателей необходимо более длительное время. Так, анализ данных показателей показал, что состояние насосной и сократительной функции миокарда в первые дни находится на предельном уровне и возможно формирование недостаточности кровообращения. Это подтверждается снижением показателей УО и УИ (мл/мин) по сравнению с контрольными показателями и составляют соответственно $73,0 \pm 5,2$ и $43,2 \pm 2,5$ мл/мин. Достоверно отражающим показателем насосной и сократительной функции миокарда ФВ (%), которая была снижена в пределах верхней границы нормы и даже у части пациентов снижена и составила в среднем день приезда у всех обследованных пациентов и составила от 55,5% до 57,0%. В первую очередь обращает внимание, что у многих пациентов на фоне улучшения общего самочувствия улучшается показатель фракции выброса левого желудочка, который увеличился до $64,0 \pm 4,7\%$. Помимо этого показателя регистрируются положительные изменения в сторону увеличения УО и УИ, что свидетельствует об усилении сократительной способности миокарда в целом. Так, если принимать во внимание факт, того что это происходит при некотором снижении или сохранении ЧСС, то можно сказать о формировании адаптационных факторов у пациентов. Если такое состояние было бы на фоне увеличения ЧСС, то это свидетельствовало бы о перегрузки миокарде и возможном развитии декомпенсации сердца и недостаточности кровообращения. Это обстоятельство свидетельствует об экономной работе и функционировании сердца т.е. его частотой и сократимостью. В частности

правильное соотношение сердечного выброса и частотой сокращения обеспечивает пациентам повышение адаптации к новым условиям, повышая резервы сердечно-сосудистой системы.

Состояние перекисного окисления липидов у пациентов с ИБС первый день регистрировалось превышение концентрации как промежуточных, так и конечного продукта и снижены ферменты антирадикальной защиты. Рассматривая состояние ПОЛ в первые дни можно сказать, что оно нестабильное и является фактором повреждения клеточных мембран и нарушения транспорта кислорода. Последнее очень важное в патогенетических нарушениях ИБС и это в свою очередь угнетает нерадикальный путь функции дыхательной цепи и активирует радикалообразующий путь. Такая реоксигенация активно разрушает клеточные мембраны и усиливает гипоксию миокарда.

На фоне санаторно-курортного лечения у пациентов с ИБС происходят заметные сдвиги, что выражается в снижении промежуточных продуктов ПОЛ. Обращает внимание, что в условиях горного курорта регистрировались положительные сдвиги не только у пациентов с ИБС, но и у лиц контрольной группы. Следовательно, такая картина изменений ПОЛ может свидетельствовать о некотором положительном влиянии среднегорной высоты на организм человека. Но при этом нами дополнительно использовались селен и бальнеологические процедуры. Важное значение в патогенетических изменениях имеет положительная динамика антирадикальной защиты. Так, ферменты антирадикальной защиты имеют тенденцию к улучшению не только у пациентов с ИБС, но и у лиц контрольной группы. Учитывая, что нами использовалась пищевая добавка «Селен» то это позволяет использовать антиоксидантные препараты на среднегорных курортах для коррекции показателей ПОЛ.

Одной из главных жалоб обследованных лиц являлась стенокардитическая грудная жаба т.е. болевые приступы за грудиной, что и послужило поводом для обращения к врачу многих пациентов. В этом плане необходимо отметить, что основной патогенетической составляющей боли является дисбаланс кининов в организме. Помимо участия кининов в патогенезе боли важная составляющая

отводится функциям транскапиллярного обмена, микроциркуляции и реологии крови. В этой связи необходимой патогенетической основой лечения является коррекция кининов крови. В современной литературе имеются достоверные сведения о том, что трасилол является ингибитором калликреина, что послужило обоснованием к назначению 2-3 капельных инъекций его аналога - контрикала.

В группе пациентов с ИБС на фоне курортного лечения и применения корректирующей терапии уровень калликреина достоверно снижается с $25,4 \pm 3,2$ до $16,8 \pm 2,1$ нмоль/л, что свидетельствует о снижении степени активации продукции калликреина т.е. у пациентов снижается необходимость использования КК. При этом опосредованно не происходит увеличение уровня ПКК. Это вполне объяснимо тем, что для нормализации кининогенеза необходимо более длительное время. Исходные значения ингибиторных ёмкостей КК в первые дни были снижены, а к концу курортного курса лечения отмечается статистическая тенденция увеличения ингибиторных ёмкостей КК. Уместно напомнить, что большинство пациентов на фоне курортного лечения отмечали уменьшение интенсивности болевых приступов стенокардии, а также повышение эффективности спазмолитических препаратов. По мнению ряда авторов это обусловлено нормализацией уровня КК и повышением ингибиторных ёмкостей.

Ещё одним из определяющих аспектов патогенетической терапии является факт того, что именно кинины крови регулируют активность фибринолитической и свёртывающей систем крови. В этом плане определены основные показатели гемореологии крови до и после курортного лечения. Необходимо отметить, что из антиагрегантной терапии пациенты 2-ой группы только применяли свои базисные препараты, а лица 1-ой группы не применяли антиагреганты. Состояние крови пациентов группы ИБС (2-ая группа) до курортного лечения можно охарактеризовать как гиперкоагуляционное с повышенным свёртывающим потенциалом. На фоне медикаментозной терапии и бальнеологических процедур в условиях среднегорья показатели гемореологии у пациентов 2 группы имели достоверное улучшение, что выразилось в улучшении всех исследуемых показателей. С клинической точки зрения положительным моментом является

изменения вязкости крови и плазмы. Так, вязкость плазмы крови и плазмы составили к концу курса курортного лечения $4,01 \pm 0,02$ и $1,31 \pm 0,03$ сп соответственно. Фибриноген крови также стал составлять верхние границы нормативных показателей составляя $3,9 \pm 0,1$ г/л. Результаты наших исследований показали, что, природно-климатические условия курорта Ходжа-Обигарм оказывают положительный эффект, но в сочетании с парородовыми ваннами и медикаментозной терапией эффект усиливается. Влияние термальных вод и среднегорной высоты Ходжа-Обигарма способствует положительному клиническому эффекту, что выражается в улучшении самочувствия, уменьшение головных болей, тяжести и боли в области сердца, стабилизацией АД, снижением тахикардии, экстрасистолии и других нарушений ритма сердца. Следовательно, умеренная гипоксия оказывает стабилизацию свободнорадикальных процессов, кининов крови, а также реологических свойств крови.

По мнению профессора Асадуллаева С.Х. патогенетическое влияние радона не ограничивается его стабилизирующим влиянием на липиды крови и холестерин, но и тормозными процессами на корковые структуры головного мозга. Также автор отмечает его способность к расширению капилляров, что нормализует гемодинамику в организме. Не последнее место автор отводит влиянию β , α , γ лучам, ионизирующий эффект стабилизирует корковые и электроимпульсные процессы головного мозга [Бычкова Ю.А., Истошин Н.Г.].

На фоне применения парорадонового пара в условиях среднегорного санатория регистрируется достоверное снижение концентрации перекисей, малонового альдегида, с благоприятным фоном повышения антиоксидантов крови. Не исключено прямое патогенетическое действие радона на биохимические процессы в тканях с изменением микроэлементов крови и образованием большого количества селена, который является прямым антиоксидантом. Следующим фактором является активация глутатионпероксидазы в составе которой также входит селен, превышающий по активности селен поступающий в организм перорально (Перцовский А.И.]. По мнению предыдущих исследований К.А. Хасановой, Перцовского селен может входит в

состав многих металлоионов и применяемый нами парорадоновый пар может также в комплексе металлоионов содежать селен. Следовательно «в санатории «Ходжа Оби Гарме» парорадоновый обладает целебными свойствами и может быть использован в качестве антиоксиданта.

Таким образом, экстремальные факторы среднегорной высоты (наличие озона, умеренная гипоксия, пониженное барометрическое давление атмосферного воздуха, высокий ультрафиолет, снижение PO_2 способствуют выработке компенсаторных реакций у пациентов ИБС, что направлено на поддержание оптимального кровоснабжения и реологических свойств крови. Следовательно, такая адаптация способствует повышению резервных функций организма. Подводя итог результатам наших исследований и наблюдений можнос сказать, что клиническое и патогенетическое течение ИБС у жителей различных высот протекает по-разному: в одних случаях данная патология может протекать более благоприятно на фоне умеренных изменений биохимических процессов в организме, а в других усугубляться ускоряя развитие жизнеопасных осложнений. Так, основываясь на данных результатов исследования и литературных данным нами приведена патогенетическая схема формирования ИБС у пациентов с высокогорными условиями проживания.

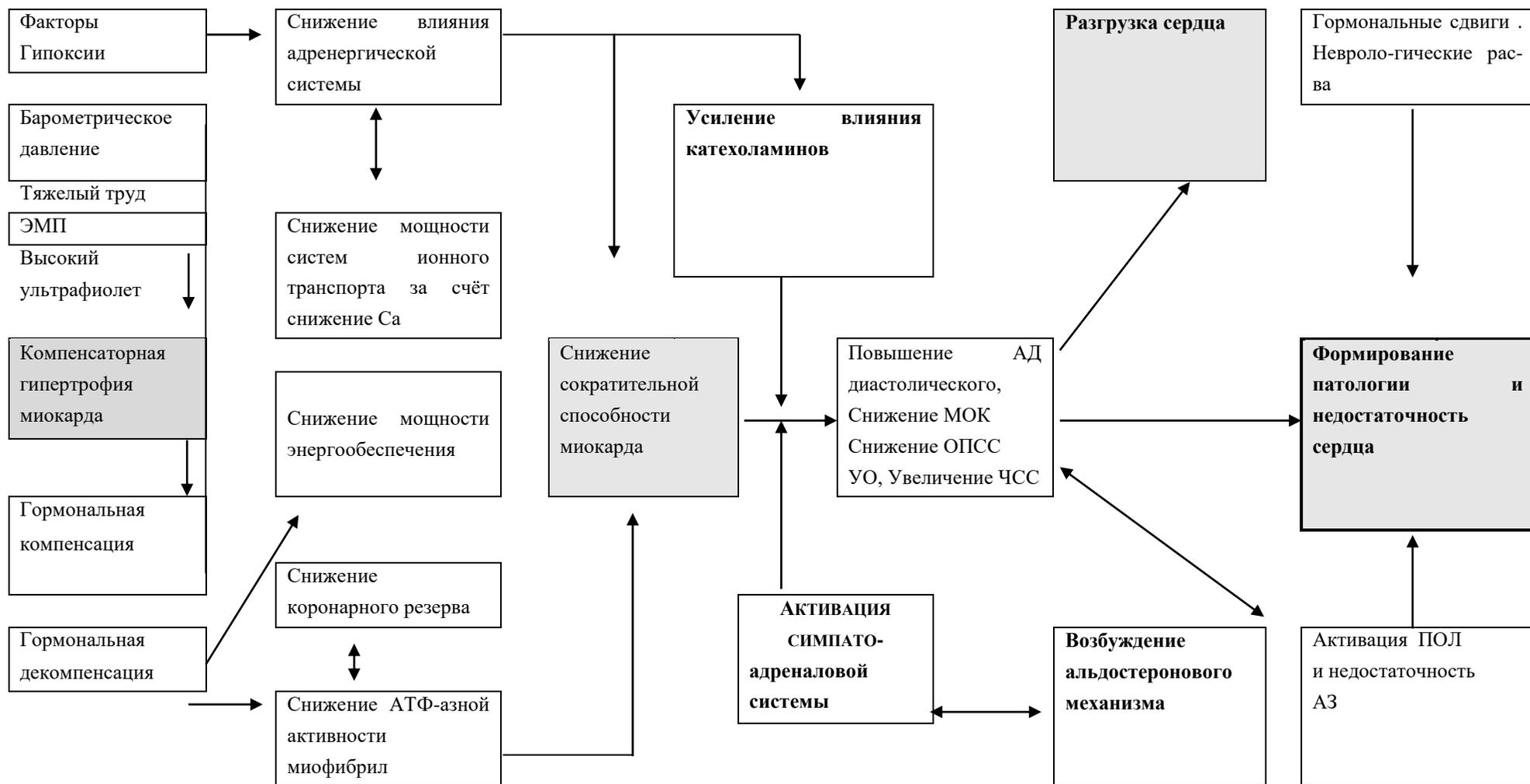


Рисунок 7.3. — Патогенетическая схема прогрессирования ишемии сердца у жителей высокогорья

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Изменения показателей кининовой, свертывающей систем крови, липидного обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов, проживающих на различных высотах горных регионов республики объясняются влиянием различных экстремальных факторов горного климата, которые обуславливают патогенетические особенности ишемической болезни сердца, атеросклеротических процессов их замедление или ускорение. [12-А, 14-А, 17-А, 18-А, 20-А, 23-А, 29-А.]

2. Особенностью патогенетического течения ишемической болезни сердца у пациентов горных регионов является превалирование процессов перекисления над факторами антирадикальной защиты с формированием высокотоксичных продуктов метаболизма (гидроперекисей, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида), чрезмерной активацией кининов крови с повышением реологических свойств крови, нарушением липидного обмена, степень изменения которых зависит от степени влияния высокогорной гипоксии. [11-А, 12-А, 13-А, 14-А, 15-А, 16-А, 17-А, 18-А, 19-А, 20-А, 23-А, 29-А, 30-А, 31-А.]

3. Клиническими особенностями ишемической болезни сердца у пациентов, проживающих в условиях высокогорья являются высокая частота многососудистого поражения коронарных артерий со сложной морфологией стенозов, тяжелое клиническое течение болезни с малой эффективностью медикаментозной терапии, а также высокой частотой признаков гипертрофии правого желудочка, формированием лёгочной гипертензии, синусовой брадикардией, компенсаторным эритроцитозом, повышением уровня гемоглобина, что с точки зрения физиологи можно рассматривать как адаптационно-приспособительные реакции организма пациентов. [4-А, 5-А, 10-А, 11-А, 24-А, 27-А, 28-А.]

4. У пациентов высокогорья регистрируется превалирование процессов перекисления липидов ($p < 0,001$) на фоне снижения активности

ферментов антиоксидантной защиты (активность каталазы) ($p < 0,001$). [12-А, 15-А, 26-А.]

5. У пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих в горных регионах регистрируется повышенная активность кининов крови с увеличением калликреина, понижением прекалликреина с истощением запасов А1-антитрипсина и А2-макроглобулина). Активность кининов во многом зависит от высоты проживания, а длительная и хроническая активация кининов регистрируется на высокогорье, что приводит к полному истощению кининовой системы крови и её дисбалансу. Истощение резервных и срыв адаптационных факторов на высокогорье отражается на повышенной вязкости крови, ухудшении реологии крови и гемодинамики, транскапиллярного обмена с усугублением или прогрессированием клинического течения ИБС. [12-А, 14-А, 17-А, 18-А, 20-А, 23-А, 29-А, 31-А.]

6. Умеренное влияние факторов среднегорной высоты оптимизирует работу системы перекисного окисления липидов, тем самым повышая уровень концентрации ферментов антиоксидантной защиты, стабилизирует систему кининов путём умеренной активации с последующим улучшением реологии и гемодинамики крови, умеренным липолизом жиров, что повышает адаптационные реакции организма пациентов с ишемической болезнью сердца. [12-А, 14-А, 17-А, 29-А, 31-А.]

7. Использование природно-климатических и курортных факторов среднегорного курорта «Ходжа Оби Гарм» в комплексе с медикаментозной терапией улучшает основные показатели процессов ПОЛ и АЗ, стабилизирует кинины крови, реологические свойства крови и общее клиническое состояние пациентов. [9-А, 21-А, 22-А.]

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При лечении пациентов с ИБС необходимо учитывать условия проживания, и проводить в обязательном порядке исследования показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и основных показателей кининовой системы крови.
2. Установлено благоприятное влияние природно-климатических факторов среднегорья на клинико-лабораторные показатели у пациентов с ИБС, которое заключалось усилением антиоксидантной защиты со снижением концентрации продуктов перекисного окисления липидов, стимуляцией кининовой системы крови и улучшением клинического состояния. Эти результаты указывают на возможность использования природно-климатических факторов среднегорья для лечения и реабилитации пациентов с ИБС на среднегорных высотах.
3. Пациентам, проживающим в условиях низкогорных высот на фоне традиционной терапии ИБС рекомендуется применение антиоксидантов, липидснижающей терапии, коррекция кининовой и свертывающей систем крови.
4. Парорадоновые и термальные ванны среднегорного курорта Ходжа-Обигарм можно отнести к природным антиоксидантам и их рекомендуется использовать как дополнение к традиционной медикаментозной терапии ишемической болезни сердца.
5. Рекомендуется использование среднегорных природно-климатических факторов среднегорных курортов в качестве реабилитации пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и повышения резистентности организма.
6. Месячное применение вита-селена в качестве антиоксиданта способствует снижению общего холестерина, общих липидов, токсических продуктов перекисного окисления – малонового диальдегида и повышению факторов антирадикальной защиты.

Список литературы

1. Абрамович С.Г. Влияние санаторно-курортного лечения на центральную гемодинамику, микроциркуляцию и реактивность сосудов у пожилых больных гипертонической болезнью /С.Г. Абрамович// Клиническая геронтология.- 2002.- № 2.- С. 36
2. Агаджанян Н.А. Хронофизиология, хронофармакология и хрономедицина / Н.А. Агаджанян, В.И. Петров, И.В. Радыш//. -Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. -336 с.
3. Агаджанян Н.А. Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния/Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов// -М.: Медицина, 2003. -96 с.
4. Агаджанян Н.А. Здоровье студентов: стресс, адаптация, спорт. /Н.А. Агаджанян//Владимир: Изд-во ВлГУ, 2004. -136 с.
5. Агаджанян Н.А. Классификация гипоксических состояний.-/Н.А. Агаджанян, А.Я. Чижов//М.: Изд-во «Крук», 1998. -21 с.
6. Агаджанян Н.А., Человек в условиях гипокапнии и гиперкапнии /Н.А. Агаджанян ,Полунин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. //Астрахань-Москва, 2001.- Изд-во АГМА.-340 с.
7. Агаджанян Н.А. Горная акклиматизация как средство повышения физиологической работоспособности /Н.А. Агаджанян, Л.И. Карпова// Физиологические механизмы адаптации человека к природным факторам среды. - Новосибирск, 1967.- С. 8-10.
8. Агаджанян Н.А. Горы и резистентность организма /Н.А. Агаджанян М.М. Миррахимов//М.: Наука, 1970.- 181с.
9. Агаджанян Н.А. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии /Н.А. Агаджанян, А.И. Елфимов// М.: Медицина, 1986. - 272 с.
10. Агеев Ф. Т., и др. Диспансерное наблюдение больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) . / Агеев Ф. Т, Акчурин Р. С., Власова Э. Е., Голицин С. П., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А//. Евразийский Кардиологический Журнал. 2015; (1):6–17

11. Агеев Ф.Т. Жара и сердечно-сосудистая система /Ф.Т. Агеев, М.Д. Смирнова// Практика, 2015.- 184 с.
12. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность /Ф.Т.Агеев.-М.- 2013.- С.4-22.
13. Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды: Сб. науч. тр./Под. ред. Н.А. Агаджаняна. -М.: УДН, 1985. -184 с.
14. Аджикулов Э.А. Влияние норадреналина на кровообращение и сократимость сердца при адаптации организма животных к высокогорью /Э.А. Аджикулов //Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии: Мат. 2-го Всес. симп. Фрунзе, 1982. - С. 5-6.
15. Айвазов В.Н. Управляемая терапия (применение рефлексотерапии как управляющего фактора в общей терапии и бальнеологии) /В.Н.Айвазов//Монография. Пятигорск.- 2009.-249с.
16. Айдаралиев А.А. Международный год гор важное событие нового века /А.А. Айдаралиев //Горный журнал. -2001.- № 10.-С. 8-11. .
17. Айдарханов Б. Б. Молекулярная аспекты механизма ПОЛ витамина Е, особенности действия и А – токоферолов /Б.Б. Айдарханов, Э.А. Локшин // Вопросы медицинской химии.- Москва-1989, №3.- С.2 -7.
18. Айтбаев К.А. Распространенность атерогенных дислипидемий среди горцев /К.А. Айтбаев, Т.С. Мейманалиев // Кардиология. 1992. - №1. - С.9-11.
19. Айтбаев К.А. Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и других липидов крови у коренных жителей высокогорья Киргизии /К.А. Айтбаев //Вопр.мед. химии. 1985. -Т.31. -№1. - С.58-61.
20. Айтжанов М.М. Антиоксиданты: возможности применения для профилактики рака и сердечно-сосудистых заболеваний /М.М. Айтжанов// Здоровье и болезнь. 1998, 1, с. 10-15.
21. Алешин И.А. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии /И.А. Алешин, А.Н. Тиньков// Тер. арх. 1997. - №1.- С.54 - 57.

22. Алиев М.А. Влияние высокогорья на некоторые показатели липидного обмена у собак /М.А. Алиев // Мат. IV конф. физиол. Ср. Азии и Казахстана. Алма-Ата, 1969.-С. 21-22.
23. Алиев М.А. Высокогорный климат, его саногенетическое и патогенетическое влияние на гипертонию в зависимости от метеорологических и генно-геофизических факторов /М.А. Алиев// Кардиология.- 1966.- №3.- с. 36-38.
24. Алиев М.А. Гипертония и атеросклероз в условиях высокогорья /М.А. Алиев, Р.И. Кулакова//Фрунзе: Илим, 1971. - 111 с.
25. Алиев М.А. Стресспротективный эффект горной адаптации. /М.А. Алиев//Фрунзе: Илим. - 1989. -215 с.
26. Алиев М.А. Экспериментальный инфаркт в условиях горного климата /М.А. Алиев, Г.М. Алиева// Фрунзе, 1978. - 199 с.
27. Алиев М.А., Костюченко Л.С. Роль антиоксидантных ферментов и антиокислительной активности в защите сердца от стрессорных повреждений в условия Иссык-кульского горного климата (1500 м). «Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии». 3-й всесоюзн. Симп. Фрунзе, 1986. с. 9
28. Амадуни Д.Г, Захарян А.К. Сопряженность изменений катехоламинов, тиоловых соединений и ПОЛ. / Амадуни Д.Г, Захарян А.К. //Вопросы медицинской химии/- Москва 1991, № 2, том 37, с 43.
29. Амосова Е.Н. Атеросклероз: некоторые факты о холестерине.// Журн. практ. врача. 1998. - №5. - С. 34 -38.
30. Антиоксидантная система, онтогенез и старение /О.Н. Воскресенский, и др. // Вопросы медицинской химии. 1982. - № 1. - С. 14-27.
31. Арефьева Т.И., Проваторов С.И., Красникова Т.Л. Тканевой фактор в патогенезе атеросклероза и тромбоза.// Кардиология. 2001. - № 3. - С. 5255.
32. Аронов Д.М. Комплексная программа реабилитации больных ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования в условиях поликлинического кардиореабилитационного отделения: клинические эффекты

- третьего этапа реабилитации / Д.М.Аронов,М.Г. Бубнова, Д.Г. Иоселиани //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 3 том, №: 57 С. 12-18
33. Арутюнов Г.П. Терапевтические аспекты диагностики и лечения заболеваний сердца и сосудов /Г.П. Арутюнов//ГЭОТАР/, 2015.- 608 с.
 34. Архипенко Ю.В. Пределы адаптируемости миокарда к гипоксии. Роль свободно-радикальных процессов // Гипоксия: механизмы, адаптации, коррекция: Мат. Всеросс. конф. (Москва, 2-4 дек. 1997)- М.: 1997.- с. 7-8.
 35. Архипенко Ю.В., Повышение резистентности тканей крысы к перекисному окислению липидов при адаптации к нормобарической гипоксии/ Архипенко Ю.В., Ткачук Е.Н., Сазонтова Т.Г. /Нурох1а Med. J. 1996. -№2. - Р. 18.
 36. Асадуллаев С.Х. Значение лечебных факторов курорта Ходжа-Оби Гарм в профилактике гипертонической болезни /С.Х. Асадуллаев, И.Я. Бобоходжаев // Мат. 42-й науч. практ. конф. ТГМУ, Душанбе, 1994. с. 46.
 37. Асадуллаев С.Х. Центральная гемодинамика и ВЭМ-проба у больных гипертонической болезнью в процессе лечения на среднегорном курорте Ходжа-Обигарм /С.Х. Асадуллаев, И.Я. Бобоходжаев// II науч. практ. конф. кур. и физиотер. Душанбе-Каратаг., 1991.- с. 33-35.
 38. Ахмедов К.Ю. Внешнее дыхание и его регуляция в условиях высокогорной гипоксии: Автореф. дис. докт. мед. наук. Душанбе- Москва, 1967. с 8.
 39. Бабунашвили А.М. Эффективность применения стентов, покрытых сиролimusом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий /А.М. Бабунашвили//Российский кардиологический журнал.- 2017.- №8.-С. 42-50.
 40. Бадалов Г.П. Использование горного климата и некоторых бальнеофакторов для лечения больных и оптимизации процесса адаптации /И П.Бадалов и др.//Адаптация человека к климатогеографическим условиям и первичная профилактика.-Новосибирск.-1986.т.2.- С.37.
 41. Байходжоев М.С. Адаптационные перестройки перекисного метаболизма при кратковременных прерывистых барокамерных воздействиях и адаптации к условиям высокогорья: автореф. дисс. . канд. биол. наук. Алма-Ата,2000.-21 с.

42. Барабой В.А. Перекисное окисление в механизме общего синдрома адаптации /В.А. Барабой //Нарушение механизмов регуляции и их коррекция: Тез. докл. IV Всес. съезда патофизиол. М., 1989. - Т. 2. - С. 521-522.
43. Барабой В.А. Перекисное окисление и стресс /В.А. Барабой, И.И. Брехман// Спб.: наука, 1992 с. 148.
44. Баркаган З.С. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных / Баркаган З.С., Костюченко Г.И. // Бюлл. СО РАМН. -2006. -№ 2. -С. 132-138.
45. Баркаган. З.С. Гериатрия в лекциях. Механизмы формирования и маркеры предтромботического статуса у пожилых людей. 2002. с 211.
46. Батыргалиев Т.А. Обзор клинических исследований по ишемической болезни сердца и ее инвазивного лечения /Т.А. Батыргалиев, И.В. Першуков // Кардиология. 2006. - №5. -С.68-70.
47. Башкиров А.А. Физиологические механизмы адаптации к гипоксии /А.А. Башкиров // Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды. Сб. науч. тр. М., 1985. с. 1028.
48. Башков Г.В. Роль гепарина и активатора плазминогена тканевого типа в адаптации системы гемостаза к условиям высокогорья /Г.В. Башков, Б.А. Умарова //Бюлл. экспер. биол. и медицины. -1991.-№11.-С. 404-406.
49. Бекболотова А.К. Роль системных и метаболических компонентов адаптации в развитии и течении стрессорных состояний в горах: Автореф. дисс. . докт. биол. наук. Бишкек, 2002. - 34 с.
50. Бекболотова А.К. Состояние перекисного окисления липидов при катехоламиновой модели стресса в условиях низко- и высокогорья /А.К. Бекболотова //Изв. НАН КР. 1999. - № 2. - С. 59-61.
51. Бекболотова А.К. Стресс-лимитирующие механизмы горной адаптации. - Вестник КРСУ. 2004. - Т. 4. - № 5. - С. 6-10.
52. Белошицкий П.В. Синергизм при адаптации к гипоксии //Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Тез. докл. Москва, 2005. - С. 12-13.

53. Березовская Г.А. Тест генерации тромбина в оценке действия антиагрегантов у больных ишемической болезнью сердца после чрескожного коронарного вмешательства /Г.А. Березовская, О.А. Смирнова //Атеротромбоз.- 2015.- № 1. С. 40-51.
54. Берштейн Л.Л. Эволюция применения «новых» пероральных антикоагулянтов при тромбоэмболии легочной артерии /Л.Л. Берштейн// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- том:56.- №11.-С. 91-95
55. Бессонов И.С. Сравнение прямого стентирования и стентирования с предилатацией у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST /И.С. Бессонов, В.А. КузнецоваИ.П. Зырянов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том.- 57.-№ 11.- С. 5-11
56. Бобоходжаев И.Я. Сравнительная характеристика липидов сыворотки крови у здоровых лиц и больных коронарным атеросклерозом, проживающих в низко-среднегорных зонах Таджикистана /И.Я. Бобоходжаев, О.И. Бобоходжаев//Кардиология.-1988.-№3.-С.79-82.
57. Бобылева О.В. Особенности микроциркуляции у практически здоровых людей при острой гипоксии и в курсе интервальной гипоксической тренировки /О.В. Бобылева, О.С. Глазачев//Физиология человека. -2008. -Т.34. № 6. -С. 92-99.
58. Бокерия Л.А. Результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца у больных молодого (до 45 лет) возраста// Л.А. Бокерия, С.А. Вищипанов С.А. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 56 (1): 27-32.
59. Бубнова М.Г. Рекомендации европейского общества кардиологов и европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий (2016 г.): основные положения /Бубнова М.Г., В.В. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 2 том: 57.- С. 85-89.
60. Бугров С.А. Антиоксидантная система и перекисное окисление липидов при моделировании острой гипоксии /С.А.Бугров, П.А. Лозинский //Модел. системы в мед. биохим. исследов. Р.Ж., М. - 1991. - № 4. -С. 56-59.
61. Бурлакова Е.Б, Архипова Г.В. Биологические мембраны. 1985 г. № 2 с. 557-565.

62. Бурлакова Е.Б. Биохимия липидов и их роль в обмене веществ. /Москва 1981, с. 23- 24.
63. Быховский В.М. Состояние микроциркуляции у больных хронической ишемической болезнью сердца в процессе лечения в условиях среднегорья /В.М. Быховский, Ю.К. Царев//Система микроциркуляции и гемокоагуляции в экстремальных условиях. Фрунзе, 1981. - С. 39-40.
64. Бычкова Ю.А. Применение радоновых и хлоридных натриевых ванн в комплексном лечении больных стабильной стенокардией с нарушением ритма в зависимости от состояния хронотропного резерва сердца /Ю.А. Бычкова//автореф. дисс.канд. мед. наук.- Красноярск,2006. - 24 с.
65. Васин В.А. Некоторые особенности изучения связи сердечнососудистых заболеваний с экологическими и метеорологическими факторами на низкогорных курортах России /В.А. Васин, Н.В. Ефименко, Л.И.Жерлицина и др.//Врач скорой помощи.-2009.-№ 5.- С.61-63.
66. Владимиров Ю.А ., Арчаков А.И. ПОЛ в биологических мембранах. 1972 г. стр. 13-17.
67. Волков В.И. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение /В.И. Волков//Укр. кардиол. журн.-2002. -№2. С.4-17.
68. Волков В.И. Прерывистая гипоксия новый метод тренировки, реабилитации и терапии /В.И. Волков// Теория и практика физ. культуры. -2000 -№.7. -С. 23-29.
69. Волкова Ю.В. Влияние некоторых сердечно-сосудистых препаратов на процессы перекисного окисления липидов при миокардиодистрофии в эксперименте /Ю.В. Волкова/ автореф: дисс. к.м.н.— 14.00.25 — Саранск, 2005.- С. 24.
70. Вольский М.Е. Влияние на организм человека длительного пребывания в высокогорье Киргизии /М.Е. Вольский //Тр. конф. по высокогорью и холодовой травме.- Фрунзе.-1962.- с. 11-12.
71. Восидов З.В, Зоидбоев З.М, Хашимова П.Р. Влияние лечения в санатории “Зумрад” на ПОЛ у лиц заболеваниями опорно- двигательного аппарата /З.В. Восидов, З.М. Зоидбоев//Сб. науч. тр ТНИИПМ.- Душанбе, 1998.- с. 38.

72. Воскресенский О.Н. Адаптация и адаптогены. /О.Н. Воскресенский// Кардиология.- 1985.-№ 6.- С.118-123.
73. Воскресенский О.Н. Экспериментальный перекисный атероартериосклероз у кроликов /О.Н. Воскресенский //Вопр.питания. 1981. - №3. - С.42-45.
74. Вощенко А.В.. Селен и ваше здоровье. Селен, здоровье, человек, методы профилактики различных заболеваний препаратом селен /А.В. Вощенко, Г. Дремина// Метод. Реко.- Москва, 1998.- 44 с.
75. Гаврилова Т.Ю. Современные методы визуализации, калликреин-кининовая система, онкомаркеры в диагностике и мониторинге распространенных форм эндометриоза: автореф. дис. . канд. мед. наук. -Москва, 2002. -22 с.
76. Гафаров К.А. Возрастные особенности электро и векторкардиограмм у коренных жителей Памира /КА. Гафаров//Мат. науч. 3-го симпозиума «Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии».- Фрунзе, 1986. с. 42.
77. Гельцер Б.И. Активность калликреин-кининовой системы у больных витамин В12-дефицитной анемией /Б.И. Гельцер//Бюлл. РАМН. -2005.-№3.-С. 131-134.
78. Гичев Ю.П. Экологическая обусловленность основных заболеваний и сокращения продолжительности жизни /Ю.П. Гичев//Новосибирск.-2000.- с. 10.
79. Глезер М.Г. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа выбор-2 /М.Г. Глезер// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- г.1 том.- № 56номер.- С. 5-11.
80. Голиков А.П. Перекисное окисление липидов и основные факторы его активности у больных инфарктом миокарда /А.П. Голиков, В.Ю. Полумисков//Кардиология. 1989. - № 7. - С. 53-58.
81. Горохова Г.И. Течение катехоламинового кардионекроза у собак-«аборигенов» среднегорья: Автореф. дисс. . канд. биол. наук. Бишкек, 1993.-20 с.
82. Гранберг И.Г. Оценка влияния климатических и метеорологических факторов на здоровье населения /Г.С.Голицын, А.Н.Разумов, Н.В. Ефименко, А.Н.Рогоза //Вестник Российской военно-медицинской академии. 2008.-№2.-С. 414.

83. Гранберг И.Г. Система медицинского прогноза погоды на федеральных курортах Кавказских Минеральных Вод /И.Г.Гранберг, Н.П.Поволоцкая, Г.С.Голицын, Н.В.Ефименко, Л.И.Жерлицина //Методическое пособие Пятигорск, 2009.- 23 с.
84. Гринкевич Р.И. Получение и перспективы использования в медицине препаратов обладающих Р-витаминной активностью и обогащенной микроэлементами. /Р.И. Гринкевич // Микроэл. в мед. Душанбе, 1972.- с.204-205.
85. Гуревич М.А. Хроническая ишемическая (коронарная) болезнь сердца: Руководство для врачей. М.: «Дина Л», 2003. - С. 188-189.
86. Гусев В.А. Свободнорадикальная теория старения в парадигме геронтологии «Успехи геронтологии» вып. 4. 2000 с. 41.
87. Давиденкова Е.Ф, Меберман И.С, Строев Ю.И, Шафран М.Г. Показатель липидного обмена и системы перекисного окисления липидов крови у мужчин с учетом наследственной предрасположенности к атеросклеротической сосудистой патологии. / Кардиология 1991 г. №8 стр. 41.
88. Давиденкова Е.Ф., Либерман И.С., Шафран М.Г. Генетические и патогенетические механизмы атеросклероза. // Клин. мед. 1990. - № 10. С.23-31.
89. Далакишвили С.М. с соавт. Некоторые физико-химические показатели крови у абхазов. //Феномен долгожительства. Изд. “Наука” Моква-1982. с 151-157.
90. Данияров С.Б., Кононец И.Е. Особенность реакций региональных сосудов на адреналин у животных в условиях высокогорья Тянь-Шаня //Физиол. и клинич. пробл. адаптации к гипоксии, гиподинамии, гипертермии. М., 1981.-Т. 2.-С. 39-40.
91. Демин В.В. Непосредственные и ближайшие результаты клинического исследования по сравнению стратегий имплантации стентов с лекарственным покрытием под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования или ангиографии /В.В. Демин, С.Д. Гусев//Журнал интервенционной кардиоангиологии.-2016.-Т1.- №44 год.- С. 82-91.

92. Дендеберова Р.С. Экспериментальный атеросклероз у кроликов и его коррекция анорексигенами в условиях высокогорья: Автореф. дис."канд. 1 биол. наук. Фрунзе, 1990 — 21 с.
93. Джабиев А.А., Салехов С.М. Влияние горно-климатических факторов на некоторые показатели липидного обмена./Мат-лы симп. «Высокогорный климат и больной организм»/. -Чолпон-Ата. 1965. - С.58-61.
94. Дзизинский А.А., О.А. Гомазков. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Изд. Наука. Сибирское отд. 1976. с.4
95. Дзизинский А.А., О.А. Гомазков. Кинины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Изд. Наука. Сибирское отд. 1976. с.4
96. Дисфункция эндотелия как краеугольный камень сердечно-сосудистых событий: молекулярной фармакогенетические аспекты /В.В. Киреева и др.// Российский кардиологический журнал.- 2014.- №10.- С.64-68.
97. Донцов В.И. // Физиол. Человека. 1998, т. 24, №1, с .82-87.
98. Донцов В.И. Новая иммунная теория старения и новые иммуномодуляторы для коррекции потенциала клеточного роста в старости // Клиническая геронтология № 8, 2002, с. 79.
99. Дриницина С.В. Взаимосвязь между окислительной устойчивостью и холестерин акцепторной способностью липопротеинов высокой плотности у больных ИБС /С.В. Дриницина и др.//Кардиология.-М.-2004.-№5-С.36-39.
100. Жерлицина Л.И. Безболевая ишемия миокарда у лиц пожилого возраста. Тактика курирования на низкогорном курорте/Л.И.Жерлицина, И.И.Великанов, Ю.Б.Хуцистов, и др.//Тр.1-го Международного форума.-Самара.-2005.-С.70.
101. Жерлицина Л.И. Методы профилактики метеопатических реакций у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с синдромом дизадаптации на низкогорных курортах./Л.И.Жерлицина//Кавказская здравница-2010. Мат-лы VII Южно-Российский форума.-М.-2010.-С.83-85.
102. Жилкова Н.Н. Калликреин-кининовая система, биогенные амины у больных с синдромом анемии: автореф. дисс... к.м.н. /Н.Н. Жилкова/; 14.00.29.- Санкт-Петербург, 2005.- 24 с.

103. Жиронкин А.Г. Кислород. Физиологическое, токсическое воздействие.- Л.- "Наука", 1972. с. 45
104. Жук М.Ю., Метельская В.А., Перова Н.В. и др. Нарушения плазменотромбоцитарного звена гемостаза у больных с сочетанием артериальной гипертензии и дислипидемии // Рос. кардиол. журн. 2003. - № 5. -С .11-17.
105. Заварухина С.А. Состояние системы "перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита" под влиянием аэробных физических нагрузок у женщин 20-39 лет /С.А. Заварухина/ автореф: дисс к.б.н.- 03.03.01 — Челябинск, 2010.- 24 с.
106. Закощиков К.Ф., Катин С.О. Гипокситерапия «Горный воздух». - М.: «Бумажная Галерея», 2002. - 64 с.
107. Захаров Г.А. Влияние среднегорья на механизмы развития и течения экспериментального инфаркта миокарда: Автореф. дисс. докт. мед. наук. - Бишкек, 1996.-39 с.
108. Захаров Г.А. Генез экспериментального инфаркта миокарда в условиях среднегорья. Бишкек, 2005. - 216 с.
109. Захаров Г.А. Гормонально-индуцированный стресс и инфаркт миокарда у горных собак./Ответ. ред. М.А. Алиев; АН Республики Кыргызстан, Ин-т физиологии и экспериментальной патологии высокогорья. Бишкек: Илим, 1991.-250 с.
110. Зоидбоев З.М., Восидов З.В, Хашимова П.Р. Влияние лечения в санатории "Зумрад" на ПОЛ у больных ИБС. Труды ТНИИПМ 1998 г. стр. 36-38.
111. Ибраева Н.И. Влияние циклической температурной адаптации к высокогорью на функцию моноаминергических систем мозга крыс //Вестник КРСУ. 2004. - Т.4. - №5. - С.31-35.
112. Иванова Г.О. Фибринолитическая система крови человека в условиях высокогорья //II конф. биохимиков респ. Ср. Азии и Казахстана: Тез. докл. - Фрунзе, 1976.-С. 86-87.

113. Игнатенко Г.А. Современные возможности адаптационной медицины. -2008.
[//http://www.health-ua.com/articles/2798.html](http://www.health-ua.com/articles/2798.html)
114. Ильина Л.Л. Влияние повышенного радиационного фона на перекисное окисление липидов и систему свертывания крови в средне- и высокогорье: Автореф. дисс. . канд. мед. наук. Бишкек, 2000. - 20 с.
115. Илюхин О.В. Концентрация С-реактивного белка и показатели эластичности магистральных артерий у больных ишемической болезнью сердца /О.В.Илюхин // Тер. архив. -М.- 2007.- №1. С. 56-59.
116. Исакова Ж.Т. Состояние системы гемостаза у постоянных жителей различного возраста высокогорья внутреннего Тянь-Шаня: Автореф. дисс. . канд. мед. наук. Бишкек, 1993. - 23 с.
117. Истошин Н.Г. Актуальные проблемы курортологии на Кавказских Минеральных Водах / Н.Г.Истошин и др.-Пятигорск.- 2007. -С.100.
118. Истошин Н.Г. Эффективность восстановительного лечения ИБС природными факторами горного курорта Кисловодск /Н.Г.Истошин, Л.И.Жерлицина и др.//Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.-2009.-№4.- С.50-52.
119. Ишеков А.Н., Мосягин И.Г. Динамика адаптационного процесса кардиореспираторной системы к нормобарической гипоксической гипоксии //Успехи соврем, естествознания. —2008. -№5. -С.45-49.
120. Ишемическая болезнь сердца, осложненная сердечной недостаточностью: возможности хирургического лечения / Д.В. Кузнецов, С.М. Хохлунов// Кардиология.- 2013.-№ 5.- С. 55-60
121. Каган О.А., Глухов А.Н. Санаторно-курортное лечение больных старших возрастных групп // Клиническая геронтология № 8, 2002, с. 82.
122. Канорский С. Обзор международных клинических исследований в области кардиологии за 2016 г /С. Канорский, М.Н. Мамедов // // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- .2 том:.- №57.- С.90-96.
123. Каркищенко Н.Н. Экологическая фармакология. М.: Изотекст, 1990. с.23

124. Касымов О.Т., Джорбаева А.А. и др. Оптимизация функционального состояния организма человека в горах//Гипоксия, адаптация, патогенез клиника. С.-Петербург. - 2000. - С.95-120.
125. Каюмов А. Воздействие загрязнений окружающей среды, климато-географических факторов на здоровье и продолжительность жизни населения в условиях РТ. авт. дисс. д.м.н. Душанбе, 1998. 9-16.
126. Киношенко Е.И. Простагландиновая, калликреин-кининовая системы и тромбоцитарный гемостаз при инфаркте миокарда и его осложнении острой левожелудочковой недостаточностью: Автореф. дис. канд. мед. наук.- Харьков, 1985. 16 с.
127. Киселев В.И., Куликов В.П. Методические аспекты оценки состояния калликреин-кининовой системы // Лабор. дело. 1988. - № 7. - С. 27-32.
128. Киселев В.И., Куликов В.П. Содержание в стенке сосудов кроликов компонентов кининовой системы // Регионарное кровообращение нижних конечностей и тромбоз: Сб. науч. раб. Томск, 1983.- С. 113-118.
129. Китаев М.И. Иммунологическая перестройка организма человека в условиях высокогорного климата // Основные проблемы аллергологии. Алматы. 1987. С. 22-27.
130. Китаев М.И., Алдашев А.А., Ибраимов А.И. и др. Фундаментальные аспекты адаптации человека к высотной гипоксии. //Центр. Азиат, мед. жур. 1997. - № 1. - С.109 - 118.
131. Кожевников Ю.Н. О перекисном окислении липидов в норме и патологии. / Вопросы медицинской химии. Москва 1985 г. №5 стр. 2-7./
132. Коледицкий А.Г. Первый опыт использования тромбоаспирационных катетеров «eliminate» у больных с ОИМ в московском центре интервенционной кардиоангиологии /А.Г. Колединский, Д.Г. Громов, О.Е..Сухоруков // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.-Т.1- №25.- С. 10-15
133. Колчинская А.З. Интервальная гипоксическая тренировка в спорте высших достижений. // Спортивна медицина. -2008. -№1. -С. 9-14.

134. Комаров А.Л. Факторы, определяющие прогноз у больных со стабильной формой ишемической болезни сердца (по результатам пятилетнего проспективного наблюдения) /А.Л. Комарова, О.О. Шахматова, Т.А. Илюшенко //Кардиология.-2012.- № 1.-С. 4-14.
135. Константинов В.О. Роль терапии без статинов для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности и уменьшения риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений /О.В. Константинов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- том57.№ 11.- С. 68-72.
136. Копешавидже Г.К. Традиционное питание абхазов. //Феномен долгожительства. Изд. "Наука" Москва-1982. С 93-97.
137. Коралюк М.А. Метод определения активности каталазы. / Лабораторное дело №1 1988 г. стр. 16 -19./
138. Коркушко О.В. Современные представления о патогенетических факторах гипоксии в пожилом возрасте /О.В. Коркушко // Вестник АМН СССР.- 1990.- № 1.- с. 41-45.
139. Коркушко О.В., Асанов Э.О., Шатило В.Б. и др. Эффективность интервальных нормобарических гипоксических тренировок у пожилых людей. // Проблемы старения и долголетия. -2004. -№ 2. -С. 155—161.
140. Коркушко О.В. Значение изменения отдельных показателей внутрисосудистого гомеостаза в развитии циркуляторной гипоксии при старении /О.В. Коркушко//Успехи геронтологии,. 2002.- №9.- с. 73-76
141. Кошелев В.Б. Структурная перестройка кровеносного русла при экспериментальной артериальной гипертензии и адаптации к гипоксии: механизмы и регуляторные последствия: дис. докт. биол. наук. Москва, 1990.- 292 с.
142. Кривошеков С.Г. Влияние прерывистой гипоксии дыхание /В.Б. Кошелев.//Физиол. человека.-2006.-Т.32.-№3.-С. 6269.
143. Крылова О.Л. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у больных сахарным диабетом 2-го типа на разных стадиях

- диабетической нефропатии /О.Л. Крылова/ автореф. Дисс. к.м.н. — 14.00.03 — Санкт-Петербург, 2005.- 23 с.
144. Лазутин В.К., Запечалов М.В., Броун Д.К. Калликреин-кининовая система и гемостаз при остром инфаркте миокарда // Кардиология. 1986. -Т. 26, № 9. - С. 118-122.
145. Ланкин, В.З. Обоснование необходимости включения антиоксидантов в комплексную терапию атеросклероза /В.З.Ланкин, А.К.Тихазе //Конгресс ассоциации кардиологов стран СНГ.- М.-1997.- С.63.
146. Ларина В.Н. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений и гериатрические синдромы у женщин пожилого и старческого возраста /В.Н. Ларина, Н.К., Рунихина, И.И.Чукаева, Д.Г., Карпенко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-2017.-1 том.-№ 57.- С. 58-64.
147. Леутин В.П., Платонов Я.Г., Кривошеков С.Г. Изменения центральной регуляции респираторной функции после однократного сеанса прерывистой нормобарической гипоксии /В.П. Леутин, Я.Г. Платонов// Физиология человека.-2003. -Т.29. -№1. -С.13-15.
148. Литвицкий Г.Ф. О механизмах, активации перекисного свободно-радикального окисления липидов при ретонарной ишемии и последующей реперфузии сердца /Г.Ф. Литвицкий, А.Х. Коган// Бюллетень экспериментальной биологии медицины. 1981 г. №9.- с. 283-285.
149. Лиханов Н.А. Процессы перекисного окисления липидов и некоторые показатели липидного обмена у женщин 40-58 лет, занимающихся аэробикой /Н.А. Лиханов/ автореф. дис. к.м.н.-03.00.13- Челябинск, 2007.- 24 с.
150. Мазур Н.А. Дезагрегантная терапия у больных ишемической болезнью сердца: нерешенные проблемы /Н.А. Мазур // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.-.том.56.- № 1.- С. 66-70.
151. Манухина Е.Б. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота /Е.Б. Манухина//Гипоксия механизмы, адаптация, коррекция: тез. докл. Москва, 2005. - С. 74.

152. Манчуров В. Н. Инфаркт миокарда эмболической природы /В.Н. Манчуров, К.В. Анимсимов//Кардиология. 2018.- №58(2).- С. 83-90.
153. Маньковский Н.Б. Некоторые клиничко-генеалогические аспекты долгожительства на Украине и Абхазии. Феномен долгожительства /Н.Б. Маньковский// Под общ ред. А.Я. Минц.- Москва. 1982.- С. 132.
154. Марков Х.М. Простагландины в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология.-1982. № 3.- С. 13-23.
155. Марченко Т.К. Влияние гелиофизических и метеорологических факторов на организм человека // Физиология человека 1998 2 (24) с. 122-130.
156. Матчин Ю.Г., Первый опыт применения очень длинных стентов, покрытых сиролimusом (40—60 мм), в лечении пациентов с протяженными и диффузными поражениями коронарных артерий /Ю.Г. Матчин, Р.В. Атанесян//Кардиология.- 2017.- №4.- С. 19-26.
157. Медведев Ю.В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма /Ю.В.Медведев.-М.- 2000.- 227 с.
158. Медикаментозная терапия у пациентов с ишемической болезнью сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования euroaspire iv /Р.Г. Оганов и др. // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2016.- Т№56.- С. 11-19.
159. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. -М.: Россия, 1993. —331 с.
160. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Козлов Ю.П. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ишемического повреждения и антирадикальная защита сердца //Кардиология. 1982. - № 2. - С. 81-93.
161. Механизм окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе/ Ланкин В.З. и др//Биохимия.- 2007. №72 (10).- С .1081–90.
162. Мещанинов В. Н. Влияние перекисного окисления липидов периферической крови на процессы возрастной инволюции у пациентов зрелого, пожилого и старческого возрастов при полиорганной патологии и в условиях коррекции.

- Очерки экспериментальной патофизиологии : К 60-летию со дня рождения А. П. Ястребова : Сб. ст. Екатеринбург. 1999. С. 365-384.
163. Микоян А.Т, Косухин А.Б. Влияние а- токоферола и гипербарической оксигенации на жирно-кислотный состав липидов плазмы крови кроликов и гиперхолестеринемией. / Вопросы медицинской химии 1984 г. №4 стр. 43-45./
164. Миракилова А.М. Морфологические особенности крови у здоровых детей и больных анемией в высокогорных условиях Памира: Дис. канд. мед. наук. Душанбе. 1969.
165. Миррахимов М.М. Влияние длительного пребывания в высокогорье Киргизии на вегетативную нервную систему // Сов. здравоохран.- Киргиз.-1960.-№ 4.- С. 45-49.
166. Миррахимов М.М. Об акклиматизации человека к высокогорью Средней Азии: Дис. докт. мед. наук. Фрунзе, 1964. с. 31
167. Миррахимов М.М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья.- изд. Медицина. Л., 1968. с. 22-30
168. Миррахимов М.М. Состояние и перспективы изучения высокогорной клинической патологии человека // Клин. пробл. высокогорья. Душанбе, 1974.- С. 3-7.
169. Михельсон В.М. Гериатрия в лекциях. Наследственное преждевременное старение человека. 2002. с. 70-80.
170. Мкртумян А.М. Влияние нарушений углеводного обмена на сосудистые осложнения сахарного диабета и возможность их предупреждения /А.М. Мкртумян, А.Л. Давыдов, С.В. Подачина// Сердце. 2008. - №1. - С.1-16.
171. Мышенко О.А. Качество и эффективность укороченных сроков санаторно-курортного лечения у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с начальной дисциркуляторной энцефалопатией/ О.А. Мышенко// Автореф. дисс.канд. мед. наук. Т., 2006.-24
172. Нгуен Т.Н. Интервенционная кардиология /Н.Т. Нгуен//. Руководство, М: медицинская литература; пер. сангл. /Чеснова Ю.М.- 2014.- 358 с.

173. Никольская О.Н. Определение коэффициента прочно связанного с белками холестерина в сухой сыворотке крови. // Лаб. дело.- 1966.-№ 4.- С. 207-210.
174. Ноздрачев С.И., Полонская М.Н., Белоус Г.В. Изучение некоторых показателей белкового и липидного обменов на фоне диеты обогащенной микроэлементами // Микроэл. в мед. Душанбе. 1972.- С. 84-88.
175. Нор О.В. Санаторно-курортное лечение в условиях красноярского края/ О.В. Нор, И.В. Кубушко, С.В. Клеменков и др. Красноярск, - 2007.-126 с.
176. Обухова Л.К, Эмануэль Н.М. Роль свободно-радикальных реакций окисления в молекулярном механизме старения живых организмов /Л.К. Обухова, Н.М. Эмануэль / Успехи медицинской химии 1983.- №4.- Т52.- выпуск 3.- С. 353-372.
177. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России /Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова//Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2014.- № 3.- С. 11-14.
178. Одинаев Ф.И, Зоидбоев З.М, Хашимова П.Р, Восидов З.В. Влияние комплекса факторов санатория “Зумрад” на перекисное окисление липидов на ИБС. Вестник Авиценны 1999 г. №1 стр .28-31. Душанбе.
179. Одинаев Ф.И, Зоидбоев З.Н, Хашимова П.Р. Перекисное окисление липидов и антиоксидантной защиты при гипертонической болезни на фоне лечения в санатории “Зумрад”. г. Душанбе 2000 г..
180. Одинаев Ф.И. Патогенетические особенности пневмокониоза в условиях горного климата и методы его профилактики: дис. докт. мед. наук.14.01.04 /Ф.И. Одинаев/.- Душанбе, 1991.- 226 с.
181. Одинаев Ш.Ф. Патогенетические особенности старения жителей гор: автореф. дисс. д.м.н.-14.0053 /Ш.Ф. Одинаев/.-Москва.-2003. 45 с.
182. Озерденко В.Г., Федорова Л.П., Рысалиева Э.К. и др. Антиоксидантная защитная система в условиях высокогорья //Пат. физиол. и экспер. терапия. — 1991.-№ 1.-С. 37-39.
183. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных

- климатических условий. / Ланкин В.З. и др //Кардиол. вестник. 2013.- № 8.- С. 8(1).
184. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания /Е.Б. Меньшиков и др//. Новосибирск: АРТА, 2008; с. 21–36.
185. Осинская Л.Ф. К вопросу о механизме активации перекисного окисления липидов при гипоксии // Тез II Всес. конф. 1986.- т. 11.- С. 232-223.
186. Пак Г.Д. Перекисное окисление липидов в крови и тканях животных тренированных гипоксией с гиперкапнией /Г.Д. Пак, Б.Н. Никитин//Перспективы высокогорных исследований: Сб. научн. тр. Бишкек, 2003.- С. 84-86.
187. Пак Э.В. Динамика компонентов калликреин-кининовой системы при электроимпульсной терапии больных мерцательной аритмией: Автореферат дисс. . кандидата мед. наук. -Казань, 1983.—14 с.
188. Палеев Н.П. О влиянии климата Арктики и Антарктиды на сердечно-сосудистую систему // Терапевтический архив.-1959.-31.-11.- С. 17-22.
189. Пасхина Т.С. Компенсаторные и патогенетические функции калликреин-кининовой системы в норме и патологии // Вестн. АМН СССР. 1982. -№ 9.-С. 50-56.
190. Пачаджанова Ш.Ш. Сосудистая проницаемость у здоровых жителей различных высот Таджикистана «Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии» Тез докл. 2 Всесоюзн. Симп. Фрунзе -1982 с. 103-104.
191. Перцовский А.И., Кромская Т.В. К методике определения общего количества липидов в сыворотке крови и тканях // Лаб. дело.- 1967.-№ 7.- С. 427-428.
192. Перцовский А.И. Конова Н.С. Сочетанное действие селена и галиванического тока при экспериментальном атеросклерозе // Вопросы физиотер. и ЛФК.- 1989.- № 4.- С. 54-56.
193. Петрович Ю.А, Губкин Д.В. Свободно-радикальные окисление и его роль в патогенезе воспаления, ишемии и стресса. / Патологическая физиология и экспериментальной терапии 1986 г. №5 стр. 85-92./

194. Поволоцкая Н.П. К вопросу о создании системы медицинского прогноза погоды на курортах Кавказских Минеральных Вод /Н.П.Поволоцкая, Н.В.Ефименко, Л.И.Жерлицина, Г.С.Голицин, К.Г.Рубинштейн//Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.-М. 2010.-№2.- С.29-31.
195. Поволоцкая Н.П. Система медицинского прогноза погоды на курортах Кавказских Минеральных Вод /Н.П.Поволоцкая, Н.В. Ефименко, Л.И. Жерлицина и др. // Современные тенденции и перспективы развития курортного дела в Российской Федерации. М.-2009. - С. 149.
196. Погосова Н.В. Особенности профилактического консультирования больных ИБС с абдоминальным ожирением /Н.В. Погосова, О.Ю.Соколова, А.О. Салбиева // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- 1 том, №57, С. 47-52.
197. Поддубная Р.Ю. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при применении методов газовой терапии в санаторной реабилитации /Р.Ю. Поддубная//2006. <http://www.asvomed.ru/php/content.php7icN378>
198. Подколзин А.А. Старение, долголетие и биоактивация. Москва, 1996 с. 22
199. Каретникова В. Оценка прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента st и сахарным диабетом 2-го типа /В. Каретникова и др.//кардиология, 2013.- №4.- С. 12-18.
200. Прокофьев А.Б. Влияние курса адаптации к действию периодической гипобарической гипоксии на липидный спектр сыворотки крови у больных инфарктом миокарда /А.Б. Прокофьев// Нур. Med. J. 2005. Т 13. N 3-4. С 55-58.
201. Пронив Л.Н. Активность ККСК у больных с хронической ИБС с различными типами гиперлипидемий: автореф к.б.н., Киев.-1987- 24 с.
202. Разумов А.Н. Состояние и перспективы курортов Российской Федерации/А.Н. Разумов//Актуальные аспекты развития восстановительной медицины: материалы традиционной международной медицинской конференции.- «Здравница, 2008».-М.,2008.-С.4-7.

203. Рачков А.Г. Система гемостаза и функциональные резервы организма при адаптации к факторам высокогорья /А.Г. Рачков //Функциональные резервы и адаптация: Материалы Всес. конф. Киев, 1990.-С. 101-102.
204. Рачков А.Г., Курманбекова Г.Т., Айдаров З.А. и др. Высокогорный тромбогеморрагический синдром, прогноз и пути коррекции //Матер, межд. конф. Бишкек, 1996. - С. 419-420.
205. Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента st электрокардиограммы// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.- 2017.- Ч2.-Том:57.- № 9.- С. 83-96.
206. Розенман Р.Г. О нормативах центральной гемодинамики у коренных жителей высокогорья // «Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии» Тез докл. 4 Всесоюзн. Симп. Душанбе-1990 с 145-147.
207. Сабурова А.М. Молекулярные механизмы протекторного эффекта токоферола при стрессорных воздействиях // мат. 1 съезда физиол Средней Азии и Казахстана.- Душанбе- 1991 с. 84.
208. Семенов П.В, Колесникова Л.И. О фазовом развитии процессов перекисного окисления липидов в организме. / Актуальные вопросы патофизиологии. Новосибирск 1985 г. стр. 7-9./
209. Советов В.И. О новых способах повышения физической работоспособности и выносливости спортсменов. -2009. // <http://www.russika.ru/userfiles/adm1236940712.doc>.
210. Соколов Е.И. Влияние фактора Виллебранда и эндотелина-1 на формирование тромботического статуса при ишемической болезни сердца /Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, С.Р. Штин//Кардиология.- 2013.- №3.-С. 25-30.
211. Сопоставление морфологических особенностей атеросклеротических бляшек сонных артерий и клинико-инструментальных данных у пациентов с выраженным каротидным атеросклерозом /В.С. Шишикина и др// Кардиология.- 2013.-№ 4.- С. 25-31.

212. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших кислот. "Современные методы и биохимия". Москва 1977 г., страница 62 -64.
213. Столпникова В.Н., И.П. Косова, Н.И. Кочергина, В.В. Мальцева, И.В. Мирошниченко Состояние иммунитета у пациентов старше 60 лет // Клиническая геронтология № 5, 2002, с. 160.
214. Субботина Н.В. Особенности клинического течения и динамики гемореологических показателей на фоне применения немедикаментозных методов лечения у больных нестабильной стенокардией: Автореферат дис. канд. мед. наук. Саратов, 2003. - 26 с.
215. Сулаева О.Н. Механизмы тромбоцитарно-лейкоцитарных взаимодействий в норме и при сердечно-сосудистой патологии /О.Н. Сулаева//Кардиология .- 2017.- №6.-С. 76-83.
216. Сумин А.Н. Проблема малоизмененных коронарных артерий при плановой коронарной ангиографии /А.Н. Сумин, Е.В. Корок// Кардиология.- 2017.- №4.- С. 10-18.
217. Суровикин В.В. Системная организация плазмы и калликреин-кининовая система крови при хронической ишемии головного мозга: автореф. дисс. к.б.н.- 14.0053 /В.В. Суровикин В.В./; Москва.-2006. 24 с.
218. Суровикина М.С. Биохимические и физиологические аспекты функционирования каллекреин-кининовой системы крови. «Геронтология и гериатрия» Альманах вып. 1, 2001, с. 17.
219. Суровикина М.С. Биохимические и физиологические аспекты функционирования каллекреин-кининовой системы крови /М.С.Суровикина //Геронтология и гериатрия. Альманах, 2001.- с.17.
220. Суровикина М.С. К биологическим методам определения свободных кининов в периферической крови. // Бюлл. Эксперимент биол. медицины. 1981 т. 91 № 2 214-243.

221. Сурувикина М.С. К биологическим методам определения свободных кининов в периферической крови. // Бюлл. Эксперимент биол. медицины. 1981 т. 91 № 2 214-243.
222. Сурувикина М.С. К биологическим методам определения свободных кининов в периферической крови. // Бюлл. Эксперимент биол. медицины. 1981 т. 91 № 2 214-243.
223. Сурувикина М.С. Кининовая система плазмы крови при патологических процессах. // Кинины и кининовая система крови. М 1976, с. 21-33
224. Суткова Д.А. Перекисное окисление липидов и концентрация токоферола в крови адаптированных к гипоксии кроликов при острой декомпрессии /Д.А. Суткова// Физиология,1987.-Т. 33.- № 4.- С. 93-95.
225. Сухова Г.К. Интермиттирующая (периодическая) гипоксия: природа, некоторые системные механизмы: Автореф. дис. . доктора биологических наук. -Санкт-Петербург, 2008. -34 с.
226. Тель Л.З. Валеология. Барометрическое давление. 2001. Т. 3. С. 222-227.
227. Тель Л.З. Валеология. Краткий обзор теорий старения. 2001. Т. 3. С. 75-112.
228. Тель Л.З. Валеология. т.3. Климатическая и гелитофизическая валеология. 2001. с. 152.
229. Тель Л.З. Дозированный стресс как фактор адаптивно-регенеративного замедления старения /Л.З. Тель//Мат. Межд. симп. Эколого-физиологические проблемы адаптации. 1998. С. 372-373.
230. Терехов Д.С. Антитромботическая терапия в сердечно-сосудистой хирургии: современное состояние вопроса на примере имплантаций устройств /Д.С. Терехов, В.В. Масляков//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.-2015.- Т57.- №5.- С4-17.
231. Терешина Е.В. Липиды в этиологии ИБС в пожилом и старческом возрасте. /Е.В. Терешина //Геронтология и гериатрия. Альманах, 2001.- с. 74.
232. Тиньков А.Н. Динамика липидного спектра сыворотки крови у больных ишемической болезнью сердца под воздействием адаптации к периодической барокамерной гипоксии /А.Н. Тиньков, И.А. Амишен //

- Вопросы медицинской химии.- 1999.-№1. _ С. 34-36.
233. Тмоян Н. А., Афанасьева О. И., Ежов М. В. Роль липопротеида(а) в развитии атеросклеротического поражения периферических и сонных артерий /Н.А. Тмоян, О.И. Афанасьева// Кардиология.- 2018.- №58(6).- С. 70-78.
234. Турусбеков Б.Т. Некоторые вопросы высокогорья и акклиматизации / Б.Т. Турусбеков// Изв. АН Кирг. ССР.-1961.- сер. Биол.- с. 32.
235. Тыныбеков А.Т. Возрастные особенности кровообращения у коренных жителей высокогорья Тянь-Шаня: автореф дис канд. мед. наук. Фрунзе, 1967.
236. Удут В.В.. Оценка резервных возможностей калликреин-кининовой системы крови здоровых людей /В.В. Удут, Г.Т. Каиров // Клин, лабораторная диагностика. -1998. -№ 5. -С. 9-10.
237. Умарова Х.Э. Патологическое обоснование применения нормобарической гипоксии для патогенетической терапии больных с высокой миопией: Автореферат дис. . кандидата медицинских наук. — Владикавказ, 2008. -24 с.
238. Умутбаева М.К. Перекисное окисление липидов и антиоксидантный потенциал тромбоцитов как факторы, определяющие интенсивность взаимодействия тромбин-фибриноген: автореф. дис. . д-ра биол. наук / М.К. Умутбаева. Тюмень, 2005. - 45 с.
239. Уразгельдиева С.А. Изменение показателей гемостаза, каллекреин-кининовой и плазменной систем крови при коронарной недостаточности: автореф. дис. канд. мед наук /М.Г. Винникова: Волгоград.- 1998.- 24 с.
240. Уразгельдиева С.А. Взаимосвязь между уровнем холестерина содержания циркулирующим иммунологическим комплексом и чувствительности липопротеидном к перекисному окислению липидов у больных ишемической болезнью сердца /С.А. Уразгельдиева, Л.В. Шатимилина, Л.В. Денисенко// Кардиология 2000 г. №3 стр. 11-14./
241. Ушверидзе Г.А. Некоторые механизмы терапевтического действия среднегорного климата: автореф. дис. докт. мед. наук. 1970.

242. Фаизова Э.Р. Влияние сухих углекислых ванн на показатели перекисного окисления липидов, функциональное состояние эндотелия и гемодинамические параметры у больных инфарктом миокарда на этапах реабилитации /Э.Р. Фаизова/ автореф. дисс. к.м.н.-14.00.06- Уфа, 2005.-23. с
243. Фокин В.А., И.В. Фокин. Социальные теории старения в США: развитие и современное состояние. «Успехи геронтологии» вып. 9. 2002 с. 23
244. Хасанова К.А. Микроэлементы в норме и патологии у жителей различных высот Таджикистана.- Душанбе. Ирфон., 1980. С. 34.
245. Хорева С.А. Гормональная регуляция процессов срочной адаптации к кратковременным дозированным нагрузкам: Автореф. дисс. . докт. биол. наук. Томск., 1991.-45 с.
246. Чеснокова И.Г. Иммунологические и гемостазологические нарушения при травматической болезни у пожилых. // Клинич. Геронтология 2000 г.Т.6., № 7-8. С. 19-20.
247. Шабалин В.Н. Шатохина С.Н. Морфологические маркеры старения биологических жидкостей человека . «Геронтология и гериатрия» Альманах вып. 1 2001 с. 62.
248. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н., Суровикина М.С., Суровикин В.В. Особенности системной организации плазмы крови и активности калликреина у лиц с возрастным атеросклеротическим поражением кровеносных сосудов. Актуальные проблемы геронтологии. 1999. Стр. 143
249. Шахматова О.О. Длительность двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца: комментарии к рекомендациям американского колледжа кардиологов и американской ассоциации сердца /О.О. Шахматова//Кардиология.- 2016.- №6.- С. 89-96.
250. Шишина Р.Н., Д.Ф. Рахманова, И.А. Быкова Функциональное состояние нейтрофилов у пожилых /Р.Н. Шигина, Д.Ф. Рахманова, И.А. Быкова// Клиническая геронтология.-2002.- №5.- С. 156.

251. Шишкова В.Н. Развитие основных нарушений гемостаза у пациентов с ожирением /В.Н. Шишкина, А.Ю. Ремненик, Л.И. Зотова // //Кардиология.- 2012.- № 2.-С. 59-64
252. Шляхто Е.В. Европейское руководство по неотложной кардиологии /Е.В. Шляхто//ГЭОТАР-медиа-2017, 960 с.
253. Шляхто Е.В. Кардиология. Новости. Мнения. Обучение. /Е.В. Шляхто//Журнал для непрерывного медицинского образования врачей.-2017.- № 3.- 88 с.
254. Щербакова И.А, Петрова Н.В, Метельская В.А. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных с хронической сердечной недостаточности. /Вопросы медицинской химии 1986 г. №2 стр. 93 -101./
255. Эмануэль Н.М, Лясковская Ю.Т. Торможение процессов окисления жиров. Москва. Пищепромиздат 1979 г. с 22-38.
256. Эмануэль Н.М. Некоторые молекулярные механизмы и перспективы профилактики старения // Изв. АН СССР. Сер. Биол. 1975. № 4.- с. 785-794.
257. Юсупов Р.А. Эколого-физиологическое обоснование методов и средств оптимизации качества жизни и охраны здоровья населения (по материалам Республики Татарстан): Дис. . доктора биологических наук. — М., 2007. -263 с.
258. Яковлев В.М. Адаптационные изменения метаболизма и их роль в задержке развития атеросклероза: Автореф. дисс. . докт. мед. наук. М., 1988.-28 с.
259. Яковлев В.М., Терновой В.А., Михайлов И.В. Изменение липидной структуры мембран при воздействии климато-географических факторов высокогорья //Физиол. человека. 1992.- № 5. - С. 95-103.
260. Якушин С.С. Инфаркт миокарда /С.С. Якушин, Н.Н. Никулина //М: Библиотека врача-специалиста, ГЭОТАР-медиа.- 2018, 240 с.
261. Янчевський О. Проблеми акліматизації в горах. -2009. www.tkg.org.ua/node/11577
262. Яхнина Д.М. Нарушение биохимических процессов при гипоксиях /Д.М. Яхнина//Науч. практ конф Клинически проблемы высокогорья. Душанбе, 1974.- С 271-274.

263. Яхнина Д.М. Возможный механизм защитного действия токоферола при экспериментальной гипоксии /Д.М. Яхнина// Вопр. Мед. химии.-1980.-№ 2.- С. 38.
264. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 2004;44:671—719.
265. Addala S. Predicting mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention (PAMI risk score)/ Addala S., Grines C.L.//. Am J Cardiol, 2014.- №93.- P. 629–632.
266. Bucci M., Tana C., Giamberardino M. A., Cipollone F. Lp(a) and cardiovascular risk: Investigating the hidden side of the moon. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2016;26 (11):980–986.
267. Chamberlain W.P. Ap studu at the rulse rate of healthy adult males in the phylippines // Brit.S., Sc.1981.- 6. P. -467-482.
268. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Technical document. Stockholm 2010; p. 1–50, www.ecdc.europa.eu
269. Craford M.D., Gardner M.S., Morris J.N. Changes in water. hardness and Local death rates. // Lancet, 1971.- 2.P. 327.
270. Cygankova O.V. Coronary heart disease in women: pathogenetic and pathological features of formation and clinical course/ Cygankova O.V., Platonov D.Ju., Bondareva Z.G.// Problemy zhenskogo zdorov'ja, 2013.- №4.- P.50–56.
271. Dedichen J, Vystid J. Kininase active of plasma from patient with arteriosclerosis, diabets and hepatis.-«Scand. J. Clin. Lab. Invest».-1969, supl 107. P. 246-250. Lurian H., Hofman J. The kinin system in allergic states .- Allerg. Immunol. 1972 v 18. P. 25-30.
272. Dynamics of prehospital pharmacotherapy in patients with acute coronary syndrome in 2005–2014 according to the LIS register /Marceovich S.Ju.//Racional'naja farmakoterapija v kardiologii.-2014.- №10(6) С. 631–633.

273. Ezhov M. V., Safarova M. S., Afanasieva O. I. et al. Specific lipoprotein(a) apheresis attenuates progression of carotid intima-media thickness in coronary heart disease patients with high lipoprotein(a) levels. *Atheroscler Suppl* 2015;18:163–169.
274. Farooq V. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score/ Farooq V., Serruys P.W., Bourantas C.V// *Circulation*, 2013.- №128(2).- P.141–51.
275. Fedson D. // *Clinics in geriatric medicine*.-1992.- v. 327.- № 2.- p.82-87.
276. Gaudet D., Watts G. F., Robinson J. G. et al. Effect of alirocumab on lipoprotein(a) over ≥ 1.5 years (from the phase 3 ODYSSEY program). *Am J Cardiol* 2017;119 (1):40–46.
277. Généreux S.P. Quantification and Impact of Untreated Coronary Artery Disease After Percutaneous Coronary Intervention The Residual SYNTAX (Synergy Between PCI With Taxus and Cardiac Surgery)/ Généreux S.P., Palmerini T., Caixeta A.// *J Am Coll Cardiol*, 2012.- №59.- P.2165–2174.
278. Gilyarevsky S.R. The ratio of pharmacological and clinical effects of oral anticoagulant as a criterion for selecting the best drug for long-term prevention of thromboembolic complications/ Gilyarevsky S.R// *Cardiologia*, 2014.- №12.- P.63-71
279. Graham M. J., Viney N., Crooke R. M., Tsimikas S. Antisense inhibition of apolipoprotein(a) to lower plasma lipoprotein(a) levels in humans. *J Lipid Res* 2016;57 (3):340–351.
280. Guan W., Cao J., Steffen B. T. et al. Race is a key variable in assigning lipoprotein(a) cutoff values for coronary heart disease risk assessment: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35 (4):996–1001.
281. Harman D. Free-radical theory of aging: invreasing the functional life span//*Ann. N.Y.Acad. Sci.*- 1994.-Vol. 717.- P. 1-15.
282. Hurtado A. Acclimatizotion to high altitudes.The physiological effecta ag high sltiude. // *The me Millan company*, 11-J., 1963. P.1-18.

283. Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report / Kearon C., Akl E.A., Ornelas J.// *Chest*.- 2016.- №149(2)P.-315–352.
284. Kheiwa A., Turner D., Schreiber T. Left main coronary artery embolization in an 11-year-old girl due to inflammatory myofibroblastic tumor of the mitral valve. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;87 (5):933–938.
285. Korkushko O.V., Sarkisov K.G., Lishnevskaya V.Yu., Gorbach T.I. Age related changes in lipid composition of platelets membranes as a risk factor of development and progression of atherosclerosis in elderly people (june 25-29, 2000, Stockholm, Sweden) // Abstracts of XIIth International symposium on atherosclerosis. – P. 456.
286. Kostner K. M., Kostner G. M. Lipoprotein(a): A historical appraisal. *J Lipid Res* 2017;58 (1):1–14.
287. Kronenberg F. Human genetics and the causal role of lipoprotein(a) for various diseases. *Cardiovasc Drugs Ther* 2016;30 (1):87–100.
288. Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein(a): Resurrected by genetics. *J Intern Med* 2013;273 (1):6-30.
289. Kucher N. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous ThromboEmbolic Registry (SWIVTER)/ Kucher N., Aujesky D., Beer J.H.// *Thromb Haemost*, 2016.- №116(3).- P.472–479.
290. Lange K. S., Nave A. H., Liman T. G. et al. Lipoprotein(a) levels and recurrent vascular events after first ischemic stroke. *Stroke* 2017;48(1):36–42.
291. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: *Handbook of Lipoprotein Research*, Nova Sci Pub, New York 2011; p. 85–107.
292. Lankin VZ, Tikhaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: A.Tomasi, T.Özben, V.Skulachev (eds.). *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*. Vol. 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam etc. 2003; p. 218–31.

293. Laschkolnig A., Kollerits B., Lamina C. et al. Lipoprotein(a) concentrations, apolipoprotein(a) phenotypes, and peripheral arterial disease in three independent cohorts. *Cardiovasc Res* 2014;103 (1):28–36.
294. Lurian H., Bielawic M., Kiersnowsra B. Kininogenase and kininase activiti of the blood in arterioclerosis.- *Ahterosclerosis*, 1972. v16., p. 61-70.
295. Manchurov V., Anisimov K., Khokhlova V., Skrypnik D. The first reported stentriever-based thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction due to paradoxical coronary embolism. *EuroIntervention* 2017;13 (5):e602 – e603.
296. Mc Giff J.C., Creller R.G. Мак Гифф Д.К., Геллер Р.Ж. Методы, используемые для определения простагландинов, калликреина и кинипов. - В кн: *Артериальная гипертензия*. - М. Медицина, 1980. с.70-86.
297. McCarthy M. Niacin fails to reduce vascular events in large randomised trial. *BMJ* 2014;349: g4774.
298. Melina G. Prognostic Value of the Residual SYNTAX Score to Quantify Untreated Coronary Artery Disease After Coronary Artery Bypass Grafting / Melina G., Angeloni E., Refice S// *Circulation*, 2013.-№128.- P.A17110.
299. Nicholls S. J., Ruotolo G., Brewer H. B. et al. Evacetrapib alone or in combination with statins lowers lipoprotein(a) and total and small LDL particle concentrations in mildly hypercholesterolemic patients. *J Clin Lipidol* 2016;10 (3):519–527.
300. Patel N., Badiye A., Yavagal D. R., Mendoza C. E. Stent-Based Mechanical Thrombectomy in Left Main Coronary Artery Thrombus Presenting as ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10 (3):302–303.
301. Pokrovsky S. N., Afanasieva O. I., Ezhov M. V. Lipoprotein(a) apheresis. *Curr Opin Lipidol* 2016;27 (4):351–358.
302. Prins M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies/ Prins M.H., Lensing A.W., Bauersachs R//. *Thromb J.*, 2013.- №11(1).- P.21.

303. Safarova M. S., Afanasieva O. I. Application of lipoprotein apheresis in atherosclerosis and its complications. *The J of Atheroscler and Dyslipid* 2014;2 (15):5–16. Russian (Сафарова М. С., Афанасьева О. И. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях. *Атеросклероз и дислипидемии* 2014;2 (15):5–16).
304. Schmidt K., Noureen A., Kronenberg F., Utermann G. Structure, function, and genetics of lipoprotein(a). *J Lipid Res* 2016;57(8):1339–1359.
305. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis/ Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. // *Circulation*, 2014.- №129(7).- P.764–772.
306. Schulman S. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis/ Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. // *Circulation*, 2014.- №129(7).- P.764–772.
307. Scipione C. A., Sayegh S. E., Romagnuolo R. et al. Mechanistic insights into Lp(a) – induced IL-8 expression: A role for oxidized phospholipid modification of apo(a). *J Lipid Res* 2015;56(12):2273–2285.
308. Shimamoto T. Experimental study of atherosclerosis an attempt at its prevention and treatment.- *Acta path. Jap*, 1969. V. 19. P 15-43
309. Shimamoto T., Atsumi T. Pyridinolcarbamate, bradycinin antagonist in patients suffering from arteriosclerosis obliterans thromboangitis obliterans: a preliminary reports on the treatment of human atherosclerosis.- *Jap. Heart*, 1965 v. 6 p. 407-421.
310. Tell L. Bannov P. Doses stress as factor of adaptive-regenerative retardation of aging // *The Fasseb Journal*. San Francisco, CA, 1998 v 12, 4, 1833.
311. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020–2035.
312. Tracy R.P., Lemaitere R.N., Psaty B.M. et al // *Arteriosclerosis, Thrombosis and vasc. Biol.*-1997 vol. 17.- №6.- p.1121-1127.
313. Tsimikas S. The re-emergence of lipoprotein(a) in a broader clinical arena / Tsimikas S.// *Prog Cardiovasc Dis.*- 2016.- №59 (2).- P. 135–144.

314. Tsimikas S., Viney N. J., Hughes S. G. et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomized, double-blind, placebocontrolled phase 1 study. *Lancet* 2015;386:1472–1483.
315. Tung C.L. Blood pressure of Northern Chinese males. // *Chinese J. Physiol.* 1930.- Vol. 4.-P. 117-130.
316. Uribe C. E., Zuñiga M., Madrid C. Mechanical thrombectomy using the Solitaire stent in a left main coronary artery: A novel approach to coronary thrombus retrieval. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;89 (1):71–77.
317. Windecker S. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization/ Windecker S., Kolh Ph.// *Eur Heart J*, 2014.- №278.- P.25–27.

Список публикации соискателя учёной степени доктора наук

Статьи в рецензируемых журналах

1-А. Раджабов М.Э. Динамика показателей первичной инвалидности вследствие ишемической болезни сердца /М.Э.Раджабов и др.// Здравоохранение Таджикистана.- 2013.- №3.- С. 84-87

2-А. РаджабовМ.Э.Значение прижизненной визуализации коронарного русла/ М.Э.Раджабов и др.// Здравоохранение Таджикистана.- 2013.-№3.- С.54-

3-А. Раджабов М.Э. Мышечный мостик миокарда/ М.Э.Раджабов и др. //Здравоохранение Таджикистана.- 2013.- №3.- С.

4-А. Раджабов М.Э. Эффективность стентирования коронарных артерий на госпитальном этапе у больных со стабильной стенокардией / М.Э.Раджабов и др. // Вестник Авиценны.-2013-№3.-С. 50-55.

5-А. РаджабовМ.Э. Оценка эффективности применения дезагрегантной терапии после коронарного стентирования. / М.Э.Раджабов и др. //Вестник Авиценны.-2014-№4.-С. 78-81.

6-А. Раджабзода М.Э.Динамика изменения качества жизни больных ишемической болезнью сердца после санатории Зумрад/ Раджабзода М.Э, Одинаев Ш.Ф, Каримова Ф.//Вестник академии медицинских наук Таджикистана 2018 с.48-50 (приложение).

7-А. Раджабзода М.Э.Аспиринрезистентность: клиническое значение при остром коронарном синдроме / М.Э.Раджабзода и др.// Вестник академии медицинских наук Таджикистана 2018 с.33-35 (приложение).

8-А. Раджабзода М.Э. Функциональное состояние сердечной мышцы у больных некоронарогенными заболеваниями миокарда и ишемической болезнью сердца/ М.Э.Раджабзода и др. // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана- Том 8, №4, 2018. С.413-418.

9-А. РаджабзодаМ.Э. Динамикаи таъғиребии сифати ҳаётии гирифторони беморони ишемии дил дар шароити осоишгоҳи Баҳористон/ М.Э.Раджабзода ва диг. // Авҷи Зухал №4. 2018. Саҳ. 35-40

10-А. Раджабзода М.Э. Эффективность стентирования и ангиография коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца в аспекте высоты их проживания /Раджабзода М.Э., Файзуллоев Х.Т// Наука и инновация. – 2019. – №1. – С. 66-72.

11-А. Раджабзода М.Э. Современные аспекты атеросклероза и влияние горных факторов на физиологию человека/ М.Э.Раджабзода и др. // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. - №3. –С 81-87.

12-А. Раджабзода М.Э.Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при ишемической болезни сердца в горных условиях/М.Э.Раджабзода и др. // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. - №3. -С.30-36

13-А. Раджабзода М.Э. Климат и природно-климатические факторы – как средства повышения резистентности организма при ишемической болезни сердца/М.Э.Раджабзода и др. // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2019. – №3. – С. 37-42

14-А. Раджабзода М.Э. Особенности адаптивных реакций кининов у пациентов с ишемической болезнью сердца в горных условиях/ М.Э.Раджабзода и др. // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2019. – Т. VIII, №3 (27). – С. 26-32

15-А. Раджабзода М.Э. Основные показатели липидного спектра у пациентов с ишемической болезнью сердца, проживающих на различных горных высотах/М.Э.Раджабзода и др. // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 36-41

16-А. Раджабзода М.Э. Характеристика природно-климатических факторов горных регионов Таджикистана и их влияние на организм человека /Раджабзода М.Э., Одинаев Ш.Ф, Файзуллоев. Х.Т.// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И.Мечникова. – 2019, № 4. – С. 42-46

17-А. Раджабзода М.Э. Туршшавии перекиси липидҳо дар чанбаи пиршавии сокинони кӯхистон/ Раджабзода М.Э., Одинаев Ш.Ф, Файзуллоев Х.Т. // Авҷи Зӯҳал №4. 2019. Саҳ. 32-38.

18-А. Раджабзода М.Э. Аҳамияти системаи каликреин-кининии хун ҳамчун пешхабари инфаркти миокард/ Раджабзода М.Э., Одинаев Ш.Ф., Файзуллоев. Х.Т. // Авчи Зуҳал №4. 2019. Саҳ. 38-43.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

19-А. Раджабов М.Э. Особенности патогенетических механизмов старения жителей гор/ М.Э. Раджабов, Ш.Ф. Одинаев, Ф.И. Одинаев // Высокогорная медицина и биология: материалы науч. практ. конф. с международным участием. - Иссык-Куль, 2006.- С. 30-31.

20-А. Раджабов М.Э. Кининовая и свертывающая система крови в механизмах адаптации жителей гор /М.Э. Раджабов, Ф.И. Одинаев // Высокогорная медицина и биология: материалы науч. практ. конф. с международным участием.- Иссык-Куль, 2006.- С. 28-30.

21-А. Раджабов М.Э. Санаторно-курортное лечение пожилых больных ишемической болезнью сердца в среднегорном санатории «Зумрад»/М.Э. Раджабов, Ф.И. Одинаев, З.М. Зоидбоев.// Материалы 11-го международного симпозиума.- Бенидорм, 2006 .- С. 12-17.

22-А. Раджабов М.Э. Среднегорные курорты – как средство повышения резистентности организма /М.Э. Раджабов, Ш.Ф. Одинаев, З.М. Зоидбоев // Экология человека и медико-биологическая безопасность населения: материалы 11-го международного симпозиума. - Бенидорм, 2006.- С. 86-91.

23-А. Раджабов М.Э. Калликреин-кининовая система крови в аспекте адаптации /М.Э. Раджабов Ш.Ф. Одинаев, З.М. Зоидбоев// Материалы 55-й научно-практической конф., ТГМУ им. Абуали ибни Сино.- Душанбе, 2007.- С. 150-152.

24-А. Раджабов М.Э. Эффективность и безопасность эндоваскулярных вмешательств у больных ИБС на госпитальном этапе. /Раджабов М.Э, Файзуллаев Х.Т, Ситораи А.// Материалы ежегодной 23 научно-практической конференции. Ноябрь 2017 Душанбе. С.88-91 ГОУ Институт последипломного образования в сфере здравоохранения РТ

25-А. Раджабзода М.Э. Сравнительная оценка применения двух В

адреноблокаторов (метопролол+небиволол) у больных с острым инфарктом миокарда. /Раджабзода М.Э, Табаров А.И, Садыкова Г.М// Материалы 13 научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Апрель 2018. Душанбе. С.84 Таджикский Государственный мед. университет им. Абуали ибни Сино

26-А. Раджабзода М.Э. Применение Омега 3 в сочетании со стандартной терапией у больных с ишемической болезнью сердца. /Раджабзода М.Э, Табаров А.И, Акилова Б.З.// Материалы 13 научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. Апрель 2018. Душанбе. С. 15 Таджикский Государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино

27-А. Раджабзода М.Э. Сравнительная оценка результатов коронарного стентирования и консервативной терапии у больных ишемической болезнью сердца. /Раджабзода М.Э, Файзуллоев Х.Т.// VI евразийский конгресс кардиологов. Апрель 2018. Москва. С.78

28-А. Раджабзода М.Э. Эффективность применения тирофибана при феномене CORONARY NO REFLOW/ Раджабзода М.Э, Файзуллоев Х.Т, Табаров А. И.// Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств « Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27 апрель Душанбе стр.406-407

29-А. Раджабзода М.Э. Калликреин- кининовая система крови у больных ишемической болезнью сердца жителей низкогорья Таджикистана/М.Э.Раджабзода и др. // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27 апрель Душанбе стр.318

30-А. Раджабзода М.Э. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца на среднегорье/М.Э.Раджабзода и др. // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и

соматических заболеваний» 26-27 апрель Душанбе стр. 317- 318

31-А. Раджабзода М.Э. Кинины как предикторы инфаркта миокарда/ М.Э.Раджабзода и др. // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27

32-А. Раджабзода М.Э. Использование торасемида у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью/Раджабзода М.Э, Файзуллоев Х.Т.// Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27 апрель Душанбе стр. 319

33-А. Раджабзода М.Э. Сравнительная оценка эффективности применения норадrenalина и допамина у больных с инфарктом миокарда, осложненным кардиогенным шоком. /М.Э.Раджабзода и др. // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии содружества независимых Государств « Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний» 26-27 апрель Душанбе стр. 382-383

34-А. Раджабзода М.Э.Трансплантация клеток костного мозга (CD 133+) как дополнительный метод лечения ишемической болезни сердца /М.Э.Раджабзода и др.// Республиканская научно-практическая конференция «Ожирение и заболевание органов гепатобилиарной системы» Душанбе 28 сентября 2019. Стр.135-138

35-А. Раджабзода М.Э.Влияние гендерных особенностей на течение острого коронарного синдрома с подъемом ST /Раджабзода М.Э,и др.// Республиканская научно-практическая конференция «Ожирение и заболевание органов гепатобилиарной системы» Душанбе 28 сентября 2019. Стр.182-183.

36-А. Раджабзода М.Э. Фибрилляция предсердий в пожилом и старческом возрасте и тактика антикоагулянтной терапии /Раджабзода М.Э ,и др.// Республиканская научно-практическая конференция

«Ожирение и заболевание органов гепатобилиарной системы» Душанбе
2019. Стр.185-186.