

УДК 616—008.922.1—085.27.097

В. И. Потиевская

Механизмы лечебно-профилактического эффекта адаптации к гипоксии при артериальной гипертензии

Розглянуто відомості про вплив адаптації до гіпоксії на реакції серцево-судинної системи та регуляцію артеріального тиску. Проаналізована роль перебудови симпатoadренальної системи в регуляції серцевого викиду та тонусу судин. Наведено матеріали про можливу роль змін водно-сольового обміну в зниженні артеріального тиску після тривалого впливу гіпоксії. Зроблено висновок, що гіпоксичне тренування є перспективним напрямком профілактики та лікування артеріальної гіпертензії.

Приспособительные реакции, возникающие во время адаптации к кислородной недостаточности, хорошо отработаны в процессе эволюции [2, 4, 11]. Согласно концепции о перекрестной адаптации, возникновение устойчивости к одному экстремальному фактору повышает резистентность организма к комплексу различных факторов [2, 42].

В настоящее время существует ряд исследовательских работ, доказывающих патогенетическое значение гипоксии тканей при артериальной гипертензии [30, 33, 42, 54, 59, 64, 89—92, 104]. Многие авторы считают, что одной из важнейших причин кислородного голодания тканей является разреживание капилляров, наблюдаемое при всех формах гипертензии [33, 116, 122]. В связи с этим концепция церебро-ишемического механизма развития гипертонической болезни, предложенная Диккинсом еще в 60-х годах [82], нашла свое подтверждение на новом уровне. Известно, что снабжение тканей кислородом во многом зависит от строения микроциркуляторного русла [20]. Соколова и соавт. [122] показали, что у гипертензивных животных снижено напряжение кислорода в тканях мозга. Этот факт подтвержден и другими авторами [3, 39]. У спонтанно гипертензивных крыс наблюдается неравномерное распределение напряжения кислорода в головном мозгу, в виде участков со стойким дефицитом кислородоснабжения [121]. Доказано, что ишемия головного мозга закономерно вызывает активацию симпатoadренальной системы и подъем артериального давления (АД) [80, 83]. Разреживание капилляров приводит к появлению ограниченных зон ишемии. Это, в свою очередь, стимулирует констрикторные реакции мозговых сосудов, что вновь индуцирует процессы редукции микроциркуляторного русла, т. е. формируется порочный круг [33].

Анализируя влияние гипоксии на сердечно-сосудистую систему, необходимо различать разные стадии адаптации. На первой стадии мгновенной адаптации происходит активация сердечной деятельности, сопровождающаяся увеличением ударного и минутного объемов сердца (УОС, МОС соответственно), частоты сердечных сокращений (ЧСС), и перераспределение кровотока в пользу жизненно важных органов (сердце, мозг). При этом сосуды сердца и мозга расширяются, а сосуды скелетных мышц и органов брюшной полости сужаются. Эти реакции

в сочетании с развивающимся неспецифическим стресс-синдромом, выражающимся повышением активности симпатoadренальной системы, приводят к подъему артериального давления [42, 50, 87]. Действительно, в ряде работ отмечается повышение экскреции катехоламинов в период острой кислородной недостаточности [42, 51, 87, 107]. На 3—4-е сутки пребывания здоровых людей на высоте 3 500 м выделение катехоламинов с мочой повысилось на 78 % и сохранялось высоким в течение 3 нед, что закономерно сопровождалось увеличением ЧСС в покое, повышением АД и сужением артериол [107]. Другие авторы не наблюдали изменений среднего АД у здоровых добровольцев, находившихся в условиях барокамерной гипоксии в течение 2, 10 и 36 ч [18].

Взгляды на реакции сердечно-сосудистой системы при гипоксии достаточно противоречивы. Так, некоторые авторы приводят данные, свидетельствующие о снижении сердечного выброса (СВ) при острой гипоксии. Walsh и соавт. [124] установили, что у спонтанно гипертензивных крыс острая гипоксия вызывает снижение минутного объема кровообращения (МОК), но не влияет на исходно повышенное общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС). Коломиец и Вакслейгер в экспериментах на собаках показали, что имеется первичный эффект действия острой нормобарической гипоксии, сопровождающийся снижением ЧСС, МОК, АД, повышением ОПСС, и лишь затем происходит инверсия этих реакций. Этот первичный эффект усугублялся выключением дыхательного центра у подопытных животных. По мнению авторов, сохранение гемодинамических реакций на гипоксию при выключенных рефлекторных зонах указывает либо на существование ранее неизвестных хеморецепторных зон, либо на прямое действие гипоксии на сосудистый тонус [28, 29].

Большинство исследователей приводят данные о повышении ЧСС и СВ при острой гипоксии [2, 5, 11, 15, 22, 46, 47, 66]. Показано, что у больных нейродистонией в условиях барокамеры и при дыхании газовой гипоксической смесью ОПСС не только не снижалось, но даже иногда повышалось, что автор объясняет нарушениями регуляции вегетативной нервной системы [5]. Можно предположить, что в гемодинамических реакциях при гипоксии большую роль играют индивидуальные особенности состояния автономной нервной системы. У людей со сниженными компенсаторными возможностями сердечно-сосудистой системы могут происходить необычные реакции в виде брадикардии или слишком высокой тахикардии (прирост ЧСС более 30 мин⁻¹) [66].

На стадии устойчивой адаптации к гипоксии завершается формирование системного структурного следа, что приводит к перестройке деятельности сердечно-сосудистой системы. Происходят активация биосинтеза белков и нуклеиновых кислот, повышение концентрации миоглобина в миокарде, увеличение размеров митохондрий и их крист, т. е. наблюдается увеличение мощности системы энергообеспечения. Эти изменения сопровождаются полицитемией, повышением кислородной емкости крови и увеличением способности тканей захватывать кислород. Все это обеспечивает работу сердца в более экономном режиме и повышает функциональные резервы сердечно-сосудистой системы [42].

При адаптации к продолжительному гипоксическому воздействию возникают гемодинамические реакции, во многом противоположные таковым при адаптации к острой гипоксии. Так, происходит уменьшение ЧСС [22], что связывают с повышением тонуса парасимпатической нервной системы и уменьшением мобилизации симпатической нервной системы при нагрузках. Растяжение стенок предсердий в период диастолы, обусловленное увеличением МОК, активизирует рецепторы, расположенные в субэндотелиальном слое, что приводит к рефлекторной брадикардии. Уменьшение ЧСС сопровождается увеличением продолжительности сердечного цикла и периода диастолы [35].

Данные об изменениях УОК, МОК и ОПСС при адаптации к гипоксии неоднородны. Большинство исследователей сообщают об увели-

чении СВ в условиях хронической гипоксии, сопровождающееся снижением периферического сопротивления сосудов [11, 23, 26, 27]. Однако другие авторы указывают на возможность снижения УОК и МОК, что связывают с уменьшением объема плазмы и крови [87]. ОПСС при адаптации к гипоксии, по данным большинства авторов, снижается [1, 17, 47].

У адаптированного к гипоксии организма происходит перестройка симпатoadренальной системы, характеризующаяся гипертрофией симпатических нейронов сердца, усилением синтеза катехоламинов и увеличением запасов катехоламинов в надпочечниках, а также повышением адренореактивности сердца. Таким образом, происходит увеличение резервной мощности симпатической нервной системы. Однако при этом наблюдается уменьшение выброса катехоламинов в стрессорных ситуациях, что предупреждает нарушения адренергической регуляции [43, 57]. Уменьшение симпатических влияний при устойчивой адаптации к гипоксии отмечают и другие исследователи [9, 89]. В работе Henly и Tucker [89] наблюдалось уменьшение чувствительности α -адренорецепторов у адаптированных к гипоксии спонтанно гипертензивных крыс. Кошелев и соавт. [34] выявили снижение симпатических констрикторных влияний у нормотензивных крыс. По-видимому, уменьшение реактивности симпатической нервной системы при адаптации к гипоксии лежит в основе ее профилактического действия при артериальной гипертензии. Однако, безусловно, это не единственный механизм, обеспечивающий гипотензивный эффект в этих условиях. Особенность адаптации к гипоксии заключается в том, что она действует практически на все наиболее существенные звенья патогенеза гипертонической болезни.

Известно, что продолжительное пребывание в среде с пониженным содержанием кислорода вызывает расширение сосудов. Очевидно, этот эффект связан с действием комплекса факторов, индуцированных гипоксией. Кроме того, существует мнение, что само по себе снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе непосредственно влияет на сосудистую стенку [13, 56]. Показано, что гипоксия снижает возбудимость гладкомышечных клеток сосудов, понижает их спонтанную электрическую активность, ограничивает проведение возбуждения [12, 13].

Другие авторы придают большое значение опосредованному влиянию гипоксии на сосудистый тонус, которое осуществляется в результате увеличения продукции ряда вазодилатирующих субстанций. Высказывается также положение о том, что снижение напряжения кислорода оказывает воздействие на мембраны гладкомышечных клеток сосудов, которое затем модулируется влиянием биологически активных веществ [10]. Показано, что при вдыхании газовой гипоксической смеси с 5—10 %-ным содержанием кислорода наблюдается повышение содержания аденозина в тканях мозга в 3—5 раз [10, 41].

Большое значение имеет также активация системы простагландинов, которая предупреждает повреждение клеток при стрессе, ограничивая по механизму обратной связи действие катехоламинов [42]. Гипотензивным эффектом обладают простагландины группы Е. Они препятствуют выходу норадреналина из синаптических нервных окончаний, действуя на Са-зависимый механизм транспорта через мембрану. При этом выход медиатора уменьшается, а обратный нейрональный захват не изменяется. Кроме того, простагландины угнетают взаимодействие катехоламинов с адренорецепторами [42]. Простагландины Е обладают свойством снижать тонус артериол, увеличивать регионарный кровоток, изменять работу сердца, снижать системное АД. За счет изменений почечной гемодинамики они вызывают повышение диуреза и натрийуреза [7, 60]. Гипотензивный эффект простагландинов может быть предотвращен введением индометацина, ингибирующего их синтез из арахидоновой кислоты [103]. Сосудорасширяющее действие простагландинов при гипоксии было отмечено многими исследователями [16, 118].

Система простагландинов тесно связана с кинин-калликреиновой системой, регулирующей вазодилатацию. Так, в одном из путей биосинтеза простагландинов участвует брадикинин, активирующий фосфолипазу A_2 и стимулирующий высвобождение арахидоновой кислоты [99]. Правда, Катюхин и соавт. [27] не наблюдали изменений кинин-калликреиновой системы при гипоксии. Однако другие авторы отмечают повышение активности этой системы и увеличение образования свободных кининов в условиях кислородной недостаточности [63].

Показано, что при адаптации к гипоксии происходит уменьшение образования тромбоксана, что, может быть связано с активацией системы простагландинов [36]. Другой причиной снижения АД при продолжительном действии гипоксии являются изменения водно-солевого обмена. На основании экспериментальных данных показано, что при адаптации к гипоксии развивается частичная атрофия ядер гипоталамуса и клубочковой зоны надпочечников. Это приводит к уменьшению продукции антидиуретического гормона и гипоальдостеронизму, что, в свою очередь, повышает диурез и натрийурез [42]. Подобные сдвиги водно-солевого обмена приводят к снижению системного АД. Увеличение экскреции натрия и воды, сопровождающееся снижением АД у спонтанно гипертензивных крыс, отмечалось и в других работах [9, 75, 76, 90, 96, 105].

Исследование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у людей во время продолжительного пребывания в горах показало, что происходит повышение активности ренина в плазме крови при пониженном содержании альдостерона [111]. Сделано предположение, что подобная диспропорция связана с ингибированием ангиотензинпревращающего энзима в условиях кислородной недостаточности. Однако эта гипотеза не подтвердилась, как показано в более поздней работе этих же авторов [112]. Сниженное содержание альдостерона в плазме крови при хронической гипоксии обнаружено некоторыми исследователями [102, 109].

Ряд исследований посвящен другому механизму стимуляции диуреза и натрийуреза при гипоксии, связанному с увеличением продукции атриумнатрийуретического гормона (АНГ) [79, 93, 123, 125]. АНГ содержится в гранулах эндоплазматического ретикулума мышечных клеток предсердий и представляет собой полипептид, состоящий из 28 аминокислот. Высвобождение АНГ происходит при растяжении предсердий в результате увеличения объема крови, нарушении венозного возврата и аритмиях. АНГ обладает натрийуретическим и вазодилатирующим действием, а также регулирующим влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. АНГ снижает секрецию ренина [93], ингибирует активность ангиотензина II, адренокортикотропного гормона (АКТГ) и секрецию альдостерона клетками клубочкового слоя коры надпочечников [125].

В опытах на взрослых крысах, находящихся в условиях хронической гипоксии, показано увеличение уровня АНГ, начиная с 24 ч воздействия ею. Авторы предположили, что стимулирующее влияние на выброс АНГ оказывает повышение давления в малом круге при вазоконстрикции легочных сосудов во время гипоксии. Правда, в другой работе, выполненной на бодрствующих собаках, не выявлено изменений в уровне АНГ при гипоксии, что, по-видимому, связано с более значительными отличиями реакций их организма от человеческого по сравнению с таковыми у крыс [79]. Действительно, при обследовании добровольцев, вдыхавших газовую гипоксическую смесь, содержащую 10 % кислорода и 4,5 % углекислого газа, наблюдалось повышение концентрации АНГ в плазме крови [123].

В настоящее время дискутируется вопрос о роли хеморецепторов каротидной зоны в изменениях водно-солевого обмена и снижении системного АД при гипоксии [73, 74, 76, 95—97]. Доказано, что продолжительная гипоксия повышает чувствительность каротидных рецепторов к кислороду [74]. Появились также сообщения о связи между ка-

ротидными хеморецепторами и почками [95, 97]. Кроме того, есть сообщения о повышении натрийуреза при стимуляции каротидных хеморецепторов анестезированных животных гипобарической гипоксией или препаратом, избирательно действующий на каротидные тельца [73, 97]. Однако при исследовании, проведенном на бодрствующих крысах, существенного влияния артериальных хеморецепторов на натрийурез и АД не выявлено. Этот факт авторы объясняют тем, что у ненаркотизированных животных натрийуретический эффект стимуляции каротидных хеморецепторов является короткодействующим и маскируется включением других механизмов [76].

В экспериментах на спонтанногипертензивных крысах показано, что снижение АД при адаптации к гипоксии связано с перестройкой микроциркуляторного русла [30—32, 34]. Известно, что при артериальной гипертензии происходят разреживание микрососудов и гипертрофия их стенок, что приводит к повышению структурного компонента сосудистого сопротивления [33, 59]. Большинство авторов отмечали увеличение васкуляризации тканей у экспериментальных животных, адаптированных к гипоксии [38, 72, 117]. Есть также сведения о регрессе гипертрофии стенок сосудов [94]. Одни исследователи считают, что при адаптации к гипоксии происходит лишь раскрытие ранее не функционировавших сосудов [55, 78], другие же видят основную причину в новообразовании капилляров под влиянием гипоксического фактора [34].

Одним из ведущих механизмов перестройки микроциркуляторного русла при гипоксии являются увеличение скорости кровотока и повышение вязкости крови за счет возросшего гематокрита [65]. Ускорение объемной и линейной скоростей крови в сонной и коронарной артериях наблюдали Саноцкая и Мациевский [61] в острых опытах на кошках. Увеличение скорости кровотока во внутренних сонных и позвоночных артериях у людей на высоте 4 300 м н. у. м. отмечали Huang и соавт. [100]. Ускоренный кровоток и увеличенный гематокрит приводят к возрастанию напряжения сдвига в стенке артерий и к их вначале функциональному расширению, которое затем при продолжительном действии гипоксии сменяется структурным увеличением диаметра артериальных сосудов [65]. Интересно, что экспериментальное увеличение эритроцитарной массы у крыс приводит к такому же росту диаметра артериол, как и месячная адаптация к нормобарической гипоксии [88]. Существует также мнение, что полицитемия инактивирует какие-то факторы, которые препятствуют митотической активности эндотелиальных клеток, что приводит к образованию новых капилляров [101]. Предполагают также, что при продолжительном кислородном голодании выделяются метаболиты, индуцирующие ангиогенез. Одним из таких веществ является аденозин [110]. Так, при введении блокаторов аденозиновых рецепторов происходит подавление ангиогенеза при гипоксии, а при введении веществ, стимулирующих продукцию аденозина, напротив, — стимуляция новообразования микрососудов [71].

Другим возможным механизмом индукции капилляризации тканей является стимуляция пролиферации эндотелиальных клеток самим гипоксическим фактором. Согласно одной из гипотез, клетки эндотелия размножаются в условиях кислородной недостаточности, находясь в состоянии покоя при нормоксии и погибают при избыточном содержании кислорода в окружающей среде [15]. Учитывая этот факт, а также высокую чувствительность сосудистой стенки к кислороду [13], можно объяснить новообразование сосудов при гипоксии [30, 31, 34]. Вследствие повышения васкуляризации тканей происходит снижение структурного компонента сосудистого сопротивления, что было показано в опытах со спонтанно гипертензивными крысами, адаптированными к барокамерной гипоксии [34]. Автор предполагает, что существует не только прямой гипотензивный эффект уменьшения структурного компонента сопротивления сосудов при адаптации к гипоксии, но и опосредованный, связанный с другими депрессорными механизмами.

Это может быть объяснено патогенетическим значением разреживания капилляров русла при гипертензии, запускаящем прессорные реакции с таких органов, как почки и мозг, реализующиеся через симпатическую нервную систему [59, 114]. Адаптация к гипоксии препятствует разреживанию микрососудов [37] и, следовательно, предупреждает активацию симпатической нервной системы, разрывая тем самым порочный круг, поддерживающий АД на патологически высоком уровне.

К настоящему времени существует ряд исследований, посвященных изучению возможностей лечебно-профилактического применения адаптации к гипоксии при экспериментальной артериальной гипертензии у животных и гипертонической болезни у людей. Известно, что адаптация к гипоксии предупреждает развитие экспериментальной почечной и ДОКА-солевой гипертензии у крыс [42, 81, 86]. Наиболее близко к гипертонической болезни людей стоит наследственная гипертензия у линии так называемых спонтанно гипертензивных крыс. Продолжительное действие гипоксии оказывает лечебно-профилактическое влияние на развитие заболевания у этих животных [42, 75, 90, 105]. Однако Кошелев [30] приводит данные о том, что двухнедельное действие гипоксии было эффективным лишь у молодых крыс в возрасте 5 нед и не дало результата у взрослых крыс в возрасте 28—30 нед со сформировавшейся гипертензией [30]. Подобные данные получены Henley и Tusker [90]. В другой работе [75] авторам удалось снизить АД у 4-месячных крыс со стойкой гипертензией за счет увеличения срока адаптации к гипоксии до 5 нед. Очень важно, что гипотензивный эффект у крыс сохранялся в течение достаточно длительных сроков. Так, Behm и соавт. [77] установили, что снижение АД у крысят, находившихся в барокамере с 4-й по 8-ю неделю жизни на «высоте» 4 500 м, сохранялось в течение 26 нед.

Лечебно-профилактическое влияние горного климата на артериальную гипертензию у людей известно давно [4, 47—49, 106, 113, 119]. У постоянных жителей гор отмечается более низкое АД (на 10—15 мм рт. ст.), причем с возрастом АД почти не повышается [108]. Кроме того, у горцев значительно ниже заболеваемость гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца, эти болезни протекают более благоприятно, без типичной клинической симптоматики, реже возникают их осложнения [45, 113, 119].

Лечение гипертонической болезни осуществляется в настоящее время на многих горных курортах нашей страны [8, 48, 49, 58]. Получены данные, свидетельствующие о том, что гипотензивный эффект горного климата тесно связан с улучшением функционального состояния симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем. Так, Бадалов [8] наблюдал у пациентов после санаторно-курортного лечения в условиях низкогорья (700—750 м н. у. м.) снижение экскреции дофамина и норадреналина при увеличенном выделении промежуточных продуктов обмена гормонов — метанефрина и ванилин-миндальной кислоты. Эти изменения, характеризующие повышение обмена адреналина и увеличение резервной мощности симпатoadреналовой системы, сопровождались снижением активности ренина плазмы крови и положительно коррелировали с достоверным снижением АД.

Проведено сравнение результатов адаптации к условиям среднегорья (1 600 м) и барокамерной гипоксии («высота» 2 800 м) у больных гипертонической болезнью I стадии [58]. Положительный эффект лечения наблюдался у 73,3 % пациентов, находившихся в горах, и у 60 % обследованных, посещавших барокамеру. Наблюдалось снижение ОПСС, благоприятные изменения электроэнцефалограммы (снижение активности возбуждения и развитие торможения). Катамнестическое исследование через 1,5 и 2,5 г. выявило уменьшение числа дней нетрудоспособности в 1,5 раза по сравнению с таковым в контрольной группе. В то же время у 1/3 больных возникли побочные эффекты терапии, проявившиеся в виде головной боли, признаков стенокардии, нарушений

сердечного ритма. Авторы наблюдали даже развитие ишемического инсульта у одного пациента, находившегося в условиях среднегорья. Здесь нужно заметить, что, по-видимому, у этой группы людей, характеризовавшихся более высокими показателями АД, ОПСС, более выраженными изменениями ЭЭГ и продолжительным (более 6 лет) кризовым течением заболевания, была гипертоническая болезнь II стадии, что является противопоказанием для пребывания на горно-климатическом курорте. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов и неблагоприятное влияние пониженного атмосферного давления, снижающего переносимость гипоксии.

Вероятно, с действием этого фактора связан отрицательный эффект адаптации к высокогорной гипоксии больных с нейроциркулярной дистонией, наблюдавший Машковским [40]. Известно, что гипобария может привести к повышению АД, особенно у людей с повышенной лабильностью нервной системы и функциональной неполноценностью регуляции сердечно-сосудистой системы [11], что как раз и характерно для нейроциркуляторной дистонии.

Исследованием лечебного эффекта гипоксии у больных гипертонической болезнью в условиях барокамеры занимался Катюхин [24—27]. Пациенты посещали барокамеру 5 раз в неделю («высота» 2000—3000 м), курс лечения составлял 12—14 сеансов. Интересно, что в группу обследованных были включены больные с гипертонической болезнью не только I, но и ПА и ПБ стадиями заболевания. Улучшение самочувствия наблюдалось у всех больных, и у большинства происходило существенное снижение АД. Правда, у людей с гипертонической болезнью ПБ стадии отмечалось повышение АД во второй половине дня в перерывах между сеансами. Наиболее значительный гипотензивный эффект был выявлен в течение первых пяти сеансов, затем АД практически не изменялось. Исследование гемодинамики показало, что после курса баротерапии не происходило изменений объема циркулирующей крови: отмечалось увеличение СВ за счет УОК без изменений ЧСС. Кроме того, обнаружено ускорение кровотока на участке «рука — ухо», снижение времени полного кругооборота крови и скорости распространения пульсовой волны по сосудам и, что особенно важно, уменьшение ОПСС [26]. В другой работе этого же автора показано, что при адаптации к барокамерной прерывистой гипоксии происходит повышение чувствительности к гипотензивной терапии, связанное с сосудорасширяющим эффектом гипоксического воздействия. В связи с этим предложено рекомендовать короткие курсы прерывистой высотной баротерапии в качестве вводимого воздействия для повышения эффективности гипотензивной терапии больных гипертонической болезнью [27].

Изучена динамика электрической активности у пациентов с гипертонической болезнью при данном методе лечения. Установлено, что к концу лечения происходит увеличение электрической активности правого желудочка и уменьшение признаков гипертрофии левого желудочка. Последний факт, очевидно, связан не с истинным регрессом гипертрофии левого желудочка, что невозможно за такой короткий срок, а, скорее всего, с повышенной нагрузкой на правый желудочек. Однако все эти изменения были временными и исчезали через 2—3 нед после курса лечения [25]. В работе Амосова и соавт. [6] изучены изменения электрокардиограммы (ЭКГ) после острого воздействия гипоксией (1 сеанс дыхания газовой гипоксической смесью с 10 %-ным содержанием кислорода). Интересно, что полученные результаты значительно отличаются от данных Катюхина. Так, авторы наблюдали изменения конечной части желудочкового комплекса (увеличение площади ST — T). Авторы предполагают, что подобные сдвиги реполяризации могут быть связаны с гиперфункцией миокарда в период срочной адаптации к гипоксии, либо с действием парасимпатической нервной системы на сердце. Снижение АД при адаптации к барокамерной гипоксии с использованием ступенчатого режима нарастания «высоты» (от 500 м до 3 500 м) у людей

с пограничной артериальной гипертензией наблюдали также Меерсон и соавт. [44].

Однако терапия в условиях горного климата или барокамеры имеет существенные недостатки. Так, положительный эффект при лечении больных гипертонической болезнью в горах наблюдается в основном на ранних стадиях развития заболевания, более того, IIБ и III стадии являются противопоказаниями для пребывания на горном курорте [14]. Это связано с наличием ряда дополнительных факторов, оказывающих воздействие на организм человека: пониженного атмосферного давления, сезонных колебаний температуры, повышенной влажности, интенсивной солнечной радиации, ионизации воздуха [15]. При пребывании в барокамере отсутствуют вышеперечисленные факторы за исключением гипобарии, которая, впрочем, является основной причиной пониженной переносимости гипоксии при обоих способах воздействия. По сообщениям авторов [52, 53, 67] гипобарическая гипоксия переносится в среднем в 4 раза хуже, чем нормобарическая. Эти выводы сделаны в результате сопоставления данных о реакциях обследуемых людей на проведение гипоксической пробы с помощью «подъема» в барокамере и дыхания газовыми гипоксическими смесями при одинаковом парциальном давлении кислорода в том и другом случаях [52, 53]. К недостаткам гипоксических тренировок в барокамере относятся также их большая стоимость, необходимость иметь технический персонал для обслуживания барокамеры и труднодоступность для практического здравоохранения [23].

В нашей стране разработан способ повышения неспецифической резистентности организма за счет адаптации к гипоксии, развивающейся при дыхании газовой смесью, содержащей 10 % кислорода и 90 % азота (ГГС—10) при нормальном атмосферном давлении в циклично-фракционированном режиме (прерывистая нормобарическая гипоксия — ПНГ) [23, 62, 68, 69].

К преимуществам ПНГ, по сравнению с другими способами гипоксического воздействия, относятся отсутствие вредного влияния природных факторов, сопутствующих горному климату, пониженного атмосферного давления, простота и доступность для любого лечебно-профилактического учреждения. Кроме того, ПНГ дает немаловажную возможность индивидуального дозирования меры и продолжительности гипоксического воздействия [23]. Однако работ по применению ПНГ для лечения гипертонической болезни практически нет, хотя существуют наблюдения, позволяющие судить о хорошем гипотензивном эффекте этого способа гипоксического воздействия. Так, в монографии Караша и соавт. [23] приведены данные о результатах лечения группы больных гипертонической болезнью. После курса лечения ПНГ отмечалось снижение систолического и диастолического АД до нормального, причем гипотензивный эффект, по данным катамиеза, сохранялся в течение срока не менее 3 мес без использования медикаментов. По данным авторов, после курса гипоксической стимуляции происходило некоторое увеличение УОК, МОК и ЧСС. Отмечалось также благоприятное влияние ПНГ на вегетативную нервную систему, что выразилось в нормализации вегетативного индекса Кердо. Кроме того, ПНГ способствовала достоверному росту физической работоспособности, определяемой с помощью велоэргометрии, и максимального потребления кислорода. Авторами также зафиксировано снижение под влиянием ПНГ содержания общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, а также коэффициента атерогенности, что согласуется с данными Меерсона [44], т. е. наблюдается благоприятное влияние на факторы риска ишемической болезни сердца. Учитывая эти данные, очевидна целесообразность применения ПНГ при гипертонической болезни и пограничной артериальной гипертензии.

Егорова [19] отмечала снижение системного АД у женщин с высоким риском развития позднего токсикоза, страдающих нейроциркуля-

торной дистонией по гипертоническому типу, и гипертонической болезнью I—II стадий, прошедших курс ПНГ в период подготовки к беременности и во время беременности [19]. Нормализацию АД у больных ревматоидным артритом и сопутствующей артериальной гипертензией после лечения ПНГ наблюдали Иконников и соавт. [21].

В заключение необходимо сказать, что гипоксические тренировки являются перспективным направлением лечения и профилактики артериальной гипертензии. Это прежде всего связано с тем, что гипоксия оказывает воздействие сразу на многие механизмы патогенеза артериальной гипертензии: гиперреактивность симпатической нервной системы, нарушения кислородного метаболизма, разреживание капилляров, изменения со стороны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кинин-калликреиновой и простагландиновой систем и, возможно, на нарушенный обмен кальция. Отсутствие отрицательных побочных эффектов, типичных для медикаментозной терапии, благоприятное действие на факторы риска ишемической болезни сердца, а также стимуляция общей неспецифической резистентности организма, являются серьезными преимуществами гипоксической терапии. Особенно ценен профилактический эффект адаптации к гипоксии, так как до сих пор не найдено лекарственного средства, обеспечивающего профилактику артериальной гипертензии после окончания курса лечения. Наиболее перспективными, очевидно, являются варианты гипоксического воздействия в условиях нормального атмосферного давления, так как они расширяют круг показаний к терапии и улучшают переносимость кислородной недостаточности.

V. I. Potievkaya

MECHANISMS OF TREATMENT-AND-PREVENTIVE EFFECTS OF ADAPTATION TO HYPOXIA IN ARTERIAL HYPERTENSION

Data on the effect of adaptation to hypoxia on the cardio-vascular system responses and arterial pressure regulation have been considered. The role of sympathoadrenal system rearrangement in regulation of cardiac output and vascular tension has been analyzed. The data on the possible role of water-salt metabolism changes in a decrease of arterial pressure after long-term effect of hypoxia are presented. It is concluded that hypoxic training is a promising trend of prevention and treatment of arterial hypertension.

Centre of Preventive Hypoxia,
Ministry of Public Health
of Russian Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н. А., Елфимов А. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии.— М.: Медицина.— 1986.— 270 с.
2. Агаджанян Н. А. Адаптация к экстремальным условиям и резистентность организма // Вестн. АМН СССР.— 1987.— № 6.— С. 24—28.
3. Александрова Т. Б., Килибаева Т. С., Рясина Т. В. и др. Распределение напряжения кислорода в мозге спонтанно гипертензивных крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1987.— № 1.— С. 15—17.
4. Алиев М. А. Гипертония и горный климат.— Фрунзе: Илим.— 1966.— 158 с.
5. Алифанов В. Н. Специальные функционально-диагностические исследования сердечно-сосудистой системы и дыхания во врачебной экспертизе летного состава гражданской авиации: Автореф. дис. д-ра мед. наук.— М., 1967.— 37 с.
6. Амосов И. С., Коробченко З. А., Никитина Р. Т. Реакция миокарда и вентиляции легких на вдыхание газовой гипоксической смеси ГГС-10 у больных ревматоидным артритом // Терап. архив.— 1989.— 61, № 5.— С. 62—64.
7. Ахметов М. А., Елизарова Н. А., Дызадова И. А., Некрасова А. А. Сравнительная оценка действия простагландинов E1 и E2 у больных гипертонической болезнью // Кардиология.— 1986.— XXVI, № 3.— С. 24—28.
8. Бадалов Г. А. Изменение ряда биохимических показателей в условиях умеренной гипоксии // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии.— М., 1981.— Т. II.— С. 17—18.

9. Барбараи Н. А., Чернявский Ю. Н., Двуреченская Т. Я. и др. Влияние адаптации к гипоксии на функцию интерстициальных почечномедуллярных клеток при наследственной гипертензии у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1982.— 93, № 1.— С. 22—23.
10. Березовский В. А. Кровообращение при гипоксии // Тр. Крым. мед. ин-та.— 1983.— 98.— С. 34—41.
11. Березовский В. А., Дейнега В. Г. Физиологические механизмы саногенных эффектов горного климата.— Киев: Наук. думка.— 1988.— 224 с.
12. Бернштейн С. А. О механизмах гемодинамических реакций на изменение кислородного баланса организма: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1973.— 26 с.
13. Бернштейн С. А., Гуревич М. Н., Соловьев А. И. Дефицит кислорода и сосудистый тонус.— Киев: Наук. думка, 1984.— 264 с.
14. Бокша В. Г. Аэротерапия. БМЭ.— 3-е изд.— М.— 1975.— Т. 2.— С. 429—431.
15. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия.— Пер. с англ.— М.: Медицина.— 1967.— 369 с.
16. Габриэлян Э. С., Алазян А. Г., Амроян Э. А. Участие простагландинов типа Е и F_2 в реакциях мозговых сосудов на гипоксию // Кровообращение.— 1979.— 12, № 3.— С. 3—7.
17. Гуревич М. Н., Долман Л. Б., Керфов М. Г. Исследование некоторых показателей центральной гемодинамики у жителей средне- и высокогорья с помощью метода тетраполярной трансторакальной импедансной реоплетизмографии // Спец. и клин. физиология гипоксических состояний.— Киев, 1979.— Ч. 1.— С. 232—234.
18. Дивакова С. М. Среднединамическое артериальное давление в условиях воздействия гипоксического и гиперкапнического фактора. // Вестн. АМН СССР.— 1983.— № 4.— С. 54—57.
19. Егорова Е. Б. Клинико-экспериментальное обоснование использования нормобарической гипоксии для профилактики осложнений беременности в группах высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.— 24 с.
20. Иванов К. П., Кисляков Ю. Я. Энергетические потребности и кислородное обеспечение головного мозга. Экспериментальное и математическое исследование.— Л.: Наука.— 1979.— 215 с.
21. Иконников А. И., Коробченко З. А., Дроздовский Б. Я. и др. Оценка эффективности гипокситерапии у больных ревматоидным артритом // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований.— Обнинск, 1984.— С. 69—71.
22. Караш Ю. М., Чижов А. Я., Стрелков Р. Б. Исследование дозированной аэрогенной гипоксии для выявления компенсаторных резервов организма // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии.— М., 1981.— Т. 11.— С. 60.
23. Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации.— М.: Медицина, 1988.— 352 с.
24. Катюхин В. Н. Динамика артериального давления у лиц с артериальной гипертензией при адаптации к прерывистому понижению барометрического давления // Физиология и патология к природным факторам среды.— Фрунзе, 1977.— С. 128.
25. Катюхин В. Н., Башилская Е. Н. Изменение электрокардиограммы у больных гипертонической болезнью при прерывистой высотной гипоксии. // Кровообращение.— 1978.— 11, № 4.— С. 49—51.
26. Катюхин В. Н., Шляхто Е. В., Шуйская Г. А. Влияние прерывистой высотной баротерапии на гемодинамику больных с артериальной гипертензией // Кардиология.— 1979.— 19, № 2.— С. 107—108.
27. Катюхин В. Н., Очирова А. Ц. Изменение чувствительности к гипотензивной терапии под влиянием высотной прерывистой гипоксии // Врачеб. дело.— 1979.— № 1.— С. 32—35.
28. Коломиец Л. А. О механизмах формирования адаптивных реакций сердечно-сосудистой системы при нормобарической гипоксической гипоксии // Актуальные вопросы физиологии системы кровообращения.— Ленинград; Оренбург, 1982.— С. 92—93.
29. Коломиец Л. А., Вакслейгер Г. А. К механизму формирования сопряженных циркуляторных реакций при острой нормобарической гипоксической гипоксии // Вопросы регуляции дыхания и кровообращения.— Куйбышев, 1985.— С. 69—72.
30. Кошелев В. Б., Пикалин В. Г., Вакулина Т. П. и др. Влияние адаптации к высотной гипоксии на развитие структурных изменений резистивных сосудов у крыс со спонтанной гипертензией // Кардиология.— 1985.— 25, № 1.— С. 80—84.
31. Кошелев В. Б., Вакулина Т. П., Кондашевская М. В. и др. Изменение системной гемодинамики и микроциркуляторного русла скелетных мышц у крыс после 2-недельной барокамерной гипоксии // Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии: Тез. докл. 3-го Всесоюзного симпозиума.— Фрунзе, 1986.— С. 82—83.
32. Кошелев В. Б., Вакулина Т. П., Крушинский А. Л. и др. Адаптация к гипоксии как фактор профилактики сосудистых нарушений // Тез. докл. Всесоюз. конф. «Проблемы нейрогуморальной регуляции деятельности висцеральных систем», посвященной 80-летию со дня рождения акад. В. Н. Черниговского.— Л., 1987.— С. 70.
33. Кошелев В. Б., Марков Х. М., Пикалина В. Г. и др. Гипоксический фактор в патогенезе экспериментальной артериальной гипертензии // Тез. докл. IV Всесоюз. Съезда патофизиологов.— Кишинев, 1989.— Т. 3.— С. 908.

34. Кошелев В. Б., Кондашевская М. В., Тарасова О. С. и др. Уменьшение структурного компонента сопротивления кровеносного русла скелетных мышц крысы после адаптации к гипоксии и длительной физической тренировки // Структурно-энергетическое обеспечение механической работы мышц: Тез. Всесоюз. Симп.—М., 1990.—С. 95—96.
35. Красников Н. П. Влияние гипоксических и гипоксически-гиперкапнических газовых смесей на кардиореспираторную систему и физическую работоспособность человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.—М., 1982.
36. Лемешко В. А. Особенности генерации тромбосана и развития артериальной гипертензии у «горных» и «равнинных» собак // Кровообращение в условиях высокогорья: Тез. докл. 3-го Всесоюз. симп.—Фрунзе: Илим, 1986.—С. 95—96.
37. Манухина Е. Б., Соколова И. А., Родионов И. М. Изменение плотности сосудистой поверхности коры головного мозга у крыс при экспериментальной гипертензии и адаптации к высоте // Кардиология.—1982.—22, № 10.—С. 118.
38. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Влияние гипоксии различного происхождения на кислородный режим мышечной ткани и механизмы его регуляции // Физиол. журн.—1988.—34, № 2.—С. 56—63.
39. Масленникова Л. С. Сравнительные данные снабжения кислородом головного мозга гипертонических и нормотонических крыс // Физиология, патофизиология, фармакология мозгового кровообращения. 2-я Всесоюз. конф.: Тез. докл.—Тбилиси, 1988.—С. 113.
40. Машковский В. Г. Особенности течения нейрциркуляторной дистонии по гипертоническому типу в условиях гипоксической гипоксии // Туркменская республиканская научно-практическая кардиологическая конференция: Тез. докл.—Ашхабад, 1983.—С. 51—52.
41. Меерсон Ф. З. Общий механизм адаптации и профилактики.—М., 1973.—336 с.
42. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.—М., 1981.—278 с.
43. Меерсон Ф. З., Пшенникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.—М., 1988.—256 с.
44. Меерсон Ф. З., Твердохлеб В. П., Боев В. М. и др. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике.—М., 1989.—70 с.
45. Мейманалиев Т. С. Распространенность ишемической болезни сердца и особенности ее диагностики у популяции горцев // Здравоохр. Киргизии.—1979.—№ 6.—С. 13—15.
46. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / М. М. Середенко, В. П. Дударев, И. И. Лановенко и др. / Под общ. ред. М. М. Середенко.—Киев, 1987.—200 с.
47. Миррахимов М. М. Сердечно-сосудистая система в условиях высокогорья.—М., 1968.—159 с.
48. Миррахимов М. М. Лечение внутренних болезней горным климатом.—Л., 1977.—208 с.
49. Миррахимов М. М. Адаптация сердечно-сосудистой системы человека к высокогорной гипоксии // Кардиология.—1978.—18, № 10.—С. 11—18.
50. Миррахимов М. М. Общие закономерности адаптации сердечно-сосудистой системы человека к высотной гипоксии // Тез. докл. Всесоюз. симп. «Кровообращение в условиях высокогорья».—Фрунзе: Илим, 1986.—С. 111—113.
51. Нагнибеда Н. Н. Влияние гипоксии на симпатно-адреналовую систему // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии.—М., 1981.—Т. II.—С. 84—85.
52. Парчуф М. Д. Сравнительная оценка изменений функциональных показателей сердечно-сосудистой системы и внешнего дыхания у летного состава при умеренной гипоксии в зависимости от метода проведения гипоксической пробы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1976.—27 с.
53. Плахатнюк В. И., Вавилов М. П. Изучение устойчивости организма человека к умеренной гипоксии // Использование газовых гипоксических смесей для оптимизации лучевой терапии злокачественных новообразований.—Обнинск, 1984.—С. 85—87.
54. Повжитков А. Н. К вопросу о генезе тканевой гипоксии у больных гипертонической болезнью // Соматическая патология у научных работников.—Киев, 1986.—С. 25—27.
55. Поленов С. А. Гипоксия // Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения (Руководство по физиологии).—Л., 1986.—Гл. 13. I.—С. 384—408.
56. Поленов С. А., Чернявская Г. В. Прямой эффект гипоксии на функции сосудов скелетных мышц у кошек // Физиол. журн. СССР.—1987.—73, № 6.—С. 775—782.
57. Пшеникова М. Г. Клеточные механизмы инотропного действия симпатноадреналовой системы на сердце // Успехи физиол. наук.—1979.—№ 2.—С. 122—139.
58. Рафибекова Ж. С., Джумангулова А. С., Усубалиев Н. Н., Абрамович Е. М. Лечение гипертонической болезни гипобарической барокамерной гипоксией и среднегорным климатом // IX Всесоюз. съезд терапевтов: Тез. докл. и сообщ.—Ташкент, 1987.—Ч. 3.—С. 29—30.
59. Родионов И. М., Александрова Т. Б., Соколова И. А. и др. Увеличение структурного компонента сопротивления кровеносного русла при гипертензии и его регуляторные последствия // Физиол. журн. СССР.—1988.—74, № 11.—С. 1580—1587.
60. Рукихин А. Ю. Применение простагландина E₂ для лечения больных с тяжелой

- и злокачественной артериальной гипертонией: Автореф. дис... канд. мед. наук.— М., 1987.— 23 с.
61. Саноцкая Н. В., Мацевский Д. Д. Изучение приспособительных реакций в системе малого и большого круга кровообращения при гипоксии с помощью ультразвука // Физиологические и клинические проблемы адаптации к гипоксии, гиподинамии и гипертермии.— М., 1981.— Т. II.— С. 104.
 62. Стрелков Р. Б., Караи Ю. М., Чижов А. Я. и др. Метод повышения неспецифической резистентности организма с помощью нормобарической гипоксической стимуляции: Метод. рекомендации.— М., 1985.— 10 с.
 63. Тимушкина Н. В., Мельникова В. С., Микроциркуляторная и клиновья системы при адаптации к условиям высокогорья: Тез. докл. 3-го Всесоюз. симп. «Кровообращение в условиях высокогорья», Фрунзе, окт. 1986.— Фрунзе: Илим.— 1986.— С. 175.
 64. Токарь А. В., Ена Л. М., Рудая Э. С. Роль гипоксии в патогенезе артериальной гипертензии в старости: Материалы I съезда кардиологов Грузии.— Тбилиси, 1982.— С. 42—43.
 65. Хаютин В. М. Регуляция просвета артерий, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови // Вест. АМН СССР.— 1987.— № 6.— С. 89—95.
 66. Чижов А. Я., Забрянская Л. П., Романова Н. В. и др. Влияние дозированной гипоксии на кислотно-щелочное состояние, гемодинамику и газообмен человека // Современные вопросы лечебной и профилактической медицины: Тез. докл. науч. конф.— М., 1976.— С. 372—378.
 67. Чижов А. Я., Караи Ю. М., Стрелков Р. Б., Филимонов В. Г. Нормобарическая гипоксатерия — способ повышения компенсаторных возможностей организма. Способы и устройства для диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии // Сб. тр. изобретателей и рационализаторов.— М., 1984.— С. 129—132.
 68. А. с. 389549 СССР, МКИ* (H-02 № 1/08). Способ защиты млекопитающих от действия ионизирующей радиации / Р. Б. Стрелков // Открытия. Изобретения.— 1974.— № 6.— С. 216.
 69. А. с. 950406 СССР, МКИ* (A-61 № 5/10). Способ повышения компенсаторных возможностей организма / А. Я. Чижов, Ю. М. Караи, В. Г. Филимонов, Р. Б. Стрелков // Открытия. Изобретения.— 1982.— № 30.— С. 30—34.
 70. Aberg H. Addition of non — pharmacological methods of treatment in patients on antihypertensive drugs: result of previous medication laboratory tests and life quality // J. Intern. Med.— 1989.— 226, N 1.— P. 39—46.
 71. Adair T. H., Montani G. P., Gyuton A. C. Effects of intermitted hypoxia on intermittent structural vascular adaptation in chick embryos. // Amer. J. Physiol.— 1988.— 354, N 6.— Part. 11.— P. 1194—1199.
 72. Bancharo N., Kayar S. R., Ledhner A. G. Instreased capillarity in skeletal muscle of growing Guinea piga acclimated to cold and hypocsia // Resp. Physiol.— 1985.— N 2.— P. 245—255.
 73. Bardsley P. A., Juddent A. G. The carotid body and natriuresis — the effect of almitrine bismesylate. 33 // Biomed. Biochem. Acta.— 1987.— 46.— P. 1017—1022.
 74. Barnard P., Andronicov S., Pokorski M. et al. Time dependent effect of hipoxia on carotid bodi chemosensory function. // J. Appl. Physiol.— 1987.— 63, N 2.— P. 685—691.
 75. Behm R., Habeck G. O., Hurk Storf C., Honid A. Blood pressure adjustment left ventricular weidht and carotid and body size in gougng spontaneously hupertensive rats growing up in hypoxia // Biomed. et biochem. Acta.— 1986.— 45, N 6.— P. 787—793.
 76. Behm R., Gerder B., Hadeck G. O., et al. Hypoxic modulation of systpic blood pressure and urinary sodium excretion in spontaneously rats after carotid body denervation. // Biomed. Physiol. Bohemosloventica.— 1989.— 38, N 3.— P. 207.
 77. Carbozo S. S., Wood W. B., Crowell R. et al. Studies on mechanism and treatment of hypertension in sportaneously hypertensive rats (SHR) // Fed. Proc.— 1983.— 42, N 3.— P. 343 (Abstr.).
 78. Cassin S., Gildert R. D., Bunnel C. E. et al. Capillary development during exposure to chronic hypoxsia. // Amer. J. Physiol.— 1971.— 220, N 2.— P. 448—451.
 79. Closel G. P., Saunier C., Harteman D. et al. Effects of hypoxia and hypercapnia on atrial natriuretyc factor and plasma renin activity in concious dogs // Clin. Science.— 1989.— 76, N 3.— P. 249—254.
 80. Dampney R. A. L., Kumada M., Reis D. G. Central heural mechanisms of the cerebral ischemic response. // Circulat. Res.— 1979.— 45, N 1.— P. 48—62.
 81. Davis B. N. Trial on antihypertensive interventions and management Design, methods and selective daseline fesults // Controlend Clin. Trials.— 1989.— 10, N 1.— P. 11—30.
 82. Dickinson C. C. Neurogenic hypertension.— Blackwell, Oxford.— 1965.— 274 p.
 83. Doda N., Reis D. G. Localization with in the lower brainster of a receptive area mediating the pressor response to increased intracranial pressure (the Cushing response). // Brain Res.— 1972.— 47, N 48.— P. 487—492.
 84. Dzau V. Recommendations of the National Cholesterol Education Program: Implication for the management of bypertension // Hypertension.— 1988.— N 12.— P. 471—473.
 85. Fourth European meeting on hypertension (letter) // Lancet.— 1989.— N 1. (8638).— P. 618.

86. *Fredly M. G.* Effect of chronic exposure to hypoxia on development and maintenance of renal hypertension in rat // *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*—1970.—134, N 1.—P. 78—82.
87. *Fulco Ch. S., Cymerman A., Rock P. B., Farese G.* Hemodynamic responses to upright tilt at sea level and high altitude // *Aviat. Space Environ. Med.*—1970.—134, N 1.—P. 1172—1175.
88. *Gallik S. G., Wiedmann D. L.* Arteriolar response to chronic systemic hypoxia and chronic polycythemia in rat cremaster muscle. // *Microvasc. Res.*—1986.—29, N 2.—P. 221—222.
89. *Henley W. N., Tucker A.* Attenuation of adrenergic responsiveness in hypoxic SHR. // *Clin. and exper.—Theory and Practice.*—1986.—8, N 8.—P. 1355—1371.
90. *Henley W. H., Tucker A.* Hypoxic moderation of systemic hypertension in the spontaneously hypertensive rat // *Amer. J. Physiol.*—1987.—252.—P. R554—R561.
91. *Henley W. N., Tucker A., Thu Nga Tran, Strager G. M.* The thyroid and hypoxia moderation of systemic hypertension in spontaneously hypertensive rat // *Aviat. Space Environ. Med.*—1987.—58, N 6.—P. 963—968.
92. *Henley W. N.* Central catecholaminergic responses in hypoxic moderation of spontaneous hypertension // *Brain. Res. Bull.*—1989.—22, N 6.—P. 559—567.
93. *Henrich W. L., McAlister E. A., Snuth P. B. et al.* Direct inhibitory effect of atrial peptin 111 on renin release in primate kidney // *Life Sciences.*—1987.—41.—P. 259—264.
94. *Hermann H. G., Behm R., Huckstorf C., et al.* Hypoxia—induced regression of adaptive structural microvessel reactions in spontaneously hypertensive rats (SHR) // *Biomed. et Biochim. Acta.*—1987.—46, N 12.—P. 983—986.
95. *Honig A.* Role of arterial chemoreceptors in the reflex control of renal function and body fluid volumes in acute hypoxia // *Physiology of the Peripheral Arterial Chemoreceptors* / Ed. Ascer. H. and O'Regan. R. Elsevier.—Amsterdam.—1983.—P. 395—429.
96. *Honig A., Behm R., Hadeer G. O.* Sodium metabolism in high altitude hypoxia primary systemic hypertension and the peripheral chemoreceptors // *Acta physiol. polonica.*—1985.—36, N 1.—P. 21—37.
97. *Honig A., Welder B., Zieler C. et al.* Kidney function during arterial chemoreceptor 111. Longlasting inhibition of renal tubular sodium reabsorption due to pharmacological stimulation of peripheral arterial chemoreceptors with almitrine dismesilate. // *Biomed. et Biochim. Acta.*—44.—P. 1659—1672.
98. *Houston M. C.* New insights and new approaches for the treatment of essential hypertension: selection of therapy based on coronary heart disease risk factor analysis hemodynamic profiles, quality of life and subsets of hypertension // *Amer. Heart S.*—1989.—117, N 4.—P. 911—951.
99. *Hsueh W., Isakson P. S., Needleman Ph.* Phospholipase A2 activation in hypoxic condition // *Prostaglandins.*—1977.—13, N 6.—P. 1073.
100. *Huang S. g., Moore L. G., McCullough R. E. et al.* Brain blood supply at high altitude. // *G. Appl. Physiol.*—1987.—63, N 1.—P. 359—400.
101. *Hudliska O., Dawson S.* Mechanical factors involved in capillary growth in skeletal and cardiac muscles // *Abstracts of Fourth World Congress for Microcirculation.*—Tokyo.—Osaka.—1987.—P. 102.
102. *Keynes R. G., Smith I. W., Slater G. D. H. et al.* Renin and aldosterone at high altitude in man // *G. Endocrinology.*—1982.—92.—P. 131—140.
103. *Lewis R. V.* The effects of indomethacin and sulindac upon the blood pressures of individuals with untreated labile or mild hypertension // *S. Hum. Hypertens.*—1989.—3, N 4.—P. 233—237.
104. *Lombard G. H., Hess M. E., Stekiel W. G.* Enhanced response of arterioles to oxygen during development of hypertension in SHR. // *Amer. G. Physiol.*—1986.—250, N 5.—Pt. 5.—P. H761—H764.
105. *Lung D. D., Tøttemeyer J. A.* Independent changes in muscle fibres and connective tissue in rats with spontaneous hypertension, aortic constriction and hypoxia. // *Cardiovasc. Res.*—1979.—13.—P. 39—44.
106. *Makela M., Barton S. A., Shull W. S. et al.* The multinational Andean genetic and health program. in: Altitude and the blood pressure of Aymara // *J. Chron. Dis.*—1978.—31.—P. 587—603.
107. *Malhotra M. S., Murthy W. S., Purkayastha S. S. et al.* Responses of the autonomic nervous during acclimatization to high altitude in man. // *Aviat. Space Environ. Med.*—1976.—47.—P. 1076—1079.
108. *Marticorena E., Ruiz L., Severing G. et al.* Systemic blood pressure in white men born at sea level: changes after long residence at high altitude // *Amer. J. Cardiology.*—1979.—23, N 3.—P. 364—368.
109. *Martin G. H., Baulian D.* The renin-angiotensin-aldosterone system in rest of both sexes subjected to chronic hypobaric hypoxia. // *Amer. J. Physiol. Biochem.*—1982.—90.—P. 129—133.
110. *Meininger C. G., Schilling N. E., Grander H. G.* Adenosine and hypoxia stimulate proliferation and migration of endothelial cells // *Amer. G. Physiol.*—1988.—255, N 3.—Part. 11.—P. H554—H562.
111. *Milledge J. S., Catley D. M., Ward M. P. et al.* Renin-aldosterone and angiotensin converting enzyme during prolonged altitude exposure // *J. Appl. Physiol. : Respirat. Environ. exercise Physiology.*—1983.—55, N 3.—P. 699—702.

112. Milledge G. S., Catley D. M. Angiotensin converting enzyme activity and hypoxia. // Clin. Science.—1987.—55.—P. 149.
113. Mortimer E. A., Monson R. R., MacMahon B. Reduction in mortality from coronary heart disease in men residing at high altitude // New Engl. J. Med.—1977.—296.—P. 581—585.
114. Mroczek W. I. Malignant hypertension // Angiology.—1976.—28, N 7.—P. 444—453.
115. Needleman P., Adams S. P., Cole B. R. et al. Atriopeptides as cardiac hormones // Hypertension.—1985.—N 5.—P. 469—482.
116. Prewitt R. L., Cardoso S. S., Wood W. E. Prevention of arteriolar rarefaction in the spontaneously hypertensive rat by exposure to simulated high altitude // J. hypertension.—1986.—4, N 6.—P. 735—740.
117. Prewitt R. L., Woodard T. C. Microvascular network changes associated with rarefaction in hypertension.—Microvasc. Res.—1985.—29, N 1.—P. 246—247.
118. Reed M. H. The effects of hypoxia on rat splanchnic prostanoid output // Prostaglandins.—1989.—38, N 5.—P. 599—608.
119. Ruiz L., Penaloza D. Altitude and hypertension. // Mayo Clin. Proc.—1977.—52, N 7.—P. 442—445.
120. Sambhi M. P. University of California. Davis. Conference: Mild hypertension // Amer. J. Med.—1988.—85, N 5.—P. 675—696.
121. Skolasinska K., Funk R., Gunter H. Local oxygen supply of the brain cortex of spontaneously hypertensive rat in relation to the arrangement and structure of arterioles and capillaries. // J. Cerebral Blood Flow and Metabolism.—1983.—3.—Suppl. 1.—P. 650—652.
122. Sokolova I. A., Manukhina E. D., Blinkov S. N. et al. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rat with different forms of hypertension. // Microvasc. Res.—1985.—30, N 1.—P. 1—9.
123. Lu Souich P., Saunier C., Hartemann D. et al. Effect of moderate hypoxemia on atrial natriuretic factor and arginine vasopressin in normal man. // Biochim. and Biophys. Res. Commun.—1987.—148.—P. 906—912.
124. Wals G. M., Tsuchiya M., Cox A. C. et al. Altered hemodynamic responses to acute hypoxemia in spontaneously hypertensive rats // Amer. J. Physiol.—1978.—234, N 3.—P. H275—H279.
125. Winter R. G., Meleagros L., Peryez. S. et al. Atrial natriuretic peptide levels in plasma and in tissues after chronic hypoxia in rats. // Clin. Sci.—1989.—76, N 1.—P. 95—101.

Центр. профилактич. медицины
М-ва здравоохранения
Российской Федерации, Москва

Материал поступил
в редакцию 17.06.92