

Л.Б. Доломан, В.Ф. Сагач, Х.А. Курданов, І.А. Бесланєєв, С.А. Бекузарова

## Особливості кардіогемодинаміки та ендотелійзалежної судинної реактивності у мешканців високогір'я

*У жителів високогір'я изучали кардіогемодинаміку і ендотелійзависимую судинну реактивність, которая оцінювалась по степені реалізації одної із ендотелійзависимих судинних реакцій – реактивної гіперемії. При сравненні основних показателів центральної гемодинаміки і скоротительної активності міокарда у 55 здорових жителів високогір'я (2200 м над рівнем моря) і 55 здорових жителів рівнини з таким же розподілом по полу, віку, масі тіла і росту був виявлений цілий ряд статистически достовірних різниць. У жителів високогір'я відмічалось деяке підвищення діастолічного артеріального тиску, збільшення ударного об'єму крові і об'ємної швидкості викиду крові. Збільшення ударного об'єму крові обумовлювалось підвищенням скоротительної активності міокарда, о чому свідчувало достовірне збільшення індексів скоротимості. У жителів високогір'я значно частіше спостерігалась помірна гіпертрофія міокарда шлуночків і ознаки легочної гіпертензії. При виробленні ендотелійзависимої реактивної гіперемії в судинах передплеччя у них відмічалась більш виражена вазодилататорна реакція: значення кровотоку на тиску цієї реакції як абсолютні, так і відносительні були достовірно вище, чим у жителів рівнини. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що в результаті тривалого впливу помірної гіпоксії відбувається посилення насосної і скоротительної функції серця, підвищення ендотелійзависимої судинної реактивності і розширення вазодилататорного резерву внаслідок збільшення продукції і/або звільнення вазодилататорних речовин, зокрема, оксиду азоту. Таке розширення вазодилататорного резерву можна розглядати як одні з механізмів адаптації серцево-судинної системи до екстремальних впливів.*

### ВСТУП

Мешканці високогір'я зазнають дії багатьох чинників, вплив яких на організм надзвичайно різноманітний. Серед них найбільший теоретичний і практичний інтерес як для нормальної, так і патологічної фізіології має нестача кисню у вдихуваному повітрі або так звана «гіпоксична гіпоксія» [1, 9]. Особливо важливим для організму є вплив гіпоксичної гіпоксії на функціональні системи, які визначають кисневі режими організму, зокрема на серцево-судинну систему. Про тренувальну, профілактичну та лікувальну дію помірних висот відомо дуже давно. Помірну

гіпоксію ефективно використовують для зміцнення загального стану здоров'я, підвищення функціональних резервів організму в період підготовки спортсменів до змагань, а також як нефармакологічний агент для профілактики і лікування різноманітних захворювань органів дихання і серцево-судинної системи. При цьому механізми такої благотворної дії помірної гіпоксії на організм у цілому і функціональну активність серцево-судинної системи зокрема залишаються недостатньо вивченими. В останні роки з'явилися дані про залучення до механізмів адаптації до гіпоксії вазодилататорного фактора,

© Л.Б. Доломан, В.Ф. Сагач, Х.А. Курданов, І.А. Бесланєєв, С.А. Бекузарова

що виділяється ендотелієм, ідентифікованого як оксид азоту (NO) [3, 4, 17]. Мета цієї роботи - оцінка кардіогемодинаміки та функціонального стану ендотелію у мешканців високогір'я, який досліджували неінвазивно за ступенем реалізації однієї з ендотелійзалежних судинних реакцій – постоклюзійної реактивної гіперемії [6, 7, 14, 18].

## МЕТОДИКА

Вивчали ендотелійзалежну судинну реактивність та основні показники кардіогемодинаміки у 55 практично здорових мешканців високогір'я (с. Тегенеклі, с. Терскол, КБР, 2100-2200 м над рівнем моря) віком від 27 до 42 років (26 чоловіків і 29 жінок). Отримані результати порівнювали з відповідними даними у мешканців м. Києва таких самих віку і статі, а також з порівняними значеннями росту і маси тіла, рандомізовано вибраних з наявної у нас комп'ютерної бази даних для здорових людей.

Стан серцево-судинної системи досліджували за допомогою електрокардіографії (комп'ютерний електрокардіограф «ГЕО-ЛНН», Росія-Швеція, напівавтоматизований електрокардіограф «Cardiette», Італія), ехокардіографії («ALOKA SSD-500» і «ALOKA SSD-1500», Японія) із кількісною оцінкою функції лівого шлуночка, тетраполярної імпульсної реоплетизмографії (реоплетизмограф РПГ 2-02, Росія, та комп'ютерний реоаналізатор ПА5-01, Україна). Систолічний і діастолічний артеріальний тиск (АТс і АТд) визначали осцилометричним методом за допомогою автоматизованих тонометрів різноманітної модифікації. Для оцінки центральної та периферичної гемодинаміки визначали і розраховували такі показники: частота серцевих скорочень (ЧСС), період вигнання крові з лівого шлуночка (Т), кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний об'єми лівого шлуночка (КДО, КСО), ударний і хвилинний об'єм крові (УОК, ХОК), об'ємна швидкість викиду крові (ОШВ), індекси скоротливості міокарда - індекс скоротливості (ІС) та індекс

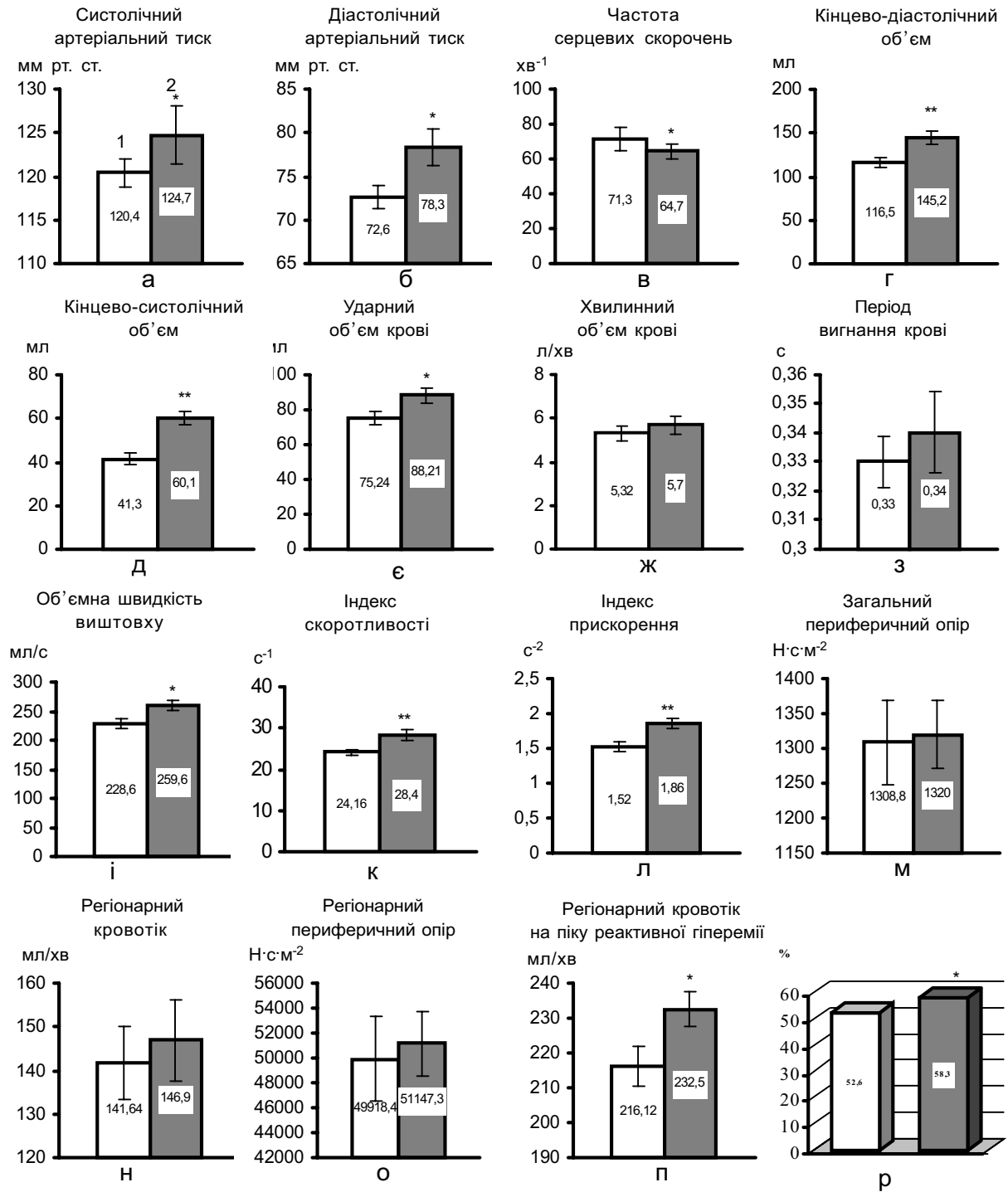
прискорення (ІП) [2], загальний периферичний опір (ЗПО); регіонарний кровотік (РК) і регіонарний периферичний опір (РПО) у судинах передпліччя.

Реактивну гіперемію (РГ) реєстрували за допомогою модифікованої методики тетраполярної імпульсної реоплетизмографії [5] і відтворювали через припинення оклюзії судин верхньої третини плеча, створеної пневматичною манжетою, наповненою повітрям під тиском, що перевищує на 20 мм рт. ст. АТс у даного пацієнта. Реєстрацію кровотоку у передпліччі при відтворенні реактивної гіперемії здійснювали безперервно аж до повного його відновлення до початкового значення. Як характеристики реакції розраховували регіонарний кровотік у передпліччі (РК) на піку реактивної гіперемії та його відсоткове відношення до початкового кровотоку.

Результати дослідження обробляли статистично з визначенням середнього арифметичного та стандартної похибки ( $M \pm m$ ), а також довірчого інтервалу, що використовувався при оцінці ступеня достовірності розходжень (Р) за допомогою критерію t Стьюдента. Розбіжності вважались статистично достовірними при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Порівняння основних показників центральної гемодинаміки та скорочувальної активності міокарда у мешканців високогір'я та рівнини виявило деякі статистичні достовірні розбіжності. Як видно з результатів, наведених на рисунку, у мешканців високогір'я відзначалося деяке підвищення АТд (на 7,9%), який при цьому залишався в межах фізіологічної вікової норми, збільшення УОК (на 17,2%) і ОШВ крові (на 13,8%). Зменшення ЧСС було хоча й незначним, але достатнім, щоб нівелювати розбіжності інтегративного показника насосної функції серця - серцевого викиду: зміни ХОК виявилися недостовірними. Таке збільшення УОК супроводжувалося посиленням скорочувальної активності міокарда: ІС і ІП у мешканців високогір'я



Порівняльна оцінка гемодинаміки і скорочувальної активності міокарда (а-п) та максимальні зміни кровотоку у передпліччі при реактивній гіперемії (р) у мешканців рівнини (1) і високогір'я (2).

\* P < 0,05. \*\* P < 0,01

були достовірно вищі, ніж у мешканців рівнини (на 17,5 і 22,3 % відповідно). Відзначено збільшення АТд на фоні незмінного АТс разом із посиленням насосної та скорочувальної функції лівого шлуночка добре узгоджується з результатами, отриманими нами за допомогою електро- та ехокардіографії, які свідчать про те, що у мешканців високогір'я значно частіше спостерігається помірна гіпертрофія міокарда та ознаки підвищення тиску в легеневій артерії, ніж у мешканців рівнини. Значення кровотоку у передпліччі в стані спокою, так само як і загального та регіонарного судинного опору, у мешканців високогір'я та рівнини достовірно не розрізнялися.

Виявлені у мешканців високогір'я особливості серцево-судинної діяльності, очевидно, зумовлені деяким підвищенням тонузу резистивних судин великого і малого кола кровообігу. Одним із механізмів такої констрикції може бути збільшення продукції та/або вивільнення під дією гіпоксії вазоконстриктора ендотеліального походження ендотеліну-1 [11, 12]. Для підтримки адекватної перфузії тканин при підвищеному констрикторному потенціалі за умов гіпоксії необхідне компенсаторне збільшення продукції різноманітних речовин, які чинять вазодилаторну дію, включаючи оксид азоту.

На посилення продукції або вивільнення оксиду азоту у мешканців високогір'я вказують результати, отримані при відтворенні ендотеліозалежної реакції реактивної гіперемії в судинах передпліччя. Абсолютні та відносні значення кровотоку на піку цієї реакції у мешканців високогір'я були достовірно вищими, ніж у мешканців рівнини (рисунок). Таким чином, об'ємна та лінійна швидкості кровотоку (якщо припустити, що в групах обстежених, підібраних за самою та ростом, діаметр судин передпліччя не розрізняється) при реактивній гіперемії у мешканців високогір'я вищі. Експериментальними дослідженнями доведено, що підвищення лінійної швидкості кровотоку, або так звана «напру-

га зсуву» (shear-stress), активізує механочутливі рецептори мембрани ендотеліальних клітин, завдяки чому відбувається збільшення продукції та вивільнення ендотелієм оксиду азоту і зменшення продукції та вивільнення ендотеліну-1, що призводить до вазодилатації [8, 10, 15, 16]. Отже, посилення реактивної гіперемії у мешканців високогір'я може бути зумовлено додатковою продукцією та/або вивільненням оксиду азоту завдяки стимуляції ендотеліальних механорецепторів і свідчить про збільшення реалізації вазодилаторного потенціалу за умов помірної гіпоксії. Це підтверджується отриманими нами раніше результатами про підвищення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту  $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$  у крові мешканців рівнини.

Цікаво відзначити, що спрямованість виявлених нами змін кардіогемодинаміки у жителів високогір'я, або, іншими словами, при тривалій дії помірної гіпоксії, дуже нагадує добре відому перебудову діяльності серцево-судинної системи спортсменів, яка відбувається внаслідок регулярних фізичних навантажень, що також можна розглядати як вплив гіпоксії.

Таким чином, в результаті тривалого впливу помірної гіпоксії відбувається підвищення ендотеліозалежної судинної реактивності та розширення вазодилаторного резерву внаслідок компенсаторного збільшення продукції та/або вивільнення вазодилаторних речовин, завдяки чому зберігається адекватна перфузія тканин за умов підвищення тонузу резистивних судин при дії гіпоксії. Чи не цією активізацією вазодилаторних механізмів пояснюється виявлена нещодавно італійськими вченими [13]) обернено пропорційна залежність між висотою постійного проживання і поширеністю есенціальної гіпертонії? Участь оксиду азоту у регуляції судинного тонузу у мешканців гір ми сподіваємося з'ясувати після завершення дослідження, присвяченого безпосередньо оцінці механізмів вазодилаторної активності ендотелію у людини при дії екстремальних факторів.

## ВИСНОВКИ

1. У мешканців високогір'я в результаті постійного впливу помірної гіпоксичної гіпоксії відбувається значна перебудова функціонування серцево-судинної системи, яка проявляється у посиленні насосної та скоротливої функції серця, помірної гіпертрофії міокарда та появі ознак легеневої гіпертензії.

2. Реалізація периферичної вазоконстрикції під дією гіпоксії у мешканців гір попереджується компенсаторним посиленням NO-синтазної активності ендотелію, про що свідчить збільшення ендотелійзалежної судинної реактивності, завдяки чому зберігається адекватна перфузія тканин і оптимальне за даних умов постачання організму киснем.

3. У механізмах такої компенсації значну роль відіграє оксид азоту, на що вказує збільшення ендотелійзалежної реактивної гіперемії та концентрації стабільних метаболітів NO у крові.

4. Таке компенсаторне розширення вазодилаторного резерву можна розглядати як один із механізмів адаптації серцево-судинної системи до дії гіпоксичної гіпоксії.

**L.B. Doloman, V.F. Sagach, H.A. Kurdanov, I.A. Beslaneev, S.A. Bekuzarova**

## PECULIARITIES IN CARDIO-HEMODYNAMICS AND ENDOTHELIUM-DEPENDENT VASCULAR REACTIVITY IN HIGHLANDERS

The present investigation was designed to study cardio-hemodynamics and endothelium-dependent vascular reactivity estimated by the reactive hyperemia – one of the endothelium-dependent vascular responses – in 55 healthy highlanders (2,200 m a.s.l.) compared to 55 healthy lowlanders matched by sex, age, body weight and height. Among the basic parameters of the central hemodynamics and myocardium contractility, there was revealed statistically significant increase in diastolic blood pressure, stroke volume and blood flow rate in the highlanders. The stroke volume increment was stipulated by rising in myocardial contractile activity. A mild hypertrophy of the myocardial ventricles and signs of pulmonary hypertension were observed in the highlanders much more often than in the residents of sea level. The endothelium-dependent

reactive hyperemia simulation revealed more pronounced vasodilator responses in the highlanders. The peak values of the forearm blood flow, both absolute and relative, were significantly higher compared to those in the lowlanders. The obtained results allow to make a conclusion that continuous action of moderate hypoxia causes strengthening in cardiac pump and contractile functions, increase in endothelium-dependent vascular reactivity and widening the vasodilator reserve due to increasing the production and/or release of vasodilator agents, in particular nitric oxide. Such widening of the vasodilator reserve might be considered as one of the adaptive mechanisms of cardiovascular regulation in extreme conditions.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Science of Ukraine, Kiev*

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия.- М.: Медицина, 1967.- 367 с.
2. Гуревич М.И., Доломан Л.Б., Дмитриева А.В. Оценка сократимости миокарда с помощью метода трансторакальной импедансной реоплетизмографии // Физиол. журн.- 1988.- **34**, № 4.- С. 3-8.
3. Зенина Т.А., Голубева Л.Ю., Салтыкова В.А. и др. NO-зависимые механизмы адаптации к гипоксии // Известия РАН, серия «Биология».- 1998.- № 4.- С. 535-540.
4. Манухина Е.Б., Лапшин А.В., Машина С.Ю. и др. Функциональное состояние эндотелия и продукция окиси азота в организме крыс, адаптированных к периодической гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1995.- **114**, № 11.- С. 495-498.
5. Сагач В.Ф., Доломан Л.Б., Парпалей І.О. Вивчення реактивної гіперемії при вібраційній хворобі // Фізіол.журн.- 1994.- **40**, № 5-6.- С. 110-115.
6. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н. Роль эндотелия в развитии реактивной гиперемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1989.- **108**, № 10.- С. 421-423.
7. Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Коваленко Т.Н. Участие гуморальных факторов, выделяемых эндотелием, в развитии реактивной гиперемии // Физиол. журн. СССР.- **77**, № 6.- С. 20-27.
8. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.- 1993.- **79**, № 8.- С. 1-21.
9. Черный А.М. Патопфизиология гипоксических состояний.- М: Медгиз, 1947.- 286 с.
10. Burnstock G. Release of vasoactive substances from endothelial cells by shear stress and purinergic

- mechanosensory transduction // J. Anat.- 1999.- 194, N 3.- P. 335-342.
11. Droma Y; Hayano T; Takabayashi Y; Koizumi T et.al. Endothelin-1 and interleukin-8 in high altitude pulmonary oedema // Eur. Respir. J.- 1996.- N 9.- P. 1947-1949.
12. Elton T.S., Oparil S., Taylor G.R. et al. Normobaric hypoxia stimulates endothelin-1 gene expression in the rat // Amer. J. Physiol.- 1992.- **263**. R1260-1264.
13. Fiori G., Facchini F., Pettener D. et al. Relationships between blood pressure, anthropometric characteristics and blood lipids in high- and low-altitude populations from Central Asia // Ann. Hum. Biol.- 2000.- **27**, N 1.- P. 19-28.
14. Kostik M., Schrader J. Role of nitric oxide in reactive hyperemia // Circulat. Res.- 1992.- **70**.- P. 208-212.
15. Kuchan M.J., Frangos J.A. Shear stress regulates endothelin-1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells // Amer. J. Physiol.- 1993.- **264**, N 1 (Pt. 2).- H150-H156.
16. Miller V.M., Burnett J.C.J. Modulation of NO and endothelin by chronic increases in blood flow in canine femoral arteries // Amer. J. Physiol.- 1992.- **263**.- H103-H108.
17. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric Oxide: Physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. Rev.- 1991.- **43**, N 2.- P. 109-142.
18. Yamable H., Okumura K., Ishizaka H. et al. Role of endothelium derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia // Amer. J. Physiol.- 1992.- **263**.- H8-H14.

*Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН  
України, Київ*

*Матеріал надійшов  
до редакції 10.06.2002*