Заключение. Таким образом, необходимо придерживаться лечебного питания, с целью снижения риска развития инсульта и улучшения качества жизни больных.

Список использованной литературы

1. **Барановский А. Ю., Назаренко Л. И.** Основы питания россиян: Справочник. - СПб.: Питер, 2007. - 528 с.
2. **Верткин А. Л., Талибов О. Б., Измайлов А. М.** Магний и лечение инсульта // Лечащий врач. - 2003. - №. 4. - С. 1-4.
3. **Гайдуль К. В., Лещенко И. В., Муконин А. А.** Аспирационная пневмония: некоторые аспекты этиологии, диагностики и проблемы рациональной антибактериальной терапии // Интенсивная терапия. - 2005. - №. 3.
4. **Шнайдер Н. А., Никулина С. Ю.** Церебральные осложнения артериальной гипертонии. - Красноярск: КГМА, 2004. - 355 с.
5. **Broniatowski M., Grundfest-Broniatowski S., Tyler D. J. et al.** Dynamic Laryngotracheal Closure for Aspiration: a Preliminary Report // Laryngoscope. - 2001. - Vol. 111. - No. 11. - P. 2032-2040.
6. **Clavé P., Terré R., de Kraa M., Serra M.** Approaching Oropharyngeal Dysphagia // Rev. Esp. Enferm. Dig. - 2004. - Vol. 96. - P. 119-131.
7. **Daniels S. K., Ballo L. A., Mahoney M. C. et al.** Clinical Predictors of Dysphagia and Aspiration Risk: Outcome Measures in Acute Stroke Patients // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 2000. - Vol. 81. - P. 1030-10333.
8. **Daniels S. K., Brailey K., Priestly D. H. et al.** Aspiration in Patients with Acute Stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1998. - Vol. 79. - P. 14-19.
9. **DePippo K. L., Holas M.A., Reding M. J.** Validation of the 3-oz Water Swallow Test for Aspiration Following Stroke // Arch. Neurol. - 1992. - Vol. 49. - P. 1259-1261.
10. **Glover M. L., Reed M. D.** Lower Respiratory Tract Infections // Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. - 2002. - P. 1849-1867.
11. **Gordon C., Hewer R. L., Wade D. T.** Dysphagia in Acute Stroke // BMJ (Clin. Res. Ed.). - 1987. - Vol. 295. - P. 411-414.
12. **Johnson E. R., McKenzie S. W., Rosenquist C. J. et al.** Dysphagia Following Stroke: Quantitative Evaluation of Pharyngeal Transit Times // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1992. - Vol. 73. - P. 419-423.
13. **Johnson E. R., McKenzie S. W., Sievers A.** Aspiration Pneumonia in Stroke // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1993. - Vol. 74. - P. 973-976.
14. **Khaw K. T., Barret-Connor E.** Dietary Potassium and Stroke-Associated Mortality // N. Engl. J. Med. - 1987. - Vol. 316. - P. 235-40.
15. **Kidd D., Lawson J., Nesbitt R. et al.** Aspiration in Acute Stroke: a Clinical Study with Videofluoroscopy // Q. J. Med. - 1993. - Vol. 86. - P. 825-829.
16. **Mann G., Hankey G. J., Cameron D.** Swallowing Disorders Following Acute Stroke: Prevalence and Diagnostic Accuracy // Cerebrovasc Dis. - 2000. - Vol. 10. - P. 380-386.
17. **Mann G., Hankey G. J., Cameron D.** Swallowing Function after Stroke. Prognosis and Prognostic Factors at 6 Months // Stroke. - 1999. - Vol. 30. - P. 744-748.
18. **Marik P. E.** Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia // N. Engl. J. Med. - 2001. - Vol. 344. - No. 9. - P. 665-671.
19. **Odderson I. R., Keaton J. C., McKenna B. S.** Swallow Management in Patients on an Acute Stroke Pathway: Quality is Cost Effective // Arch. Phys. Med. Rehabil. - 1995. - Vol. 76. - P. 1130-1133.
20. **Pancorbo-Hidalgo P. L., Garcia-Fernandez F. P., Ramirez-Perez C.** Complications Associated with Enteral Nutrition by Nasogastric Tube in an Internal Medicine Unit // J. Clin. Nurs. - 2001. - Vol. 10. - P. 482-490.
21. **Robbins J., Levin R. L.** Swallowing after Unilateral Stroke of the Cerebral Cortex: Preliminary Experience // Dysphagia. - 1988. - Vol. 3. - P. 11-17.
22. **Russell S. L., Boylan R. J., Kaslick R. S. et al.** Respiratory Pathogen Colonization of the Dental Plaque of Institutionalized Elders // Spec. Care. Dentist. - 1999. - Vol. 19. - No. 3. - P. 128-134.
23. **Sellars C., Campbell A. M., Stott D. J. et al.** Swallowing Abnormalities after Acute Stroke: a Case Control Study // Dysphagia. - 1999. - Vol. 14. - P. 212-218.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ НИТРИТА НАТРИЯ

Шумилова Т. Е., Шерешков В. И., Январева И. Н.
Санкт-Петербургский государственный университет

Электрокардиограмма (ЭКГ) является важным диагностическим инструментом для выявления кардиологических заболеваний, которые в значительной степени обусловлены негативными экологическими процессами. Рост антропогенного давления на среду обитания человека и животных в настоящее время достиг крайне высокого уровня [Bhatnagar 2006]. Среди ксенобиотиков наибольшее распространение получили азотсодержащие соединения, которые обладают ярко выраженными гипоксическими свойствами. Их избыточное поступление в организм с вдыхаемым воздухом, питьевой водой и продуктами питания вызывает острые и хронические гипоксические состояния, сопровождающиеся развитием сердечно-сосудистой патологии [Ажипа и др. 1990]. В связи с этим регулярное ЭКГ обследование населения экологически неблагоприятных регионов с целью диагностики ранних кардиологических нарушений может стать эффективной мерой для своевременной коррекции нежелательного действия ксенобиотиков. Учитывая важность данной проблемы, настоящая работа посвящена вопросу о влиянии острой гипоксии, вызванной классическим донором оксида азота - нитритом натрия, на ЭКГ показатели экспериментальных животных (крыс Wistar).

Гипоксию различной глубины создавали подкожным введением водного раствора $NaNO_2$ из расчета 1, 3 и 5 мг/100 г массы тела (n= 15 в каждой группе). Для регистрации ЭКГ использовали II стандартное отведение, которое позволяет получать элементы ЭКГ (зубцы и интервалы) с достаточно высоким разрешением сигнала. Запись ЭКГ производили перед инъекцией и в течение 60 мин после введения $NaNO_2$. Одновременно измеряли артериальное давление (АД) в бедренной артерии.

Результаты экспериментов показали, что под влиянием $NaNO_2$ происходят значительные изменения амплитуды и длительности элементов ЭКГ крыс. Доза 1 мг/100 г массы тела вызывала достоверное увеличение амплитуды R и S зубцов через 30 и 45 мин после инъекции, соответственно, с последующим ростом амплитуды R зубца до 1.42 мВ (18% от исходного) и сохранением этих величин к 60 мин нитритного воздействия. При умеренной дозе $NaNO_2$ к 30 мин отмечалось возрастание амплитуды всех зубцов ЭКГ, и их величины постепенно снижалась к 60 мин, за исключением зубца R. Еще большая доза нитрита приводила к достоверному подъему P и S зубцов к 15 мин, который достигал максимума через 45 мин экспозиции. Временные характеристики ЭКГ также претерпевали значительные изменения в ходе развития острой нитритной гипоксии. Было установлено, что с небольшим латентным периодом у большинства животных развивается брадикардия. К 15 мин воздействия $NaNO_2$ удлинение RR интервала становилось достоверным и зависимым от дозы нитрита, а к 30 мин принимало максимальные значения с последующим восстановлением к 60 мин. Важно отметить, что динамика развития брадикардии у крыс совпадает с динамикой изменения АД в бедренной артерии (Рис. 1), которая также имеет дозозависимый характер.

Детальный анализ начального периода развития брадикардии показал, что перестройка сердечного ритма под влиянием $NaNO_2$ носит ступенчатый характер: переход ЧСС на новый уровень происходит с определенной постоянной времени. Например, введение нитрита в дозе 5 мг/100 г массы тела сопровождалось дискретным увеличением RR интервала через 4-7 мин с амплитудными ступеньками, равными 3-5 имп/с, и постоянной времени в пределах 20-40 с (Рис. 1).

Вариационный анализ сердечного ритма, произведенный с помощью программ, адаптированных к обработке ЭКГ мелких животных, показал изменение спектральных характеристик ЧСС под влиянием нитрита [Шумилова 2007].

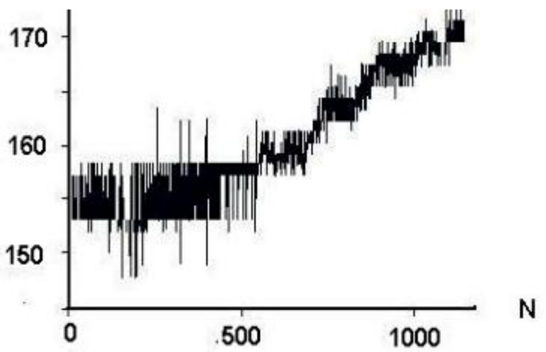
Оно выражается в нарастании общей спектральной мощности пульсовых колебаний в частотном диапазоне ЭКГ-спектра (HF, LF, VLF диапазоны) (Рис. 2).

Так, в спектре ЧСС в норме превалировали дыхательные колебания, которые представляют собой правильную ритмику с частотой импульсации 1-1.2 Гц в пределах диапазона HF. Под влиянием нитрита в спектре кардиоинтервалов выявлялись более медленные колебания с частотой 0.15-0.2 Гц в диапазоне LF с последующим восстановлением нормального спектра ЭКГ в конце экспериментального периода. Максимальная доза нитрита вызывала более глубокие смещения спектра ЧСС в сторону диапазонов LF и VLF, которые сохранялись на протяжении одного часа опыта.

Таким образом, в результате нитритного воздействия уже в течение 15-30 мин эксперимента у крыс наблюдалось дозозависимое увеличение амплитудных показателей предсердной части ЭКГ. Одновременно происходил рост амплитуды зубцов R и T. С ростом дозы препарата в ходе развития нитритной интоксикации характерно значительное возрастание амплитуды зубца T, который при этом часто уплощался или принимал двухфазную форму. Отмечалось также заметное смещение вверх от изоэлектрической линии сегмента ST. Хронотропный эффект нитрита натрия выражался в развитии значительной брадикардии, уровень и длительность которой носит зависимый от дозы характер и тесно коррелирует с изменениями АД, а также усилением мощности медленных составляющих спектра сердечной ритмики.

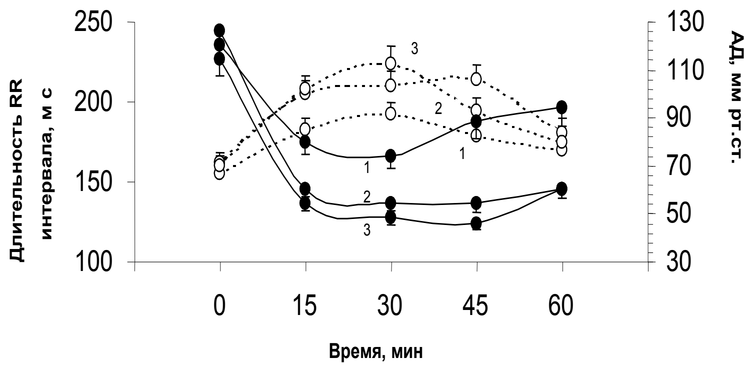
Ступенчатый характер развития отрицательного хронотропного эффекта $NaNO_2$ может быть обусловлен структурно-функциональной неоднородностью клеток синоатриального узла [Boyett et al. 2000]. Она выражается в меньшей скорости проведения в области водителя ритма (3-4.5 см/с) по сравнению с периферическими отделами пейсмекерной ткани (36.3-49.7 см/с), в существовании градиента электрической активности и различии характеристик потенциалов действия в направлении от центра синоатриального узла к его периферии. Как показано на образцах ткани кролика [Boyett 2000], скорость восхождения и амплитуда потенциалов действия выше, их длительность короче, максимальный диастолический потенциал более негативный, а спонтанная активность быстрее в образцах, взятых из периферических отделов синоатриального узла по сравнению с центральными. При этом пейсмекерный ритм, задаваемый с разных участков синоатриального узла на сердце, замедляется в направлении от центра (места локализации водителя ритма) к периферии. Данные свойства пейсмекерной ткани являются необходимым условием генерации нормальной сердечной ритмики в интактном сердце. Они обусловлены особенностями ионных механизмов, лежащих в основе формирования потенциалов действия в различных отделах этой специализированной сердечной ткани. Как показано в экспериментах на синоатриальной ткани кролика, в которых использовались блокаторы Ca^{2+} каналов L-типа (нифидепин) и Na^{+} каналов (тетродотоксин), кальциевый поток L-типа играет главную роль в генерации потенциалов в центре синоатриального узла, а поток натрия - на его периферии [Kodama et al. 1997]. Другими авторами показано, что в пределах синоатриального узла значительно варьирует область активации i_f потока, сдвигаясь к более отрицательным уровням при перемещении от центра к периферии [Baruscotti et al. 2005].

Рис. 1. *Развитие брадикардии у крыс под влиянием нитрита натрия*



Слева - кардиоинтервалограмма по оси абсцисс - число кардиоинтервалов, по оси ординат - величина кардиоинтервалов.

Снизу - динамика изменения АД (сплошная линия) и длительности RR интервала (пунктирная линия) у крыс после подкожного введения водного раствора $NaNO_2$ в дозах 1 (1), 3 (2) и 5 (3) мг/100 г массы тела



В свою очередь, известно, что характеристики потенциала действия клеток водителя ритма в значительной степени зависят от трансмембранного электрохимического градиента ионных потоков K^+, Ca^{2+}, Na^+, которые могут нарушаться при недостатке кислорода в организме. Это создает условия для миграции водителя ритма из центральной части синоатриального узла к периферии при некоторых физиологических состояниях (физические нагрузки) и сердечной патологии (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) с развитием брадиаритмии, выраженность которой коррелирует с локализацией водителя ритма в синоатриальном узле.

Показанные нами ранее изменения ионного состава крови у крыс под влиянием нитритов допускают возможность существования метаболического звена в миграции водителя ритма в синоатриальном узле этих животных при нитритной интоксикации. Обнаруженное нами дозозависимое увеличение концентрации ионов K^+ в плазме крови (на 4%, 13% и 22%, соответственно) и ионов Ca^{2+} в цитоплазме эритроцитов (на 20%-30%, соответственно) через 1 час после инъекции $NaNO_2$ свидетельствуют о значительном повреждении клеточных мембран нитритным анионом и другими активными формами азота и кислорода [Шумилова и др., 2004]. В условиях дефицита кислорода подобное перераспределение ионов между внеклеточной жидкостью и цитоплазмой возможно и в сердечной ткани. В свою очередь, возрастание концентрации K^+ в интерстициальном пространстве и накопление Ca^{2+} в миоцитах вызывают стойкое увеличение деполяризации клеток водителя ритма в диастолическую фазу и подавление кальциевого потока, участвующего в формировании потенциалов действия, характерных для нормальной сердечной ритмики [Boyett 2000]. В этом случае водитель ритма может мигрировать к периферии синоатриального узла, где главным механизмом генерации потенциалов действия являются натриевые потоки, чья область активации находится в области значительно более негативных напряжений [Baruscotti et al. 2005].

Принимая во внимание, что развитие брадикардии тесно коррелирует с изменением АД, избыток оксида азота в крови после введения высоких концентраций нитрита, кроме непосредственного воздействия на гладкие мышцы сосудов, может оказывать влияние на хеморецепторы каротидных телец, активизируя через афферентные пути тонус парасимпатических волокон вагуса, вызывая, таким образом, тормозные кардиальные рефлексы. В литературе описаны случаи, когда доноры оксида азота нитроглицерин и нитропруссид при их локальном введении (в область бифуркации сонной артерии) вызывают гипотензию и брадикардию, и эти эффекты уменьшались билатеральной ваготомией [Ma, Long 1993], что указывает на вагусную природу кардиальных рефлексов на повышение концентрации NO. В наших исследованиях увеличение мощности LF- волн в частотном спектре ЧСС также свидетельствует об усилении парасимпатического влияния на сердце и ослаблении симпатических сосудистых реакций под воздействием $NaNO_2$.

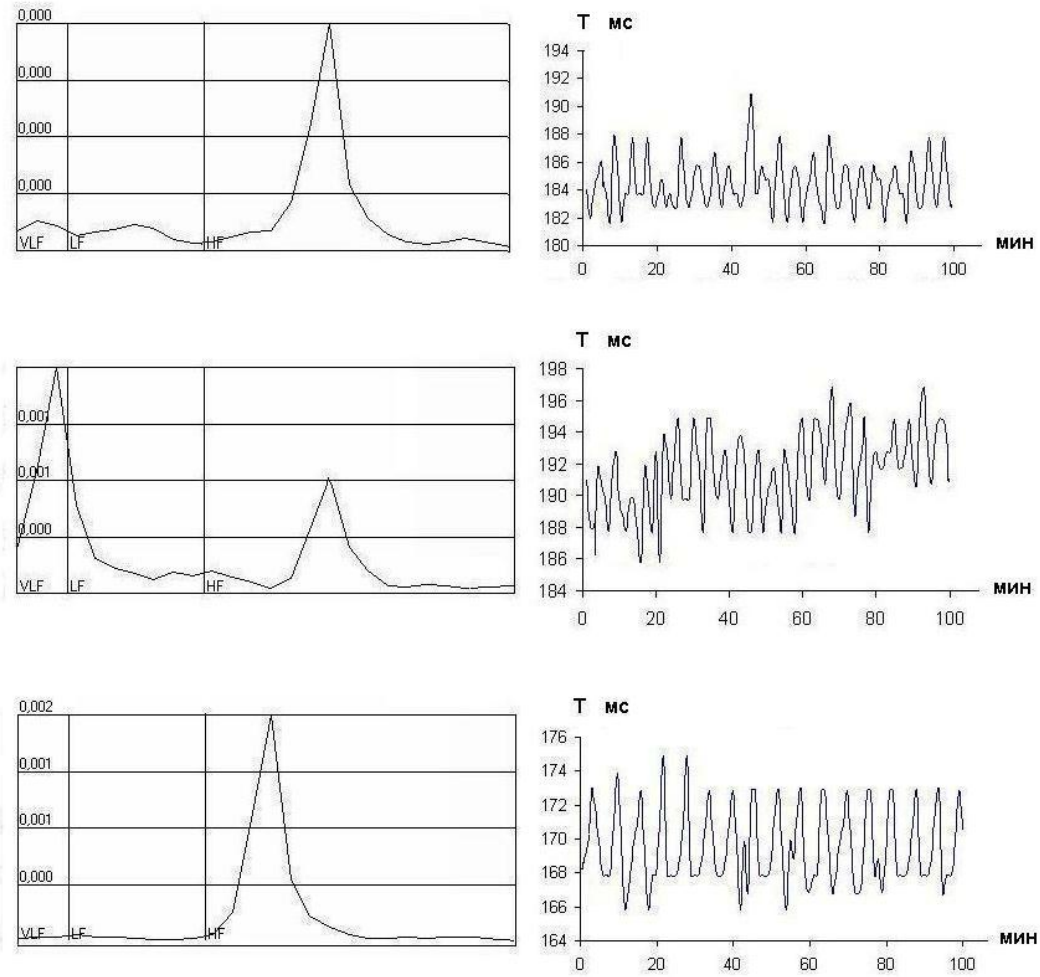


Рис. 2. *Изменение спектра ЧСС крысы под воздействием нитрита натрия в дозе 1 мг/100 г массы тела (пояснения в тексте)*

Заслуживает также внимания выявленный нами факт ступенчатой перестройки сердечного ритма в условиях нитритной гипоксии. Это свидетельствует о дискретном механизме переключения генерации потенциалов действия в пределах синоатриального узла при адаптации в данных условиях. Можно предположить, что под воздействием нитритного аниона и других активных форм N_2 и O_2, а также вагусных влияний, которые усиливаются затруднением реализации барорефлексов нитритами (значительная гипотензия), область генерации потенциалов действия, охватывающая несколько тысяч клеток со сходными электрофизиологическими характеристиками [Bleeker et al. 1982], меняет свою локализацию путем активации группы пейсмекерных клеток, задающих более медленный сердечный ритм по принципу "все или нечего". Однако этот феномен требует более детального исследования.

Важно отметить, что изменения конфигурации основных элементов ЭКГ в процессе адаптации животных к нитритной гипоксии весьма сходны с теми, которые были получены при тяжелых сердечных патологиях (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда) [Di Diego 2003; Atar et al. 2005]. Среди них наибольшее диагностическое значение имеют дозозависимый рост амплитуды Т зубца (с уплощением верхушки или с появлением впадины при высоких дозах нитрита) и подъем ST сегмента выше изоэлектрической линии.

Механизмы этого явления интенсивно изучаются в настоящее время. В последние годы стало известно, что ЭКГ-параметры клеток и тканей, изолированных из эндокардиального, среднего - миокардиального (М-клетки) и эндокардиального слоев стенки желудочка сердца, проявляют значительные трансмуральные различия. В клетках миокарда, прилежащих к эпикарду, длительности потенциалов действия наиболее короткие, а в прилежащей к эндокарду зоне и М-клетках они относительно длиннее и сопоставимы друг с другом, хотя М клетки считаются самыми "медленными" [Aslanidi et al. 2005].

Математическое моделирование формирования потенциалов действия в различный слоях миокарда левого желудочка и реконструкция по этим данным ЭКГ сигнала в условиях острой ишемии миокарда показало, что нормальная последовательность реполяризации в стенке миокарда соответствует желудочковому компоненту формирования волн ЭКГ. При полной ишемии стенки желудочка на ЭКГ четко регистрируется подъем сегмента ST, который обусловлен аномальным трансмуральным распределением реполяризации и длительности потенциалов между нормальной и подверженной ишемии зонами. Одним из основных молекулярных механизмов этих нарушений на клеточном уровне, является гиперкалемия, которая часто возникает при гипоксическом повреждении миокарда [Yan et al. 1998; Aslanidi et al. 2005].

Сходные процессы лежат в основе изменения формы и амплитуды T зубца ЭКГ при нарушении аэробного энергоснабжения в миокарде. Как было показано на лоскуте желудочка собаки, блокада i_K потока вызывает увеличение длительности потенциалов действия M клеток, мало влияя на этот параметр эпи- и эндослоев миокарда. В этом случае возможен рост градиента напряжения между эпи- и M зонами миокарда, и его снижение между M и эндо-зонами, который приводит к увеличению амплитуды T зубца на ЭКГ, а в тяжелых случаях к уплощению его верхушки и/или появлению выемки [Yan et al. 1998].

Сходные изменения элементов ЭКГ были получены у плодов овец, подвергавшихся длительной окклюзии пупочной артерии. Причем их максимальное развитие соответствовало компенсаторному усилению гликолитических процессов в миокарде. Истощение ключевых энергетических субстратов в сердце, таких как гликоген, приводило к прогрессивному снижению анаэробного метаболизма в сердечной мышце, что выражалось в сглаживании соответствующих элементов ЭКГ [Wibbens et al. 2005].

Принимая во внимание полученные нами ранее сдвиги ионного состава крови, которые могут нарушать трансмембранные электрохимические ионные градиенты, в том числе и в миоцитах, можно с большой долей вероятности сказать, что изменение положения ST сегмента ЭКГ и конфигурации T волны при нитритной интоксикации связаны с гипоксическими и гистотоксическими повреждениями сердечной мышцы и усилением парасимпатических влияний.

Список использованной литературы

1. **Ажипа Я. И., Реутов В. П., Каюшин Л. П.** Экологические и медикобиологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. - 1990. - Т. 16. - № 3. - С. 131-150.
2. **Шумилова Т. Е.** Адаптация животных к острой нитритной гипоксии: Автореф. докт. диссерт., 2007. - 32 с.
3. **Шумилова Т. Е., Ноздрачев А. Д., Шерешков В. И.** Ионный состав крови крыс при острой нитритной гипоксии // Вестник СПбГУ. - 2004. - Сер. 3. - Вып. 2. - С. 41-49.
4. **Aslanidi O. V., Clayton R. H., Lambert J. L., Holden A. V.** Dynamical and Cellular Electrophysiological Mechanisms of ECG Changes during Ischaemia // J. Theor. Biol. - 2005. - V. 237. - P. 369-381.
5. **Atar Sh., Birnbaum Y.** Ischemia-Induced ST-Segment Elevation: Classification, Prognosis and Therapy // J. Electrocardiol. - 2005. - V. 38. - P. 1-7.
6. **Baruscotti M., Bucchi A., DiFrancesco D.** Physiology and Pharmacology of Cardiac Pacemaker (“Funny”) Current // Pharmacol. Therap. - 2005. - V. 107. - P. 59-79.
7. **Bhatnagar A.** Environmental Cardiology. Studying Mechanistic Links between Pollution and Heart Disease // Circ. Res. - 2006. - V. 99. - P. 692-720.
8. **Bleeker W. K., Mackaay A. J. C., Maasson-Pevet M. et al.** Asymmetry of Sino-Atrial Conduction in the Rabbit Heart // J. Mol. Cell Cardiol. - 1982. - V. 14. - P. 633-643.
9. **Boyett M. R., Honjo H., Kodama I.** The Sinoatrial Node, Heterogeneous Pacemaker Stucture // Cardiovasc. Res. - 2000. - V. 47. - P. 658-687.
10. **Di Diego J. M., Antzelevitch Ch.** Cellular Basis for ST-Segment Changes Observed during Ischemia // J. of Electocardiology. - 2003. - V. 36. - P. 1-5.
11. **Iturriaga R., Mosqueira M., Villanueva S.** Effects of Nitric Oxide Gas on Cat Carotid Body Chemosensory Response to Hypoxia // Br. Res. - 2000. - V. 855. - P. 282-286.
12. **Kodama I., Nikmaram M. R., Boyett M. R., Suzuki R., Honjo H., Owen J. M.** Regional Differences in the Role of Ca^{2+} and Na^{+} Currents in Pacemaker Activity in the Sinoatrial Node // Am. J. Physiol. - 1997. - V. 276. - P. H2793-H2806.
13. **Ma S., Long J. P.** Hypotensive and Bradycardiac Responses to Reflex Sympathetic Inhibition Produced by Nirtoglycerin in Rats with Sinoaortic Deafferentation // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1993. - V. 21. - P. 136-143.
14. **Schultz H. D., Li Yu. L.** Carotid Body Function in Heart Failure // Resp. Physiol. Neurobiol. - 2007. - V. 157. - P. 171-185.
15. **Wibbens B., Westgate J. A., Bennet L., Roelfsema V., De Han H. H., Hunter C. J., Gunn A. J.** Profound Hypotension and Associated Electrocardiographic Changes during Prolonged Cord Occlusion in the Near Term Fetal Sheep // Am. J. Obst. Gynecol. - 2005. - V. 193. - P. 803-810.
16. **Yan G.-X., Antzelevitch Ch.** Cellular Basis for the Normal T Wave and the Electrocardiographic Manifestations of the Long-QT Syndrom // Circulation. - 1998. - V. 98. - P. 1928-1936.

К ВОПРОСУ О ФАКТЕ И ПРИЧИНАХ ФЕНОМЕНА ГЛОБАЛЬНОГО ПОТЕПЛЕНИЯ

Язев С. А.[1], Леви К. Г.[2], Задонина Н. В.[3], Нестеренко А. Р.[4]
[1]Астрономическая обсерватория Иркутского государственного университета
[2]Институт земной коры СО РАН
[3]Иркутский государственный технический университет
[4]Новосибирский государственный университет

Вопрос о глобальном потеплении в последние годы стал едва ли не самым широко обсуждаемым. В научных программах, посвященных изучению параметров глобального потепления и причин этого феномена, во всем мире участвуют десятки тысяч исследователей. Активно обсуждаются стремительно приближающиеся катастрофические последствия явления.