

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Г. БАРАНОВ

**Материалы к экспериментальной
и клинической фармакологии
коронарной болезни**

(14.775 — фармакология)

Диссертация напечатана на русском языке

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Свердловск
1971

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

А. Г. БАРАНОВ

Материалы к экспериментальной
и клинической фармакологии
коронарной болезни

(14.775 — фармакология)

Диссертация напечатана на русском языке

Автореферат
диссертации на соискание ученой
степени доктора медицинских наук

Свердловск
1971

Работа выполнена в фармакологической лаборатории ЦНИЛ, на кафедре фармакологии, на кафедре факультетской терапии Свердловского государственного медицинского института.

Научный консультант — доктор медицинских наук профессор А. К. Сангайло.

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук профессор М. Ф. Меркулов.

Доктор медицинских наук профессор С. С. Барац.

Доктор биологических наук профессор А. М. Генкин.

Отзыв дан Воронежским государственным медицинским институтом.

Автореферат разослан

22/1

1978 г.

Защита состоится 22/1 1978 г. на заседании медико-биологического Ученого совета Свердловского государственного медицинского института (ул. Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке института (ул. Ермакова, 17).

Ученый секретарь совета
кандидат мед. наук В. Г. КОНСТАНТИНОВ.

Коммунистическая партия Советского Союза на многие годы определила перед медицинской наукой нашей страны почетную задачу — сосредоточить усилия на открытии и изучении средств преодоления и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно заболеваний коронарных артерий сердца.

Проблема коронарной болезни является одной из самых актуальных для современной медицины. Коронарная патология составляет первоочередную задачу XX века, которая, несмотря на определенные успехи фармакологии и клинической диагностики, не только не отступает, а наоборот, имеет отчетливую тенденцию «к омоложению» и дает самый высокий процент смертности.

За последние 25 лет во всех экономически развитых странах смертность от коронарной болезни увеличилась и составляет на 100000 человек: в РСФСР — 227,5; во Франции — 378,8; США — 497,7; Англии — 605,6 (А. В. Сергеев, А. Н. Косов, 1967).

Имеется два основных направления по борьбе с коронарной болезнью: 1) лекарственное воздействие — регуляция трофики, кислородного обмена, влияние на эффекторную иннервацию сосудов сердца и 2) хирургическое лечение окклюзии коронарных сосудов. Наиболее физиологичным и перспективным является первый путь. Успех терапевтических мероприятий по борьбе с коронарной недостаточностью определяется адекватностью и своевременностью назначаемых препаратов при строгом учете патофизиологических основ болезни и механизма действия каждого используемого препарата.

Современная терапия коронарной болезни опирается на обширные и глубокие экспериментально-фармакологические и клинико-фармакологические исследования. В этом огромное значение имеет выбор наиболее соответствующих задаче методов в зависимости от аспекта изучаемого раздела.

В работе мы руководствовались тем, что только «сочетание остро наступающей ишемии миокарда с характерной

болью соответствует понятию «грудная жаба» (Г. Ф. Ланг, 1935). Локальные нарушения гемодинамики и кислородного баланса в миокарде приводят к возникновению тягчайшего симптома коронарной болезни — боли. Болевой очаг в сердце и патологическая болевая импульсация вызывают изменения в нейродинамике периферического и центрального аппаратов нервной системы, особенно в сфере болевой чувствительности. Исходя из сказанного, мы подошли к решению нижепоставленных задач, руководствуясь этими принципиально важными факторами.

В настоящее время большинство экспериментальных исследований посвящено нарушениям коронарной гемодинамики и кислородного обмена в миокарде по отношению ко всей сердечной ткани как в условиях физиологической нормы, так и при окклюзии артерии (С. П. Заводской, 1921; Е. С. Шахбазян, 1940; И. А. Черногоров, 1954; В. Е. Незлин, 1955; В. В. Закусов, 1960; С. И. Теплов, 1962; Н. В. Каверина, 1963; В. В. Фролькис, 1962; С. В. Андреев, Ю. С. Чечулин, 1965 и мн. др. M. Hochrein, 1932; D. Gregg, 1950; C. Beck, 1960; P. White, 1960; R. Charlier, 1961; A. Jones, 1961; M. Plotz, 1963; R. Cronina, A. Kovacs, 1969 и др.). Имеется ограниченное количество дообобщений, которые касаются этого вопроса в аспекте локальных местных изменений коллатерального кровотока в зоне окклюзированной артерии, кислородного обмена, кислотно-основного, ионного равновесия во время оперативных вмешательств при реваскуляризации сердца, изучении метаболизма, фармакологической регуляции коронарного кровообращения (В. В. Гацура, 1969; М. Е. Райкина, Н. А. Онищенко, В. М. Шаргородский, К. М. Халимова, Б. Н. Фельд, Б. П. Расторгуев, 1970; D. Leighninger, 1950; C. S. Beck, 1960). Исходя из этого, первой задачей нашего исследования явилось изучение локальной интрамуральной гемодинамики (ретроградное коллатеральное кровообращение) и кислородного баланса (напряжение и утилизация кислорода) непосредственно в зоне ишемии и под влиянием некоторых коронарорасширяющих веществ (нитроглицерина, валидола, но-шпы, папаверина) в условиях острой экспериментальной ишемии миокарда.

Ишемия и висцеральная боль при коронарной болезни неразрывно связаны между собой. При коронарной болезни изменяется не только чувствительность кожи в зонах проекции сердечной боли (гиперестезия, гиперальгезия), но и появ-

ляются различного рода асимметрии: кожно-сенсорная хроническая, температурная, гапронаб, сосудистая и др. (М. К. Максимова, 1936; С. И. Юдасина, 1949; С. Ю. Турусюнов, 1966; А. П. Прессман, Л. П. Прессман, 1968 и др.). В то же время вопросы висцеральной сердечной боли рассматриваются в большинстве работ в отношении ее природы, путей распространения, зон иррадиации и др. (Г. Ф. Ланг, 1935; А. И. Гейманович, 1938; В. В. Закусов, 1947; М. М. Губершиц, 1949; И. И. Русецкий, 1958; М. Е. Маршак, 1963; М. Плоц, 1963; А. П. Прессман, 1968; Head, 1886; Wenckebach, 1928; D. Sutton, H. Lueth, 1930; T. Lewis, S. Katz, 1932; R. Rushmer, 1944; W. Raab, 1955; E. Orinius, 1965; C. Keele, 1967 и др.). В исследованиях полностью не отражен вопрос влияния сердечной боли на структуру болевой чувствительности при коронарной болезни. Поэтому второй задачей нашего исследования явилось изучение изменений болевой чувствительности (в области билатеральных симметричных дерматом, соответствующих иррадиации сердечной боли) под влиянием длительно существующего очага болевого раздражения в сердце у больных с коронарной болезнью.

Основным звеном в терапии сердечной боли, как и ишемии миокарда, являются коронарорасширяющие вещества. В данное время они рассматриваются по их влиянию на коронарное кровообращение. До сих пор не установлено, какого характера изменения в болевой чувствительности они вызывают. Это связано с тем, что эти вещества не обладают анальгетическими свойствами, что создает трудности методического подхода к изучению этого вопроса. Учитывая сказанное, последующей задачей нашей работы было изучение изменения структуры болевой чувствительности (в симметричных билатеральных дерматомах, руководствуясь зоной проекции сердечной боли) у больных с коронарной болезнью под влиянием некоторых коронарорасширяющих веществ (нитроглицерина, нитранола, валидола, но-шпы). На основании полученных результатов — разработка теста для клинико-фармакологических исследований феномена боли.

В условиях эксперимента и клиники нами использовались полярнографические, потенциометрические, радиоизотопные, сенсографические и др. методы. Важность каждого из них определялась непосредственно поставленной задачей.

В последнее время используются методы, позволяющие оценить с высокой точностью и достоверностью гемодинамиче-

ские и биохимические стороны кровоснабжения и дыхания миокарда в условиях непрерывного прижизненного измерения. С помощью радиоизотопных веществ различной дисперсности раскрываются тонкие механизмы транскапиллярного и межтканевого жидкостного обмена (S. Kety). Такие электрохимические методы, как потенциография и полярография (Я. Гейровский), дают возможность контролировать напряжение и утилизацию кислорода в различных отделах миокарда в разнообразных экспериментальных условиях (острая ишемия, фармакологическое воздействие и др.). Сенсографические методы (сенсография, билатеральная сенсография, мотосенсография по А. К. Сангайло) позволяют провести широкое исследование феномена боли в лабораторных и клинических условиях при различной патологии (коронарная болезнь, язвенная болезнь, невралгия и др.).

СПОСОБЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В условиях эксперимента на 250 собаках под морфинно-тексеналовым наркозом регистрировались следующие показатели:

1) артериальное давление в сонной артерии чернильно-пишущим манометром в мм ртутного столба;

2) электрокардиограмма в трех стандартных отведениях;

3) объемная скорость ретроградного коронарного кровотока (ОСРКК) из дистального отрезка передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии в мл/мин визуально и электронно-оптическим расходомером;

4) процентное содержание оксигемоглобина в ретроградной крови оксигемографом типа 036 м с проточной кюветой;

5) напряжение кислорода (pO_2) в зоне ишемии миокарда полярографом типа ПА-2 в мка и % к исходному уровню;

6) окислительно-восстановительный потенциал (ОВП) в зоне ишемии миокарда чернильно-пишущим микроампермилливольтметром в мв и %;

7) клиренс-тест ($T_c/2$) с натрий-йод 131 и альбумин-йод 125 в сек. из интактной и ишемической зоны миокарда (рис. 1);

8) место преимущественного приложения препарата (мышца сосуда или ткань миокарда) в опытах на кошках (80 животных) электронным самопишущим плетизмографом в $см^3/100\text{ см}^2$ ткани сердца;

9) анальгетическая активность препаратов (но-шпа) методом механического раздражения кончика хвоста белой крысы (15 животных) в мм ртутного столба;

10) болевая чувствительность в билатеральных симмет-

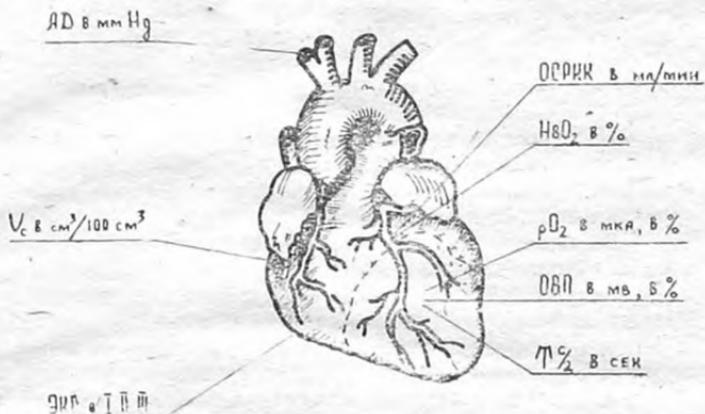


Рис. 1. Схема регистрации показателей в эксперименте на животном.

ричных дерматомах 2-го межреберья справа и слева от края грудины методом билатеральной сенсографии (по А. К. Сангайло) в вольтгах (рис. 2).

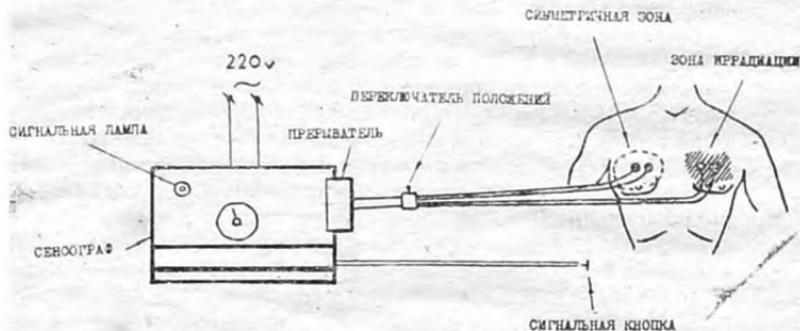


Рис. 2. Установка для электрокожного болевого раздражения (по А. К. Сангайло).

Полученные результаты обрабатывались способом вариационной статистики при постоянном $P=0,05$ (с вычислением средней арифметической, стандартной ошибки, доверительных границ).

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

I. Экспериментальные данные*

Нисходящая ветвь левой коронарной артерии перевязывалась в средней трети. После перевязки она перерезалась ниже лигатуры и канюлировалась фторопластовой канюлей для регистрации ОСРКК и % НвО₂.

В область будущей ишемии вводились платиновые электроды и подшивались к эпикарду.

Результаты, полученные в эксперименте до и после перевязки артериальной ветви, явились в последующем исходным фоном для исследования коронарорасширяющих веществ (нитроглицерина, валидола, папаверина и но-шпы).

а) Гемодинамические изменения.

После введения наркотических веществ, создания пневмоторакса, перевязки артериальной ветви происходит понижение артериального давления. Исходное артериальное давление составляло $100,5 (96,8 \div 104,2) \pm 1,8$ мм рт. ст. при $p=102$ и $P=0,05$; перед перевязкой коронарной артерии — $88,7 (83,1 \div 94,3) \pm 2,88$ мм рт. ст. при $p=87$ и $P=0,05$; в первые 5—10 минут после перевязки — $79 (74 \div 83,9) \pm 2,5$ мм рт. ст. при $p=90$ и $P=0,05$. В среднем артериальное давление понизилось на 21,5% от исходного уровня.

После канюлирования дистального отрезка коронарной артерии ОСРКК составляет $1,15 (0,93 \div 1,37) \pm 0,11$ мл/мин при $p=65$ и $P=0,05$.

Перевязка артерии сопровождается замедлением интрамурального кровотока — ($T_{c/2}$ натрий-йод 131 с $103 \pm 8,4$ секунды увеличилось до $399 \pm 77,6$ секунды). В то же время интрамуральный лимфоток увеличивается — ($T_{c/2}$ альбумин-йод 125 с 678 секунд уменьшается до 396 секунд).

б) Изменения кислородного баланса.

По результатам напряжения кислорода, суммарно-окислительного потенциала и процентного содержания оксигемоглобина в ретроградной крови перевязка коронарной артерии вызывает следующие изменения: 1) напряжение кислорода по-

нижается от исходного уровня, принятого за 100%, до $81,6 (76,3-87,3) \pm 2,88\%$ при $n=57$. В единичных опытах было зарегистрировано повышение pO_2 ($n=4$) и отсутствие изменения в течение 20—30 минут; 2) суммарный окислительно-восстановительный потенциал прогрессивно понижается и на 10-й минуте понижение достигает $46 \pm 2,5\%$ от исходного уровня; 3) процентное содержание оксигемоглобина в ретроградной крови с исходного уровня, принятого за 100%, уменьшается до $77,2 \pm 1,4\%$ при $n=37$.

в) Электрокардиографические изменения.

Изменения, развивающиеся после перевязки артерии, соответствовали резким нарушениям кровообращения и кислородного обмена в области левого желудочка. Их тяжесть была пропорциональна степени нарушения этих показателей.

Таким образом, перевязка передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии дает типично выраженную модель острой ишемии миокарда в топографически определенной зоне сердца. Положительными сторонами перевязки различных ветвей коронарных артерий является быстрота выключения практически любого топографического участка миокарда с одновременным контролем гемодинамических, биохимических, биоэлектрических параметров непосредственно в ишемическом слое миокарда. Изменение перечисленных показателей представлено на рис. 3.

II. Лабораторные данные

Структура болевой чувствительности в симметричных билатеральных дерматомах, соответствующих иррадиации сердечной боли, исследовалась у здоровых людей добровольцев (38 мужчин и 30 женщин в возрасте от 18 до 30 лет) с помощью методики билатеральной сенсографии (по А. К. Сангайло). Парные электроды накладывались на кожу второго межреберья справа и слева от грудины на 2 см. Пороги боли замерялись пятикратно с чередованием сторон. Статистическая обработка результатов при $P=0,05$.

В среднем пороги боли у мужчин составляли: справа — $43,3 \pm 1,78$ вольт, слева — $43,2 \pm 1,82$ вольт при $n=190$; высота стояния порогов боли ($H_{пб}$) вычислялась по нивелированной величине порогов боли без учета типа болевой асимметрии.

$H_{пб} = \text{порог боли справа в вольтах} + \text{порог боли слева в вольтах.}$

В группе женщин пороги боли справа — $38,1 \pm 1,9$ вольт, слева — $38,6 \pm 2,18$ вольт. Высота стояния порогов боли у женщин — $38,2 \pm 2$ вольт, у мужчин — $43,2 \pm 1,15$ вольт. Высота стояния порогов боли для обеих половых групп — $41,1 (39 \pm 43) \pm 1$ вольт.

В $13 \pm 6\%$ у мужчин и в $10 \pm 6\%$ у женщин зарегистрирована асимметрия болевой чувствительности.

В группе больных с коронарной болезнью выявлено значительное нарушение структуры болевой чувствительности.

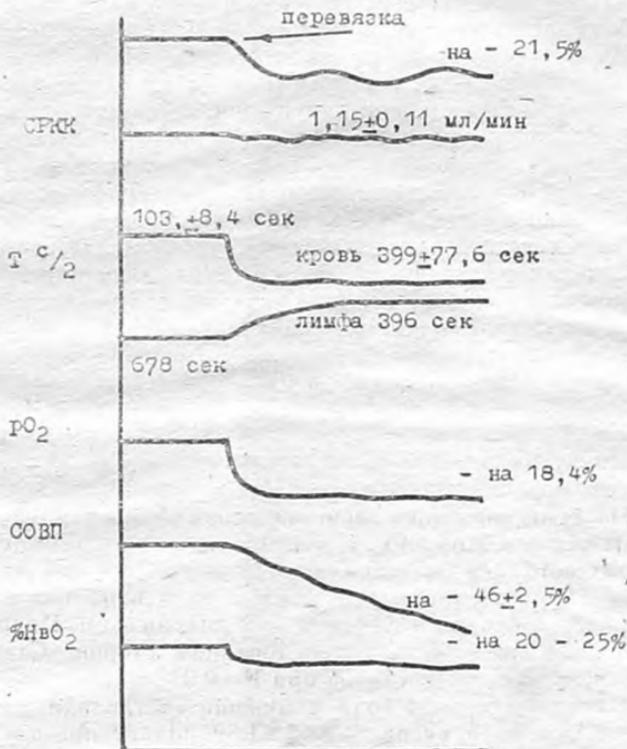


Рис. 3. Влияние перевязки артерии на функциональные показатели у собак.

Всего было обследовано 292 человека. Из них приступы стенокардии были у 107 человек, отсутствовали — у 185 человек.

Изменение структуры болевой чувствительности при наличии хронического очага болевой раздражения в сердце и при нанесении дополнительного электрокожного раздражения мы оценивали по следующим показателям: 1) наличие асимметрии болевой чувствительности (выраженность порогов боли в вольтах различна в билатеральных дерматомах; 2) типу асимметрии — асимметрия левого типа (порог боли слева выше, чем на симметричной дерматоме контрлатеральной стороны), асимметрия правого типа (порог боли на контрлатеральной стороне превышает порог боли на стороне иррадиации); 3) выраженности асимметрии или интервалу асимметрии (арифметической разности между величинами порогов боли различных сторон); 4) высоте стояния порогов боли. Перечисленные показатели явились составными частями теста асимметрии и высоты стояния порогов боли.

Из 292 больных у 195 была зарегистрирована асимметрия болевой чувствительности. При отсутствии асимметрии пороги боли превышали пороги боли у здоровых людей. Независимо от периода заболевания и типа асимметрии высота стояния порогов боли составляет $66,6 \pm 0,85$ вольта, что превышает пороги боли в норме на 25,5 вольта. Интервал асимметрии был равен $19,4 \pm 0,79$ вольта. Независимо от клинико-патогенетической формы, полового различия, степени тяжести, длительности заболевания соотношение в типах асимметрии остается постоянным, т. е. статистически достоверно преобладает правый тип асимметрии (коэффициент корреляции — 0,97 при $P=0,05$).

III. Изменение локальной коронарной гемодинамики, кислородного баланса и объема сердца под влиянием нитроглицерина, валидола, папаверина и но-шпы

В опытах на собаках препараты вводились внутривенно: нитроглицерин — 0,5 мг/кг и 1 мг/кг, валидол — 60 мг/кг и 120 мг/кг, папаверин — 2 мг/кг и 4 мг/кг, но-шпа — 2 мг/кг и 4 мг/кг.

На фоне патологических вышеописанных изменений одновременно регистрировались показатели локальной гемодинамики и кислородного баланса, вызванные введением препаратов.

а) Артериальное давление

Нитроглицерин в указанных дозах вызывал снижение артериального давления в 100% опытов ($p=25$) на 33,9 —

46,3% от исходного уровня. Валидол в 78% ($n=14$) опытов на 15,8—31,4%. Папаверин в 100% ($n=15$) опытов на 34,3—36,2%. Но-шпа в 100% ($n_1=24$, $n_2=39$), на 27—37,9%.

б) Объемная скорость ретроградного коронарного кровотока

Нитроглицерин в дозе 0,5 мг/кг в $38 \pm 14\%$ опытов привел к увеличению ОСРКК, в $38 \pm 14\%$ опытов — к уменьшению. Уменьшение дозы в 1 мг/кг ($n=12$) в 50% опытов вызывает уменьшение ОСРКК. В среднем увеличение ОСРКК достигало 0,1 мл/мин от исходного уровня, уменьшение ОСРКК — 0,22 мл/мин.

Валидол в дозе 60 мг/кг ($n=14$) в $64 \pm 13\%$ опытов увеличил ОСРКК, в $21 \pm 11\%$ опытов уменьшил; в дозе 120 мг/кг ($n=15$) увеличение ОСРКК отмечено в $47 \pm 13\%$ опытов, уменьшение в $34 \pm 13\%$. Увеличение ОСРКК составляло 0,19 мл/мин, а уменьшение — 0,31 мл/мин от исходного уровня.

Папаверин вызывает увеличение ОСРКК в 66—100% опытов ($n_1=15$, $n_2=15$), уменьшение в 20% опытов. Увеличение достигает 0,9 мл/мин, уменьшение — 0,1 мл/мин от исходного уровня. ОСРКК после введения но-шпы увеличилась в 80—87% ($n_1=16$, $n_2=16$) опытов на 0,33—0,46 мл/мин.

в) Напряжение кислорода

Нитроглицерин 0,5 мг/кг ($n=25$) в $52 \pm 10\%$ опытов понижает pO_2 , в $24 \pm 9\%$ — повышает, в 12% опытов вызывает фазное изменение, в остальных изменения нет. В дозе 1 мг/кг ($n=26$) в $58 \pm 10\%$ опытов понижает pO_2 , в 12% — повышает, в 8% — фазное изменение pO_2 .

Валидол в дозах 60 мг/кг — 120 мг/кг ($n_1=16$, $n_2=12$) понижает pO_2 в $66 \pm 15\%$ — $75 \pm 11\%$ опытов. Папаверин 2 мг/кг и 4 мг/кг ($n_1=18$, $n_2=26$) повышает pO_2 в $50 \pm 12\%$ — $62 \pm 10\%$ опытов. Но-шпа 2 мг/кг и 4 мг/кг ($n_1=16$, $n_2=25$) повышает pO_2 в $62 \pm 10\%$ — $68 \pm 10\%$ опытов.

г) Суммарный окислительно-восстановительный потенциал

Независимо от типа изменения ОСРКК и pO_2 нитроглицерин в дозах 0,5 мг/кг и 1 мг/кг ($n_1=25$, $n_2=26$) в 100% опытов понижает СОВП в среднем на 5,5 — 6% от исходного уровня.

Валидол 60 мг/кг и 120 мг/кг ($n_1=12$, $n_2=16$) повышает СОВП в 75 — 88% опытов в среднем на 18,5 — 20,5% по отношению к исходной величине.

Папаверин 2 мг/кг и 4 мг/кг ($p_1=18, p_2=26$) понижает СОВП в 65—83% опытов на 8,8—16,6% от исходного уровня.

Но-шпа 2 мг/кг и 4 мг/кг ($p_1=16, p_2=25$) понижает СОВП в 75—84% опытов на 15,3—21,5% (статистическая достоверность).

д) Процентное содержание оксигемоглобина в ретроградной крови

Нитроглицерин в указанных дозах уменьшает % НвО₂ ($p_1=12, p_2=13$) в 50% опытов в среднем на 3%. Валидол ($p_1=14, p_2=14$) уменьшает % НвО₂ в 85—92% опытов на 3,9—4,6% от исходного уровня. Папаверин и но-шпа не оказывают статистически достоверного изменения % НвО₂ в ретроградной крови.

е) Электрокардиографические изменения

Из обследуемых препаратов только но-шпа ($p_1=26, p_2=38$) улучшает желудочковые нарушения в стандартных отведениях.

ж) Объем сердца

Изменение объема сердца под влиянием указанных препаратов исследовалось в опытах на кошках с интактным сердцем.

Нитроглицерин 0,5 мг/кг и 1 мг/кг ($p_1=10, p_2=10$) увеличивает объем сердца в 60—90% опытов в среднем на 0,069—0,107 см³/100 см³ ткани миокарда ($P=0,05$) в результате сосудисто-расширяющего действия (отсутствие изменения амплитуды волн второго порядка на кардиоплетизмограмме).

Валидол 60 мг/кг и 120 мг/кг ($p_1=11, p_2=8$) во всех опытах увеличивает объем сердца на 0,133—0,211 см³/100 см³ ткани, благодаря сосудистому и миокардиальному действию (отклонение кардиоплетизмограммы вверх с увеличением амплитуды волн второго порядка).

Папаверин 0,5 мг/кг и 1 мг/кг ($p_1=8, p_2=8$) во всех опытах увеличивает объем сердца на 0,325—0,437 см³/100 см³ ткани в результате сосудистого миокардиального действия.

Но-шпа 2 мг/кг и 4 мг/кг ($p_1=10, p_2=10$) во всех опытах увеличивает объем сердца на 0,019—0,237 см³/100 см³ ткани миокарда посредством сосудистого и миокардиального воздействия.

Сводные данные по результатам эксперимента приведены в таблице 1.

Изменение основных показателей по отношению к исходному уровню после введения нитроглицерина, валидола, папаверина, но-шпы

Препарат доза	Изменение АД в мм рт. ст. + от исходного уровня	Продолжительность понижения АД в минутах	Изменение $pO_2 \pm$ на... % от исходного уровня	Изменение ОСРКК +на... мл/мин от исходного уровня
0,5 мг/кг	$-27,2(22,1 \div -32,3) \pm 2,49$	$2,6(2,12 \div 3,08) \pm 0,23$	$-15,8(10,8 \div 20,8) \pm 2,37$	$-0,22$
Нитро- глицерин			$+12,6(4,6 \div 20,6) \pm 3,5$	$+0,08$
1 мг/кг	$-16,24(12,8 \div 19,6) \pm 1,6$	$2,1(1,6 \div 2,6) \pm 0,23$	$-13,9(9,2 \div 18,6) \pm 2,23 + 7,7$	$-0,09$ $+0,1$
60 мг/кг	$-11,1(1,2 \div 20,8) \pm 4,5$	$1,7(1,1 \div 2,3) \pm 0,3$	$-14,1(7,8 \div 20,4) \pm 2,9$	$+0,17(0,1 \div 0,24)$
Валидол 120мг/кг	$-17(10,2 \div 23,8) \pm 3,2$	$1,9(1,6 \div 2,1) \pm 0,2$	$-14,6(6,7 \div 22,9) \pm 3,5$	$+0,19(0,03 \div 0,35)$
2 мг/кг	$-21(12,5 \div 29,5) \pm 3,99$	$1,6(1,3 \div 1,9) \pm 0,2$	$+27,5(13,6 \div 41,4) \pm 6,4$	$+0,3(0,22 \div 0,38)$
Папаве- рин			$14,1(2 \div 26,2) \pm 5,4$	
4 мг/кг	$+18(13,3 \div 23,5) \pm 2,5$	$2,5(0,5 \div 4,5) \pm 0,98$	$+41,2(13,3 \div 69,1) \pm 13,3$	$+0,9(0,6 \div 1,2)$
2 мг/кг	$-23,2(18 \div 26,3) \pm 2,46$	$1,65(1,4 \div 1,9) \pm 0,12$	$+15,6(1,9 \div 29,3) \pm 6,3$	$+0,46(0,12 \div 0,8)$
Но-шпа 4 мг/кг	$-29,5(25,3 \div 33,7) \pm 2,16$	$1,98(1,69 \div 2,27) \pm 0,15$	$+18(9,2 \div 26,8) \pm 18$	$+0,33(0,18 \div 0,48)$

+ Средняя арифметическая, стандартная ошибка, доверительные границы рассчитывались при уровне вероятности $P=0,05$.

	Изменение СОВП $\pm \dots\%$ от исходного уровня	Изменение $\% \text{ НвО}_2 \pm$ на $\dots\%$ от исходного уровня	Изменение объема сердца \pm на.... $\text{см}^3/100 \text{ см}^3$ от исходного уровня	Приме- чание
	$-5,5(5,3 \div 5,7) \pm 0,1$	$-3,24(1,1 \div 5,36) \pm 0,95$ $+2,8(2,3 \div 3,3) \pm 0,16 - 2,4$	$+0,069(0,052 \div$ $\div 0,086) \pm 0,007$	
	$-6(5,8 \div 6,3) \pm 0,11$	$+1,7(0,4 \div 3,0) \pm 0,57$	$+0,107(0,103 \div$ $\div 0,110) \pm 0,013$	
$\pm 0,03$	$+20,4(16,9 \div 24,1) \pm 1,7$	$-3,9(2,6 \div 5,2) \pm 0,6$	$+0,133(0,07 \div$ $\div 0,196) \pm 0,028$	
$\pm 0,06$	$+18,5(13,2 \div 23,8) \pm 2,4$	$-4,6(2,9 \div 6,3) \pm 0,8$	$+0,211(0,175 \div$ $\div 0,247) \pm 0,16$	
$\pm 0,04$	$-8,8(4,4 \div 13,2) \pm 2$	$-2,7 \pm 1,5$	$+0,325(0,178 \div$ $\div 0,472) \pm 0,064$	После 0,5 мг/кг
$\pm 0,1$	$-16,6(10 \div 23,2) \pm 3$	$-2,7 \pm 2,5$	$+0,437(0,337 \div$ $\div 0,537) \pm 0,07$	После 1 мг/кг
$\pm 0,16$	$-15,3(8,9 \div 21,7) \pm 2,9$	$-1,1 \pm 2,5$	$+0,019 \pm 0,004$	
$\pm 0,07$	$-21,5(17,4 \div 25,6) \pm 2$	$-1,4 \pm 0,5$	$+0,237 \pm 0,063$	

IV. Тест асимметрии и высоты стояния порогов боли в клиничко-фармакологических исследованиях нитроглицерина, валидола, нитранола, но-шпы

В клинических условиях было обследовано 130 человек с коронарной болезнью, преимущественно коронарсклеротического генеза, с длительностью заболевания свыше 3—5 лет, с 1—2—3 степенью тяжести. Нитроглицерин применялся однократно под язык в дозе 0,0005. Сенсограмма регистрировалась до и после дачи препарата через 3 минуты.

Симптом асимметрии зарегистрирован у 100 (77±5%) больных из 130. Асимметрия правого типа — у 62 больных из 100.

Нитроглицерин ликвидировал симптом асимметрии в 19±4% случаев. Интервал асимметрии не изменился (исходный 19,4±0,79 вольта, конечный 21,8±1,48 вольта). Высота стояния порогов боли понизилась на 12,1±0,65 вольта. Количество больных с правым типом асимметрии уменьшилось с 62 до 42, с левым типом не изменилось. Нормализация в структуре болевой чувствительности сопровождается улучшением электрокардиограммы в 54±6% случаев.

Валидол назначался однократно под язык в дозе 0,06. Пороги боли регистрировались через 10 минут после применения препарата. Было обследовано 86 больных с длительностью заболевания более 1 года с 1—2 степенью тяжести. Симптом асимметрии отмечен у 51 больного из 86. Валидол не снижал симптом асимметрии, но приводил к перестройке типов асимметрии: количество больных с правым типом уменьшается благодаря увеличению больных с левым типом асимметрии. В это же время высота стояния порогов боли не изменяется.

Нитранол назначался в дозе 2 мг через рот курсом до объективного улучшения состояния больного. Замеры порогов производились через 30 и 60 минут после дачи препарата каждый день. Было обследовано 35 человек с длительностью заболевания свыше 3—5 лет со 2—3 степенью тяжести. Симптом асимметрии отмечен у 25 больных из 35. Нитранол снимал симптом асимметрии на короткое время до 1 часа, так, до применения нитранола без асимметрии было 10 больных, то после применения на 30 минуте — 19, а на 60 минуте уже 10. Препарат стабильно повышает высоту стояния порогов боли с 66,6±0,85 вольта до 74,1±3 вольта. Нормализация электрокардиограммы зарегистрирована в 36±13% случаев.

Но-шпа исследовалась при курсовом применении под кожу в дозе 4 мг у 32 больных с длительностью заболевания свыше 3 лет, преимущественно со 2-й степенью тяжести. Симптом асимметрии был у 19 больных из 32. Но-шпа не снимала симптом асимметрии и не понижала высоту стояния порогов боли, не изменяла выраженность асимметрии. Основные изменения болевой чувствительности заключались в повышении высоты стояния порогов боли. Так, пороги боли с 66,6 вольта повысились к концу назначения до $84,4 \pm 3,6$ вольта. (Рис. 4).

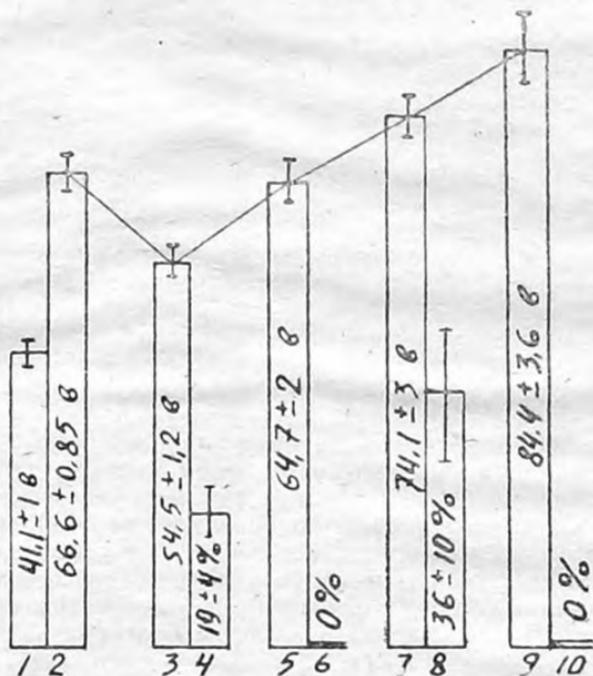


Рис. 4. 1 — Высота стояния порогов боли в норме. 2 — Высота стояния порогов боли у больных. 3 — Высота стояния порогов боли после нитроглицерина. 4 — Исчезновение симптома асимметрии после нитроглицерина. 5 — Высота порогов боли после валидола. 6 — Исчезновение симптома асимметрии после валидола. 7 — Высота стояния порогов боли после нитранола. 8 — Исчезновение симптома асимметрии после нитранола. 9 — Высота стояния порогов боли после но-шпы. 10 — Исчезновение симптома асимметрии после но-шпы.

Для решения вопроса о возможности наличия у препарата анальгезирующих свойств были проведены опыты на белых крысах ($n=15$). Было показано, что но-шпа повышает пороги боли у крыс на 19—22,5 мм ртутного столба ($P=0,05$). Постоянство действия составляет 90%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ литературных и собственных данных показал, что перевязка артерии разрешает изучить ряд вопросов коронарной болезни (локальная гемодинамика, кислородный баланс, транскапиллярный обмен, сократительная способность и др.).

Результаты эксперимента свидетельствуют о том, что острая окклюзия передней нисходящей ветви левой коронарной артерии ведет к понижению артериального давления в магистральных сосудах. Изменяется внутрисосудистое давление в окклюзированных и интактных ветвях коронарных сосудов, что сопровождается макроциркуляторным перераспределением коронарного кровотока. В дистальном отрезке лигированной артерии антеградный кровоток переходит в ретроградный. Последний является частью коллатерального и характеризует функциональное состояние межсосудистых интрамуральных анастомозов различных слоев миокарда, их реактивность и перестройку под лекарственным воздействием.

Острая окклюзия коронарной артерии сопровождается не только изменением внутрисосудистого давления, но и изменением градиента экстраваскулярной тканевой компрессии между нормальным и пораженным слоем миокарда. Данные клиренс-теста показывают, что в результате этого происходит редукция трансмуральной микроциркуляции крови. Одновременно с этим повышается лимфатическая микроциркуляция. Таким образом, увеличение лимфотока из ишемического слоя является компенсаторным механизмом, направленным на ликвидацию тканевого отека и удаление продуктов нарушенного метаболизма.

Перестройка антеградного кровотока в ретроградный не может удовлетворить дефицит кислорода в ишемической зоне, что проявляется и сказывается на pO_2 и ходе окислительно-восстановительных процессов. Напряжение кислорода отражает только часть кислородного обмена, т. к. определяется в основном доставкой кислорода и его тканевой утилизацией. При перевязке артерии наиболее типичной реакцией является понижение pO_2 . В противоположность pO_2 , которое в после-

дующем стабилизируется, СОВП прогрессивно снижается за счет пониженной доставки кислорода и активации процессов дегидрирования в ходе анаэробного гликолиза (М. Е. Райскина, Б. М. Шаргородский и др.). Патологическое нарушение кислородного обмена проявляется также и в том, что на участке «аорта — зона ишемии» происходит поглощение кислорода. Процент HbO_2 в ретроградной крови ниже, чем в артериальной на 20–25%.

При хроническом течении коронарной болезни патологические изменения в сердце носят более диффузный характер, поражаются не только коронарные сосуды, но и миокард. Кроме этого, в процесс вовлекаются и другие системы организма, как, например, нервная система с ее центральным и периферическим аппаратом.

Ишемические очаги в сердце вызывают изменение реактивности сосудистого тонуса нервных центров, особенно в сфере болевой чувствительности. Наличие висцерального очага болевого раздражения в сердце обуславливает извращение нейродинамических взаимоотношений. На периферии это «...выражается в изменении уровня чувствительности рецепторных аппаратов на количественные и качественные изменения адекватных раздражений» (П. Г. Снякин, 1965). На основе этого формируется состояние дезориентации болевого ощущения, которое проявляется у больных в повышении порогов боли по сравнению с нормой (количественные изменения) и появлении симптома асимметрии болевой чувствительности (качественные изменения). В центральных отделах нервной системы нарушение нейродинамических процессов проявляется в образовании доминантных очагов (по типу доминанты А. А. Ухтомского) повышенной возбудимости (И. А. Черногоров, В. И. Синицкий) с периодическими фазами парабноза (по Н. Е. Введенскому). Это подтверждается тем, что висцеральный рецепторный аппарат обладает более высоким порогом раздражения по сравнению с соматическим. Для того, чтобы образовалось болевое ощущение от внешнего раздражения, необходимо более сильное раздражение и суммация достаточного количества импульсов. Это приводит к тому, что пороги боли у больных с коронарной болезнью превышают пороги боли у здоровых людей.

Различные виды лекарственного воздействия, ликвидируя очаг висцерального болевого раздражения, нормализуют болевую чувствительность в билатеральных симметричных дерматоматах, что в свою очередь позволяет судить об эффек-

тивности этого воздействия. Подобная картина сохраняется и при других болезненных состояниях: невралгии, опухоли головного мозга, язвенной болезни (А. К. Сангайло, Н. Д. Денъгина; А. К. Сангайло; Д. Г. Шефер, Н. Д. Денъгина, М. П. Горбашева, Ю. П. Ведерников, Л. Н. Нестеров, М. А. Сангайло; Л. П. Ларионов, М. П. Лобок, Г. П. Карпенко и др.).

Результаты экспериментально-клинических исследований нитроглицерина, валидола, папаверина, но-шпы, нитранола показали, что активность препаратов не определяется какими-то общими для всех факторами. Академик АМН В. В. Закусов пишет, что «при лечении расстройств коронарного кровообращения надо помнить, что постоянная корреляции между объемной скоростью коронарного кровотока, тономом сосудов сердца и обменом веществ не существует». Так, нитроглицерин обладает фазной миотропной активностью в отношении коронарных сосудов и их коллатералей и мало вмешивается в процессы кислородного обмена (понижает утилизацию) ишемического участка. Валидол обладает и миокардиальным и сосудистым действием и активно вмешивается в кислородный баланс, резко повышая утилизацию кислорода, что в условиях острой ишемии невыгодно. Производные изохинолина, как папаверин и но-шпа, достаточно активно расширяют коронарные сосуды и межтканевые пространства одновременно с уменьшением утилизации кислорода. Таким образом, по силе коронарорасширяющего действия и вмешательства в обмен кислорода нитроглицерин занимает последнее место среди указанных препаратов. Это подтверждает данные В. В. Закусова и Н. В. Кавериной, что в механизме действия нитроглицерина лежит его способность вмешиваться в нейрорефлекторную регуляцию коронарного кровообращения.

Клинико-фармакологические исследования показали, что при хроническом течении коронарной болезни наиболее активен нитроглицерин, который снимает симптом асимметрии и понижает пороги боли к нормальным величинам. Наименьшей активностью обладает валидол, что переключается с его действием в зоне ишемии. Перестройка типов асимметрии под его влиянием неблагоприятно отражается в течении болезни. Кратковременное действие, сопровождающееся частичным снятием симптома асимметрии, характерно для нитранола. Как и но-шпа, нитранол повышает высоту стояния порогов боли при хроническом течении коронарной болезни. В этом определенную роль играет влияние на болевую чув-

ствительность в результате слабой анальгетической активности, которой обладает но-шпа.

Высота стояния порогов боли (как составная часть клинико-фармакологического теста болевой асимметрии) в первую очередь характеризует терапевтическую активность коронарорасширяющего вещества. Так, вещества однократного назначения (нитроглицерин) снижают высоту стояния порогов боли к уровню нормы. Вещества курсового назначения (нитранол, но-шпа), изменяя структуру болевой чувствительности, увеличивают высоту стояния порогов боли. Другие факторы теста, как интервал асимметрии, симптом асимметрии, перестройка типов асимметрии, являются необходимыми составными частями. Они помогают наиболее полно раскрыть фармакологическую активность коронароактивного вещества.

Таким образом, экспериментально-клинические исследования позволили изучить некоторые вопросы фармакологии коронарной болезни соответственно поставленным задачам. Данное обстоятельство может иметь положительное значение для теоретической и клинической медицины в свете рациональной терапии коронарной болезни.

ВЫВОДЫ

1. Перевязка коронарной артерии или ее ветви разрешает наиболее полно исследовать макро- и микроциркуляторную гемо- и лимфодинамику, кислородный баланс (напряжение и утилизация кислорода) непосредственно в зоне ишемии в различных анатомо-топографических и функциональных отделах сердца.

2. Острая коронарная окклюзия изменяет градиент экстравазкулярной тканевой компрессии между интактным и ишемическим слоем. По результатам клиренс-теста это приводит к редукции трансмуральной микроциркуляции крови. В это же время повышается микроциркуляторный лимфоток, таким образом включается компенсаторный механизм, направленный на ликвидацию тканевого отека и удаление продуктов нарушенного метаболизма из ишемического миокардиального слоя.

3. Макроциркуляторное перераспределение кровотока при окклюзии выражается в изменении антеградного тока в ретроградный. Последний, являющийся частью коллатерального, отражает функциональное состояние сосудистых анастомозов и межтканевых пространств по уровню объемной ско-

рости ретроградного коронарного кровотока (ОСРКК).

4. В остром периоде коронарной окклюзии раскрытие дополнительных межтканевых и сосудистых анастомозов обеспечивает устойчивое коллатеральное кровоснабжение ишемического слоя, в результате чего происходит стабилизация интрамурального pO_2 . Интрамуральное pO_2 характеризует баланс между коллатеральным кровоснабжением и кислородным потреблением (утилизацией) в этом районе.

5. В ишемическом слое миокарда прогрессивно понижается тканевая утилизация кислорода. Начальное понижение вызвано резким уменьшением доставки кислорода (кровоток), последующее — переходом аэробного обмена в анаэробный и активацией процессов дегидрирования в ходе анаэробного гликолиза.

6. У больных с коронарной недостаточностью наличие очага болевого раздражения в сердце изменяет болевую чувствительность в билатеральных симметричных дерматомах, соответствующих месту иррадиации сердечной боли. В основе этого процесса лежит, по-видимому, нарушение межрецепторной рефлекторной связи, возникновение болевой дезориентации на периферии (в симметричных дерматомах) и развитие в центрах нервной системы очага повышенной возбудимости (по типу доминанты А. А. Ухтомского) с периодическими фазами парабноза (по Н. Е. Введенскому).

7. Изменения структуры болевой чувствительности заключаются: а) в появлении симптома асимметрии (пороги боли билатеральных дерматом имеют различную цифровую выраженность). Имеется правый (порог боли справа выше, чем слева) и левый (порог боли слева выше, чем справа) тип асимметрии; б) в изменении высоты стояния порогов боли по сравнению с нормой и образовании «интервала асимметрии» (арифметическая разница между величинами порогов боли). Независимо от периода заболевания (болевого или безболевого) и наличия симптома асимметрии пороги боли у больных превышают пороги боли у здоровых людей.

8. Для объективной характеристики болевого синдрома и его эволюции под влиянием медикаментозного лечения был разработан тест асимметрии и высоты стояния порогов боли.

9. Нитроглицерин в зоне острой ишемии миокарда в начальном периоде по результатам объемной скорости ретроградного коронарного кровотока (ОСРКК), напряжения кислорода (pO_2), а также объема сердца качественно различно влияет на просвет коронарных анастомозов и межтканевых

пространств: суживает, расширяет, фазно изменяет их на фоне незначительного понижения уровня тканевой утилизации кислорода. По сравнению с валидолом, папаверином и но-шпой действие нитроглицерина на локальную гемоперфузию и кислородный баланс в ишемическом слое менее выражено.

10. Нитроглицерин у больных с коронарной болезнью как при наличии болевого синдрома, так и в межприступный период, по данным теста асимметрии и высоты стояния порогов боли, ликвидирует симптом асимметрии, снижает пороги боли к уровню нормы, проявляет большую активность в отношении асимметрии правого типа. По нормализации структуры болевой чувствительности он занимает ведущее место среди исследованных препаратов.

11. Валидол в зоне острой ишемии миокарда, по результатам объемной скорости ретроградного коронарного кровотока (ОСРКК) и объема сердца, увеличивает просвет сосудистых анастомозов и межтканевых пространств. В большей мере по сравнению с другими препаратами изменяет локальный кислородный баланс: повышает утилизацию кислорода, понижает напряжение кислорода (pO_2) в ткани и процентное содержание оксигемоглобина в ретроградной крови (% Нв O_2).

12. Валидол у больных с коронарной болезнью не устраняет симптом асимметрии, а вызывает перестройку типов асимметрии (правый тип переходит в левый тип). Высота стояния порогов боли уменьшается только у больных в межприступном (безболевым) периоде при отсутствии симптома асимметрии. По нормализации структуры болевой чувствительности он занимает последнее место среди исследованных препаратов.

13. Папаверин и но-шпа в зоне острой ишемии миокарда, по результатам объемной скорости ретроградного коронарного кровотока (ОСРКК), объема сердца и напряжения кислорода (pO_2) в ткани, увеличивают коллатеральное кровоснабжение с одновременным понижением утилизации кислорода. Папаверин активнее но-шпы влияет на гемоперфузию, но-шпа — на утилизацию кислорода.

14. При курсовом применении производных изохинолина (но-шпа) и нитратов (нитранол) происходит увеличение высоты стояния порогов боли. Но-шпа не вызывает перестройку типов асимметрии и не снимает симптом асимметрии. Нитранол ликвидирует симптом асимметрии на короткое время (до 60 минут).

15. Мы считаем, что полученные нами клинико-фармакологические характеристики рассмотренных препаратов могут быть полезны клиницистам при организации фармако-терапии как острого периода инфаркта миокарда, так и различных форм стенокардии.

Тест асимметрии и высоты стояния порогов боли является выгодным методом: а) в клинико-фармакологических исследованиях коронароактивных веществ; б) в изучении патофизиологии феномена боли при различных заболеваниях, сопровождающихся длительно существующим очагом висцеральной болевой раздражения, а также в) при контроле за эффективностью терапии.

Список опубликованной литературы по теме диссертации

1. Влияние некоторых Н-холинолитических препаратов (диплафина, дитилина и дйфацила) на активность морфина. Дис. канд. Свердловск, 1962. (Автор).

2. К методике изучения влияния лекарственных веществ на обратный венозный кровоток. В сб. «Некоторые вопросы методики изучения проблемы трансплантации органов и экспериментальная терапия расстройств сердечной деятельности». Кемерово, 1962, 35. (Автор).

3. Методика комбинированного исследования противоритмической активности препаратов и их действия на коронарные сосуды. В сб. «Некоторые вопросы методики изучения проблемы трансплантации органов и экспериментальная терапия расстройств сердечной деятельности». Кемерово, 1962, 39. (Совместно с В. В. Гацурой и др.).

4. О значении болевой чувствительности при стенокардии. В сб. «Материалы конференции физиологов, биохимиков, фармакологов с участием практикеских врачей». Уфа, 1966, 95. (Совместно с А. К. Сангайло и др.).

5. К вопросу значения асимметрии чувствительности при изучении клинической фармакологии боли. В сб. «Материалы конференции физиологов, биохимиков, фармакологов с участием практикеских врачей». Уфа, 1966, 242. (Совместно с А. К. Сангайло и др.).

6. О влиянии коронаролитиков группы нитритов на болевую чувствительность при стенокардии. В кн. «Боль и борьба с ней». Свердловск, 1966, 88. (Совместно с А. К. Сангайло и др.).

7. Некоторые физиологические обоснования двусторонней перевязки и пересечения внутренних грудных артерий в 4 и 5-м межреберьях при экспериментальной коронарной недостаточности. В кн. «Вопросы клинической хирургии». Свердловск, 1967, 43. (Совместно с М. И. Сахаровым и др.).

8. Исследование трансапиллярного обмена при экспериментальном атеросклерозе и острой ишемии миокарда. В сб. «Материалы научно-практической конференции медико-санитарной части Уралмашзавода, посвященной 50-летию Великой Октябрьской социалистической революции». Свердловск, 1967, 19. (Совместно с В. Д. Тарасенко и др.).

9. Изучение эффективности спазмолитического препарата но-шпа в эксперименте при острой коронарной недостаточности. Кардиология, 1967, 6, 122. (Совместно с А. Н. Кожосовым).

10. К методике изучения гемодинамики миокарда при острой экспериментальной ишемии. В сб. «Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1968, 14. (Совместно с В. Д. Тарасенко).

11. О влиянии глутаминовой кислоты на напряжение кислорода в миокарде. В сб. «Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1968, 15. (Совместно с Н. П. Замотасвым).

12. Действие но-шпа и этпепала при острой ишемии миокарда. В сб. «Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1968, 16. (Автор).

13. К методике изучения сократительной деятельности миокарда. В сб. «Материалы XXX годичной научной сессии Свердловского медицинского института». Свердловск, 1968, 20. (Совместно с А. А. Гребневой).

14. О изменении структуры болевой чувствительности у больных стенокардией под влиянием но-шпы и нитроглицерина. В сб. «Материалы VI Уральского конференции физиологов, фармакологов, биохимиков в г. Тюмени», Тюмень, 1969, 304. (Автор).

15. Влияние но-шпы и нитроглицерина на коронарное, коллатеральное кровообращение и кислородный баланс в зоне острой ишемии миокарда. В сб. «Материалы VI Уральского конференции физиологов, фармакологов, биохимиков в гор. Тюмени». Тюмень, 1969, 306. (Автор).

16. Радионуклидный клиренс-тест в оценке гемодинамики миокарда. В сб. «Достижения клинической радиодиагностики — в практику здравоохранения». Свердловск, 1969, 38. (Совместно с В. Н. Климовым и др.).

17. Влияние нитроглицерина на коллатеральный кровоток, напряжение кислорода и объем сердца при острой ишемии. Фармакология и токсикология, 1969, 4, 13. (Автор).

18. Радионуклидный клиренс-тест в оценке гемодинамики миокарда при коронарной недостаточности и хирургическом ее лечении. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1969, 7, 27. (Совместно с В. Н. Климовым и др.).

19. Изменение коллатерального кровотока, напряжения кислорода и объема сердца под влиянием но-шпа в условиях острой ишемии миокарда. Венгерская фармакотерапия, 1969, 4, 139; 1970, 1, 45. (Автор).

20. Изменение кислородного обмена в миокарде под влиянием спазмолитических веществ. В сб. «Материалы 32 и 33-й годичных научных сессий». Свердловский медицинский институт. Свердловск, 1970, 116. (Автор).

21. Изменение объема сердца под влиянием сосудорасширяющих веществ. Материалы III Всесоюзного съезда фармакологов. Киев, 1971. (Автор).