

ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.М. Жеребкер¹, А.Я. Чижов²

¹Больница Пущинского научного центра,
ул. Институтская, 142290, Пущино, Россия;

²Экологический факультет, Российский университет дружбы народов,
Подольское шоссе, 8/5, 113093, Москва, Россия

У больных, страдающих сочетанной патологией, оценено влияние прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) на клиническое состояние, параметры антиоксидантной (АО) защиты и общей резистентности организма. Отмечено высокое содержание *NO* в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) у больных, страдающих сочетанной патологией. Показано, что курс процедур ПНГ способствует повышению АО защиты у больных сочетанной патологией. Активация АО системы сопровождается уменьшением содержания *NO* в КВВ. Снижение содержания метаболитов *NO* в КВВ после курса ПНГ свидетельствует о повышении уровня адаптивных реакций больных, страдающих сочетанной патологией, к действию негативных факторов окружающей среды.

Известно, что ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), атеросклероз (А) и хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) являются маркерами экологического прессинга [15], в патогенезе которого существенную роль играет действие негативных экологических факторов на главные защитные (иммунную и АО) системы организма [10]. Это ведет к снижению эколого-физиологических резервов адаптации и развитию сочетанной патологии [2]. Прогрессирование заболеваний связано с урбанизацией, загрязнением окружающей среды и применением большого количества медикаментов, не купирующих действие негативных экологических факторов на организм [1].

Гиперактивность бронхов при ХНЗЛ и недостаточность кровообращения при А осложняются хронической гипоксией, провоцирующей окислительный стресс (ОС) и дисфункцию эндотелия (ДЭ) [7]. Эндоекологическая роль эндотелия осуществляется путем биохимической регуляции процессов, определяющих состояние кровообращения [3]. ДЭ, обусловленная агрессивным влиянием экологических факторов, предшествует ангиографическим проявлениям А [22] и сопровождается нарушением метаболизма монооксида азота (*NO*) [9], основного вазодилататора, и повышением периферического сосудистого сопротивления при ГБ, нарушениях обмена, курении, загрязнении воздуха, гиподинамии, старении [23]. При ДЭ отмечается ремоделирование и инфильтрация эндотелия С-реактивным белком (СРБ), что коррелирует с депрессией АО защиты [28]. Резкое увеличение секреции *NO* иммунными клетками при ХНЗЛ сопровождается тем, что он приобретает свойства цитотоксической молекулы, усугубляет воспаление и ОС [4]. Очевидно, что терапия ИБС и ХНЗЛ должна включать погашение ОС и улучшение метаболизма *NO*, и результатом терапевтической коррекции было бы повышение устойчивости больных к факторам среды, провоцирующим обострение заболевания. Хроническая гипоксия у больных ИБС и ХНЗЛ усугубляет угнетение эколого-физиологических механизмов адаптации, особенно при сочетанном действии с другими экофакторами в пределах, превышающих «критические точки переносимости». Повышение адаптации организма к гипоксии — это перспективный метод улучшения терапевтической помощи [12]. Поэтому повышено внимание к методу прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ), как к способу повышения устойчивости организма к негативным факторам среды в результате его предварительной тренировки [13]. Действие ПНГ заключается в тренировке к недостатку кислорода и включении резер-

вов, заложенных в человека миллионы лет назад, когда в атмосфере Земли содержалось минимальное количество кислорода [14].

Целью исследования было: оценка реакции сердечно-сосудистой системы на процедуру ПНГ; оценка состояния, параметров АО защиты и общей резистентности больных ИБС, ГБ и ХНЗЛ на курс процедур ПНГ.

Материалы и методы. Исследовали 30 амбулаторных больных (11 мужчин и 19 женщин) в возрасте 50-80 лет, страдающих ИБС, ГБ и ХНЗЛ. Больные были разделены на две группы. I группа составила 10 человек, которым была проведена ультразвуковая доплерография плечевой артерии (УЗДГ ПА) до и после пробной процедуры ПНГ. II группа была разделена на подгруппы по 10 человек. Больные 1-й подгруппы получали только базисную терапию. Больным 2-й подгруппы был добавлен 6-недельный курс процедур ПНГ. Экспозиция гипоксического воздействия устанавливалась с учетом индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей [14].

У больных II группы до и после лечения определяли содержание СРБ, маркеров ОС в плазме крови и содержание метаболитов NO в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) с использованием реактива Грисса.

Результаты и обсуждение. Пациенты полностью прошли курс лечения. Однако, жизненная активность больных 1-й подгруппы II группы была снижена, прослеживалась необходимость повышения доз препаратов базисной терапии. У пациентов 2-й подгруппы II группы, проходивших курс ПНГ, отмечалась положительная динамика качества жизни.

Известно, что активация эколого-физиологических механизмов адаптации обусловлена мобилизацией реакций энергетического обмена [8]. При выполнении процедуры ПНГ контроль состояния организма осуществляется его регуляторными системами, настроенными на поддержание эндоекологического баланса в процессе миллионнолетней эволюции. При гипоксии источником энергии в клетке служат производные янтарной кислоты (ЯК) [5]. Для прогнозирования эффективности и безопасности ПНГ использовали сигнальное количество ЯК (100мг). Данные основных показателей УЗДГ ПА после проведения пробной процедуры ПНГ представлены в таблице.

Т а б л и ц а

Основные показатели УЗДГ ПА до и после проведения пробной процедуры ПНГ

Параметры кровотока	Исходный фон	После процедуры ПНГ
PI	3,9 ± 0,9	4,0 ± 1,7
RI	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,1
Д мм	3,5 ± 0,6	3,8 ± 0,7
V min см/с	7,7 ± 0,8	9,9 ± 0,5*
Vp см/с	42,1 ± 2,5	36,1 ± 3,3

Примечание: * - различия достоверны (p < 0,05)

Показатели УЗИПА, определяемые до процедуры, иллюстрировали наличие А, всегда сопровождающееся нарушением эндотелий зависимой релаксации сосудов, снижением чувствительности к напряжению скоростного сдвига и действию NO [17]. Объемные показатели свидетельствовали о повышении общего периферического сосудистого сопротивления до процедуры, тенденции к его снижению и улучшению кровотока после пробной процедуры ПНГ. Степень развития атеросклероза сосудов прямо пропорциональна длительности и частоте эпизодов повышения АД [25]. Трансмуральное напряжение и напряжение сдвига, как механические эндоекологические факторы, играют роль в ремоделировании сосудов у больных с ГБ. Сосуды реагируют на колебания АД сначала увеличением вазодилатации, а затем возникновени-

ем рефлекторного спазма [6]. Это приводит к ремоделированию, проявляющемуся утолщением мышечного слоя и уменьшением просвета. Даже незначительное сужение просвета в результате действия неблагоприятных эндозкологических факторов связано с ростом периферического сопротивления и сопровождается нарушением метаболизма NO. В определенной степени об NO-продуцирующей функции эндотелия можно судить по вазодилатирующему ответу артерий на химический или механический стимул. Данные, полученные до процедуры ПНГ, иллюстрировали нарушение потокзависимой дилатации ПА, что является предиктором осложнений под воздействием экологического прессинга [20]. Повышение периферического сопротивления, определяемое в ПА до процедуры ПНГ, связано с развитием А. Прирост диаметра ПА после процедуры указывал на увеличение NO-опосредованной эндотелий зависимой вазодилатации и улучшение функции эндотелия. Достоверное увеличение минимальной скорости кровотока после пробной процедуры ПНГ связано с тем, что NO действует очень быстро [21].

Известно, что развитие ДЭ, сопровождающей многие нарушения эндозкологического баланса, считается генерализованным процессом. Ремоделирование сосудов сохраняется и в условиях проведения антигипертензивной терапии. Данные изменения скорости кровотока, полученные после пробной процедуры ПНГ, предполагают широкий спектр антиишемических и вазопротекторных лечебных эффектов ПНГ, связанных с улучшением состояния эндотелия. Изменения в периферических артериях, в частности ПА, фиксируемые по УЗИ, демонстрировали снижение вазорегулирующей функции сосудов. Улучшение скоростных показателей после сеанса ПНГ обозначило не только позитивные процессы в ПА. Данные отразили влияние сеанса ПНГ на кровотоки и в коронарных артериях, поскольку увеличение толщины интима-медиа и уменьшение кровотока в периферических артериях сопряжено с прогрессированием коронаросклероза [26]. Можно считать, что с помощью процедуры ПНГ осуществлена адаптивная регуляция и коронарного кровотока. Улучшение скоростных показателей после процедуры ПНГ свидетельствует об активации вазорелаксирующих возможностей именно эндотелия, что предотвращает развитие А и поражение органов-мишеней [11].

Иммунологические сдвиги при А характеризуются высоким риском поражения эндотелиальных клеток иммунными комплексами и повышением содержания в крови острофазных белков-маркеров воспалительного процесса, прежде всего, СРБ [28]. Содержание СРБ у больных 1-й подгруппы II группы до и после лечения выражалось знаком «+»; у больных 2-й подгруппы «+» до и «-» после курса лечения ($p=0,01$ кз). Определение повышенного количества СРБ в плазме крови больных обеих групп до начала лечения свидетельствует об уязвимости атеросклеротических бляшек [24]. Повышение уровня СРБ у больных 1-й подгруппы II группы свидетельствовало об активности аутоиммунных процессов, сопряженных с А. Отрицательное значение СРБ в плазме крови больных опытной группы после курса ПНГ указывает на положительное влияние на иммунологический статус и увеличение структуры адаптивных реакций иммунной системы.

Отмечено положительное влияние процедур ПНГ на показатели АО защиты у больных 2-й подгруппы. Содержание малонового диальдегида, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы до и после лечения изменялось так: $18,0 \pm 1,7 - 12,5 \pm 1,4$ мкМ/л ($p < 0,05$); $63,8 \pm 18,2 - 50,2 \pm 13,9$ мМ/мин/л; $13,5 \pm 1,4 - 8,3 \pm 0,9$ Ед/л ($p < 0,01$); $75,0 \pm 9,5 - 56,2 \pm 7,8$ Ед/л ($p < 0,01$). У больных 1 подгруппы динамика была следующая: $18,2 \pm 1,3 - 16,8 \pm 1,1$; $50,0 \pm 8,3 - 52,7 \pm 7,1$; $10,1 \pm 2,1 - 11,8 \pm 2,4$; $61,1 \pm 5,8 - 63,2 \pm 8,7$. Видно, что содержание ферментов-маркеров ОС у больных 1-й подгруппы оставалось повышенным.

Усиление ОС — почти универсальный компонент нарушений метаболизма и эндозекологического равновесия [18]. Повышение содержания маркеров ОС до исследования объясняется повышением количества радикалов, усиливающих катаболизм *NO* и ослабление вазодилатации. Очевидно, что клиническая ремиссия у больных 1-й подгруппы II группы не достигнута.

При обострении ХНЗЛ усиливается продукция *NO* клетками бронхов и их гиперреактивность [16]. Увеличение активности АО системы усиливает биодоступность *NO*. Содержание нитрита в КВВ больных, проходивших курс процедур ПНГ, было $31,4 \pm 0,9$ нМ/мл до и $24,2 \pm 0,8$ нМ/мл после исследования; у больных 1-й подгруппы — $29,0 \pm 0,7$ нМ/мл и $27,1 \pm 0,8$ нМ/мл, соответственно. Экспирация метаболитов *NO* уменьшилась по отношению к исходному уровню у больных, проходивших курс процедур ПНГ.

Таким образом, улучшение метаболизма *NO*, повышение АО защиты и общей резистентности с помощью ПНГ способствует адаптации больных к действию факторов среды, провоцирующих обострение ИБС, ГБ и ХНЗЛ.

Выводы:

1. При сочетанной патологии наблюдается угнетение антиоксидантной защиты, снижение общей резистентности организма и высокое содержание *NO* в конденсате выдыхаемого воздуха.
2. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (ПНГ) способствует повышению антиоксидантной защиты, улучшению метаболизма *NO* и показателей кровотока, что может говорить о повышении адаптации к действию негативных факторов окружающей среды.
3. Процедуры ПНГ способствуют улучшению качества жизни больных сочетанной патологией, поэтому применение гипокситерапии патогенетически целесообразно и клинически эффективно у больных, страдающих ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью, атеросклерозом и хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Адаптация человека и животных к экстремальным условиям внешней среды: Сб. научных трудов. - М.: Изд-во УДН, 1985.
2. Агаджанян Н.А., Полушин И.Н. Интегративная медицина и экология человека. - Москва-Астрахань-Пафос: АГМА, 1998. - 450 с.
3. Белоусов Ю.Б., Намсараев Ж.Н. Эндотелиальная дисфункция как причина атеросклеротического поражения артерий при артериальной гипертензии: методы коррекции. - Фарматека, 2004. - № 6. - С. 62-72.
4. Гельцер Б.И., Петешова Е.Е., Кочеткова Е.А., Елисеева Е.В. Определение метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха как способ оценки *NO*-реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой / Тер. арх., 2003. - №10. - С. 91-94.
5. Радионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности / РМЖ, Кардиология, 2005. - №2.
6. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Полиморфизм генов *NO*-синтазы и рецептора ангиотензина 2 и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца / Кардиология, 2000. - №11. - С. 28-32.
7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Кардиология, 2000. - №7. - С. 48-61.
8. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Выхваткивили М.В., Чилая С.М. Возможности окисления янтарной кислоты в условиях организма. Янтарная кислота в медицине // Сб. науч. статей. - Пущино, 1996.
9. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и *NO*-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях - Биохимия, 2000. - №65, Т.4. - С. 485-503.

10. Меркурьева Р.В., Бокашевская Т.И., Мухмабетова Л.Х. Система тестов, диагностики и прогноза у человека при воздействии факторов окружающей среды // Тез. докл. 2 международного симпозиума «Окружающая среда и здоровье». - М., 1991.
11. Нибиридзе Д.В., Оганов Р.Г. Дисфункция эндотелия как фактор риска атеросклероза, клиническое значение ее коррекции / Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2003. - №3. - С. 86-89.
12. Никитин А.В., Земсков А.М., Земсков В.М. Клинико-иммунологические аспекты идиопатических желудочковых аритмий / Кардиология, 1992. - №32. - С. 52-55.
13. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия. - М., 1994. - 14 с.
14. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я., Потиевская В.И., Евсегнеева М.В., Белых А.Г., Закощиков К.Ф., Зволинский В.П. Нормобарическая гипокситерапия (метод «Горный воздух»). - М.: Изд-во РУДН, 1994. - 95 с.
15. Юдаева К., Горбань М. Состояние здоровья российского населения и ситуация в области здравоохранения. Обзор экономики России. Основные тенденции развития, 2000.
16. Burnes P.J. Pathophysiology of asthma. Br. J. Clin. Pharmacol. 1996. №42. - P. 3-10.
17. Folkow B. Pathophysiology of hypertension: differences between young and elderly. - J Hypertens, 1993. - №11. - Suppl 4. - P. 21-24.
18. Haddad I.Y., Pataki G., Hu P. Quantitation of nitrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury. - J. Clin. Invest, 1994. - №94. - P. 2407-2413.
19. Herrero A., Bellmunt M.J. Mech Ageing dev., 2001. - Vol. 122. №4. - P. 427-443.
20. Hulthe J., Wikstrand J., Emanuelsson H. Atherosclerotic changes in the carotid artery measured by B-mode ultrasound are associated with the extent of coronary atherosclerosis. - Stroke, 1997. - №28. - P. 1189-1194.
21. Lekakis P., Papamichael C.M., Cimponeriu A.T. et al. Atherosclerotic changes of extra-coronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. - Am J. Cardiol., 2000. - №85. - P. 949-952.
22. Lind L., Grantsam S., Millgard J. Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension. / A review. Blood Pressure, 2000. - №9. - P. 4-15.
23. Noll G., Tschudi M., Nava E., Lucher T.F. Endothelium and high blood pressure / Jnt j Microcirc. Clin. Exp., 1997. - №17. - 739 p.
24. Pasceri V., Chang J., Willerson J.T., Yeh E.T. Modulation of C-reactive protein protein-mediated monocyte chemoattract- and protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs / Circ., 2001. - №103. - P. 2531-2534.
25. Pries A.R., Werner J. Physiology of microcirculation // Microcirculation and cardiovascular disease. Lippincot Williams & Wilkins, 2000. - P. 15-30.
26. Quyyumi A.A. Endothelial function in health and disease new insights into the genesis of cardiovascular disease / Am J. Med., 1998. - №105. - P. 32-39.

ENDOECOLOGICAL ASPECTS OF ATHEROSCLEROSIS IN PATIENTS WITH ASSOCIATIVE PATHOLOGY

E.M. Zherebker¹, A.Ya. Chizhov²

¹Hospital of Pushchino scientific centre;

²Ecological faculty, Peoples' Friendship Russian University,
Podolskoe shosse, 8/5, 113093, Moscow, Russia

Reactions of patients (10 patients) with associated pathology (hypertonic disease, ischemic heart disease, chronic nonspecific pulmonary disease) on the procedure of discontinuous normobaric hypoxic therapy (DNHT) were studied. The effect of DNHT on the clinical condition, antioxidative defence parameters, and general resistance of an organism is assessed. High content of NO in the exhaled air condensate (EAC) was found in patients with associated pathology. It was shown that the DNHT course enhances antioxidative defense of such patients. Activation of antioxidative system is accompanied by normalization of NO content in the EAC. DNHT procedures improve bloodstream data. Decreased amount of NO metabolites in EAC after the use of DNHT suggests the enhancement of the patients' adaptive reactions on negative attacks of the environment.