

ВЛИЯНИЕ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИТЕРАПИИ НА ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Е.М. Жеребкер

Больница Пущинского научного центра

Ключевые слова: прерывистая нормобарическая гипокситерапия, холестерин мембран эритроцитов, антиоксидантная защита

Key words: interrupted normobaric hypoxic therapy, antioxidant protection, enzymes in erythrocytes

Ежегодная летальность больных ИБС по классификации NYHA составляет 35,4% [14]. Около половины — в экономически развитых странах [8]. Частота возникновения острого инфаркта миокарда на территориях максимально-го техногенного загрязнения в 2 раза выше, чем на территориях относительного экологического благополучия. При изучении механизмов патогенеза и оценки тяжести ИБС перспективным является исследование мембраностабилизирующих механизмов [21]. Биологические мембраны не являются статическими структурами; в условиях патологии меняется состав, микровязкость, подвижность компонентов биомембран [4,32]. Срыв эндоэкологического гомеостаза сопровождается нарушением микроциркуляции и изменениями липидных компонентов мембран клеток на фоне оксидантного стресса [11,12].

Ведущая роль в сохранении структурно-функциональной организации клеточных мембран принадлежит холестерину [16]. Физико-химические свойства клеточных мембран, т. е., плотность, вязкость, проницаемость, гелеобразное или жидкокристаллическое состояние липидной фазы мембран во многом определяются его содержанием. При ИБС, в патогенезе которой холестерин обмен играет важную роль, указанные отклонения проявляются наиболее отчетливо. Об их характере можно судить по

состоянию мембран эритроцитов [33]. Строение мембраны эритроцитов определяет адаптивные возможности по обеспечению кислородом клеток и дает представление об изменениях биомембран клеток органов, включая кардиомиоциты [3,5,24].

ИБС сопровождается тканевой биоэнергетической гипоксией, сохраняющейся даже в периоды медикаментозно достигнутой ремиссии [3] и сопровождающейся усилением процессов перекисного окисления липидов [17], истощением антиоксидантной защиты [13], прежде всего, эритроцитов [31].

Повышение адаптации организма к стрессогенной гипоксии — это перспективный метод улучшения терапевтической помощи [5]. Метод прерывистой нормобарической гипокситерапии — способ повышения устойчивости организма к различным патогенным факторам внешней и внутренней среды в результате его предварительной тренировки к гипоксии. Метод прерывистой нормобарической гипокситерапии преимущественно отличается от дыхания в условиях гор сохранением нормального атмосферного давления и сочетается с традиционными методами медицины. Широкое воздействие этого метода связано с включением резервов, заложенных в человека миллионы лет назад, когда в атмосфере Земли содержалось минимальное ко-

личество кислорода [22]. Замечено, что прерывистая нормобарическая гипокситерапия положительно влияет на жировой обмен [23].

Целью работы было оценить влияние курсов процедур прерывистой нормобарической гипокситерапии на состояние антиоксидантной защиты, показатели агрегации и состояние мембран эритроцитов у больных ИБС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Холестерин эритроцитов определяли по методу гидролиза эфиров холестерина холестеринэстеразой. Для этого 5 мл венозной крови центрифугировали. Слив плазму, взвесь промывали и повторно центрифугировали. 0,5 мл взвеси эритроцитов экспонировали с 5 мл 100% этилового спирта 3 ч и центрифугировали. Добавив к надосадочной жидкости реагент, содержащий холестеринэстеразу, определяли холестерин. Образовавшийся в результате гидролиза холестерин окисляется кислородом воздуха под действием холестериноксидазы с образованием эквивалентных количеств перекиси водорода, окисляющей хромогенные субстраты с образованием окрашенного соединения, пропорционального концентрации холестерина, измерявшегося фотометрически при длине волны 500 нм.

В течение 10 недель обследовано 30 амбулаторных больных ИБС, средний возраст которых составил $62 \pm 8,4$ лет, разделенных на 2 группы. Больные первой (контрольной) группы получали базисную терапию ИБС. Больным второй (опытной) группы дополнительно к традиционной терапии добавили процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии с помощью гипоксикаторов «Вершина» для использования в домашних условиях. Экспозиция гипоксического воздействия устанавливалась с учетом индивидуальных компенсаторно-приспособительных возможностей, определяемых пробой Штанге: 6 циклов дыхания по 5 мин в день [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения микроциркуляции, гипоксия, оксидантный стресс, сопровождающие ИБС, негативно влияют на стабильность, текучесть, проницаемость, структурную целостность мембран эритроцитов, влияя на содержание в них липидов [7,9,29]. Традиционная терапия не всегда оказывает позитивное влияние на состояние эритроцитов [15], т. е. в структуре адаптационных реакций их мембран у больных ИБС отмечается большая частота реакции переактивации и меньшая реакции тренировки [1]. Изучение цитоархитектоники и агрегации эритроцитов

дает дополнительную информацию о патогенезе ИБС и эффективности лечения [2]. Потеря вязкоэластических свойств эритроцитов связана с уменьшением содержания в мембране холестерина и сочетается с активацией процессов перекисного окисления липидов. Искажения липидного бислоя приводят к диск-сферической трансформации, которая снижает прохождение в микрососудистом русле из-за отсутствия способности принимать эллипсоидную форму [26,28]. У больных опытной группы содержание холестерина в мембранах эритроцитов составило $0,13 \pm 0,004$ ммоль/л до и $0,36 \pm 0,006$ ммоль/л после лечения. У больных контрольной группы — $0,147 \pm 0,003$ ммоль/л до и $0,15 \pm 0,005$ ммоль/л после лечения.

Снижение содержания холестерина в мембранах эритроцитов до лечения сочеталось с повышением содержания маркеров оксидантного стресса и показателей агрегации эритроцитов, что согласуется с литературой [5]. Результаты представлены в таблице.

Видно, что на момент разделения в группы пациенты по показателям не различались. До лечения у больных обеих групп содержание холестерина в мембранах эритроцитов было снижено. Это сочеталось с повышением содержания в плазме крови ферментов оксидантного стресса: малонового диальдегида, конечного продукта перекисного окисления липидов, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы. Снижение толерантности плазмы к гепарину, активированного тромбопластинового времени и повышение возможности ретракции кровяного сгустка свидетельствовали об усилении агрегации эритроцитов.

В результате терапии, включающей процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии, у больных опытной группы наблюдалось повышение содержания холестерина в мембранах эритроцитов, достоверное повышение толерантности плазмы к гепарину и активированного тромбопластинового времени, снижение содержания малонового диальдегида и супероксиддисмутазы в плазме крови. У больных контрольной группы биохимические показатели остались без значимых изменений.

Современные представления провокационности оксидантного стресса для атерогенеза [20] стимулируют поиск способов улучшения антиоксидантной защиты на ранних стадиях атеросклероза. Видно, что одно из лечебно-профилактических

Показатель	Контроль		Опыт	
	До	После	До	После
РКС, мг %	55,8 ± 2,2	54,2 ± 2,5	53,6 ± 4,2	50,9 ± 3,7
ТПГ, мин	3,9 ± 0,3	3,9 ± 0,3	3,23 ± 0,29	3,91 ± 0,26*
АЧТВ, с	34,8 ± 1,2	29,3 ± 1,8	29,3 ± 1,5	32,9 ± 1,4
МДА, мкмоль/л	18,4 ± 1,3	16,8 ± 1,1	20,1 ± 0,72	12,7 ± 0,65*
КАТ, мМ/мин/л	56,3 ± 2,3	54,7 ± 2,17	63,8 ± 3,82	52,2 ± 3,9
СОД, Ед/л	10,2 ± 0,4	12,8 ± 0,46	15,56 ± 1,4	8,37 ± 0,92*
ГП, Ед/л	62,1 ± 2,8	65,3 ± 2,6	77,8 ± 2,85	57,8 ± 2,2*
ХС, мМ/л	5,7 ± 0,35	5,7 ± 0,33	5,9 ± 0,32	5,74 ± 0,33

Примечание. * — различия достоверны. РКС — ретракция кровяного сгустка, ТПГ — толерантность плазмы к гепарину, АЧТВ — активированное тромбопластиновое время, МДА — малоновый диальдегид, КАТ — каталаза, СОД — супероксиддисмутаза, ГП — глутатион-пероксидаза, ХС холестерин.

тических действий терапии, включающей прерывистую нормобарическую гипокситерапию, заключается в повышении антиоксидантной защиты, способствующей сохранению структурной целостности мембран эритроцитов. Динамичный процесс модификации липидного бислоя клеточных мембран в значительной мере определяет адаптацию клетки и, в конечном счете, организма к постоянно меняющимся условиям жизнедеятельности. Нарушение этого сложного и тонко регулируемого процесса может приводить к патологическим отклонениям в работе органов.

Имеются работы, подтверждающие что тонкая регуляция сердечной деятельности в значительной мере осуществляется посредством структурной модификации липидного бислоя клеточной мембраны. Установлена также положительная связь между изменениями компонентов липидной фазы мембран эритроцитов и кардиомиоцитов [5,19].

В условиях гипоксии миокарда увеличение энергетических запросов сердца сопровождается диастолической дисфункцией и увеличением конечного диастолического давления в левом желудочке, что препятствует адекватной гемоперфузии миокарда. Конфликтная дезадаптация ведет к развитию ишемии миокардиоцитов. Миокард отличается критической зависимостью сократительной функции от поступления энергии, что проявляется усилением гидролиза АТФ, снижением содержания фосфокреатина и неполным восстановлением энергетического метаболизма при реперфузии сердца после его ишемии или перфузионной перегрузки [27,30]. В развитии функциональной и кислородной недостаточности кардиомиоцитов лежит механизм нарушения трансмембранного кальциевого об-

мена с избыточным поступлением его в клетку. Повышение содержания кальция в цитозоле означает усиленное его поступление в матрикс митохондрий. Это является наиболее вероятной причиной подавления митохондриального синтеза АТФ [18].

Холестерин, являясь неотъемлемым компонентом мембран эритроцитов, должен составлять почти половину мембранных липидов и в среднем 25% общего холестерина крови [24]. В условиях оксидантного стресса антиоксидантные системы эритроцитов быстро истощаются, что приводит к нарушению строения мембран, снижению эластических свойств эритроцитов и резистентности липидов мембран к окислению [25,26]. Нарушение строения мембран эритроцитов также сопровождается достоверным увеличением внутриклеточного пула кальция, повышением проницаемости, усилением окисления и гликозилирования компонентов эритроцитарных мембран, повышением потребления АТФ, увеличением микровязкости и адгезии эритроцитарных клеток [10].

Очевидно, что определение холестерина в мембранах эритроцитов больных ИБС может быть использовано для оценки степени дестабилизации клеточных мембран в организме и в качестве дополнительного критерия оценки тяжести заболевания. Данные показывают, что процедуры прерывистой нормобарической гипокситерапии способствуют насыщению холестерина мембран эритроцитов у больных ИБС. Можно предполагать, что позитивные сдвиги в строении мембран эритроцитов совпадают с таковыми у кардиомиоцитов. Мембраностабилизирующий эффект прерывистой нормобарической гипокситерапии сочетается со снижением напряженности оксидантного стресса и агрега-

ции эритроцитов Улучшение холестерина гомеостаза, достигаемое включением в терапию курсов прерывистой нормобарической гипокситерапии, оказывает позитивное влияние на течение и прогноз ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аникин В.В., Калинин М.Н., Ворона Ю.Л. Неспецифическая резистентность организма и иммунологическая реактивность у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями сердечного ритма. *Клин. мед.* 2003; 2: 48-51.
2. Березин М.В., Котин А.В., Довгало Ю.В., Колосов Б.В., Лутай А.В. Структурно-функциональная характеристика эритроцитов у больных стенокардией. *РНКК. От диспансеризации к высоким технологиям.* 2006; 45.
3. Берберашвили Т.М., Сукоян Г.В., Татулашвили Д.Р., Самсонидзе Т.Г. Динамика структурно-конформационных изменений в актином миокарда и эритроцитов при ишемии сердца. *Гипоксия, механизмы, адаптация, коррекция.* М.; 2005. 13-14.
4. Болдырев А.А. Введение в мембранологию. — М.: Изд-во МГУ; 1990. 208.
5. Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Клинические аспекты нарушения холестерина гомеостаза. *Междун. симп. «Молекулярные механизмы регуляции функции клеток»* Тюмень; 2005. 137-138.
6. Владыцкая О.В., Короба Г.С., Татулашвили Д.Р., Хвятия Н.Г., Джанашия П.Х. Состояние внутриэритроцитарного метаболизма и резистентность холестерина липопротеидов низкой плотности к окислению у больных ишемической болезнью сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2005, 4, 4, 65.
7. Волков В.С., Троцюк В.В., Цикулин А.Е., Хабр Э.М. О взаимоотношениях между центральной гемодинамикой и микроциркуляцией у больных гипертонической болезнью. *Кровообращение* 1980; 4: 15-19.
8. Габинский Я.Л., Фрейдина Л.И., Оранский И.Е. Экология и острый инфаркт миокарда. *РНКК. От диспансеризации к высоким технологиям.* 2006; 79.
9. Галин С.Л. Предупреждение и ограничение витаминами — антиоксидантами нарушений гомеостаза, вызываемых тромбоцитозом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск; 1993. 44.
10. Гамнов В.А., Бондар П.Н., Диккер В.Е., Ромашкин С.В. Гликозилированные протеины. Новосибирск: Наука; 1989. 234.
11. Гусев Е.И. Ишемическая болезнь головного мозга. Актовая речь. М.; 1992.
12. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Современные представления о механизмах повреждающего действия острой церебральной ишемии. *Труды всероссийского рабочего совещания неврологов России «Неотложные состояния в неврологии»* Орел; 2002. 50-67.
13. Дурова М.В., Щукин В.А., Ральченко И.В. Состояние тромбоцитарных мембран и гомеостаз у больных с ишемическим инсультом. *Международ. симпозиум «Молекулярные механизмы регуляции функции клеток»*. Тюмень; 2005. 240-241.
14. Евдокимова А.Г., Радзевич А.Е., Терещенко О.И., Пичутина Т.А., Коваленко Е.В. Небиволол в лечении больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология* 2004; 2: 15-18.
15. Коричкина Л.Н. Внутрисосудистое ауторозеткообразование и состояние эритроцитов при артериальной гипертензии на фоне лекарственной терапии. *РНКК. От диспансеризации к высоким технологиям.* М.; 2006: 189-190.
16. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз. М.: Медицина; 1983. 252.
17. Маслов В.А., Костин А.И. Изменения перекисного окисления липидов у больных с атеросклеротическим поражением коронарных и периферических артерий на фоне применения нормобарической гипокситерапии. *Прерывистая нормобарическая гипокситерапия.* М.; 2005. 55-64.
18. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии. *Кардиология* 2004; 6: 52-58.
19. Рыков В.А., Летунова О.Н. Истинная полицитемия, осложненная инфарктом миокарда. *Арх. пат.* 1995; 3: 73-74.
20. Силотина М.В., Усков В.М., Звягинцева А.В., Усков М.В., Усков В.В., Стуров О.А., Медведев М.Ф. Применение этилметилгидроксипиридина в лечении гипертонической болезни у пожилых. *Клин. геронт.*; 2006; 9.
21. Скворцова В.И. Механизмы повреждающего действия церебральной ишемии и новые терапевтические стратегии. *Неврология и психиатрия* 2003; 9: 10-14.
22. Стрелков Р.Б. Нормобарическая гипокситерапия. М.; 1994. 14.
23. Стрелков Р.Б., Чижов А.Я. Прерывистая нормобарическая гипоксия в профилактике, лечении и реабилитации. Екатеринбург; 2001. 397.
24. Торховская Т.И., Халилов Э.М., Гороховская Г.Н., Фортинская Е.С., Соболева В.В., Кочетова М.М., Никитина Н.А., Мартынов А.И. Содержание холестерина в эритроцитах при истинной полицитемии: связь с ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2003; 9: 49-51.
25. Трушина Т.П., Пчелинцев В.П., Макарова В.Г., Ребков А.Н. Перекисное окисление липидов у больных ишемической болезнью сердца на фоне лечения малопоточной нормобарической оксигенацией. *Сб. тезисов 10 лет МОКЦ. Жуковский;* 1999. 214.
26. Шабанов В.А., Терехина Е.В., Костров В.А. Изменение реологических свойств крови у больных гипертонической болезнью. *Тер. арх.* 2001; 10: 70-73.
27. Assedat J., Lornet S., Ray A. et al. Energy metabolism of the hypertrophied heart studied by P nuclear magnetic resonance. *Cardioscience* 1992; 3: 233-239.
28. Bessis M. La forme et la deformabilite des erythrocytes normaux et dans certaines anemies hemolytiques congenitales. *Nouv. Rev. Frans. Hematol.* 1977; 18 (1): 75-79.
29. Gorokhovskaya G.N., Martynov A.I., Torkhovskaya T.I. Chng of serum lipids in patients with: polycythemia vera and concomitant coronary artery disease. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 2000; 13: 11.
30. Jelicks L.A., Gupta R.K. Intracellular free magnesium and high energy phosphates in the perfused normotensive and spontaneously hypertensive rat heart. A P NMR study. *Amer. J. Hypertens.* 1991; 4: 131-136.
31. Kumerova A., Iecce A., Kesters A. et al. Anaemia and antioxidant defence of the red blood cells. *Mater. Med. Pol.* 1998; 301: 12-15.
32. Rajeswari P., Natarajan O., Nadler J.L. Glucose induced lipid peroxidation and inactivation of membrane — associated in transport enzymes in erythrocytes in vivo and in vitro. *J. Cell. Physiol.* 1992; (1): 100-109.
33. Tanase T., Murakami N., Nagatsu A., Sakakibara J. Cardiac glycoside-induced elevation of intracellular Na⁺ concentration in human erythrocytes. *Biol. And Pharmaceut. Bull.* 1993; 16 (4): 431-433.

Поступила 04.02.2008