

На правах рукописи



Карташева Наталия Владимировна

**ВЛИЯНИЕ НЕИРОАДАПТИВНОГО МОДУЛЯТОРА
«СКЭНАР» НА ОБМЕННЫЕ ПРОЦЕССЫ В КРОВИ
БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА**

03.00.04 - биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону
2007

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Тараканов Александр Викторович

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Сторожук Петр Григорьевич

доктор медицинских наук

Шестопалов Александр Вячеславович

Ведущая организация: **Волгоградский государственный
медицинский университет**

Защита состоится «1» ноября 2007 года в 14.30 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.082.01 при ГОУ ВПО Ростовском государственном медицинском университете (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета.

Автореферат разослан «28» сентября 2007 г.

Ученый секретарь диссертационного
совета профессор

Н.Я.Корганов

Общая характеристика работы

Актуальность проблемы. В настоящее время одной из наиболее актуальных проблем в кардиологии остается коронарная болезнь сердца, в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ). Это обусловлено как распространенностью сердечно - сосудистых заболеваний в популяции, так и их вкладом в структуру смертности. Заболеваемость ИМ сохраняется высокой и резко увеличивается с возрастом (Мазур Н.А., 2000).

Широкое использование тромболитической терапии и эффективная вторичная профилактика привели к уменьшению риска развития осложнений, но основные причины сердечной смерти в постинфарктном периоде по-прежнему остаются актуальной проблемой современной кардиологии, что диктует необходимость более тщательного изучения механизмов повреждения кардиомиоцитов при ишемии, поиска новых методов воздействия на указанные механизмы.

В настоящее время можно считать доказанным (Малышев И.Ю. и др., 2000; Коркина О.В. и др.2001; Ланкин В.З. и др., 2001; Зенков Н.К. и др., 2001; Калесникова Е.И. и др., 2003), что свободнорадикальные процессы играют значительную роль в нарушениях сократительной функции и энергетического метаболизма сердечной мышцы, появляющихся в результате длительной ишемии миокарда и последующей реперфузии.

При ишемии и реперфузии существует достаточно много возможностей (В.З.Ланкин 2000) для того, чтобы содержание АФК в ишемизированных клетках резко возрастало, способствуя образованию еще более активных липидных радикалов, причем опасность накопления АФК и липопероксидов при ишемии усугубляется вследствие одновременного повреждения и подавления ферментных систем их утилизации. Такое состояние обозначается как «окислительный стресс» (Ambrosio G., 1998), и служит одной из основных причин повреждения клетки. Однако, особый интерес представляет определение взаимосвязей между активностью свободнорадикальных процессов и тяжестью течения ОИМ.

Изменение физико-химических характеристик мембран эритроцитов, повышение их жесткости, неизбежно связано с увеличением вязкости крови у больных инфарктом миокарда, возрастанием нагрузки на уже поврежденный миокард и расширением зоны некроза и ишемии (Фатенков В.Н. и др. 2002).

Воздействовать на активность свободнорадикальных процессов и систему антиоксидантной защиты возможно как при помощи фармакологических препаратов, так и при использовании немедикаментозных методов лечения, в том числе электронейростимуляции (Jackson G., 1999).

В этой связи будет актуальным исследовать процессы свободнорадикального окисления липидов плазмы крови и эритроцитов у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от тяжести клинического течения заболевания, наряду с этим оценить влияние тромболитической терапии, а

также возможности корректирующего воздействия электростимуляционными аппаратами новой генерации на обменные процессы в клетках крови у больных при невозможности проведения тромболитика.

Это приборы семейства СКЭНАР (самоконтролируемый энергонейроадаптивный регулятор), имеющие оптимальную конструкцию с минимальной адаптацией организма к импульсному току, неповреждающим режимом воздействия (Гринберг Я.З., 1999; Горфинкель Ю.В., 1999; Тараканов А.В., 2003).

Цель исследования. Оценить интенсивность свободнорадикальных процессов в крови, состояние механизмов антиоксидантной защиты и структурно-функциональные особенности мембран эритроцитов у больных с различной тяжестью острого инфаркта миокарда до и после комплексного лечения с включением СКЭНАР-терапии.

Задачи исследования

1. Определить интенсивность процессов перекисного окисления липидов и состояние антиоксидантной системы в плазме крови и эритроцитах у пациентов с острым инфарктом миокарда в зависимости от степени сердечной недостаточности.
2. Оценить физико-химические характеристики мембран эритроцитов при остром инфаркте миокарда в зависимости от тяжести заболевания.
3. Проанализировать активность свободнорадикального окисления, антиоксидантных ферментов, а также структурно-функциональные характеристики мембран эритроцитов при проведении тромболитической терапии в комплексном лечении ОИМ.
4. Оценить интенсивность свободнорадикального окисления, активность антиоксидантных ферментов, показатели стабильности и структурного состояния мембран эритроцитов и клиническую эффективность при использовании СКЭНАР-терапии в комплексном лечении острого инфаркта миокарда.

Научная новизна:

В работе установлены закономерности изменения системы ПОЛ/АОС плазмы и эритроцитов крови, а также показателей структурного и функционального состояния мембран у больных с острым инфарктом миокарда в зависимости от степени сердечной недостаточности.

Проведен сравнительный анализ сдвигов свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты, а также состояния физико-химических свойств мембран эритроцитов у больных ОИМ после курса традиционной медикаментозной терапии при невозможности тромболитика и в группе после проведения тромболитической терапии.

Впервые показано, что у больных с острым инфарктом миокарда при

невозможности ТЛТ включение СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий на фоне традиционной медикаментозной терапии приводит к восстановлению баланса системы ПОЛ/АОС, оптимизации структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, что сочетается с более выраженными положительными клиническими эффектами.

Практическая значимость

Полученные результаты показали эффективность включения СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий ОИМ, при невозможности тромболитизиса, с целью повышения антиоксидантной защиты миокарда, показателей структурного состояния мембран эритроцитов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Развитие ишемического повреждения миокарда сопровождается повышением интенсивности ПОЛ на фоне дисбаланса ферментов первой линии антиоксидантной защиты, а также дестабилизацией эритроцитарных мембран, которые находятся в прямой зависимости от степени сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда.
2. Проведение тромболитической терапии и восстановление коронарного кровотока охраняет проявления окислительного стресса, о чем свидетельствуют высокий уровень показателей индуцированной хемиллюминесценции, молекулярных продуктов ПОЛ и содержания ВЭГ в плазме крови.
3. Включение СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий ОИМ при невозможности тромболитизиса, приводит к достоверному снижению проявлений оксидативного стресса, что документируется снижением содержания молекулярных продуктов ПОЛ в крови и восстановлением активности ферментов первой линии антиоксидантной защиты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них одна - в рекомендуемом ВАК издании.

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались и обсуждались на межрегиональной конференции «СКЭНАР-терапия и СКЭНАР-экспертиза», Ростов-на-Дону, 2002, 2003, 2005 гг.; VI Всероссийском съезде физиотерапевтов, г. Санкт - Петербург, 2006; IX Международной конференции «Высокие технологии восстановительной медицины: профессиональное долголетие и качество жизни», Сочи, 2006; кафедральной конференции кафедры скорой и неотложной помощи ФПК и ППС РостГМУ, 2007, VI съезде кардиологов

Юга России, г. Ростов-на-Дону, 2007; III съезде фармакологов России, г. Санкт-Петербург, 2007.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 8-ми глав с изложением и обсуждений полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 168 отечественных и 70 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 12 рисунками.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе осуществлен анализ результатов клинико-лабораторного исследования, проведенного у 77 пациентов, находившихся на лечении в кардиологических отделениях г. Ростова-на-Дону в период с 2000 по 2004 гг.

В исследовании приняли участие 64 мужчины и 13 женщин с острым Q-инфарктом миокарда, верифицированным клинически и лабораторно-инструментальными методами (в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ, 1998). Средний возраст больных составил 58,2 года. Время от начала ангинозного приступа до поступления в стационар составило от 2 до 24 часов.

Разработан специальный протокол, заполняемый для каждого больного, по которому оценивалась динамика ЭКГ, состояние гемодинамики, характер и интенсивность жалоб, изучался клеточный состав популяции лейкоцитов периферической крови, на основании чего рассчитывался лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Химич-Костюченко (Костюченко А.Л. и др., 1997). Выраженность болевых ощущений оценивалась по визуально-аналоговой шкале боли.

Степень сердечной недостаточности в остром периоде ОИМ определялась по классификации Killip (на основе Killip T. And Kimball J., 1967; Тэйлор Д.Д., 2004), которая характеризует выраженность сердечной недостаточности на основании данных физикального исследования, и является мощным предиктором смертности у лиц с острым коронарным синдромом.

По классу тяжести больные распределились следующим образом: у 17 человек (22%) установлен первый класс тяжести, у 32 (41%) - второй, у 22 пациентов (29%) - третий класс тяжести, и у 6 (8%) - четвертый.

В ходе исследования, согласно представленным задачам выделено три группы пациентов:

1. Больные с острым Q инфарктом миокарда, которым была проведена тромболитическая терапия. В данную группу вошли пациенты, поступившие в отделение в срок менее 12 часов от возникновения симптомов, с наличием соответствующих изменений ЭКГ (подъем ST в двух после-

довательных отведениях, составляющий более 1 миллиметр) и не имеющие противопоказаний к проведению тромболизиса.

Пациенты, которые не имели возможности получения тромболитической терапии в связи с наличием противопоказаний, разделены на вторую и третью группы.

2. Больные с острым Q инфарктом миокарда, получающие традиционную медикаментозную терапию (без тромболизиса).
3. Больные с острым Q инфарктом миокарда, получающие традиционную медикаментозную терапию (без тромболизиса), которым был проведен курс из 10 процедур СКЭНАР-терапии, ежедневно, по общеукрепляющим методикам (Тараканов А.В., 2005) электромодулятором нейроадаптивного типа СКЭНАР - 97.4. Регистрационное удостоверение МЗ РФ № 29/23041101/3726-02 от 23 V 2002 г.

С целью сравнения полученных результатов, обследована группа практически здоровых добровольцев (контрольная группа, 36 человек). Все группы сопоставимы по полу и возрасту.

Биохимические исследования проводились до начала лечения и на 15 сутки.

Объектом исследований служили плазма крови, 1% гемолизат и суспензия эритроцитов. Использовались следующие методы исследования: хемилюминесцентный анализ в системе H_2O_2 -люминол (Шестаков В.А. и др., 1979); содержание нитрозилгемоглобина в плазме по методу И.И. Степура и соавт (1997); интенсивность ПОЛ оценивали по уровню накопления молекулярных продуктов в хлороформном липидном экстракте (по E. Bligh, W. Dyer, 1959), первичных - диеновых конъюгатов (ДК) - по методу (Стальная И.Д., 1977), вторичных - малонового диальдегида (МДА) - по методу (Стальная И.Д., Гаришвили Т.Д., 1977), конечных - шиффовых оснований (ШО) - по Bidlack, Tappel (1973); определение активности супероксиддисмутазы (СОД) - (Fried, 1975); определение активности каталазы (Королюк М.А. и др., 1988); определение активности церулоплазмينا (ЦП) по методу Ревина в модификации (Колб В.Г., Камышникова В.С., 1982); определение суммарной пероксидазной активности (СПА) (Лукаш и др., 1996); определение содержания внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) гемоглобинцианидным методом (Каракашов А.В., Вичев Е.П., 1973); определение структурных параметров мембран эритроцитов с помощью флуоресцентного зонда пирена (Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е., 1980; Добрецов Г.Е., 1989); определение содержания молекул средней массы (МСМ) (Николайчик В.В. и др., 1991); определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (Вельбри С.К. и др., 1988).

Исследования проводились в биохимической лаборатории НИИ Биологии при ЮФУ.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационного анализа с использованием t-критерия Стьюдента, оценивая резко откло-

няющиеся варианты по критерию Шовене (В.А.Кокунин, 1975). Обработка проводилась на персональном компьютере IBM Pentium III с помощью стандартных пакетов программ. Различия между двумя выборками считали достоверными при $p < 0,05$. При $0,05 < p < 0,1$ полагали возможным говорить о тенденции к изменениям. При $p > 0,1$ различия считали недостоверными.

Собственные результаты и их обсуждение

При анализе параметров H_2O_2 -люминол-индуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) установлено, что в плазме крови группы больных с 1-2 классом тяжести ОИМ интенсивность быстрой вспышки ХЛ (Н, мм) достоверно увеличивается на 19%, в группе с 3-4 классом - на 68% относительно контроля, что указывает на повышенный уровень генерации липоперекисей. Светосумма ХЛ, показывающая скорость расходования липидных радикалов, в плазме крови больных с 1-2 классом тяжести повышается незначительно, тогда как у больных с 3-4 классом увеличивается на 61% относительно контрольного значения, что указывает на наличие взаимосвязи между тяжестью клинической картины заболевания и интенсификацией образования липоперекисей.

Содержание нитрозилгемоглобина (NOHb), которое определялось при двух максимумах поглощения - 418 нм и 545 нм, было повышено относительно контроля на 10% и 40%, соответственно, в группе больных с 1-2 классом тяжести ОИМ, и на 15% и 23% - в группе пациентов с 3-4 классом. Это соответствует литературным данным, согласно которым у больных ИБС, несмотря на дефицит эндотелиального NO и сниженное эндотелий-зависимое расслабление сосудов, обнаруживается повышенный уровень в плазме конечных метаболитов NO, который прямо пропорционален степени тяжести сердечной недостаточности (Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2000).

Параллельно установлено достоверное повышение в плазме крови содержания первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК), вторичного продукта - малонового диальдегида (МДА) и конечных продуктов - шиффовых оснований (ШО) - на 77%, 102% и 23%, соответственно, у больных ОИМ с 1-2 классом тяжести и на 135%, 130% и 88%, соответственно, - у пациентов с 3-4 классом тяжести.

В мембранах эритроцитов выявлены аналогичные изменения: содержание ДК и МДА у пациентов с 1-2 классом тяжести достоверно увеличилось на 48% и 18%, уровень ШО изменялся незначительно; у пациентов с 3-4 классом тяжести ОИМ содержание ДК, МДА и ШО достоверно повышалось на 78%, 21% и 21% соответственно.

Таким образом, активация процессов свободнорадикального окисления находилась в прямой зависимости от степени тяжести сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда.

Таблица 1

Интенсивность H_2O_2 - люминолиндуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) и ПОЛ в плазме крови больных ОИМ, $M \pm m$

Показатель	Контроль (n = 36)	1-2 класс тяжести (n = 42)	3-4 класс тяжести (n = 24)
ХЛ Н, мм	44,2 ± 4,2	52,8±3,9	74,4±6,9
p % изменений		p>0,1	p<0,001 (+68%)
p ₁ % изменений			p ₁ <0,001 (+41%)
ХЛ Sm×10 ⁴ , отн.ед.	84,1 ±2,1	93,5±8,7	135,4±22,8
p %изменений		p>0,1	p<0,05 (+61%)
p ₁ %изменений			p ₁ <0,05 (+45%)
ДК, нмоль/мл.	12,38±1,71	21,91±0,82	29,12±1,74
p %изменений		p<0,001 (+77%)	p<0,001 (+135%)
p ₁ %изменений			p ₁ <0,001 (+33%)
МДА, нмоль/мл.	20,87 ±1,58	42,06±1,62	47,99±1,24
p %изменений		p<0,001 (+102%)	p<0,001 (+130%)
p ₁ %изменений			p ₁ <0,01 (+14%)
ШО, отн.ед./мл.	1,06 ±0,09	1,30±0,09	1,99±0,21
p %изменений		0,05<p<0,1 (+23%)	p<0,001 (+88%)
p ₁ %изменений			p ₁ <0,005 (+53%)

Примечание: здесь и далее - p - достоверность различий по сравнению с контролем, p₁ - достоверность различий между группами.

В нашем исследовании установлено повышение оксидазной активности церулоплазмينا, являющегося реактантом острой фазы и важнейшим антиоксидантом плазмы крови, - на 23% у пациентов с 1-2 классом тяжести ОИМ, и на 34% - у пациентов с 3-4 классом, по сравнению с контролем.

Другим ключевым звеном тонко сбалансированной системы антиоксидантов, регулирующей процессы СРО в организме, являются ферментативные антиоксиданты СОД и каталаза эритроцитов. В нашем исследовании показано, что в условиях острой ишемии миокарда в эритроцитах наблюдалось ингибирование активности СОД на 31% у пациентов с 1-2 классом тяжести ОИМ, и на 26% - у пациентов с 3-4 классом; активность сопряженного фермента каталазы уменьшается на 13% по сравнению с контролем у больных с 3-4 классом тяжести, тогда как у пациентов с 1-2 классом изменения активности этого фермента недостоверны.

Таким образом, при ОИМ наблюдался дисбаланс механизмов первой линии антиоксидантной защиты, нарушение сопряженности работы ферментов, наиболее выраженные у больных с тяжелым течением заболевания.

Таблица 2
Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов больных ОИМ,
M ± m

Показатель	Контроль (n = 36)	1 -2 класс тяжести (n = 42)	3-4 класс тяжести (n = 24)
СОД, ед/мг Нб p % изменений p ₁ % изменений	3,62 ± 0,06	2,49 ± 0,08 p<0,001 (-31%)	2,65±0,13 p<0,001 (-26%) P ₁ >0,1
Каталаза, нмоль Н ₂ О ₂ /мг Нб p % изменений p ₁ % изменений	27,9 ± 1,1	26,3 ± 1,2 p>0,1	24,2±1,6 0,05<p<0,1 (-13%) p ₁ >0,1

Результаты, полученные в процессе изучения состояния мембран эритроцитов методом латеральной диффузии флуоресцентного зонда пирена, также свидетельствуют об изменении их структурной организации при ОИМ. Нами установлено достоверное снижение коэффициента эксимеризации зонда пирена F_3/F_M (334) на 19% как в группе пациентов с 1-2 классом тяжести ОИМ, так и в группе больных с 3-4 классом тяжести, что свидетельствует о повышении микровязкости (снижении текучести) липидно-бислоя МЭ.

При этом коэффициент F_3/F_M (282) увеличивался на 16% у пациентов с 3-4 классом тяжести, что свидетельствует о повышении текучести зон белок-липидных контактов, изменение этого параметра у пациентов с 1-2 классом недостоверно. Наряду с повышением микровязкости липидного бислоя мембран эритроцитов больных ОИМ наблюдается достоверное снижение на 9% - у пациентов с 1-2 классом тяжести ОИМ и на 12% - в группе с 3-4 классом параметра $F_0 - F/F_0$, характеризующего эффективность безызлучательного переноса энергии электронного возбуждения с мембранных белков на пирен, свидетельствующего о перестройках мембранных белков.

Следствием накопления продуктов ПОЛ в МЭ стало повышение на 5% и 4% ($p < 0,05$) у пациентов с 1-2 классом тяжести, и 8% и 6% ($p < 0,05$) - у пациентов с 3-4 классом, коэффициентов полярности $F372/F393$ (334) и $F372/F393$ (282), характеризующих полярность микроокружения зонда пирена в липидном бислое и в области аннулярных (пограничных) липидов мембран эритроцитов.

Таким образом, все вышеописанные изменения, в целом, приводят к нарушению структурной организации мембран, повышению их вязкости,

наиболее выраженным у пациентов с 3-4 классом тяжести сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда.

Внеэритроцитарный гемоглобин (ВЭГ) в плазме крови повышался, по сравнению с контрольным показателем, на 30% у больных с 1-2 классом тяжести ОИМ, и на 68% - у пациентов с 3-4 классом, что свидетельствует о нарушении барьерной функции мембран и повышенном гемолизе. Суммарная пероксидазная активность (СПА), характеризующая состояние пероксидазных компонентов плазмы крови у пациентов с 3-4 классом тяжести ОИМ возростала на 38% относительно контроля, а в группе больных с 1-2 классом различия недостоверны.

Степень нарушения структурного гомеостаза при ОИМ находится в прямой зависимости от степени тяжести сердечной недостаточности в остром периоде сердечной недостаточности.

Таблица 3

Уровень ВЭГ и СПА в плазме крови больных ОИМ, $M \pm m$

Показатель	Контроль (n = 36)	1-2 класс тяжести (n = 42)	3-4 класс тяжести (n = 24)
ВЭГ, мкмоль/л.	4,80 ± 0,29	6,24±0,62	8,06±0,96
p % изменений		p<0,05 (+30%)	p<0,01 (+68%)
p ₁ % изменений			p ₁ >0,1
СПА, ед./мл	5,0 ± 0,6	5,8±0,6	6,9±0,81
p % изменений		p>0,1	0,05<p<0,1 (+38%)
p ₁ %изменений			p ₁ >0,1

Был проведен сравнительный анализ динамики показателей ПОЛ/АОС, структурного состояния МЭ и СЭИ в исследуемых группах после проведенного лечения.

Как следует из полученных результатов, проведение тромболитической терапии и восстановление коронарного кровотока способствовали усилению проявлений окислительного стресса, обусловленных реперфузионным синдромом. Традиционная медикаментозная терапия не приводила к достаточному подавлению активности свободнорадикальных процессов. После проведенного лечения у пациентов первой и второй групп показатели индуцированной ХЛ изменялись незначительно, а после проведения ТЛТ у пациентов первой группы даже наблюдался прирост величины светосуммы (Sm), в результате чего этот показатель на 55% превышал контрольный уровень, что свидетельствует о сохраняющейся активности процессов свободнорадикального окисления.

Включение СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий приводило к достоверному снижению показателей ХЛ на 24% (H) и 25% (Sm) у больных третьей группы (рис.1).

Согласно литературным данным (Л.Р.Одыванова и соавт., 1997; Pelligrino, 1993; Shapira et al., 1994), оксид азота оказывает положительный эффект лишь в первые минуты или часы после наступления ишемии, когда его концентрация относительно невысокая. В дальнейшем же при значительном повышении уровня NO[•] начинает превалировать его токсическое влияние. После курса стандартной комплексной терапии ОИМ во второй группе больных уровень обеих фракций NOHb снижался незначительно, тогда как включение в комплекс лечебных мероприятий СКЭНАР-терапии приводило к более выраженному снижению данного показателя. Так, содержание фракции NOHb 545 достоверно снижалось на 20%. Реализация данного эффекта СКЭНАР-терапии, возможно, происходила как за счет ингибирования продукции АФК, так и посредством снижения потребности пациентов в экзогенных донаторах NO - нитратах.

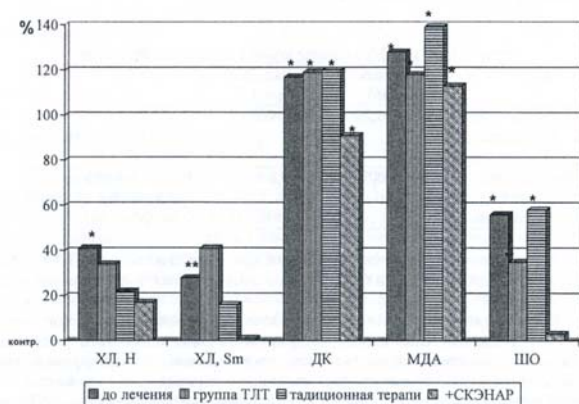


Рис 1. Интенсивность люминол — H_2O_2 — индуцируемой хемилюминесценции (ХЛ) и содержание продуктов ПОЛ в плазме крови до и после различных методов лечения ОИМ (в % относительно контроля), * - $p < 0,05$; ** - $0,05 < p < 0,1$.

Изменение интенсивности ПОЛ у пациентов в группах тромболиза и традиционной терапии также не было достоверным: содержание молекулярных продуктов - ДК, МДА и ШО - в плазме крови оставалось выше контрольного уровня на 119%, 118%, и 35% у пациентов первой группы, и на 120%, 139% и 58% у пациентов второй группы (см. рис. 1).

Положительным эффектом традиционной медикаментозной терапии и ТЛТ является нормализация содержания конечных продуктов ПОЛ - ШО в эритроцитах, при этом содержание ДК и МДА оставалось повышенным на 37% и 26% в первой группе, и на 51% и 14% - во второй группе (рис 2).

Включение СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий способствовало достоверному снижению на 20% уровня ДК в плазме крови, который оставался, однако, повышенным на 91%, содержание МДА также превышало контроль на 113%, при этом уровень ШО, снижаясь на 34%, не имел достоверных отличий от контрольного значения (см. рис. 1). В эритроцитах у пациентов третьей группы наблюдалось достоверное снижение содержания ДК на 25%, после чего этот показатель был выше контроля на 33%, а также снижение содержания МДА и ШО на 16% и 20%, что приводило к нормализации этих показателей (см. рис.2).

Применение традиционной терапии, равно как и использование СКЭНАР-терапии в составе комплексного лечения ОИМ, не вызывало существенного изменения активности ЦП и каталазы в плазме крови. Проведение ТЛТ привело к дальнейшему повышению оксидазной активности ЦП и активности каталазы, что может свидетельствовать о сохранении реакции острой фазы и деструктивных нарушениях мембран клеток.

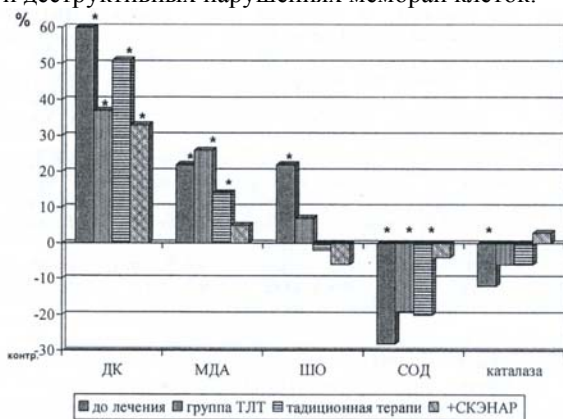


Рис 2. Показатели системы ПОЛ/АОС в эритроцитах до и после различных методов лечения ОИМ (в % относительно контроля), * $-p < 0,05$; ** $-0,05 < p < 0,1$.

Активность антиоксидантных ферментов в эритроцитах имела тенденцию к нормализации в результате лечения во всех клинических группах, однако наиболее выраженный эффект наблюдался при применении СКЭНАР-терапии. Так, в первой и второй группах уровень СОД увеличивался на 23% и 13%, соответственно, в сравнении с данными до лечения. У пациентов третьей группы в результате лечения уровень СОД, увеличивался на 30%, приближаясь, к контрольным значениям. Активность каталазы в группе тромболизиса достоверно не изменялась, тогда как после СКЭНАР-воздействия активность этого фермента увеличилась до контрольных величин.

Таким образом, включение СКЭНАР-терапии в комплекс лечебных мероприятий при ОИМ способствует существенному снижению выражен-

ности «окислительного стресса», что проявляется уменьшением образования липоперекисей в крови, содержания молекулярных продуктов ПОЛ как в плазме крови, так и в эритроцитах, а также восстановлением активности исследуемых антиоксидантных ферментов эритроцитов.

Как показывают наши исследования, проведение ТЛТ в составе комплексного лечения ОИМ в первой группе больных не оказало существенного влияния на структурные характеристики мембран. На фоне недостоверного изменения относительной вязкости липидного бислоя и текучести зон белок-липидных контактов, было выявлено дальнейшее увеличение коэффициентов полярности на 10% и 7% ($p < 0,05$) относительно контроля, что указывает на изменении заряда мембраны. При этом эффективность переноса энергии электронного возбуждения с мембранных белков на пирен оставалась сниженной на 9%, как и до лечения.

Проведение традиционной медикаментозной терапии во второй группе больных ОИМ также не являлось достаточно эффективным, так как сохранялось большинство нарушений структурного состояния мембран эритроцитов, обнаруженные до лечения.

Включение СКЭНАР-терапии в лечебные мероприятия у больных третьей группы приводило к восстановлению структуры организации мембран. Наблюдалось достоверное снижение вязкости липидного бислоя на 14%, относительно данных до лечения, нормализация текучести зон белок-липидных контактов и коэффициентов полярности (рис.3).

Таким образом, проведение больным ОИМ лечения, включающего применение СКЭНАРа, способствовало нормализации и структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

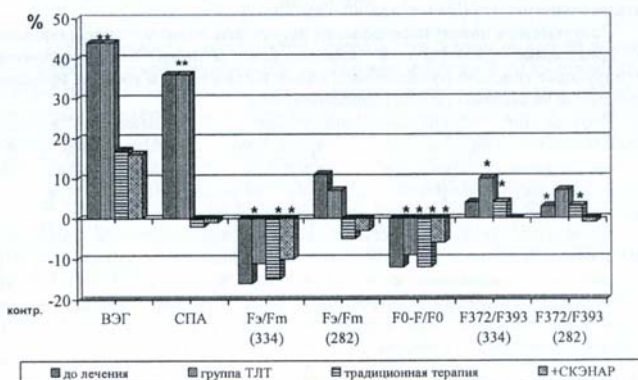


Рис 3. Показатели структурного состояния мембран эритроцитов до и после различных методов лечения ОИМ (в % относительно контроля),
* - $p < 0,05$; ** - $0,05 < p < 0,1$.

Как показали наши исследования, в первой группе больных содержание ВЭГ после проведения ТЛТ имело некоторую тенденцию к снижению, но оставалось выше контрольных значений.

После проведения комплексного лечения ОИМ с применением СКЭНАРа уровень ВЭГ и СПА, снижались на 29% и 32% соответственно, и не имели достоверных отличий от контрольных показателей.

Проведение ТЛТ в составе комплексного лечения ОИМ приводит к дальнейшему росту показателей синдрома эндогенной интоксикации. Содержание фракции МСМ (254) и МСМ (280) увеличивается, превышая, в результате, контроль на 113% и 61% соответственно.

Сопоставление результатов, полученных при проведении традиционной медикаментозной терапии, с результатами, комплексного лечения с включением СКЭНАРа свидетельствуют о снижении выраженности эндогенной интоксикации после проведения этих процедур.

Сохраняющееся некоторое превышение содержания МСМ (254) и МСМ (280) в плазме крови больных второй (на 27% и 34% соответственно) и третьей (на 13% и 23% соответственно) групп по сравнению с контролем, можно рассматривать как компенсаторную реакцию, так как, согласно данным литературы, молекулы средней массы, являясь чрезвычайно гетерогенным пулом соединений различной химической природы, включают, в том числе, разнообразные пептидные биорегуляторы - цитокины, хемокины, модуляторы кроветворения, которые продуцируются активированными фагоцитами воспалительного очага (Волчегорский и др., 2002).

Полученные в нашем исследовании результаты позволяют предположить, что применение СКЭНАРа в комплексном лечении ОИМ оказывает ингибирующее действие на различных этапах ишемического каскада, прерывая отсроченные механизмы гибели кардиомиоцитов.

Проведенное клинико-биохимическое исследование выявило значительное повышение активности первой линии антиоксидантной защиты на фоне угнетения процессов пероксидации, улучшение архитектоники белково-липидного матрикса, снижение явлений эндотоксикоза, что свидетельствует о саногеническом воздействии СКЭНАРа на организм.

Проведение тромболитической терапии улучшает перфузию миокарда в очаге ишемии, сохраняя, таким образом, жизнеспособность кардиомиоцитов. Очевидно, что комбинация с последующим СКЭНАР-воздействием будет способствовать повышению эффективности проводимой терапии, за счет снижения интенсивности окислительного стресса, повышения адаптационного потенциала организма, и улучшения качества жизни пациента.

Выводы

1. Интенсивность оксидативного стресса при остром инфаркте миокарда находится в прямой зависимости от степени сердечной недостаточности в остром периоде заболевания, что подтверждается выраженным приростом величины параметров индуцированной хемилюминесценции и содержания молекулярных продуктов ПОЛ в плазме крови больных с тяжелым (3-4) классом ОИМ относительно пациентов с 1-2 классом ОИМ.
2. Степень дисбаланса механизмов антиоксидантной защиты находится в прямой зависимости от тяжести сердечной недостаточности при ОИМ, о чем свидетельствует выраженное ингибирование и нарушение сопряженности антиоксидантных ферментов - СОД и каталазы - в эритроцитах у пациентов с 3-4 классом ОИМ.
3. Повышение относительной микровязкости липидного бислоя, увеличение текучести зон белок-липидных контактов, структурные перестройки мембранных белков, а также рост уровня внеэритроцитарного гемоглобина в плазме крови наиболее выражено у пациентов с тяжелым течением заболевания, что указывает на наличие взаимосвязи между степенью сердечной недостаточности в остром периоде ИМ и выраженностью нарушения архитектоники эритроцитарных мембран.
4. Проведение тромболитической терапии и восстановление коронарного кровотока сохраняет проявления окислительного стресса, что документируется высоким уровнем показателей хемилюминесценции, наличием эндогенной интоксикации, сохраняющийся структурными нарушениями мембран эритроцитов.
5. Применение СКЭНАР-воздействия в комплексном лечении ОИМ приводит к ингибированию процессов свободнорадикального окисления в плазме крови и эритроцитах, восстановлению активности первой линии антиоксидантных ферментов, а также способствует нормализации большинства параметров, характеризующих структурное состояние эритроцитарных мембран.

Практические рекомендации

1. Проведенное клинико-биохимическое исследование свидетельствует о целесообразности включения в комплекс лечебных мероприятий при ОИМ СКЭНАР-терапии, обладающей антирадикальным, антиоксидантным, мембранопротекторным действием.
2. В остром периоде инфаркта миокарда СКЭНАР-терапию рекомендовано применять дополнительно к комплексному медикаментозному лечению следующим образом: воздействие на кожу спины с обеих сторон вдоль позвоночника («три дорожки») в течение 10-15 минут, затем обработка области сердца (5-10 минут) и обработка зон точек канала перикарда (МС4, МС6 и МС7) на левой и правой руке течение 2-3 минут. Сеанс электростимуляции кожных покровов проводят в течение 20-30 минут непрерывно импульсами с частотой, регулируемой в пределах 30-120 Гц. Параметры сигнала устанавливаются автоматически за счет действия биологической обратной связи прибор - пациент. Сеансы проводят в течение 10-14 дней.

Список опубликованных работ по теме диссертации.

1. Лечение гипертензивных кризов и мигрени с помощью СКЭНАРа / А.В.Тараканов, Е.Г. Лось, **Н.В. Карташева**, Т.Д. Тараканова, Е.С. Рыжкова, Е.В. Кутовая // «СКЭНАР-терапия. СКЭНАР-экспертиза». - Таганрог. - 2001. - С.58-64.
2. Антагонисты кальция - «универсальные» препараты в практике врача скорой помощи / А.В. Тараканов, В.Г. Кушнарв, Е.Г. Лось, **Н.В. Карташева**, Е.В. Кутовая, М.С. Соболева, Т.И. Головина, Е.С. Рыжкова // Материалы II съезда кардиологов Южного федерального округа. - 2002. - С.357.
3. Информационные методы лечения на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи / А.В. Тараканов, Я.З. Гринберг, Н.П. Милютин, **Н.В. Карташева**, Е.В. Кутовая, Е.Г. Лось, И.Э. Шванке, Н.В. Пупкова // Скорая медицинская помощь. - 2002. - №2. - С.50.
4. Перспективы применения чрескожной неростимуляции с обратной связью в кардиологии / А.В. Тараканов, Н.П. Милютин, Т.Д. Тараканова, **Н.В. Карташева** // Материалы первого Российского конгресса «Реабилитационная помощь населению в Российской Федерации». - Москва. - 2003. - С.256-257.
5. Перекисное окисление липидов в плазме крови и мембранах эритроцитов больных на высоте некупируемого гипертензивного криза / А.В. Тараканов, А.В. Ильин, Н.П. Милютин, **Н.В. Карташева** // Актуальные проблемы медицины Дона. Сборник научных трудов. - Ростов-на-Дону. - 2003. -С.135-136.
6. СКЭНАР в лечении и реабилитации больных с заболеваниями сердца /А.В. Тараканов, Я.З. Гринберг, Т.Д. Тараканова, В.Г. Кушнарв, А.В. Ильин, **Н.В. Карташева** // Материалы VII международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины». - 2004,- С.682-684.
7. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы при ранней постинфарктной стенокардии в зависимости от эпизодов ишемии / А.В. Тараканов, А.В.Ильин, **Н.В. Карташева**, Л.Х. Мусиева, А.С. Самакаев // Материалы третьего съезда кардиологов ЮФО. - Ростов-на-Дону, 2004. - С.269-270.
8. Применение СКЭНАР- терапии в остром периоде Q-инфаркта миокарда у пациентов с ранней постинфарктной стенокардией / **Н.В. Карташева**, А.В.Тараканов, А.В. Ильин // Материалы VIII международной конференции «Современные технологии восстановительной медицины». - Сочи. - 2005. - С.322-324.
9. Взаимосвязь приступов боли при ранней постинфарктной стенокардии и окислительного стресса // А.В.Тараканов, А.В. Ильин, **Н.В. Карташева** // Материалы VI съезда кардиологов Южного федерального округа. — Ростов-на-Дону. -2007. -С.216-217.
10. Сравнительный анализ различных методов лечения острого инфаркта миокарда с их влиянием на выраженность оксидативного стресса /

Карташева Н.В., Тараканов А.В., Милютин Н.П. // Нейрофармакология и биологическая фармакология. - 2007. - специальный выпуск. - С. 1-1721-1722

Список сокращений

АД	артериальное давление
АОС	антиоксидантная система крови
АФК	Активные формы кислорода
ВЭГ	внеэритроцитарный гемоглобин
ДК	диеновые коньгаты
КА	каталаза
МДА	малоновый диальдегид
МСМ	молекулы средней массы
МЭ	мембраны эритроцитов
ЛИИ	лейкоцитарный индекс интоксикации
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ПОЛ	перекисное окисление липидов
СКЭНАР	самоконтролируемый энергонеироадаптивный регулятор
СОД	супероксиддисмутаза
СПА	суммарная пероксидазная активность
СЭИ	синдром эндогенной интоксикации
СРО	свободнорадикальное окисление
ЦИК	циркулирующие иммунные комплексы
ТЛТ	тромболитическая терапия
ЦП	церулоплазмин
ХЛ	хемилюминесценция
ШО	шиффовы основания
NO	оксид азота
NOHb	нитрозогемоглобин