Частное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Санкт-Петербургский медико-социальный институт»

Учебное пособие

«Применение КВЧ-терапии в лечении пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистыми заболеваниями: клеточно-молекулярные и биофизические аспекты»

Санкт-Петербург
2015

УДК 612.681+ 613.98
ББК 54.1

Медведев, Д.С.
Применение КВЧ-терапии в лечении пациентов старших возрастных групп с сердечно-сосудистыми заболеваниями: клеточно-молекулярные и биофизические аспекты : учебное пособие / Д. С. Медведев, И.Д. Молодцова, С.У. Мурсалов, Н.С. Линькова, Д.С. Мальцев, А. В. Лапотников.- ЧОУВПО СПбМСИ, 2015. – 56 с.

В учебном пособии рассматриваются вопросы применения электромагнитного излучения миллиметрового диапазона в лечении сердечно-сосудистой патологии у людей старших возрастных групп. В пособии рассматриваются общепатологические и молекулярно-клеточные аспекты развития атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонии. Описываются биофизические механизмы взаимодействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона с биологическими объектами и приводятся результаты клинико-экспериментальной работы, направленной на изучение молекулярных аспектов влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на эндотелий сосудов при старении.

Учебное пособие предназначено для врачей кардиологов, терапевтов, гериатров и врачей общей врачебной практики (семейной медицины), врачей по медицинской реабилитации, специалистов в области молекулярной медицины, молекулярных биологов и биофизиков, обучающихся на циклах последипломной подготовки.

Авторы: д.м.н., доцент Д. С. Медведев, к.м.н. С.У. Мурсалов, к.м.н. Д.С. Мальцев, А.У. Мурсалов, И.Д. Молодцова, к.м.н., доцент А. В. Лапотников.

Рецензенты:

Кветной Игорь Моисеевич - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клеточной биологии и патологии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Власова Ольга Леонардовна - доктор физико-математических наук, доцент, профессор кафедры «Медицинская физика» Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

Рассмотрено и рекомендовано к изданию методическим советом медицинского факультета и факультета дополнительного профессионального образования ЧОУ ВПО СПбМСИ, протокол № 3/8 от 27 августа 2015 г.

Учебное пособие одобрено Ученым советом ЧОУВПО СПбМСИ, протокол № 7 от 28 августа 2015 г.

УДК 612.681+ 613.98
ББК 54.1

ISBN 978-5-9907149-2-2

© коллектив авторов, 2015

© ЧОУВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», 2015

Содержание

Список сокращений 4

Введение 5

1. Молекулярно-клеточные аспекты старения эндотелия сосудов 8

2. Биологические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона 29

3. Молекулярные механизмы влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на эндотелий сосудов при старении: результаты клинико-экспериментального исследования 37

3.1. Методология исследования 37

3.2. Результаты исследования 40

Заключение 46

Контрольный тест 50

Рекомендуемая литература 54

Список сокращений

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ГМК	гладкомышечные клетки
ИБС	ишемическая болезнь сердца
КВЧ	крайне высокая частота
ЛПВП	липопротеиды низкой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛППП	липопротеиды промежуточной плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
ММД	миллиметровый диапазон
СД	сахарный диабет
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
цАМФ	циклический монофосфат
ХС	холестерин
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЭЗД	эндотелий-зависимая дилатация
ЭЗР	эндотелий-зависимая реакция
ЭМИ	электромагнитное излучение
CD	кластер дифференцировки
eNOS	эндротелиальная NO–синтаза
ICAM	внутриклеточная молекула адгезии
iNOS	индуцибельная NO–синтаза
NO	оксид азота
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов

Введение

Одной из основных причин нетрудоспособности и смертности у лиц старших возрастных групп является сердечно-сосудистая патология. В России смертность людей в возрасте старше 60 лет от заболеваний сердечно-сосудистой системы почти в 200 раз выше, чем в молодом возрасте. Пожилые люди в 2—3 раза чаще страдают артериальной гипертензией. При этом у лиц старше 50 лет начальные этапы развития атеросклероза (появление атеросклеротических бляшек) встречаются в 90—95% случаев.

Развитие такой возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, инфаркт миокарда и др. в первую очередь обусловлено возрастными изменениями эндотелия сосудов.

Для эффективного восстановления функциональной активности эндотелия, необходимо глубокое понимание молекулярно-клеточных каскадов и физиологических механизмов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции. При этом существующие в настоящее время медикаментозные и хирургические методы лечения сердечно-сосудистой патологии у лиц старшего возраста имеют множество противопоказаний и не всегда способствуют устранению причины возникновения эндотелиальной дисфункции на молекулярно-клеточном уровне.

Среди методов, основанных на применении физических факторов, в последние десятилетия получило широкое распространение направление, связанное с использованием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) или, по другой классификации, электромагнитного излучения крайне высокой частоты (ЭМИ КВЧ).

Применение низкоинтенсивного ЭМИ ММД широко вошло в медицинскую практику под названием КВЧ-терапии и показало свою эффективность в лечении ряда заболеваний, оказывая нормализующее действие на нарушенные болезнью физиологические процессы. Установлено,

что в основе лечебного действия ЭМИ ММД лежит его способность восстанавливать микроциркуляцию, гемостатические и реологические свойства крови.

Современная КВЧ-терапия представляет собой метод лечебного воздействия электромагнитным излучением миллиметрового диапазона (10 – 1,0 мм) крайне высокой частоты (30 – 300 ГГц) низкой интенсивности (менее 10 мкВт/см^2). Опыт клинического применения этого метода позволяет говорить об отсутствии отдаленных неблагоприятных последствий. КВЧ-терапия хорошо сочетается с другими методами лечения (лекарственными, физиотерапевтическими и др.) и имеет узкий перечень противопоказаний.

Показано положительное влияние КВЧ-излучения на течение репаративных процессов у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда, обнаружено уменьшение в сыворотке крови содержания холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности, а также выявлено увеличение содержания Na^+-K^+ АТФ-азы, наблюдается повышение активности гормонов щитовидной железы и надпочечников. Отмечено влияние КВЧ-излучения на биохимические процессы у больных инфарктом миокарда: превалирование аэробного окисления глюкозы над анаэробным, нормализация нуклеотидного пула эритроцитов, повышение транспорта ионов через клеточные мембраны, усиление антиоксидантной защиты мембран от продуктов перекисного окисления липидов, нормализация соотношения фосфолипидных фракций липидного спектра мембран.

При применении метода КВЧ-терапии для лечения больных инфарктом миокарда отмечается положительное влияние на различные аспекты патологического процесса: клинические проявления, биоэлектрическую активность сердца, толерантность к физическим нагрузкам, репаративные процессы в миокарде и некоторые параметры сократительной функции сердца. Также исследователями отмечается благоприятное влияние КВЧ-терапии на электрофизиологические и репаративные процессы в миокарде у больных острым инфарктом миокарда.

Современные клинические работы по изучению механизмов и эффектов КВЧ-терапии у пациентов старших возрастных групп показали, что включение данного метода в комплексное лечение патогенетически оправданно и клинически целесообразно.

Несмотря на большое количество клинических работ, показавших эффективность применения КВЧ-терапии при сердечно-сосудистой патологии у людей разного возраста, молекулярные механизмы действия низкоинтенсивного ЭМИ ММД на эндотелий сосудов и возрастные аспекты такого влияния до сих пор остаются недостаточно изученными.

1. Молекулярно-клеточные аспекты старения эндотелия сосудов

Старость — закономерно наступающий период возрастного развития, приводящий к постепенному снижению адаптационных возможностей организма и характеризующийся появлением, так называемой возрастной патологии. Одна из важнейших демографических особенностей XX–XXI вв. состоит в прогрессировании постарения населения многих стран мира, т.е. увеличении как относительной, так и абсолютной численности людей старших возрастов. Ожидается, что к 2025 году население Земли достигнет 8 миллиардов, причем число людей старше 60 лет будет не менее 1,1 миллиарда человек. Постарение населения оказывает влияние на экономическую политику, структуру и функции семьи, ставит важные задачи перед здравоохранением.

Нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы человека связано с поддержанием гомеостаза, адаптации системы кровообращения к текущим потребностям организма. К настоящему времени накоплены убедительные свидетельства того, что с возрастом структурно-функциональное состояние сердца и сосудов, а также механизмы регуляции этих структур претерпевают ряд физиологических изменений и патологических нарушений. Доказана роль этой возрастной перестройки как основного фактора старения организма, обусловливающего особенности течения и развития заболеваний в пожилом возрасте. Инволютивные изменения в сердечно-сосудистой системе развиваются и протекают неравномерно у лиц разного возраста в зависимости от фоновых заболеваний и поражений самих органов кровообращения.

Смертность мужчин в нашей стране в возрасте 60 лет и старше от заболеваний сердечно-сосудистой системы почти в 200 раз выше, чем в возрасте 20—30 лет. Пожилые люди в 2—3 раза чаще страдают артериальной гипертензией. У людей старше 50 лет фиброзные бляшки в аорте встречаются в 90—95% случаев. К старости болезни возникают, накапливаются, приобретают количественные и качественные отличия и в

результате снижения адаптационных возможностей организма становятся причиной его гибели. Это свидетельствует о неразрывной связи, единстве старости и болезней, о неизбежности развития возрастной патологии.

Процесс физиологического старения начинается в разных тканях неодновременно и протекает с различной интенсивностью. Старение заключается в постепенном снижении работоспособности организма: изменяется биосинтеза белка, снижается активность окислительных ферментов, уменьшается количество митохондрий, нарушается функция клеточных мембран. В конечном итоге старение клеток приводит к их разрушению и гибели. Потеря клеток неодинакова в различных органах и тканях одного и того же организма. Темп старения клеток определяется так же их отношением к той или иной функциональной системе. Возрастные сдвиги, происходящие в результате старения клеток и тканей, обуславливают значительные изменения в регуляции органов и систем органов. Постепенно изменяются сами функции, что, в свою очередь, приводит к структурным изменениям целых органов и систем.

Ограничение адаптационных возможностей стареющего организма во многом определяется изменениями в сердечно-сосудистой системе. Постепенно формируются морфологические и функциональные изменения, которые являются основой для развития заболеваний.

В крупных артериальных стволах наблюдаются снижение эластичности сосудистой стенки и развитие ее ригидности за счет уплотнения внутренней оболочки, атрофии мышечного слоя, уменьшения количества и повышения фрагментации эластических и увеличения содержания коллагеновых волокон, прогрессирования процессов кальцификации. В результате возрастает скорость распространения пульсовой волны, повышается общее периферическое сосудистое сопротивление, снижается чувствительность каротидных барорецепторов, в первую очередь систолического что вызывает рост артериального давления (АД). Чрезмерному повышению АД в пожилом и старческом возрасте препятствует увеличение емкости артериального

эластического резервуара, в частности аорты, а также пониженный уровень сердечного выброса. Расширение венозного русла, снижение тонуса венозной стенки, ослабление общего мышечного тонуса, ухудшение присасывающей способности грудной клетки способствуют уменьшению венозного давления. Замедление капиллярного кровотока способствует более полному насыщению крови кислородом в легких и отдаче его в тканях. Несмотря на это в результате обеднения васкуляризации и снижения проницаемости капилляров в старческом возрасте нарушается кислородное снабжение тканей, развивается их гипоксия. Так же обнаруживается перераспределение объема циркулирующей крови в пользу кровоснабжения жизненно важных органов, в первую очередь головного мозга и сердца. При старении снижается сократительная способность миокарда, что обусловлено морфологическими изменениями (кардиосклероз, очаговая атрофия мышечных волокон, увеличение количества малоэластичной соединительной ткани), биохимическими сдвигами (снижение энергетического и минерального обмена), изменениями регуляции (снижение эффективности механизма Франка-Старлинга, уменьшение положительного инотропного влияния эндогенных катехоламинов, снижение чувствительности β-адренорецепторов). Развивается умеренная гипертрофия левого желудочка. Вследствие снижения диастолической и систолической функций миокарда ограничивается функциональный резерв сердечного выброса при стрессовых воздействиях.

Для пожилых и старых людей нормальным является правильный синусовый ритм сердца. Однако частота сердечных сокращений с возрастом может несколько уменьшаться. Сердечный ритм становится менее лабильным, что связано с ослаблением нервных влияний на сердце, особенно парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Наблюдаются возрастное снижение автоматизма синусового узла, процессов реполяризации и деполяризации в миокарде, некоторое замедление внутрипредсердной, атриовентрикулярной и внутрижелудочковой

проводимости, что предрасполагает к развитию нарушений сердечного ритма и проводимости, в частности, синдрома слабости синусового узла. При старении изменяется характер регуляции кровообращения. Рефлекторные реакции сердечно-сосудистой системы становятся более инертными, что связано с ослаблением вегетативной иннервации сердца и сосудов. На фоне общего снижения вегетативного тонуса формируется относительное преобладание симпатической регуляции сердечной деятельности. После стрессовых воздействий наблюдается замедленное восстановление параметров сердечно-сосудистой системы до исходного уровня, что указывает на несостоятельность механизмов нейрогуморальной регуляции.

Возрастные изменения в кардиомиоцитах происходят как со стороны сократимых белков, так и стороны мембран. Перестройка липидного матрикса мембран обусловлена увеличением содержания минорных фосфолипидов (они регулируют активность рецепторов), а также лизофосфатидилхолина (он обладает разжижающим действием). Изменение текучести мембран сказывается на дрейфе рецепторов, подвижности насосов, доступности каналов и тем самым на реактивность клеток. Не следует забывать, что липиды являются еще и источником биологически активных соединений, образование которых с возрастом так же меняется.

При старении вследствие изменения мембранной проницаемости для ионов, активность ионных насосов снижается, снижается и лабильность синусового узла, то есть способность сердца повышать функциональную активность при нагрузках. При этом, спадает и способность самого миокарда воспроизводит ритм сокращений, навязанный проводящей системой, что связано с уменьшением кальциевого обмена. Эта же способствует и существенное снижение активности натрий-калиевой АТФ-азы. Указанное обстоятельство, вероятно, является еще и причиной повышения чувствительности миокарда пожилых людей к сердечным глюкозидам.

С возрастом уменьшается количество функционирующих капилляров на единицу площади и диаметр капиллярных петель, усиливаются

агрегационные свойства форменных элементов крови. Кроме того, в результате оксидативного стресса, длительной гемодинамической перегрузки артерий, гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы постепенно нарушается роль эндотелия как нейроэндокринного органа, связанная с обеспечением дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в кровоснабжении, адекватном нагрузкам.

Эндотелий представляет собой монослой специализированных клеток, выстилающих изнутри абсолютно все сосуды в организме – от мельчайших капилляров до крупных артерий и вен. Участки эндотелия, выстилающие сосудистое ложе разных органов, имеют анатомическую общность, но при этом существенно различаются по генной и биохимической специфичности, типам рецепторов, набору белков-предшественников, ферментов, трансмиттеров. Соответственно, физиологические изменения (в том числе и возрастные) в эндотелии коронарных сосудов, легких и мозга протекают по-разному.

Особенностями старения эндотелия являются возрастание полиморфизма и увеличение частоты полиплоидных (многоядерных) эндотелиальных клеток. Так, в аорте человека к 35-40 годам содержание полиплоидных клеток может достигать 30% от общего количества эндотелиоцитов, что отражает, очевидно, возрастное снижение пролиферативной способности эндотелия. Эндотелиальная выстилка истончается, появляются базальные выросты клеточной мембраны, ядра приобретают фестончатый вид, расширяется перинуклеарное пространство. В цитоплазме эндотелиоцитов увеличивается число лизосом и миелиноподобных структур, степень адгезии клеток снижается, клеточная гибель путем апоптоза учащается, что приводит к очаговым нарушениям целостности эндотелиального пласта. Базальная мембрана эндотелия утолщается и приобретает слоистый вид.

Функциональное состояние сосудов во многом зависит от эластических свойств их стенок. Эластичность стенок сосудов в значительной степени определяется соотношением коллагена и эластина. Так, в аорте человека наиболее высокий уровень эластина отмечается в 20 лет, к 30 годам он снижается на 5-8%. В легочной артерии, наоборот, количество эластина с 30 лет прогрессивно нарастает к 70-80 годам. Однако значительно более существенны качественные изменения эластина – сдвиги в его аминокислотном составе. С возрастом в эластине стенки аорты резко увеличивается количество дикарбоновых кислот, в особенности аспарагиновой и глютаминовой. Содержание глицина и пролина в эластине аорты с возрастом снижается. Изменение в аминокислотном составе эластина может объяснить нарастающее с возрастом накопление солей кальция в стенке сосудов. Ионы кальция связываются со свободными карбоксильными группами дикарбоновых кислот и осаждаются в эндотелии в виде фосфата кальция. Следует отметить, что количество коллагена в стенке аорты человека с возрастом не изменяется.

В механизме возрастной потери эластичности сосудов важное место занимают изменения физико-химических свойств коллагена. В процессе онтогенеза происходит увеличение внутри- и межмолекулярных связей и соответствующее увеличение жесткости коллагена, что приводит к повышению кристаллизации, уменьшению степени набухания, снижению растворимости коллагена, увеличению диаметра коллагеновых волокон, увеличению их прочности, уменьшению растяжимости. Предполагается, что в механизме описанных возрастных изменений молекул коллагена принимают участие тирозин и лизин. Онтогенетические изменения структуры и свойств коллагена оказывают существенное влияние на функциональное состояние сосудов.

При старении происходит накопление сдвигов в содержании мукополисахаридов в стенке сосудов, что играет определенную роль в

развитии атеросклеротического процесса. С возрастом уменьшается скорость обновления мукополисахаридов, накапливается хондроитинсульфат

В процессе старения существенно увеличивается содержание зольных веществ в стенке сосудов. В первую очередь это связано с накоплением солей кальция и фосфора. Так, в аорте человека количество кальция растет от 0,07% (у 2-4-летних детей) до 0,84% (в 60-69 лет). Особенно резко возрастает содержание кальция после 65 лет. Существуют данные, что к 60-70 годам количество кальция в аорте человека возрастает более чем в 30 раз, достигая величины свыше 1000 мг.

Важное значение в возникновении сосудистой патологии имеют возрастные изменения липидного обмена в эндотелии сосудистой стенки. Ведущая роль в этом процессе принадлежит активной трансформации холестерина и инфильтрации им стенки сосудов. По современным представлениям, атеросклероз является основной возрастной патологией сосудов.

Долгое время основной теорией возникновения атеросклероза считалась «липидная» теория. Но в 1980 году Furchgott и Zavadsky обнаружили существование эндотелиального релаксирующего фактора (оксида азота NO), что явилось причиной пересмотра сложившихся представлений в отношении атерогенеза - возникли гипотеза первичной эндотелиальной дисфункции и многофакторная теория развития и прогрессирования атеросклероза как полиорганного, системного процесса. Однако, тем не менее, до сих пор одной из главных причин возникновения атеросклероза считается повышение уровня общего холестерина (ХС) в плазме. По химическому строению ХС представляет собой вторичный циклический одноатомный спирт, который становится компонентом липидов только после его этерификации. К основным факторам риска развития атеросклероза относят повышение содержания в плазме крови липопротеидов низкой, промежуточной и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛППП, ЛПОНП соответственно), которые служат переносчиками жирных

кислот и синтезируемого в печени ХС к периферическим клеткам. Очевидно, что повышенное содержание указанных липопротеидов предрасполагает к отложению ХС в различных тканях и стенках артерий. ЛПОНП и ЛПНП, попадая в гладкомышечные клетки артериальных стенок при гиперхолинестеринемии, накапливаются в интиме, вызывая тем самым структурные изменения артерий, нарушение их сократительной способности и, в свою очередь, изменение реологических свойств крови, повышение уровня фибриногена. Последнее способствует агрегации тромбоцитов и приводит к тромбообразованию. Напротив, ЛПВП захватывают ХС из периферических клеток и транспортируют его в печень, где осуществляется элиминация ХС из организма с желчью с последующим окислением его до желчных кислот. Можно считать установленным, что дислипопротеидемии с повышенным содержанием ХС, входящего в состав ЛПНП и ЛПОНП, и соответственно общего ХС, представляют собой факторы повышенного риска заболеваний, связанных с атеросклерозом. Напротив, повышенный уровень ЛПВП сопровождается снижением риска заболеваемости ИБС. Пока не ясно, существует ли какая-либо корреляция между уровнем ХС и атерогенных классов липопротеинов (ЛП) в сыворотке крови и частотой развития нарушений мозгового кровообращения.

Развитие и прогрессирование атеросклероза в значительной мере обусловлено не только атерогенным профилем липопротеидов, но и повышением их концентрации, а также нарушениями, возникающими в свертывающей и противосвертывающей системах крови. Обнаружено, что в интервале от 20 к 50 годам происходит повышение содержания ХС в крови, связанное с возрастным увеличением ХС ЛПОНП, что объясняет усиление процессов атерогенеза именно в этом возрасте.

По мнению А.Л. Мясникова и И.В. Давыдовского, «атеросклероз – не просто болезнь, а болезнь возраста». Это подтверждается наличием корреляции между уровнем ХС сыворотки крови и прогрессированием облитерирующих артериопатий нижних конечностей: гистологические

исследования сосудистой стенки показали, что, если до 50 лет содержание ХС в сосудистой стенке верхних и нижних конечностей примерно одинаково, то к 70 годам в сосудистой стенке артерий именно нижних конечностей уровень ХС повышается более чем в 2 раза.

Для анализа механизмов возникновения и развития атеросклероза представляется целесообразным рассматривать обе основные теории («липидную» и теорию «ответа на повреждение сосудистой стенки») этиологии этого заболевания, поскольку атерогенез является комплексным процессом. Есть предположение, что дисфункция эндотелия сосудов предшествует атеросклеротическим изменениям в них. По мнению О.А. Гомазкова, дисфункцию эндотелия следует понимать как развитие дисбаланса химических регуляторов физиологического равновесия, т.е. нарушение «баланса противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, увеличение – уменьшение числа сосудистых клеток». Следствием возникновения и развития этого дисбаланса является целый ряд заболеваний, в том числе и эндокринные возрастные нарушения.

По мнению многих исследователей, событием, начинающим процесс атерогенеза, является повреждение эндотелия артерии. Ответвления, бифуркации и изгибы артериального русла вызывают в кровотоке такие изменения, как напряжение сдвига и повышенная турбулентность. В указанных участках на эндотелии повышена адгезия, миграция, накопление моноцитов и Т-клеток.

На сегодняшний день известно, что в механизме развития атеросклероза большое значение имеют воспалительные явления (запускающий механизм), при которых выделяют ряд последовательных этапов: дисфункцию эндотелия, адгезию и диапедез моноцитов, формирование пенистых клеток, миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов. На самом деле атеросклероз представляет собой ряд высоко специфических клеточных и молекулярных изменений,

которые лучше всего в совокупности рассматривать как воспалительное заболевание. В последнее время появляется всё больше фактов, свидетельствующих о том, что в патогенезе атеросклероза не последнюю роль играют реакции, которые принято относить к воспалительным. Один из ключевых моментов процесса атерогенеза - миграция моноцитов через эндотелий.

Активная роль эндотелиальной выстилки сосудов состоит в синтезе так называемых адгезивных молекул, которые, распознавая специфические места связывания на лейкоцитах, направляют их в субэндотелиальный слой. В настоящее время описаны так называемые селектины, из которых на эндотелии экспрессируются Р- и Е-типы, иммуноглобулиноподобные молекулы и некоторые представители семейства интегринов. Показано, что часть этих молекул появляется на эндотелиальной мембране после активации эндотелиоцита. Стимулом, активирующим выработку адгезивных молекул, могут служить факторы риска атеросклероза, такие, как, например, гиперхолестеринемия. Существенную роль в активации эндотелиоцитов могут играть компоненты системы комплемента. Действие «комплекса, атакующего мембраны», - конечного продукта каскада активации системы комплемента, - на эндотелий вызывает секрецию интерлейкина 8, белка хемотаксиса моноцитов - 1, экспрессию адгезивных молекул (Р- и Е-селектинов) и секрецию фактора Виллебранда.

Эндотелий осуществляет и синтез целого ряда факторов роста, участвующих в формировании атеросклеротического поражения. Увеличение их продукции также происходит под действием медиаторов воспаления и факторов риска атеросклероза. В поврежденных участках на эндотелии повышена адгезия, миграция, накопление моноцитов и Т-клеток. Клетки дисфункционального эндотелия экспрессируют молекулы адгезии, вызывающие связывание и приток участвующих в воспалении лейкцитов (Т-лимфоцитов, моноцитов и тучных клеток) в субэндотелиальное пространство. Лейкоциты продуцируют интерлейкины, цитокины и

молекулы активного кислорода, в результате чего в стенке артерии формируется очаг воспаления.

Атерогенные липопротеины (например, липопротеины низкой плотности) проникают в субэндотелиальное пространство, где захватываются сетью белков межклеточного матрикса, подвергаются ферментативной окислительной модификации, агрегируют и, наконец, поглощаются макрофагами, что ведет к образованию пенистых клеток. Происходит постепенный рост атероматозной бляшки и формирование ее липидного ядра. По мере усугубления воспаления и ослабления способности фагоцитов убирать остатки апоптотических и некротических клеток формируется некротическое ядро бляшки. Клиническим последствием усиления воспаления внутри бляшки является возрастание риска возникновения сердечно-сосудистых событий. Это повышает вероятность внезапного разрыва бляшки с последующим образованием пристеночного тромба и закупоркой артериального просвета.

Независимо от причины дисфункции эндотелия атеросклероз является характерной реакцией артерий. Различные формы нарушений повышают проницаемость и адгезивность эндотелия по отношению к лейкоцитам или тромбоцитам. Повреждение также является причиной того, что эндотелий обладает прокоагулянтными вместо антикоагулянтных свойств и формирует вазоактивные молекулы, цитокины и факторы роста. В том случае, если воспалительную реакцию не удается эффективно нейтрализовать, происходит миграция и пролиферация гладкомышечных клеток, которые в области воспаления формируют промежуточное отложение.

Продолжительное воспаление приводит к уплотнению стенки артерии и ее расширению, а также к адгезии макрофагов и лимфоцитов, их количество увеличивается. Активация эндотелиальных клеток приводит к чрезмерной экспрессии гидролитических ферментов, цитокинов, хемокинов и факторов роста, которые могут вызвать дальнейшее повреждение и в конечном итоге привести к фокальному некрозу.

Таким образом, циклы накопления мононуклеарных клеток, миграция и пролиферация гладкомышечных клеток и формирование фиброзной ткани приводят к дальнейшему развитию атеросклеротического процесса: образуется фиброзная капсула, покрывающая липидный слой и область фокального некроза и представляющая собой так называемую атеросклеротическую бляшку. Образующиеся бляшки вызывают сужение просвета сосуда и нарушение кровотока.

К основным причинам возникновения дисфункции эндотелия в настоящее время относят гипертензию и курение, достоверно способствующее усилению окисления ХС ЛПНП. Наблюдающееся на этом фоне снижение активности образования липолитических ферментов в эндотелии ускоряет инфильтрацию сосудистой стенки липидами. Данные, полученные при исследовании нарушений регуляции сосудистого тонуса в условиях гиперлипидемии, были положены в основу концепции, согласно которой нарущенная вазомоторная реакция эндотелия, проявляющаяся либо в виде спазма артерии, либо в виде отсутствия какой-либо сосудистой реакции, представляет собой инициальный этап развития атеросклероза. По некоторым данным, на функциональную деятельность и реактивность эндотелия влияют также процессы старения организма.

Клинические проявления атеросклероза в старости, так же как и в более молодом возрасте, зависят от локализации процесса. У старых людей чаще всего поражаются дуга аорты, коронарные и сонные артерии, артерии вертебробазилярного бассейна, а также одновременно многие сосудистые области. Это сопровождается систолической артериальной гипертензией, различными хроническими синдромами церебральной, вертебробазилярной или экстрапирамидной недостаточности, старческим слабоумием и другими видами психических расстройств, окклюзионными поражениями сосудов нижних конечностей, а также развитием ишемической болезни сердца или инсульта (вследствие тромбоза или эмболии венечных или мозговых артерий).

Ишемическая болезнь сердца в пожилом возрасте связана с атеросклеротическим поражением венечных сосудов сердца. У старых людей стенокардия характеризуется менее резкими, но более продолжительными болевыми ощущениями, часто носящими атипичный характер. Это обусловлено деструкцией нервного аппарата сердца, повышением порога болевых ощущений в результате возрастных изменений ЦНС. Эквивалентом болевых ощущений часто выступают одышка, нарушения сердечного ритма, неврологическая симптоматика, обусловленная недостаточностью мозгового кровообращения. Во многих случаях атипичный болевой синдром проявляется только ощущением давления или легкой ноющей болью за грудиной, иррадиацией боли в шею, затылок, нижнюю челюсть. В отличие от лиц молодого возраста эмоциональная окраска приступа стенокардии менее яркая, вегетативные проявления выражены слабее или вовсе отсутствуют.

Частота развития инфаркта миокарда с возрастом увеличивается. Клиническая картина заболевания у лиц пожилого и старческого возраста имеет ряд особенностей. Болевой синдром обычно выражен слабо, не всегда имеет типичную локализацию и иррадиацию. Часто встречается безболевая и малосимптомная формы инфаркта миокарда. Выраженные атеросклеротические изменения способствуют развитию обширных зон некроза, преимущественно субэндокардиально. Наряду с этим значительно чаще, чем у молодых людей, наблюдается мелкоочаговый инфаркт миокарда. Течение заболевания у пожилых и старых людей более тяжелое, часто развиваются острая сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма, кардиогенный шок, тромбоэмболические осложнения, транзиторные нарушения мозгового кровообращения. Температурная реакция у лиц старшего возраста менее выражена, чем у молодых, а нередко и вовсе отсутствует. Реакция крови (лейкоцитоз, увеличенная СОЭ) значительно слабее. С возрастом отмечается умеренное повышение АД (свыше 140/90 мм рт. ст.). Повышается преимущественно систолическое давление, в связи с чем увеличивается пульсовое АД.

Повышение АД связано главным образом с ухудшением эластических свойств аорты и ее главных ветвей, уменьшением их растяжимости, повышением в итоге общего эластического сопротивления артериальной системы. В основе этого процесса лежат морфологические изменения стенки артерий — деструкция эластических волокон, нарушение их связи с гладкомышечными элементами средней оболочки, нарастание количества коллагена. Одновременно понижается чувствительность барорецепторного аппарата, расположенного в зонах дуги аорты, и каротидных синусов. В итоге для раздражения барорецепторов и включения их в процесс регуляции АД требуется более высокий уровень давления. Это достигается активным усилением тонуса гладкомышечных элементов стенок артерий и артериол на фоне повышения эластического сопротивления артерий большого и среднего диаметра (пассивный механизм). Подобное физиологическое по своей сути повышение АД способствует поддержанию необходимого уровня кровообращения в жизненно важных сосудистых областях и, прежде всего, головном мозге. С возрастом развивается особая, присущая старости, форма артериальной гипертензии — систолическая (атеросклеротичеекая) гипертензия. Характерная ее особенность — повышение систолического артериального давления при нормальном диастолическом (вторичная АГ).

Гипертоническая болезнь в пожилом и старческом возрасте обусловлена, очевидно, теми же причинами, что и в более молодом. Однако возрастные изменения психоэмоциональной сферы, механизмов нейрогуморальной регуляции обмена и функций, особенно сердечно-сосудистой системы, меняют характер ее течения. Клинически она протекает более доброкачественно, с меньшим количеством гипертонических кризов, однако с более затяжным характером их течения. Наряду с систолическим повышается и диастолическое АД, но умереннее. Нарушения в системе ренин-ангиотензин-альдостерон выражены больше, чем при систолической гипертензии [162].

Концентрация ангиотензина 2, основного продукта ренин-ангиотензиновой системы, часто повышена у пациентов с артериальной гипертензией. Ангиотензин - 2 является сильным сосудосужающим средством. Кроме способности повышать артериальное давление он может способствовать атерогенезу, стимулируя рост гладкой мышечной ткани. Ангиотензин 2 соединяется со специфическими рецепторами на гладкой мышечной ткани, что приводит к активации фосфолипазы С, которая, в свою очередь, может привести к повышению внутриклеточной концентрации ионов кальция и гладкомышечному сокращению, к повышенному синтезу протеина и гипертрофии гладкомышечной ткани. Он также повышает активность гладкомышечной липоксигеназы, что может вызвать увеличение воспалительного процесса и окисление ЛПНП. Повышенное артериальное давление также обладает противовоспалительным действием, что приводит к образованию перекиси водорода и формированию свободных радикалов, таких, как супероксид аниона и гидроксилрадикалы в плазме. Эти вещества снижают образование оксида азота при помощи эндотелия, повышают адгезию лейкоцитов и увеличивают сопротивление периферических сосудов. Таким образом, образование свободных радикалов является промежуточным звеном как при артериальной гипертензии, так и при гиперхолестеринемии.

В дифференциальной диагностике с систолической гипертензией имеют значение время возникновения болезни, характер повышения АД, степень выраженности гипертрофии миокарда и изменений сосудов глазного дна. Повышение тонуса мелких артерий и артериол при гипертонической болезни в пожилом и старческом возрасте играет относительно меньшую роль, чем в молодом, увеличивается роль общей дисфункции в работе сердца и сосудов, повышения эластического сопротивления артериальной системы при неадекватном изменении (часто увеличении) сердечного выброса.

Эндотелий кровеносных сосудов играет ключевую роль в поддержании гомеостаза сердечно-сосудистой системы, синтезируя и высвобождая ряд паракринных и аутокринных вазоактивных факторов, которые регулируют

тонус, рост и ремоделирование сосудов. Повреждение эндотелия приводит к дисбалансу между вазоконстрикцией и вазодилатацией, увеличению проницаемости эндотелия, агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов и высвобождению цитокинов, что влечет за собой прогрессирование атеросклероза. Основным показателем функционального состояния эндотелия является эндотелийзависимая вазодилатация, которая регулируется NO. Доказано, что снижение синтеза и биодоступности NO, которое поначалу может проявляться в виде нарушения вазодилатации, считается основным механизмом эндотелиальной дисфункции и может служить одним из ранних предикторов развития атеросклероза.

Одним из основных стимуляторов синтеза NO является брадикинин, образующийся в крови под воздействием ферментов калликреина и XII фактора свертывания крови. Брадикинин, наряду с оксидом азота, рассматривают в качестве основного модулятора вазодилитации. Одним из основных контрагентов NO является эндотелин, способствующий активному сокращению сосудистых клеток. Он является одним из наиболее изучаемых биоактивных медиаторов и представляет собой мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии. Тромбин, адреналин, ангиотензин, интерлейкин, клеточные ростовые факторы способствуют стимуляции синтеза полипептидной молекулы эндотелина. Эндотелин, как правило, секретируется из той части эндотелия, где расположены чувствительные к нему ЕТА - рецепторы. Меньшая часть, взаимодействуя с рецепторами ЕТВ - типа, стимулирует синтез NO. Эндотелин является маркером многих сосудистых патологий: ишемической болезни сердца, острого инфаркта миокарда, атеросклеротического повреждения сосудов, АГ, преэклампсии и эклампсии, почечной васкулярной патологии, ишемических повреждений мозга, неинфекционных легочных заболеваний, сахарного диабета.

В номе основная роль в регуляции функции сердечно-сосудистой системы принадлежит eNOS. Наиболее важными физиологическими стимулами для активации eNOS служат изменения концентрации Ca2+,

кислорода и напряжения сдвига – смещение крови по отношению к эндотелиальным клеткам. NO синтезируется из L-аргинина в присутствии пяти кофакторов и кислорода. Синтезированный в эндотелии NO диффунди рует в соседние гладкомышечные клетки (ГМК) и стимулирует там растворимую гуанилатциклазу. Это приводит к повышению в клетке уровня циклического гуанидинмонофосфата. Концентрация Са2+ в ГМК снижается, и в результате происходит расслабление сосудистой гладкой мышцы и вазодилатация. Период жизни NO составляет несколько секунд. Однако NO может стабилизироваться для запасания и транспортировки путем включения его в комплексы, образующие депо NO в эндотелии и в гладкой мышце. Депо NO может связывать избыток NO и предупреждать его токсические эффекты. С другой стороны, депо NO может служить дополнительным неферментативным источником NO в случае его дефицита.

Основные функции NO в сердечно-сосудистой системе связаны с тем, что NO является самым мощным из всех известных эндогенных вазодилататоров. Сосуды малого диаметра синтезируют больше NO, чем крупные. За счет этого NO регулирует периферическое сопротивление, АД и распределение кровотока в сосудистой сети. Поскольку NO регулирует тонус сосудов, в том числе и резистивных, снижение синтеза или биодоступности NO приводит к вазоконстрикции и повышению периферического сосудистого сопротивления. При этом NO опосредует дилатацию почечных сосудов и, соответственно, диурез и натрийуреза. Поэтому ослабление этих NO - зависимых механизмов вносит существенный вклад в развитие артериальной гипертензии.

При дефиците эндотелиального NO ускоряется утолщение интимы и формирование атеросклеротических бляшек, что ведет к морфологическому повреждению эндотелия, дополнительным нарушениям эндотелий - зависимой дилатации (ЭЗД) сосудов и ишемии. NO тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов. При агрегации тромбоцитов NO высвобождается прежде всего из самих агрегирующих тромбоцитов. Кроме того,

агрегирующие тромбоциты высвобождают аденозиндифосфат, который активирует eNOS в эндотелии. Образующийся NO предупреждает агрегацию тромбоцитов и противодействует вазоконстрикторному эффекту тромбоксана А2 и серотонина, которые продуцируются тромбоцитами. В условиях дефицита эндотелиального NO этот защитный механизм не работает, и, соответственно, создаются условия, способствующие вазоконстрикции, тромбозам и ишемии.

Уже на ранних стадиях АГ наблюдается избыточная продукция макрофагами цитокинов, обусловленная генетическим нарушением функции иммунной системы или другими факторами, например, самим повышенным АД. Цитокины индуцируют синтез iNOS (индуцибельная изоформа NO – синтазы). Индукция iNOS на ранних стадиях АГ имеет компенсаторное значение, поскольку ограничивает подъем АД, но в дальнейшем избыток NO подавляет активность eNOS и повреждает клетки сосудов. В результате происходит прогрессирующее снижение продукции эндотелиального NO и ЭЗД сосудов, что играет большую роль в повышении АД. Повышенное АД, в свою очередь, нарушает ЭЗД сосудов и таким образом замыкает “порочный круг”. В настоящее время идут дискуссии о том, что первично: дефицит NO или повышение АД. Исходя из данных экспериментов на животных, многие считают, что нарушение эндотелий-зависимой реакции (ЭЗР) сосудов при АГ является скорее следствием, чем причиной повышения АД. Однако, клинические наблюдения показывают, что у детей родителей гипертоников синтез NO в сосудах и ЭЗР сосудов на ацетилхолин могут быть снижены задолго до начала повышения АД, и, следовательно, недостаточный синтез NO может стать причиной развития АГ. Дисфункция эндотелия описана при заболеваниях и факторах риска, способствующих развитию АГ, таких как атеросклероз, перхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, ИБС, сахарный диабет (СД), ожирение, почечная недостаточность, пожилой возраст, курение.

В настоящее время ЭЗР сосудов часто предлагают использовать в качестве маркера риска сердечно - сосудистых заболеваний. Существует мнение, что повреждение сосудов, опосредованное окислительным стрессом, может служить связующим звеном между АГ и атеросклерозом.

При АГ у человека было доказано наличие эндотелиальной дисфункции в коронарных, почечных и периферических сосудах. Хроническое ингибирование NO - синтазы в эксперименте быстро приводит ко всем органическим последствиям тяжелой и продолжительной АГ, включая атеросклероз и сосудистые органные поражения. Специфическая инактивация гена эндотелиальной NO-синтазы в эксперименте сопровождается увеличением среднего АД примерно на 15–20 мм рт. ст. Эти экспериментальные данные подтверждают роль снижения синтеза NO в регуляции уровня АД.

Исследования эндотелиальной функции у человека при АГ пока не позволили четко выявить механизма ее нарушения. Ряд исследователей считают, что при эссенциальной АГ дисфункция эндотелия вызвана одновременным повреждением в системе L-аргинин–оксид азота и продукцией вазоконстрикторных простагландинов, причем нарушение продукции NO первично, а увеличение уровня вазоконстрикторных агентов связано с возрастом.

По мнению других авторов, главным механизмом, приводящим к эндотелиальной дисфункции при АГ, является продукция циклооксигеназозависимых простагландинов и свободных радикалов кислорода, которые, в свою очередь, вызывают снижение активности оксида азота.

Стимулирующим эффектом на синтез оксида азота обладает увеличение напряжения сдвига на эндотелии. Исследования последних лет показали, что при изменениях скорости кровотока изменяется просвет крупных артерий. Чувствительность артерий к скорости течения крови объясняют способностью эндотелиальных клеток воспринимать

действующее на них со стороны текущей крови напряжение сдвига, которое вызывает «сдвиговую деформацию» эндотелиальных клеток. Эту деформацию воспринимают чувствительные к растяжению ионные каналы эндотелия, что ведет к увеличению содержания кальция в цитоплазме и выделению оксида азота.

Существуют различные точки зрения на вопрос о первичном характере эндотелиальной дисфункции при АГ. По данным некоторых авторов, нарушение эндотелий - зависимой вазодилатации при АГ является первичным феноменом, так как обнаруживается у не страдающих повышением АД потомков пациентов с эссенциальной гипертонией. Кроме того, в исследованиях не получена четкая корреляция между выраженностью дисфункции эндотелия и величиной АД, что свидетельствует в пользу первичности нарушений эндотелиальной функции. Об этом же говорят и другие данные, полученные при изучении динамики показателей эндотелиальной функции: снижение уровня АД не приводило к восстановлению нарушенной функции эндотелия.

Другие исследователи считают, что наблюдаемая при АГ дисфункция эндотелия является скорее следствием заболевания, чем его причиной. Нарушение функции эндотелия расценивается как проявление преждевременного старения кровеносных сосудов из-за хронического воздействия повышенного АД. Вследствие развития дисфункции эндотелия возрастает тонус гладких мышц сосудов, что в дальнейшем может приводить к сосудистому ремоделированию.

За последние десятилетия накопилось множество доказательств того, что эндотелиальная дисфункция является важным звеном прогрессирования кардиоваскулярной патологии. Нормальная функция эндотелия, включающая синтез и баланс разнообразных биологически активных веществ, является залогом здоровья сосудов. Значимая роль принадлежит системе NO, которая участвует в инициации, прогрессировании и осложнениях атеросклеротической болезни. Не удивительно, что дефицит NO в

коронарных артериях является значимым предиктором неблагоприятных осложнений в сердечно – сосудистой системе.

На сегодняшний день изучены основные механизмы, участвующие в развитии эндотелиальной дисфункции, и возможны многие точки приложения для их коррекции. Ряд исследователей выявили у больных гипертонической болезнью взаимосвязь между нарушением функции эндотелия и факторами риска развития ИБС.

Но, несмотря на все достижения в этой области, остается много вопросов, решение которых, возможно, станет залогом успешного прогнозирования, профилактики и лечения эндотелиальной дисфункции. Таким образом, у лиц пожилого и старческого возраста имеются все предпосылки для развития хронической сердечной недостаточности, осложняющей течение кардиальной патологии.

2. Биологические эффекты электромагнитного излучения миллиметрового диапазона

Высокая биологическая активность электромагнитного излучения миллиметрового диапазона была обнаружена ещё в 60-е годы 20-го века. Многочисленные теоретические разработки и экспериментальные работы подтверждают, что ЭМИ ММД может играть определенную роль в биологических процессах.

Анализ литературных данных показывает, что первичные процессы, приводящие к изменению синтеза и секреции биологически активных веществ при действии ЭМИ ММД, разворачиваются на уровне кожи. Среди клеточных структур, присутствующих в коже и потенциально способных влиять на содержание регуляторных веществ в организме, можно выделить кровеносные капилляры, нервные окончания и секреторные клетки кожи.

При участии нейроиммуноэндокринной системы происходит трансформация первичной информации о воздействии ЭМИ ММД в факторы нейрогуморальной регуляции, которые и вызывают различную реакцию со стороны различных сигнальных молекул.

В восприятии ЭМИ ММД на уровне целого организма задействована сложная нейрогуморальная система реагирования. Сигнал о воздействии, поступающий в ЦНС, через гипоталамо-гипофизарный тракт может вызывать изменение функциональной активности желез внутренней секреции, а также через эфферентные нервные волокна напрямую воздействовать на функциональную активность внутренних органов.

Согласно одной из моделей механизм действия ЭМИ ММД связан с дегрануляцией тучных клеток, что, в свою очередь, приводит к запуску целого каскада реакций. Что касается механизмов, приводящих к дегрануляции тучных клеток кожи при действии ЭМИ ММД, то предполагается, что эффект излучения связан с влиянием на кальцийзависимую внутриклеточную сигнализацию, чувствительную к

изменению кальция и реагирующих на ее увеличение (даже при неспецифической стимуляции) выбросом гистамина.

В качестве механизма действия ЭМИ ММД рассматривается также возможность его влияния на слабые электростатические связи (например, водородные, гидрофобные), которым принадлежит ведущая роль в поддержании пространственной структуры (конформации) биологических молекул и надмолекулярных структур. Через модификацию слабых взаимодействий ЭМИ ММД могут изменять физико-химические свойства белков, липидов, каталитические свойства ферментов, прочность липопротеиновых и других комплексов.

В ответной реакции организма на ЭМИ ММД можно выделить элементы кожно-висцеральных рефлексов и, в большей степени, реакцию со стороны неспецифических адаптационно-приспособительных механизмов. ЭМИ ММД, поглощенное кожными рецепторами, оказывает возбуждающее действие на вегетативную, эндокринную и имунную системы.

В ряде работ показаны специфические ответы биологических объектов (тканей, органов, органных систем) на воздействие электромагнитного излучения крайне высокочастотного диапазона. ЭМИ ММД оказывает противовоспалительное действие, проявляющееся уменьшением экссудации и гиперемии очага воспаления, уменьшается фагоцитарная активность нейтрофилов периферической крови, не влияя на гуморальный ответ на иммунзависимый антиген, локальное действие ЭМИ ММД вызывает дегрануляцию тучных клеток, что является важным механизмом в реализации действия на уровне организма с синхронным участием нервной, эндокринной и иммунной систем.

Работами последних лет показано, что ЭМИ ММД обладает гемостимулирующим, антиоксидантным и адаптирующими эффектами на фоне цитостатического поражения органов; выявлено нормализующее влияние на биоэлектрическую активность мозга (уменьшение признаков

дисфункции на диэнцефальном уровне), оптимизирующее действие на реактивность вегетативной нервной системы при нагрузочных пробах.

Описаны разнообразные клинические эффекты ЭМИ ММД, этот метод находит все более широкое распространение в различных областях медицины, в частности, для лечения болезней органов кровообращения, дыхания, пищеварения, опорно-двигательного аппарата, эндокринной и нервной систем.

В тоже время клеточно-молекулярные аспекты влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона нуждаются в дальнейшем изучении и уточнении.

Необходимо отметить, что живые организмы реагируют на все виды электромагнитных излучений и характер биологической реакции определяется параметрами излучений. При облучении ЭМИ низкой интенсивности отмечаются преходящие функциональные изменения. При этом в первую очередь реагируют структуры центральной нервной системы и эндокринной системы, как более чувствительные. Менее чувствительные системы отвечают на облучение отсроченными реакциями. Важное значение приобретает индивидуальная чувствительность и исходное состояние организма, во многом определяющие меру ответной реакции, которая может оставаться в границах физиологической нормы или являться патологической.

Направленность воздействия КВЧ-терапии обусловлена методикой применения (местом воздействия), исходным состоянием организма пациента и характеристиками КВЧ-излучения.

Современная аппаратура и методики применения ЭМИ ММД в медицине создаются в соответствии с гигиеническими нормативами и исключают мощное острое облучение кроме тех случаев, когда для этого есть показания, и хроническое воздействие ЭМИ на организм человека. Аппаратура последних поколений для проведения КВЧ-терапии по сравнению с предыдущими поколениями отличается значительным снижением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия.

Выявлены различия в клинических эффектах ЭМИ ММД, в зависимости от используемых терапевтических частот. Наряду с несущей частотой имеет значение и низкочастотная модуляция терапевтического излучения по амплитуде или частоте. Сложномодулированные сигналы воспринимаются биологическими объектами лучше и их гармонизирующие возможности выше по сравнению с моночастотными воздействиями. При использовании амплитудно - и частотномодулированного излучения КВЧ-диапазона биологический эффект по сравнению с немодулированным излучением усиливается, при этом средняя мощность воздействия оказывается значительно меньше. При действии модулированного ЭМИ КВЧ с определенными частотами модуляции не происходит снижения величины эффекта на «эффективных» несущих частотах, и возникает эффект на «неэффективных» несущих частотах.

По данным литературы, оптимальными параметрами ЭМИ ММД при лечении сердечно-сосудистой патологии являются: частота излучения 43 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты 10,0±0,5 Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм.

Первые работы по применению ЭМИ ММД для лечения больных хроническими формами ИБС были опубликованы в 1989 году.

При проведении клинических исследований больных острым инфарктом миокарда, в комплексное лечение которых была включена КВЧ-терапия, получены следующие результаты: выраженный гипокоагуляционный эффект, повышение толерантности к физической нагрузке и снижение госпитальной летальности, то есть КВЧ-терапия усиливает антиангинальный, гемодинамический, гипотензивный, антиаритмический эффекты традиционной терапии.

Показано положительное влияние КВЧ-излучения на течение репаративных процессов у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда, обнаружено уменьшение в сыворотке крови содержания холестерина и атерогенных липопротеидов низкой плотности, а также выявлено увеличение

содержания Na^+-K^+ АТФ-азы, наблюдается повышение активности гормонов щитовидной железы и надпочечников.

Отмечено влияние КВЧ-излучения на биохимические процессы у больных инфарктом миокарда: превалирование аэробного окисления глюкозы над анаэробным, нормализация нуклеотидного пула эритроцитов, повышение транспорта ионов через клеточные мембраны, усиление антиоксидантной защиты мембран от продуктов перекисного окисления липидов, нормализация соотношения фосфолипидных фракций липидного спектра мембран. Воздействие миллиметровыми волнами способно активировать энергетический метаболизм клеток красной крови у больных инфарктом миокарда.

При применении метода КВЧ-терапии для лечения больных инфарктом миокарда отмечается положительное влияние на все проявления заболевания: клинику, биоэлектрическую активность сердца, толерантность к физическим нагрузкам, репаративные процессы в миокарде и некоторые параметры сократительной функции сердца также отмечают благоприятное влияние КВЧ-терапии на электрофизиологические и репаративные процессы в миокарде у больных острым инфарктом миокарда.

Опубликована серия клинических работ, описывающих благоприятный терапевтический эффект КВЧ-терапии при стенокардии: отмечена нормализация в системе микроциркуляции, центральной гемодинамике, свертывающей и противосвертывающей системах крови.

Показана положительная клиническая эффективность КВЧ-терапии, заключающаяся в уменьшении количества и интенсивности приступов стенокардии, снижении суточной потребности в нитроглицерине, сопровождающаяся повышением толерантности к физической нагрузке и благоприятной перестройкой гемодинамических показателей по данным велоэргометрии и тетраполярной реографии. В частности, В.А. Люсовым, Н.А. Воловым, А.Ю. Лебедевой и др. (1995) было отмечено улучшение

микроциркуляции в сердечной мышце у больных нестабильной стенокардией, получавших курс КВЧ-терапии.

Исследованиями установлено, что эффективность применения КВЧ-терапии в качестве компонента комплексного лечения больных нестабильной стенокардией обусловлена, прежде всего, ее нормализующим воздействием на систему гемостаза. Так, обнаружен антиангинальный, гипокоагуляционный - и гипохолестеринемический эффект данного вида воздействия.

В ряде работ показано ограничение внутрисосудистого свертывания крови у больных стенокардией под влиянием ЭМИ ММД. Благоприятный эффект КВЧ-терапии на систему гемостаза выражается в повышении антикоагулянтной (уровня гепарина, активности антитромбина-III) и фибринолитической активности крови, снижение содержания комплексных соединений мономеров фибрина.

По данным О.Д. Локшиной, Н.Д. Грековой, Б.В. Брай и др. (1991) воздействие ЭМИ ММД при стенокардии способствует уменьшению частоты приступов и переходу прогрессирующей стенокардии в стабильную форму, росту резервных возможностей и аэробной мощности миокарда, что коррелирует с показателем физической работоспособности больных.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что возможна нормализация нарушенных реологических свойств крови как в условиях in vitro, так и in vivo при облучении ЭМИ ММД. При этом происходит восстановление таких показателей гемореологии как вязкость крови, показатель гематокрита, деформируемость и агрегационная способность эритроцитов, уровень фибриногена.

Результаты исследования, проведенного в научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. Бакулева, выявили нарушенную эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с ХСН, что свидетельствует о снижении вазодилатирующих веществ (синтеза оксида азота) эндотелиальными клетками. Под влиянием низкоинтенсивных

электромагнитных полей у больных с ХСН отмечается повышение показателя микроциркуляции, снижение амплитуды миогенных колебаний, что свидетельствует о вазодилататорном эффекте. Показатель нейрогенного тонуса, отражающий влияние симпатической нервной системы на адренорецепторы, на фоне воздействия ионофореза с ацетилхолином снижается до нормального уровня, что свидетельствует о возможном регулирующем влиянии низкоинтенсивных электромагнитных полей. В результате теста с нитропруссидом резко снижается показатель шунтирования, отражающий состояние артериоловенулярных шунтов, улучшается капиллярный кровоток.

Полученные результаты позволили исследователям высказать предположение о влиянии низкоинтенсивных электромагнитных полей на функцию эндотелия.

Современные клинические исследования, направленные на оценку механизмов и клинических эффектов КВЧ-терапии у пациентов старших возрастных групп, были проведены специалистами Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии на базе Санкт-Петербургского городского клинико-гериатрического центра, Ленинградской областной клинической больницы, городской многопрофильной больницы № 2 Санкт-Петербурга в период с 2008 по 2012 годы.

Исследования показали, что применение КВЧ-терапии у пациентов пожилого и старческого возраста при различных заболеваниях патогенетически обоснованно и клинически целесообразно.

Было установлено, что при хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, климактерическом синдроме, а также хронической обструктивной болезни легких, характеризующимися усилением прооксидантных процессов, КВЧ-терапия на фоне медикаментозного лечения стимулирует синтез SH-содержащих соединений, обеспечивающих антиоксидантную защиту и вызывает снижение содержания

малонового диальдегида, что свидетельствует о стабилизации антиоксидантного статуса у пациентов пожилого и старческого возраста.

Анализ данных показал, что изучаемые нозологические формы, при которых КВЧ-терапия влияла на оксидативный статус, можно объединить по принципу заинтересованности в их течении сердечно-сосудистой системы, которая в пожилом и старческом возрасте оказывает немаловажное влияние на оксидативное равновесие в силу локализации в сосудистой стенке патологического очага атеросклеротического процесса. В частности, пациентки с климактерическим синдромом имели изменения сердечно-сосудистой системы, а хроническая обструктивная болезнь легких сопровождалась закономерным в пожилом и старческом возрасте присоединением хронического легочного сердца с системными проявлениями. При этом в развитии возраст-ассоциированной патологии с заинтересованностью сердечно-сосудистой системы большое значение имело состояние системы про- и антиоксидатных ферментов. Полученные данные также позволяют предполагать влияние ЭМИ ММД на функции эндотелий сосудов через регуляцию синтеза оксида азота.

3. Молекулярные механизмы влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на эндотелий сосудов при старении: результаты клинико-экспериментального исследования

3.1. Методология исследования

Целью экспериментального исследования явилось изучение влияния электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток эндотелия сосудов при ее старении.

Для создания культур клеток материал аорты (диаметр 0,2 см, 8 фрагментов) без патологических изменений был получен от эмбриона человека (21 неделя гестации). Путем ферментативной диссоциации из материала аорты была получена первичная культура ткани эндотелия. Культуры клеток 3 пассажа определяли как «молодые», а 20 пассажа – как «старые» в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации исследований клеточных культур. Для исследования культур клеток использовали гистологический и иммуногистохимический методы исследования. В качестве гистологической окраски образцов использовали гематоксилин и эозин. Для изучения культур клеток применяли метод иммуноцитохимии. Все полученные данные подвергали морфометрическому и иммуноцитохимическому анализу.

В качестве молекул – маркеров функциональной активности эндотелия нами были выбраны эндотелиальная NO-синтаза (eNOS), эндотелин-1, вазопрессин, ангиотензин-2, тромбомодулин и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) В сердечно-сосудистой системе eNOS выполняет защитную функцию, поддерживая циркуляцию крови в сосудах. При воспалении и атеросклерозе eNOS снижает концентрацию NO и тем самым защищает эндотелиальные клетки от апоптоза. Повышенная продукция NO связана с развитием гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета и сердечной недостаточности. Эндотелин-1, вазопрессин и ангиотензин-2 принимают участие в регуляции сосудистого тонуса. Эндотелин-1,

связываясь с эндотелин А-рецепторами, снижает синтез NO в эндотелии и вызывает сужение сосудов. Присоединившись к рецепторам В-1, эндотелин-1 вызывает расширение сосудов (тормозится образование цАМФ и усиливается синтез NO). В норме эндотелин-1 синтезируется в небольшом количестве, и, реагируя с В-1-рецепторами, расширяет сосуды. Ангиотензин-2 и вазопрессин являются антагонистами NO, способствуя вазоконстрикции. Тромбомодулин является маркером повреждения сосудистого эндотелия. VEGF обеспечивает васкулогенез. Сосудистые эффекты VEGF включают стимуляцию миграции эндотелиальных клеток, их инвазию в базальную мембрану, пролиферацию, выживание и формирование фенестр, а также индукцию вазодилатации. Длительное снижение концентрации VEGF приводит к снижению выживаемости эндотелиальных клеток и повышению артериального давления.

С целью изучение функциональной активности клеток эндотелия аорты человека для иммуноцитихимического исследования использовали первичные моноклональные антитела к маркерам проводили с применением мышиных моноклональных антител к маркерам ICAM-1 (Abcam, 1:100), VEGF (Dako, 1:100), eNOS (1:50, Novocastra), эндотелину-1 (1:100, Abcam), ангиотензину-2 (1:50, Dako), тромбомодулину (CD141) (1:100, Abcam) и вазопрессину (1:50, Dako), и вторичные антитела – биотинилированные антимышиные иммуноглобулины. Для выявления мышиных иммуноглобулинов использовали универсальный биотин-стрептавидин-пероксидазный набор (MP Biomedicals). Субстратный фермент проявляли диаминобензидином (Liquid DAB+ Substrate Chromogen System, Dako).

Среда для культивирования клеток содержала 87,5% M199, 10% FBS, 1,5% HEPES, 1% PES и L-глутамин. Выделение первичной культуры (проводилось на чашках Петри (Sarstedt) обработанных раствором фибриногена (Gibco), последующее культивирование проводили во флаконах с обработанной поверхностью объемом 50 мл (Sarstedt 25 $см^2$). Клетки выращивали в 5 мл культуральной среды на флакон и в 3 мл культуральной

среды на чашку Петри диаметром 3,5 см, в 1 мл на одну лунку 24-луночного планшета. Через 5-7 дней первичная культура достигала монослоя и проводилась процедура ее пересеивания. Культивирование проводили до 3 пассажа («молодые» культуры клеток) и до 20 пассажа («старые» культуры клеток). На указанных пассажах после облучения клетки были рассеяны на 24 луночный планшет для иммуноцитохимического окрашивания.

Воздействие на клетки проводили на 3 и 20 пассаже с помощью аппарата КВЧ-ИК терапии «Триомед», модификация «Универсал» (ООО «Триомед», г. Санкт-Петербург), который представляет собой источник низкоинтенсивного излучения (8-10 мкВт/см²) электромагнитных волн крайне высокочастотного и инфракрасного диапазонов для неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека (Рег.уд. ФСР № 2009/06554 от 17 августа 2012 г.). Для воздействия на культуру клеток излучатель подводили к горлышку культурального флакона и производили облучение в течение 5, 10 или 15 минут. В работе использовали программу модуляции № 1 по единому реестру программ производителя. Частота излучения составила 43 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты была равна 10,0±0,5 Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт. Все культуры были разделены на 4 группы: 1 – контроль (без воздействия), 2 – с воздействием на культуры в течение 5 минут, 3 - с воздействием на культуры в течение 10 минут, 4 - с воздействием на культуры в течение 15 минут.

Для оценки результатов иммуноцитохимического окрашивания проводили морфометрическое исследование с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения Vidiotest Morphology 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 200 и 400. Относительную площадь экспрессии рассчитывали как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными

клетками, к общей площади клеток в поле зрения и выражали в процентах. Оптическую плотность экспрессии выявленных продуктов измеряли в условных единицах. Указанные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых сигнальных молекул.

Статистическая обработка всех экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро-Уилка (Shapiro-Wilk's W-test) Для проверки статистической однородности нескольких выборок были использованы непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса).

В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего выявления неоднородных групп применяли процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна-Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,01.

3.2. Результаты исследования

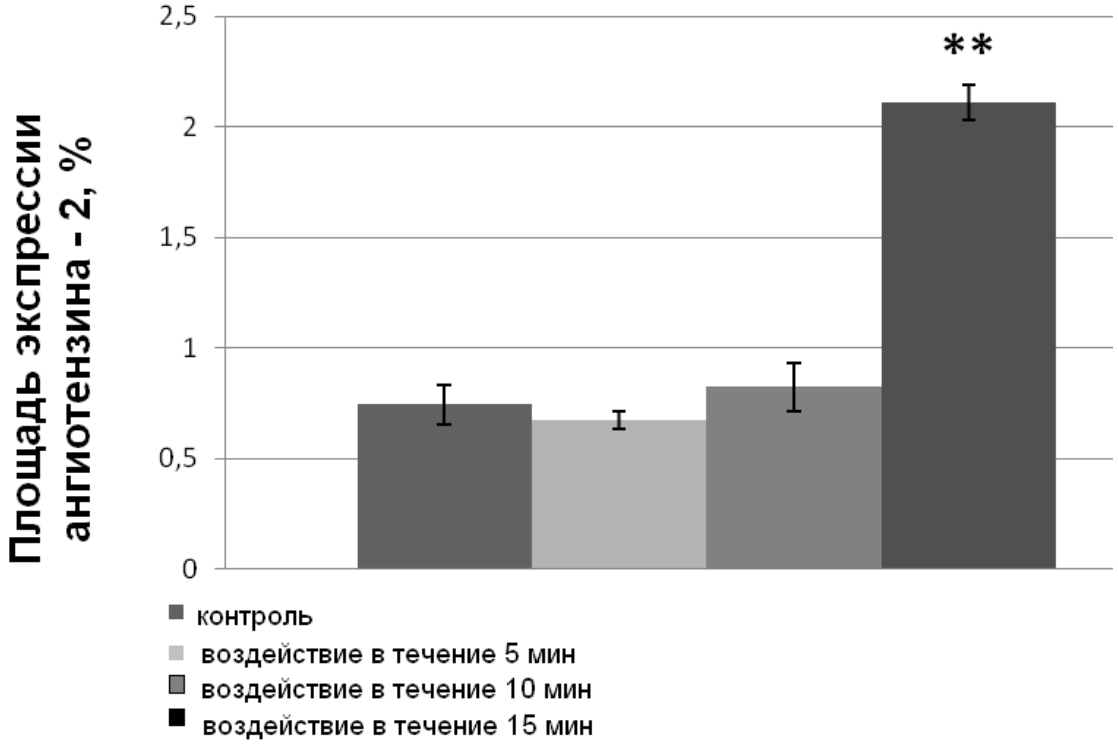
Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию эндотелиальной NO-синтазы в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии eNOS составила 1,35±0,16%. После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «молодых» культурах клеток возрастала на 32% и составила 1,98±0,2%. При этом увеличение времени экспозиции до 10 и 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении соответственно на 28% (до 0,98±0,08%) и 51% (до 0,67±0,05%). В «молодых» культурах эндотелиоцитов наблюдалось увеличение оптической плотности экспрессии после 5-минутного воздействия ЭМИ ММД. Уровень экспрессии увеличился на 24% и составил 0,25±0,03% по сравнению с соответствующим показателем в

контрольной группе (0,23±0,03%). В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии eNOS составила 0,64±0,09%. После 5-минутного облучения экспрессия eNOS в «старых» культурах клеток возрастала на 57% и составила 1,47±0,11%. При этом увеличение времени экспозиции до 15 минут приводило к обратному эффекту – снижению экспрессии eNOS в эндотелии сосудов при его старении на 33% (до 0,43±0,06%). Оптическая плотность экспрессии eNOS в «старых» культурах клеток, так же как и в «молодых» культурах достоверно повышалась на 34% под воздействием 5-минутного облучения ЭМИ ММД и составила 0,29±0,03%. При этом увеличение длительности экспозиции не оказывало статистически достоверного влияния на уровень экспрессии eNOS в «старых» культурах клеток.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию эндотелина - 1 в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии эндотелина - 1 составила 2,05±0,19%. После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина - 1 в «молодых» культурах клеток возрастала на 51% и составила 4,17±0,23%. При этом увеличение времени экспозиции до 10 так же увеличивало уровень экспрессии эндотелина – 1, но в меньшей степени – на 23% и составила 2,63±0,1%. На протяжении всего времени экспозиции ЭМИ ММД не оказывало достоверного влияния на оптическую плотность экспрессии. В «старых» культурах клеток ЭМИ ММД оказывало сходное с «молодыми» культурами воздействие на клетки эндотелия. После 5-минутного облучения экспрессия эндотелина - 1 так же, как и в «молодых» культурах клеток, возрастала на 72% и составила 3,96±0,09%. При этом увеличение времени экспозиции до 10 так же увеличивало уровень экспрессии эндотелина – 1,– на 48% и составило 2,12±0,16%. При этом оптическая плотность экспрессии возрастала под действием 5-минутного облучения на 35% , её значение составило 0,26±0,03% по сравнению с контрольным значением - 0,17±0,03%. Дальнейшее увеличение длительности

экспозиции не проводило к увеличению оптической плотности экспрессии эндотелина - 1.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию ангиотензина - 2 в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии ангиотензина - 2 составила 0,83±0,05%. КВЧ - излучения длительностью 5 и 10 минут не влияло на экспрессию ангиотензина-2 в «молодых» культурах клеток. Однако при повышении экспозиции до 15 минут площадь экспрессии ангиотензина-2 возрастала до 2,46 раза по сравнению с контролем и составила 2,05±0,04%. Воздействие ЭМИ ММД в «молодых» культурах клеток не оказывало достоверного влияния на значение оптической плотности экспрессии ангиотензина - 2.



** - p< 0,05 по сравнению с соответствующим показателем в контроле.

Рис. 1. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на площадь экспрессии ангиотензина - 2 в «старых» культурах эндотелиоцитов сосудов.

В «старых» культурах клеток воздействие ЭМИ ММД 15-минутной длительности достоверно вызывало увеличение, как площади экспрессии, так и оптической плотности экспрессии ангиотензина - 2 на 65% и 37% соответственно (рис. 1). При этом экспозиции более короткой длительности - пяти и десяти минут не вызывали существенного увеличения исследуемых показателей.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию вазопрессина в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии вазопрессина составила 0,53±0,06%. Воздействие ЭМИ ММД длительностью 5 и 10 минут достоверно не влияло на экспрессию вазопрессина в «молодых» культурах клеток. При экспозиции 15 минут площадь экспрессии вазопрессина достоверно возрастала в 2,2 раза в «молодых» культурах. Эта же экспрозиция вызывала увеличение оптической плотности экспрессии на 48%.т В «старых» культурах клеток площадь экспрессии и оптическая плотность экспрессии так же, как и в «молодых» культурах клеток достоверно повышались только после 15 - минутного воздействия ЭМИ ММД. При этом значение площади экспрессии возросло на 59% по сравнению с контролем и составило 0,52±0,07%, а значение оптической плотности экспрессии увеличилось на 41% по сравнению с контрольным значением и составило 0,22±0,03%.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию тромбомодулина (CD141) в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» культурах клеток эндотелиоцитов воздействие ЭМИ ММД с различным временем экспозиции не влияло на уровень экспрессии тромбомодулина. В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии CD141 составила 0,98±0,05%. После воздействия ЭМИ ММД

длительностью 5 и 10 минут уровень экспрессии CD141 снижался на 66% и 54% соответственно и составил 0,34±0,06% и 0,46±0,08%. Наибольшее снижение уровня экспрессии наблюдалось при экспозиции 15 минут – в 4,9 по сравнению с контрольным значением. Под воздействием ЭМИ ММД в «старых» культурах клеток снижалась оптическая плотность экспрессии CD141. В контроле её значение составило 0,11±0,02%. После 5 и 10 минутного облучения значение оптической плотности снижалось до 0,06±0,01% и 0,06±0,02% соответственно, т.е. почти в два раза.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию фактор роста эндотелия сосудов VEGF в клетках эндотелия сосудов при старении. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии VEGF составила 3,35±0,17%. После 5-минутного облучения экспрессия VEGF в «молодых» культурах клеток возрастала на 14% и составила 3,89±0,07%. При этом увеличение экспозиции до 10 минут повышало уровень экспрессии VEGF на 16% до 3,95±0,11%. Оптическая площадь экспрессии VEGF достоверно повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут на 39% по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила 0,28±0,03%. В «старых» культурах клеток уровень экспрессии VEGF достоверно повышался на 29% (2,04±0,2%), на 48% (2,78±0,12%) и на 54% (3,14±0,09%) при длительности воздействия ЭМИ ММД 5, 10 и 15 минут соответственно. Оптическая плотность экспрессии VEGF так же как и «молодых» культурах клеток повышалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 15 минут. Величина оптической плотности повышалась на 39% по сравнению с соответствующим показателем в контроле, и составила 0,26±0,03%. При этом воздействие ЭМИ ММД меньшей длительности (5 и 10 минут) не оказывало такого эффекта на «старые» культуры клеток эндотелия.

Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию молекулы адгезии ICAM в клетках эндотелия сосудов при старении. Под действием ЭМИ ММД площадь экспрессии молекулы

адгезии ICAM-1 снижалась в «молодых» и «старых» культурах клеток. В «молодых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии молекулы адгезии ICAM составила 0,64±0,09%. После воздействия ЭМИ ММД уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 22% (0,5±0,08%), на 22,5% (0,56±0,13%) и на 54% (0,43±0,07%) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно. При этом ЭМИ ММД различной длительности не оказывало влияния на оптическую плотность экспрессии ICAM-1 в «молодых» культурах эндотелия сосудов. В «старых» контрольных культурах клеток площадь экспрессии ICAM составила 2,33±0,1%. После воздействия ЭМИ ММД уровень экспрессии молекулы адгезии ICAM-1 достоверно снижался на 46% (1,28±0,13%), на 38% (1,45±0,17%) и на 59% (0,97±0,07%) при длительности экспозиции 5, 10 и 15 минут соответственно.

А Б

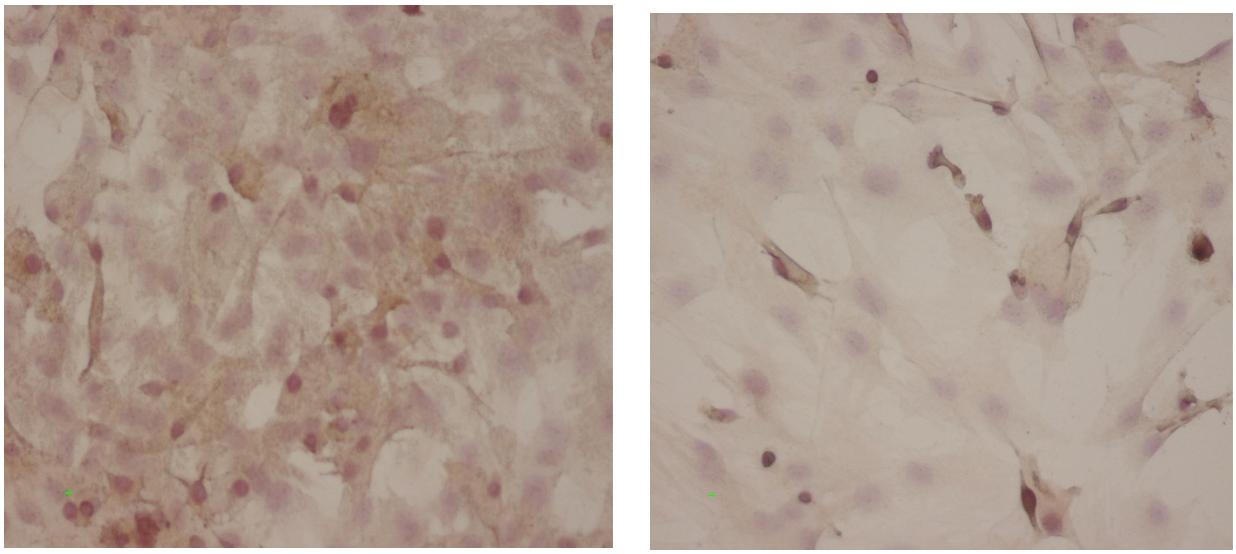


Рис. 2. Экспрессия ICAM в «старых» культурах эндотелиоцитов сосудов, иммуноцитохимия, х200: А – контроль, Б – воздействие электромагнитного излучения коротковолнового диапазона – 15 мин.

Оптическая плотность экспрессии также достоверно снижалась под воздействием ЭМИ ММД длительностью 5, 10 и 15 минут на 34, 25 и 34% соответственно по сравнению с соответствующим показателем в контроле и составила 0,08±0,02%, 0,09±0,02% и 0,08±0,02%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электромагнитное излучение миллиметрового диапазона активно используется в комплексной терапии широкого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистой патологии. Имеются многочисленные данные о высокой эффективности данного метода при лечении лиц пожилого и старческого возраста, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Установлено, что в основе лечебного действия ЭМИ ММД лежит его способность восстанавливать микроциркуляцию, гемостатические и реологические свойства крови. Опыт клинического применения этого метода позволяет говорить об отсутствии отдаленных неблагоприятных последствий.

При проведении клинических исследований с участием пациентов с острым инфарктом миокарда, в комплексное лечение которых была включена КВЧ-терапия, выявлены гипокоагуляционный эффект, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение госпитальной летальности, усиление антиангинального, гемодинамического, гипотензивного и антиаритмического эффектов.

Современные клинические работы по изучению механизмов и эффектов КВЧ-терапии у пациентов старших возрастных групп показали, что включение данного метода в комплексное лечение патогенетически оправданно и клинически целесообразно.

При этом молекулярно-клеточные механизмы взаимодействия миллиметровых волн с биологическими объектами практически не исследовались. Таким образом, поиск молекулярных мишеней действия ЭМИ ММД на эндотелий сосудов открывает новые перспективы применения этого вида терапии при лечении сердечно-сосудистых заболеваний у людей разного возраста.

В нашем исследовании было выявлено, что в культурах клеток эндотелия человека при его старении воздействие ЭМИ ММД 5-ти минутной длительности может вызывать вазодилатацию, оказывая стимулирующий

эффект на продукцию эндотелиальной NO-синтазы. На это обстоятельство указывает увеличение экспрессии NO-синтазы на 32 и 57% в «молодых» и «старых» культурах клеток эндотелия соответственно. При этом следует отметить, что при старении культур эндотелия наблюдалось снижение синтеза NO-синтазы, что указывает на возрастные особенности развития эндотелиальной дисфункции.

Поскольку нарушение синтеза NO в сосудистой системе является патогенетическим фактором таких ассоциированых с возрастом заболеваний, как атеросклероз и диабетическая ангиопатия, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, полученные результаты позволяют обосновать применение ЭМИ ММД в комплексной терапии сосудистой патологии у лиц старшего возраста. В то же время с осторожностью следует применять ЭМИ ММД для лечения выраженного атеросклеротического поражения сосудов, так как 5-минутное воздействие вызывает повышение экспрессии эндотелина-1, синтезируемого при повреждении сосудистой стенки атеросклеротическими бляшками.

При этом было установлено, что ЭМИ ММД способствует снижению экспрессии молекулы сосудистой адгезии ICAM-1, гиперэкспрессия которой наблюдается на начальных этапах развития атеросклероза (до образования бляшек). Следует отметить, что наибольшее снижение экспрессии ICAM-1, на 54%, наблюдалось при экспозиции 15 мин в «старых» культуах клеток. При этом в «молодых» культурах эндотелиоцитов этот эффект был менее выражен, синтез ICAM-1 под действием ЭМИ ММД снижался только на 39%.

Исследование влияния ЭМИ ММД на экспрессию сигнальных молекул ангиотензина-2 и вазопрессина на старение клеток эндотелия сосудов in vitro позволило установить, что воздействие в течение 15 мин приводит к повышению синтеза этих белков в 2-2,5 раза в «молодых» культурах клеток и на 60-70% в «старых» культурах. Поскольку повышение синтеза ангиотензина-2 и вазопрессина способствует сужению сосудов и повышению

тонуса мышечного слоя сосудистой стенки, ЭМИ ММД может быть рекомендовано к применению у пациентов с гипотонией, в особенности у лиц молодого возраста.

Важным является антиагрегантное действие ЭМИ ММД. Установлено, что в «молодых» и «старых» культурах эндотелиоцитов экспрессия тромбомодулина (маркер CD141) снижалась при экспозиции 15 мин соответственно на 66% и в 4,9 раза. Таким образом, ЭМИ ММД может применяться для снижения риска тромбообразования, причем наибольший эффект будет проявляться у лиц старших возрастных групп.

Известно, что с возрастом пролиферативная способность клеток снижается, в отношении сосудистой ткани этот эффект в первую очередь проявляется уменьшением экспрессии фактора ангиогенеза VEFG. Установлено, что ЭМИ ММД при длительности воздействия 15 мин в «молодых» и «старых» культурах клеток индуцирует экспрессию VEGF соответственно на 39 и 54%. Таким образом, ЭМИ ММД может применяться для профилактики нарушения целостности эндотелия у лиц старшего возраста.

Установлено, что ЭМИ ММД по-разному влияет на экспрессию сигнальных молекул при старении эндотелия сосудов в культуре. 5 минутное воздействие оказывает наибольший эффект на синтез NO-синтазы и эндотелина-1, тогда как 15-минутное излучение регулирует экспрессию других молекул – VEGF, CD141, ICAM-1, ангиотензина-2, вазопрессина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что эффективность терапии сердечно-сосудистой патологии у лиц старшего возраста с помощью ЭМИ ММД обусловлена его способностью регулировать экспрессию ряда молекул – маркеров функциональной активности эндотелия, синтез которых изменяется при клеточном старении.

В заключение для врачей можно дать следующие практические рекомендации по использованию ЭМИ ММД в терапии сердечно-сосудистой патологии:

1. Воздействие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (частота излучения 3 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты 10,0±0,5 Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт) экспозицией 5 минут может быть рекомендовано для изучения на животных разного возраста в моделях ангиопатии, острого инфаркта миокарда и нестабильной стенокардия.

2. Воздействие электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (частота излучения 3 - 40 ГГц, частота модуляции несущей частоты 10,0±0,5 Гц, длина волны – от 6,98 до 7,50 мм, средняя мощность излучения 0,1 мкВт) экспозицией 15 минут может быть рекомендовано для изучения на животных с индуцированными начальными проявлениями атеросклероза.

КОНТРОЛЬНЫЙ ТЕСТ

1. Что является причиной повышения артериального давления при старении сердечно-сосудистой системы?

А) уменьшение эластичности сосудистой стенки, атрофия мышечного слоя сосудистой стенки, кальцификация сосудистой стенки

Б) увеличение эластичности сосудистой стенки, разрастание мышечного слоя сосудистой стенки, кальцификация сосудистой стенки

В) преобладание эластиновых волокон над коллагеновыми в стенке сосуда

Г) атрофия всех слоев стенки сосуда

2. КВЧ-терапия представляет собой метод воздействия со следующими характеристиками:

А) частота 30-300 ГГц, интенсивность менее 10 мкВт/см^2

Б) частота 1-30 ГГц, интенсивность более 10 мкВт/см^2

В) частота 10 ГГц, интенсивность менее 300 мкВт/см^2

Г) частота 300 ГГц, интенсивность более 10 мкВт/см^2

3. В основе инициации процесса атеросклероза лежит:

А) повышение артериального давления

Б) повреждение целостности эндотелия сосудов

В) увеличение количества липопротеинов очень низкой плотности

Г) увеличение количества холестерина

4. Какие молекулы адгезии участвуют в инициации атеросклероза?

А) eNOS, iNOS, CD141

Б) ICAM, CD141, CD4

В) ICAM, селектины, CD141

Г) CD4, CD8, VEGF

5. В экспериментальных исследованиях по влиянию ЭМИ ММД целесообразно выбирать следующее время облучения культур эндотелиоцитов:

А) 5-15 минут

Б) 0,5- 1 минута

В) 30-60 минут

Г) 90 минут и более

6. Аппарат КВЧ-терапии «Триомед» служит для:

А) внутривенного облучения крови

Б) неинвазивного воздействия на участки кожного покрова человека

В) облучения плазмы крови при процедуре плазмофереза

Г) только в экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*

7. Основная функция эндотелина-1 – это…

А) связывается с А-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает сужение сосудов

Б) связывается с А-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает расширение сосудов

В) связывается с В-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает сужение сосудов

Г) связывается с В-рецептором эндотелия, снижает синтез NO и вызывает расширение сосудов

8. Применение КВЧ-излучения для лечения больных инфарктом миокарда способствует:

А) репарации миокарда

Б) увеличению толерантности к физической нагрузке

В) улучшению клинического состояния пациента

Г) все перечисленные пункты вместе – А, Б, В.

9. ЭМИ ММД способствует нормализации реологических свойств крови за счет:

А) нормализации вязкости и гематокрита крови

Б) нормализации вязкости крови

В) нормализации гематокрита крови

Г) понижению уровня фибронектина

10. VEGF является молекулой …

А) активации апоптоза

Б) активации синтеза NO

В) замедления васкулогенеза

Г) активации васкулогенеза

11. У крыс с экспериментальным инфарктом миокарда КВЧ-излучение способствует:

А) Увеличению содержания холестерина в сыворотке крови, увеличению активности гормонов щитовидной железы

Б) Увеличению содержания холестерина в сыворотке крови, снижению активности гормонов щитовидной железы

В) Уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови, уменьшению активности гормонов щитовидной железы

Г) Уменьшению содержания холестерина в сыворотке крови, увеличению активности гормонов щитовидной железы

12. Аппаратура для проведения КВЧ-терапии последнего поколения по сравнению с ранее разработанной характеризуется:

А) уменьшением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия

Б) уменьшением интенсивности ЭМИ и увеличением времени воздействия

В) увеличением интенсивности ЭМИ и уменьшением времени воздействия

Г) увеличением интенсивности ЭМИ и увеличением времени воздействия

13. На уровне молекул ЭМИ ММД может оказывать влияние на следующие внутримолекулярные и межмолекулярные связи:

А) водородные, вандерваальсовы

Б) водородные, гидрофобные

В) гидрофобные, пептидные

Г) гидрофобные, вандерваальсовы

14. Когда была открыта биологическая активность ЭМИ ММД?

А) 60-ые годы XX в.

Б) 70-ые годы XX в.

В) 80-ые годы XX в.

Г) 90-ые годы XX в.

15. Может ли ЭМИ ММД оказывать влияние на иммунные клетки?

А) Нет

Б) Да

В) на натуральные киллеры

Г) на тучные мклетки

ОТВЕТЫ

1 А	6 Б	11 Г
2 А	7 А	12 А
3 Б	8 Г	13 Б
4 В	9 А	14 А
5 А	10 Г	15 Г

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Беловол А.Н. Князькова И.И. Функция эндотелия: фокус на оксид азота // Кардиология. Наука и практика - 2011. - № 5. - С. 50-51; Гаврилова Н.Е. и др. Взаимосвязь между выраженностью коронарного атеросклероза, факторами риска и маркерами атеросклеротического поражения каротидных и периферических артерий // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2013. - Т. 12, № 1. - С. 40-45.

2. Белоусов С.С., Новиков И.И. Роль молекулярно-иммунологических нарушений в патогенезе инфаркта миокарда и их модуляции в клинической практике // Медицинский альманах. - 2010. - Т. 11, № 2. - С. 66-69.

3. Бецкий О.В. Лебедева Н.Н. Низкоинтенсивные миллиметровые волны в биологии и медицине: основные достижения // Миллиметровые волны в биологии и медицине. - 2011. - № 4 (64). - С. 40-74.

4. Медведев Д.С. Оксидативный статус у больных с артериальной гипертензией в гериатрической практике и миллиметровая терапия // Фундаментальные исследования. – 2011а. – № 5. - С.118-121;

5. Медведев Д.С. Синдромальные эффекты физиотерапии и их роль в преодолении негативных последствий соматической патологии у пожилых людей // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. - № 2. - С. 74-75;

6. Медведев Д.С., Бенберин В.В., Лапотников А.В., Бадыров Т.О., Янова О.А., Молодцова И.Д. Применение КВЧ-терапии в клинической геронтологии. Учебное пособие. Из-во СПб МСИ. - СПб. - 2014. - 64 с.

7. Медведев Д.С., Лапотников А.В., Бадыров Т.О., Янова О.А., Молодцова И.Д. Методические рекомендации по лечебно-профилактическому применению аппарата КВЧ-ИК терапии «ТРИОМЕД». Из-во СПб МСИ. - СПб. - 2013. – 36 с.

8. Медведев Д.С., Молодцова И.Д., Янова О.А. Нейроиммуноэндокринные аспекты влияния низкоинтенсивного электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на организм человека при различной возраст-

ассоциированной патологии // Фундаментальные исследования. Медицинские науки.- 2013. - №9. – С. 866-870.

9. Медведев Д.С., Молодцова И.Д., Янова О.А. Качество жизни пациентов пожилого возраста и миллиметровая терапия // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014. - № 2-3 (21). - С. 75-76.

10. Медведев Д.С., Янова О.А., Молодцова И.Д. Оксидантный статус при возрастной патологии и динамика его показателей под влиянием электромагнитного излучения миллиметрового диапазона // Фундаментальные исследования. Медицинские науки.- 2013. - №9. – С. 861-865.

11. Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Линькова Н.С. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на экспрессию сигнальных молекул в культуре клеток сосудистого эндотелия при старении // Клиническая геронтология. - 2015. - № 1-2. – С. 33-37.

12. Молодцова И.Д., Медведев Д.С., Полякова В.О., Линькова Н.С., Гурко Г.И. Влияние электромагнитного излучения миллиметрового диапазона на синтез оксида азота при старении эндотелия сосудов in vitro // Успехи геронтологии. - 2015.- Т.28, №1. – С. 68-71.

13. Титов В.Н. Атеросклероз — проблема общей биологии: нарушение биологических функций питания и экологии // Успехи современной биологии. - 2009. - Т. 129, № 2. - С. 124–143.

Сведения об авторах:

Медведев Дмитрий Станиславович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», заведующий лабораторией восстановительного лечения и реабилитации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Молодцова Ирина Дмитриевна – ассистент кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения и реабилитации Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии.

Мурсалов Самир Усманович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Линькова Наталья Сергеевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры «Медицинская физика» Санкт-Петербургского государственного политехнического университета.

Мальцев Дмитрий Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гериатрии и геронтологии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Лапотников Александр Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры медико-социальной реабилитации и эрготерапии ЧОУ ВПО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».

Формат 60x90 1/16. Печ. листов 11.
Печать офсетная. Бумага офсетная.
Гарнитура Times.
Подписано в печать /2.07.2015 г.
Тираж 300 экз. Заказ № 164

Отпечатано в ООО «Невская Книжная Типография»
195197, Санкт- Петербург, ул. Крупской, д. 33, литер А, пом. 10-Н
тел. +7(812) 643-03-19
тел./факс: +7(812) 380-79-50