

ID: 2012-06-7-R-1606

Обзор

Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Тупикин В.Д.*

Биологические эффекты оксида азота в развитии сердечно-сосудистой патологии как основа применения терагерцевой терапии*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России
* ФГБОУ ВПО Саратовский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского***Ключевые слова:** оксид азота, терагерцевая терапия, сердечно-сосудистая патология

В 2001 г. группой саратовских авторов впервые было предложено использовать электромагнитные колебания миллиметрового диапазона с частотами, соответствующими вращательным молекулярным спектрам важнейших клеточных метаболитов (NO, CO, O₂, CO₂, OH и др.) [1]. Поскольку молекулярные спектры излучения и поглощения клеточных метаболитов находятся в коротковолновой части субмиллиметрового (терагерцевого) диапазона [2], который располагается на шкале электромагнитных волн между КВЧ и оптическим инфракрасным диапазонами [3], новое направление получило название «терагерцевой терапии» (ТГЧ-терапии) [4].

Известно, что именно молекулы-метаболиты являются фундаментальной основой функционирования сложных биологических систем, поэтому чрезвычайно большой интерес представляет возможность управления их реакционной способностью, что может быть использовано для регуляции процессов метаболизма.

Для реализации новых научных задач в ОАО ЦНИИИА (г.Саратов) был создан панорамно-спектрометрический измерительный комплекс с квазиоптическим рефлектометром, работающем в частотном диапазоне 118-600 ГГц [1], так как именно указанный диапазон включает спектры резонансного поглощения и излучения молекул вышеупомянутых клеточных метаболитов [2], в том числе и молекулярный спектр излучения и поглощения оксида азота (150,176...150,644 ГГц).

Молекулярный спектр излучения и поглощения оксида азота (NO) привлек внимание исследователей в первую очередь, поскольку уже более 20 лет проблема оксида азота является одной из ключевых в современной биологии и медицине.

В 1987 г. была открыта реакция образования NO внутри клеток макроорганизма [5], после чего стали интенсивно изучаться способы ускорения и замедления этой реакции, взаимодействие NO с нервной, эндокринной и иммунной системами организма, цитотоксичность NO в отношении макроорганизма и микробов. Открытие внутриклеточного синтеза NO привело к открытию ранее неизвестной регуляторной системы организма человека и млекопитающих животных – системы окиси азота [5]. В биологии возникло новое направление – биология NO [6], дающее новые фундаментальные сведения, которые могут быть использованы в медицине. Ряд авторов считают, что анализ циклических превращений NO будет не менее плодотворным для медиков и биологов XXI века, чем изучение цикла трикарбоновых кислот в середине XX века [7].

В 1998 г. трое американских ученых - Р.Фурчготт (R. Furchgott), Л.Игнарро (Luis J. Ignarro) и Ф.Мурад (Ferid Murad) - были удостоены Нобелевской премии в области физиологии и медицины за открытие роли «оксида азота как сигнальной молекулы в сердечно-сосудистой системе» [8]. Молекула оксида азота названа «молекулой XX века» [7]. NO является не только универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов в отдельной клетке и в организме в целом, но и осуществляет межклеточные взаимодействия, функционируя как сигнальная молекула практически во всех органах и тканях человека и животных [9-11]. Характерной особенностью NO является его способность быстро диффундировать через мембрану синтезировавшей его клетки в межклеточное пространство и также легко (не нуждаясь в рецепторах) проникать в клетки-мишени, что определяет свойства NO как нейротрансмиттера [12, 13]. Именно благодаря изучению оксида азота был установлен новый принцип передачи сигналов в биологических системах: NO образуется в одних клетках, проникает через мембраны и регулирует функции других клеток [7]. Эндогенный NO участвует во многих жизненно важных физиологических процессах. Это универсальный модулятор разнообразных функций организма, таких как межнейронные коммуникации, синаптическая пластичность, состояние рецепторов, внутриклеточная передача сигнала, высвобождение других нейротрансмиттеров [13].

Внутри клетки NO активирует одни ферменты и ингибирует другие. Основными физиологическими мишенями для NO считают растворимую гуанилатциклазу и ADP-рибозилтрансферазу [7, 14]. Активация растворимой гуанилатциклазы вызывает повышение cGMP, что в свою очередь, приводит к снижению внутриклеточного содержания Ca²⁺ [7]. По мнению многих авторов, способность регулировать внутриклеточную концентрацию ионов Ca²⁺ является одним из важнейших свойств NO [15].

Эндогенный оксид азота существует и непрерывно синтезируется в органах, тканях и клетках ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS) – ферментов, использующих в качестве единственного субстрата аминокислоту L-аргинин [6].

Изучены 3 изоформы NOS: эндотелиальная, нейрональная и макрофагальная [1,16]. Эндотелиальная NOS обнаруживается в клетках эндотелия сосудов, тромбоцитах, миокарде и эндокарде. Эндотелиальный механизм образования NO из L-аргинина активируется при нарушениях кровотока и при воздействии ацетилхолина, брадикинина, гистамина и фактора агрегации тромбоцитов [1, 8, 16]. Нейрональную NOS обнаруживают в нейронах ЦНС и периферических сплетений вегетативной нервной системы (ВНС). В ЦНС и ВНС имеются нитригергические (нитринергические) синапсы [1, 8]. Их медиатором является NO. По эфферентным нитригергическим нервам NO распространяется в органы дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы, в матку [5, 16].

Нейрональная и эндотелиальная NOS имеют много общих свойств, их объединяют вместе и называют конститутивной NOS [5, 16]. Конститутивная NOS является кальций-зависимой, поскольку для ее активации необходим Ca²⁺. Фермент синтезирует NO в физиологических концентрациях, необходимых для поддержания гомеостаза организма, стационарный уровень NO, поддерживаемый конститутивной NOS в тканях, не превышает нескольких микромолей [16]. Образование NO происходит в дискретном режиме и небольшими порциями, причем только в те промежутки времени, когда в NO-синтезирующей клетке повышается концентрация кальция [5]. Система гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников не оказывает никакого тормозящего влияния на конститутивную NOS [5]. Конститутивная NOS в регуляции артериального давления выступает как антагонист адренэргической нервной системы. Врожденная или приобретенная недостаточность конститутивной NOS приводит к артериальной гипертензии, а ее гиперфункция – к гипотонии.

Помимо конститутивной NOS выделяют также «индуцибельную» или «кальций-независимую» NOS. Ее обнаруживают в макрофагах (поэтому она носит ещё название «макрофагальной»), гепатоцитах, фибробластах, гладкомышечных клетках сосудов, желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы, мышечных клетках сердца и матки [5, 16-18]. Индуцибельная NOS появляется в клетках только после индукции их бактериальными токсинами и некоторыми медиаторами воспаления, например, провоспалительными цитокинами [5, 16, 17]. В клетках, находящихся в покое, она не определяется. Индуцибельная NOS синтезирует NO в непрерывном режиме, причем независимо от содержания кальция в NO-синтезирующих клетках и в количествах, в сотни тысяч раз превышающих концентрации NO, вырабатываемые конститутивной NOS [16]. Продуцируемый индуцибельной NOS NO прежде всего предназначен для защиты организма хозяина, способствует снижению активности пограничных воспалительных клеток, гибели микроорганизмов и внутриклеточных паразитов, тормозя агрегацию тромбоцитов и улучшая местное кровообращение [12].

Система гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников может предотвратить активацию еще не активированной индуцибельной NOS, но не может остановить секрецию NO, начавшуюся под влиянием уже активированной индуцибельной NOS [5]. Косвенно подсчитано, что скорость синтеза NO в макроорганизме может изменяться в миллионы раз [5].

В условиях гипоксии стабильность NO повышается, что усиливает его биологическое действие [7].

Выработка NO может замедляться или прекращаться под влиянием этанола, глюкокортикостероидов, индометацина [7, 19].

Инактивация NO осуществляется гемоглобином крови с образованием нитрозогемоглобина, который распадается до метгемоглобина [5]. Избыток NO может связываться при взаимодействии его с супероксидными радикалами, тиолами и металлами (особенно с Fe^{2+}) [20].

У оксида азота описаны и нежелательные эффекты. Согласно современным представлениям, они обусловлены образованием сильнейшего окислительного агента – пероксинитрита, возникающего в реакции NO с анионом супероксида. Пероксинитрит выступает в качестве интегрального звена, объединяющего две системы активных низкомолекулярных агентов, возникающих в клетках и тканях – NO и активных форм кислорода [16].

Высокие концентрации NO оказывают цитотоксическое или цитостатическое действие на любую клетку, не дифференцируя, является ли она нормальной клеткой хозяина, опухолевой клеткой или макрофагом [5, 7]. Период полураспада молекулы NO исчисляется секундами, поэтому ее действие распространяется только на близлежащие клетки [5]. Установлено, что хронический избыток NO в организме приводит к аутоиммунным заболеваниям [5].

Косвенно подсчитано, что скорость синтеза NO в макроорганизме может изменяться в миллионы раз. Резкая гиперпродукция NO – частый спутник тяжелого течения острых терапевтических, хирургических и инфекционных заболеваний [5]. В то же время сам NO, избыточно накапливаясь в клетке, может вызвать повреждение ДНК и давать провоспалительный эффект при эндотоксемии, септическом шоке, воспалительных заболеваниях легких [12].

Следует особо подчеркнуть, что в настоящее время все шире стали говорить о полифункциональности действия NO, которое порой носит противоположный характер. Так, стало известно, что NO может как усиливать процессы ПОЛ в мембранах клеток, так и ингибировать их, вызывать как расширение сосудов, так и вазоконстрикцию, индуцировать апоптозную гибель клеток и оказывать защитный эффект в отношении апоптоза, индуцированного другими агентами [7, 21]. Для NO характерна как антиканцерогенная активность, так и мутагенное действие [19].

Условия, при которых защитное действие NO переходит в повреждающее, недостаточно ясны. Множественность эффектов NO может объясняться наличием большого количества продуктов метаболизма в цикле оксида азота (NO_2^- , NO_3^- , NO^+ , NO^- , NO_2^- -радикал и т.д.), которые обладают различным биологическим действием [7].

Существует мнение, что различные эффекты NO определяются разнообразными сигнальными путями NO (которые зависят от относительной скорости формирования NO, окислительно-восстановительных реакций, а также комбинаций кислорода, супероксидного радикала и других биологических молекул) и чувствительностью клеточных систем к тому или иному сигнальному пути [21]. Итоговый эффект NO в сосудах может зависеть от места его генерации, локальной концентрации и взаимодействия с другими компонентами ткани [20].

Особый интерес биологические эффекты NO вызывают у кардиологов, поскольку NO является нейромедиатором, мощным фактором гемостаза, антиагрегантом, эндогенным вазодилатором [14, 16, 22-27], обладает стресс-лимитирующим эффектом [28], принимает непосредственное участие в механизмах модуляции иммунного ответа [18], является универсальным регулятором центральной и периферической нервных систем [7, 13]. Описаны нитринергические синапсы в ЦНС и вегетативной нервной системе, нитринергические нервы в сердце, желудочно-кишечном тракте, дыхательных путях и мочеполовой системе [5, 12], что позволяет предположить существование третьего (наряду с холин- и норадренергическим) типа нервной системы [12].

Оксид азота, продуцируемый в мозге, является одним из важнейших рычагов, с помощью которых нервная система управляет тонусом сосудов, причем описаны несколько механизмов такой регуляции - через прямую стимуляцию высвобождения вазопрессина либо модулируя взаимоотношения в системе «гипоталамус-эпифиз-надпочечники» [7].

Однако основной механизм сосудорасширяющего действия NO непосредственно связан с функционированием гуанилатциклазы, причем только растворимой ее формы, и опосредуется через активацию растворимой гуанилатциклазы с накоплением циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (сGMP), что в дальнейшем приводит к выходу Ca^{2+} из мышечных клеток и в конечном итоге – к вазодилатации [17]. Доказано, что NO участвует в расслаблении гладких мышц сосудов [7, 29, 30-34].

Более того, установлено, что многие физиологические вазодилаторы оказывают свое сосудорасширяющее действие именно через активацию синтеза NO. Лечебный эффект наиболее известных нитроvasодилаторов – нитроглицерина, нитросорбида, нитропруссиды натрия и др. – также связан с взаимодействием NO, образующегося в результате их биотрансформации, с гемогуанилатциклазой, активацией фермента и накоплением сGMP.

Известное свойство оксида азота ингибировать агрегацию тромбоцитов также связано с его способностью активировать растворимую гуанилатциклазу [14, 29, 35, 36]. Гуанилатциклаза регулирует агрегацию по механизму обратной связи: инициация агрегации способствует активации фермента, а накапливающийся сGMP опосредует сигнал к дезагрегации и ингибирует агрегацию через общий механизм торможения накопления Ca^{2+} . Таким образом, гуанилатциклазу можно рассматривать как защитный механизм на пути развития агрегации. В этой связи направленная активация гуанилатциклазы оксидом азота и NO-

генерирующими соединениями может быть использована для ослабления повышенной способности тромбоцитов к агрегации. А поскольку регуляторная роль гуанилатциклазы проявляется на самых ранних стадиях агрегационного процесса, новые активаторы фермента будут способны не только ослаблять гиперагрегацию, но и предупреждать их спонтанную агрегацию, а следовательно, предупреждать возникновение и развитие сосудистых осложнений.

Цитопротекторное действие NO обусловлено его способностью предотвращать не только агрегацию, но и адгезию тромбоцитов [16, 19].

Известно, что оксид азота способствует нормализации функционального состояния клеточной стенки, а также коагуляционного потенциала крови и микроциркуляции [17, 34, 37].

Кроме того, под влиянием оксида азота происходит снижение агрегационной способности эритроцитов как в условиях *in vitro*, так и *in vivo* [38], изменение геометрии сосудов вследствие их дилатации [23, 27, 39], то есть эндогенный оксид азота во многом определяет реологические свойства крови, которые, в первую очередь, зависят от качественного и количественного состава эритроцитов.

Большое значение имеет обнаруженное антистрессорное действие NO, которое связывают с активацией им стресс-лимитирующих механизмов [28]. Известно, что при этом в крови уменьшается содержание фибриногена, влияющего как на агрегацию тромбоцитов, так и на реологические свойства крови [40-42].

При длительном стрессорном воздействии происходит снижение продукции эндогенного оксида азота и уменьшение его регуляторных функций [28].

Установлено, что оксид азота принимает участие в регуляции ПОЛ: в физиологических концентрациях NO выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь со свободными и входящими в состав гема ионами Fe^{2+} и ингибируя разложение перекисей [7].

Таким образом, регуляторная система оксида азота оказывает влияние на основные патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии: тромбоцитарный гемостаз, гемокоагуляцию, реологические свойства крови, функциональное состояние эндотелиального и гладкомышечного компонентов сосудистой стенки, стресс-лимитирующие факторы, перекисное окисление липидов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы могут развиваться как вследствие снижения, так и в результате неконтролируемого повышения концентрации NO в организме.

Понижение секреции NO приводит к развитию артериальной гипертензии и патологии коронарных сосудов. Так, результаты экспериментов на подопытных животных выявили существование причинной связи между понижением секреции NO и возникновением артериальной гипертензии [43, 44].

Механизм этого действия объясняется, во-первых, тем, что NO является (наряду с простаглиндином и др.), активатором гуанилатциклазы [17] и вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосудов. Во-вторых, NO оказывает на артериальное давление и центральное депрессивное действие, вероятно, за счет влияния на паравентрикулярные ядра гипоталамуса и ядро одиночного пути [17, 45]. Установлено, что повышенная концентрация эндогенных блокаторов NOS является одной из причин почечной гипертензии [46].

Исследования с донаторами и ингибиторами NO показали, что их внутрикоронарное введение оказывает непосредственное влияние на тонус венечных артерий у больных с атеросклерозом либо с гиперхолестеринемией. Так, у больных с атеросклерозом венечных артерий внутрикоронарное введение ингибитора NO ацетилхолина приводит к парадоксальной реакции – уменьшению диаметра субэндокардиальных артерий, тогда как у здоровых подобная процедура вызывает их увеличение [47]. Опыты с донатором NO L-аргинином показали, что при его внутрикоронарном введении у больных с гиперхолестеринемией значительно увеличивался венечный кровоток, что подтверждает роль NO в регуляции тонуса коронарного русла [48]. При этом отмечено, что дисфункция сосудистого эндотелия проявляется, по-видимому, задолго до развития клинически значимого атеросклероза [48].

Благодаря своим сосудорасширяющим свойствам и способности угнетать генерацию O_2^- фагоцитирующими клетками NO играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда [7].

Известно также обязательное участие оксида азота, выделяющегося в синоатриальном узле, в автономном контроле сердцебиения [7]. NO может также принимать участие в процессах ремоделирования сосудов [20].

Доказана роль NO в регуляции сосудистого тонуса легких в условиях гипоксии: острая блокада синтеза NO приводила к усилению гипоксической вазоконстрикции [12]. Недостаточное образование и выделение NO является преимущественным механизмом развития гипертензии малого круга и потери легочными сосудами способности отвечать вазодилатацией на эндотелийзависимые субстанции при хронической гипоксии [12]. Во многих случаях ингаляции NO устраняют легочную вазоконстрикцию, связанную с гипоксией, первичной легочной гипертензией, сердечными пороками, респираторным дистресс-синдромом взрослых [12].

Увеличение концентрации NO является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков [5]. Доказано, что прогрессивное снижение артериального давления в случаях затяжного инфекционно-токсического шока, обусловлено повышенной секрецией окиси азота в результате экспрессии индуцибельной NOS под влиянием воспалительных стимулов [20, 49]. При этом отмечается рефрактерность даже к большим дозам вазоконстрикторов, однако доказано, что сразу же после внутривенного назначения ингибиторов NO артериальное давление у таких больных повышается [49]. Аналогичная ситуация отмечается и при геморрагическом шоке [50].

Концентрация NO в крови увеличивается не только при шоке, но и при многих других болезнях [11, 51]. Для большинства из них характерна склонность к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца.

Отрицательное инотропное действие провоспалительных цитокинов на изолированную папиллярную мышцу опосредуется NO, который является эффективной молекулой цитокинов [52]. Развитие недостаточности кровообращения при системных воспалительных реакциях также связано с гиперпродукцией NO в сосудах под действием воспалительных стимулов [20].

В кардиомиоцитах больных дилатационной кардиомиопатией была обнаружена индуцибельная NOS, которая в здоровых кардиомиоцитах не встречается [53]. В экспериментальных исследованиях выявлено отрицательное инотропное действие NO на

миокарда [54]. Повышенное содержание NO в крови является, по-видимому, одной из причин нарушения сократительной функции сердца при дилатационной кардиомиопатии, миокардите и инфаркте миокарда [55, 56].

Известно, что местные сосудистые реакции, вызванные атеросклерозом и разрушением эндотелия, также приводят к гиперпродукции оксида азота в результате экспрессии индуцибельной NOS [20].

Представленные данные свидетельствуют, что как дефицит, так и избыток оксида азота способствуют возникновению самой разнообразной патологии сердечно-сосудистой системы.

Понижение секреции NO приводит к развитию артериальной гипертензии, патологии коронарных сосудов, прогрессированию предтромботических и тромботических состояний, нарушению микроциркуляции, усилению гипоксической вазоконстрикции легочных сосудов. Оксид азота играет ключевую защитную роль в ишемическом поражении миокарда, принимает участие в патогенезе ишемического инфаркта мозга, процессах ремоделирования сосудов, активации стресс-лимитирующих факторов, в механизмах модуляции иммунного ответа.

Чрезмерное повышение концентрации NO в крови приводит к гипотонии и понижению резерва сократительной функции сердца, является одним из патогенетических звеньев различного вида шоков.

Таким образом, для кардиологов вопросы поддержания физиологического уровня концентрации и функционального состояния эндогенного NO в организме человека представляются чрезвычайно актуальными как в научном, так и в практическом отношении.

Особое значение имеет тот факт, что эффективность работы цикла оксида азота резко повышается при функциональных нагрузках, связанных с усиленной утилизацией кислорода, при ишемиях мозга и миокарда, при многочисленных патологических процессах, протекающих в условиях гипоксии. Лишь в тех случаях, когда использование кислорода будет полностью компенсироваться его поступлением, роль цикла окиси азота может оставаться такой же, какую он выполняет в обычных физиологических условиях [57]. Следовательно, роль цикла окиси азота резко возрастает при таких заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца и мозга, артериальная гипертензия, врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиодистрофии.

В настоящее время ведутся интенсивные поиски методов по созданию фармакологических активаторов гуанилатциклазы на основе химических структур (доноров), обеспечивающих возможность образования в организме эндогенного оксида азота, регуляцию его концентрации и реакционной способности [6, 14].

К сожалению, пока препараты на основе описанных соединений не внедрены в клиническую практику. Кроме того, фармакологическая коррекция содержания NO может сопровождаться возникновением нежелательных побочных эффектов, поскольку в настоящее время в клинике отсутствуют доступные методы определения концентрации оксида азота в кровотоке.

В связи с вышеизложенным представляет интерес использование в качестве потенциального регулятора цикла оксида азота электромагнитного излучения миллиметрового диапазона (ЭМИ ММД) или излучение в диапазоне крайне высоких частот (КВЧ-излучение), которое включает электромагнитные колебания частотой от $3 \cdot 10^{10}$ до $3 \cdot 10^{11}$ Гц, что соответствует длинам волн от 1 до 10 мм [59]. Одним из основных свойств ЭМИ ММД является зависимость результатов воздействия ЭМИ ММД от фазы биологического развития и от исходного состояния объекта: на нормальное функционирование здорового организма ЭМИ ММД практически не влияет [59, 60, 61], а при возникновении патологии может отрегулировать его функционирование в пределах, присущих данному биологическому виду [62].

По мнению ряда современных авторов, при облучении ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота (ЭМИ ТГЧ-NO) может не только возрастать синтез эндогенного оксида азота и повышаться его реакционная способность, но и увеличиваться продолжительность существования оксида азота в клетках [63].

В настоящее время выявлено положительное влияние ЭМИ ТГЧ-NO на функциональные свойства тромбоцитов и реологические параметры при облучении крови больных стенокардией в условиях *in vitro* [64, 65], а также восстановление исходно нарушенных реологических показателей и функциональной активности тромбоцитов при облучении ЭМИ ТГЧ-NO белых крыс, находящихся в состоянии иммобилизационного стресса [66].

С 2004 г., после изучения воздействия ЭМИ на частотах молекулярного спектра оксида азота у здоровых добровольцев, на кафедре терапии ФПК и ППС Саратовского медицинского университета впервые были начаты исследования по изучению влияния ТГЧ-терапии-NO у больных кардиологического профиля [67]. Первые результаты подтвердили предполагаемые вазоактивный, антиангинальный и гипокоагуляционный эффекты ТГЧ-излучения-NO [67], что позволяет рассматривать ЭМИ ТГЧ-NO в качестве нового перспективного направления в терапии кардиоваскулярной патологии, требующего серьезного изучения.

В дальнейшем было установлено, что ТГЧ-терапия-NO способствует усилению антиангинального и гипотензивного действия медикаментозного лечения у больных как стабильной, так и нестабильной стенокардией, улучшает отдаленные результаты лечения данных категорий пациентов, благоприятно влияет на реологические свойства крови, что чрезвычайно важно для оптимизации процессов микроциркуляции, а также оказывает выраженный положительный эффект на течение хронического ДВС-синдрома у пациентов со стабильной стенокардией высоких функциональных классов [68, 69].

В то же время, при изучении влияния ЭМИ ТГЧ-NO у больных стенокардией среднего и пожилого возраста получены результаты, которые свидетельствуют об относительно независимой динамике показателей гемокоагуляционного потенциала и антиангинального эффекта ТГЧ-терапия-NO [70]. Купирование приступов стенокардии происходило в равной степени у пациентов среднего и пожилого возраста, в то время как изменение параметров тромбогенного потенциала крови существенно различалось.

У больных среднего возраста улучшение гемокоагуляционных показателей происходило за счет увеличения активности естественного антикоагулянта антитромбина-III вплоть до его полной нормализации, при этом воздействия на прокоагулянтный потенциал не отмечено. В группе пациентов пожилого возраста, напротив, влияние ТГЧ-терапии-NO реализовывалось через положительную динамику уровня естественных прокоагулянтов, причем воздействие осуществлялось как на начальные, так и на конечные этапы свертывания крови, что проявлялось в снижении уровня фибриногена в сочетании с удлинением АВР. При этом отсутствовала динамика активности антитромбина-III [70].

В последних работах установлено, что эффективность ТГЧ-терапии-NO зависит от тяжести исходного состояния больных стенокардией III-IV ф.к. [71].

У пациентов с исходно менее частыми приступами стенокардии (1-3 в сутки) почти в 90% (89,5%) удается добиться полного исчезновения приступов стенокардии к моменту выписки из стационара. При этом максимальное антиангинальное действие ЭМИ ТГЧ-NO выявлено к окончанию курса лечения – к 7-му сеансу.

У больных стенокардией III-IV ф.к.с более частыми приступами (более 3-х в сутки) полного купирования приступов стенокардии удалось добиться только в 51,4% случаев, что существенно ниже, чем у пациентов с более легким течением стенокардии, но максимальный антиангинальный эффект был достигнут раньше, к 6-му сеансу [71]

Таким образом, у более тяжелых пациентов, вероятно, целесообразно ограничиваться укороченным курсом ТГЧ-терапии-NO. Полученные сведения соответствуют одному из основных положений о взаимодействии волн миллиметрового диапазона с живыми объектами: при более тяжелом исходном состоянии для нормализации гомеостаза требуется менее активное воздействие [59-62].

Чрезвычайно интересным представляется тот факт, что влияние ЭМИ ТГЧ-NO на показатели гемокоагуляции и реологии крови принципиально отличается в двух обследованных группах: при менее частых приступах стенокардии выявлено только снижение прокоагулянтного потенциала, тогда как в группе с более частыми болевыми приступами увеличивается и восстанавливается активность антикоагулянтного звена, а также повышается деформируемость эритроцитов [71]. Объяснить механизм подобных различий с учетом имеющихся сведений пока не представляется возможным.

Вместе с тем данные результаты могут быть связаны с активацией различных компонентов цикла оксида азота в отдельных группах больных стенокардией, поскольку известно, что многочисленные, зачастую противоположные эффекты оксида азота связаны с разнообразными сигнальными путями NO (которые зависят от относительной скорости формирования NO, окислительно-восстановительных реакций, а также комбинаций кислорода, супероксидного радикала и других биологических молекул) и чувствительностью клеточных систем к тому или иному сигнальному пути [12]. Итоговый эффект NO может зависеть от места его генерации, локальной концентрации и взаимодействия с другими компонентами тканей [11].

Полученные результаты свидетельствуют, что ЭМИ ТГЧ-NO является перспективным методом, оказывающим влияние на патогенетические механизмы развития сердечно-сосудистой патологии (тромбогенный потенциал, гемореологические показатели), повышающим антиангинальное и антигипертензивное воздействие медикаментозных препаратов.

Вместе с тем выявленные различия эффектов ТГЧ-терапии-NO в отдельных группах больных стенокардией требуют дальнейших исследований для разработки индивидуального подхода при использовании волн терагерцового диапазона в клинической практике.

Литература

1. Майбородин А.В., Креницкий А.П., Тупикин В.Д., Киричук В.Ф., Авдеенко В.С. Панорамно-спектрометрический комплекс для исследования тонких структур молекулярных спектров физических и биологических сред // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника - 2001 - №8 - С. 35-47.
2. Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М., Ананов Н.И. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне. - М.: Сов. радио - 1968 - 380 с.
3. Мериакри В.В. Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе // Успехи современной радиоэлектроники, 2002, № 12.
4. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: "Терагерцовая терапия" и "Терагерцовая диагностика" // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника - 2003 - №12 - С. 3 - 6.
5. Виноградов Н.А. Антимикробные свойства окиси азота и регуляция ее биосинтеза в макроорганизме // Антибиотики и химиотерапия - 1998 - №43; 2 - С.24-29.
6. Ванин А.Ф. Оксид азота и его обнаружение в биосистемах методом электронного парамагнитного резонанса // Успехи физических наук. - 2000. - Том 170. - N 4. - С. 455-458.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях // Биохимия - 2000 - т. 65, вып.4 - С. 485 - 503.
8. Ванин А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине // Природа. - 1999. - N 1. - С. 1-7. или http://badis.narod.ru/home/histor/his_nobel.html
9. Марков Х.М. Окись азота и окись углерода - новый класс сигнальных молекул // Успехи физиологических наук - 1996 - Т. 27 - №4 - С. 30-44.
10. Снайдер С.Х., Бредт Д.С. Биологическая роль окиси азота // В мире науки. - 1992. - №7. - С.15-24.
11. Moncada S., Palmer R.U., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology // Pharmacol. rev. - 1991. - V. 43 - P. 109 - 142.
12. Невзорова В.А., Зуга М.В., Гельцер Б.И. Роль окиси азота в регуляции легочных функций // Терапевтический архив - 1997. - N 3. - С. 68-73.
13. Башкатова В.Г., Раевский К.С. Оксид азота в механизмах повреждения мозга, обусловленных нейротоксическим действием глутамата // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 1020-1028.
14. Северина И.С. Растворимая форма гуанилатциклазы в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота и в регуляции процесса агрегации тромбоцитов // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1995 - № 3 - С. 230-235.
15. Brune V., Lepetina E. Activation of a cytosolic ADP - ribosyltransferase by nitric oxide - generating agents // J. Biol. Chem. - 1989. - Vol. 264. - P. 8455.
16. Ванин А.Ф. Оксид азота в биологии: история, состояние и перспективы исследований // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 867-869.
17. Журавлева И.А., Мелентьев И.А., Виноградов Н.А. Роль окиси азота в кардиологии и гастроэнтерологии // Клиническая медицина - 1997. - N 4. - С. 18-21.
18. Хаценко О. Взаимодействие оксида азота и цитохрома P-450 в печени // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 984-991.
19. Тэйлор Б.С., Аларсон Л.Х., Биллиар Т.Р. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 905-923.
20. Стокле Ж.-К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов // Биохимия. - 1998. - Т. 63 - № 7 - С. 976-983.
21. Брюне Б., Сандау К., фон Кнетен А. Апоптотическая гибель клеток и оксид азота: механизмы активации и антагонистические сигнальные пути // Биохимия. - 1998. - Т. 63. - Вып. 7. - С. 966-975.
22. Matsuoka I., Suzuki T. Mepacrine-induced elevation of cyclic GMP levels and acceleration of reversal of ADP-induced aggregation in washed rabbit platelets // J. Cyclic Nucleotide Protein Phosphor. Res. - 1983 - N 9. - P. 5341-5353.
23. Ignarro L.G., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc. Nat. Acad. Shi. USA. - 1987. - N 84. - P. 9265-9269.

24. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release account for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. – 1987. – N 327. – P. 524-526.
25. Palmer R.M., Ashton D.S., Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine // *Nature*. – 1988. – N 333. – P. 6174-6646.
26. Knowles R.G., Palacios M., Palmer R.M. et al. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nerves system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase // *Proc. Nat. Acad. Shi. USA*. – 1989. – N 86. – P. 5159-5162.
27. Furchgott R.F., Jothianandan D. Endothelium-dependent and independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light // *Blood Vessels*. – 1991. – N 28. – P. 52-61.
28. Малышев И.Ю., Манухина Е.Б. Стресс, адаптация и оксид азота // *Биохимия*. – 1998. - Т. 63. - № 7. - С. 992 - 1006.
29. Северина И.С. Гуанилатциклаза – функция в норме и при патологии // *Вестн. АМН СССР*. – 1987. – N7. – С.41.
30. Ebashi S. Ca²⁺ in biological systems // *Experientia*. – 1985. - Vol. 41. – N 8. – P. 978.
31. Lewis M.J., Collins P., Lang D. Endothelium-derived relaxing factor, calcium and inositol phosphates // *Biochim. Soc. Trans.* - 1988. - Vol. 16. – N 4. - P. 486.
32. Костюк П.Г., Чазов Е.И. Внутриклеточная сигнализация: биологические и медицинские аспекты проблемы // *Успехи физиол. наук*. – 1988. – Т. 19, - N 4. – С. 3.
33. Крыжановский Г.Н. Патология регуляторных механизмов // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. – 1990. – N 2. – С.3.
34. Волин М.С., Дэвидсон К.А., Камински П.М. и др. Механизмы передачи сигнала оксидант – оксид азота в сосудистой ткани // *Биохимия*. - 1998 – № 63 (7). – С.958-965.
35. Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Северина И.С. Условия активации гуанилатциклазы тромбоцитов человека // *Биохимия* – 1988. - N. 53. - Вып. 9. – С. 1520.
36. Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Северина И.С., Старосельцева Л.К. Гуанилатциклаза тромбоцитов человека при сахарном диабете // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. – 1989. – Т. 107. – N 3. – С. 300.
37. Лобанок Л.М., Лукша Л.С. Функциональная роль эндотелия сосудов: патофизиологические и клинические аспекты // *Медицинские новости*. – 1999. – N 4. – С. 21-29.
38. Starzik P. Effect of nitric oxide and prostacycline on deformability and aggregability of red blood celles of rats in vivo and in vitro // *J. Physiol. Pharmacol.* – 1999. – N 50. – P. 629-637.
39. Ignarro L.G. Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1990. – no.30. – P. 535-560.
40. Бышевский А.Ш., Галаян С.Л., Деметьева И.А. и др. Тромбоциты - Тюмень, 1996. - 250 с.
41. Шитикова А.С. Тромбоцитарный гемостаз. - СПб: Изд-во СПбГМУ, 2000 - 227 с.
42. Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Деметьева М.Г. и др. Термины, понятия и подходы к исследованиям реологии крови в клинике // *Тромбоз, гемостаз и реология* - 2000 - № 3 - С. 5 - 12.
43. Chen P., Sanders P.W. Arginin abrogates salt-sensitive hypertension in Dahl/Rapp Rats // *J. clin. Invest.* – 1991. - Vol. 88. – P. 1559-1567.
44. Baylis C., Mitruka B., Deng A. Chronic blocade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damag// *J. clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90. – P. 278-281.
45. Cabrera C., Bohr D. The role of nitric oxide in the central control of blood pressure // *Biochem. byophys. Res. Commun.* – 1995. - Vol. 90. – P. 347-351.
46. Vallance P., Leone A., Calver A. et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure// *Lancet*. – 1992. – Vol. 339. – P. 572-575.
47. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook I. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *New Engl. J. Med.* - 1986. - Vol. 315. – P. 1046-1051.
48. Drexler H., Zeiher A.M., Meinzer K., Just H. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine // *Lancet*. – 1991. - Vol. 338. – P. 1546-1550.
49. Petros A., Bennet D., Vallance P. Effect of nitric oxide synthase inhibitors on hypotension with septic shock // *Lancet*. - 1991. - Vol. 338. – P. 1557-1558.
50. Thiemeermann C., Szabo S., Mitchell J.A., Vane J.R. Vascular hyporeactivity to vasoconstrictor agents and hemodynamic decompensation in haemorrhagic shok are mediated by nitric oxide // *Proc. nat. Acad. Sci. USA*. – 1993. - Vol. 90. – P. 267-261.
51. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) – a review// *Keio J. Med.* – 1994. – Vol.43. – P.15-26.
52. Finbel S.M., Oddis C.V., Jacob T.D. et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide // *Science*. – 1992. - Vol. 257. – P. 387-389.
53. DeBelder A., Radomski M.W., Why H.J. et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium // *Lancet*. – 1993. - Vol. 341. – P. 84-85.
54. Balligand J.I., Kelly R.A., Marsden P.A. et al. Control of cardiac muscle function by endogenous nitric oxide signalling system// *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. - 1993. – Vol. 90. – P. 347-351.
55. Dudek R., Wildhirt S., Confort A. et al. Inducible nitric oxide synthase activity in myocardium after myocardial infarction in rabbit // *Biochem. byophys. Res. Commun.* – 1994. - Vol. 205. – P. 1671-1680.
56. Matsumori A., Yamada T., Suzuki H. et al. Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy // *Brit. Heart J.* – 1994. - Vol. 72. – P. 561-566.
57. Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных // *Физиология человека*. – 1994. – Том 20. – N 3. – С. 165-174.
58. Клещев А.Л., Мордвинцев П.И., Ванин А.Ф., Седов К.Р. Создание физиологически активного депо окиси азота в организме животных // *Бюллетень Сиб. отд. АМН СССР*. – 1989. – N 2. – С. 41-44.
59. Бецкий О.В., Голант М.Б., Девятков Н.Д. Миллиметровые волны в биологии. – М.: Знание, 1988. – 64 с.
60. Голант М.Б. О проблеме резонансного действия когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона на живые организмы // *Биофизика*. – 1989. – Вып. 2. – С. 339-348.
61. Голант М.Б. Резонансное действие когерентных электромагнитных излучений миллиметрового диапазона волн на живые организмы // *Биофизика*. – 1989. – Вып. 6. – С. 1004-1014.
62. Голант М.Б. Биологические и физические факторы, обуславливающие влияние монохроматических электромагнитных излучений миллиметрового диапазона малой мощности на жизнедеятельность // *Применение миллиметрового излучения низкой интенсивности в биологии и медицине*. – М., 1985. – С. 21-36.
63. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника* - 2002 - №10 - С. 95 – 108.
64. Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д.
7. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие - Саратов: Изд-во Сар. мед. ун-та - 2002 - 189 с.
65. Киричук В.Ф., Малинова Л.И., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. Гемореология и электромагнитное излучение КВЧ-диапазона - Саратов: Изд-во Сар. мед. ун-та - 2003 - 188 с.
66. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н., Креницкий А.П., Майбородин А.В., Тупикин В.Д. Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo // *ММ волны в биологии и медицине* - 2004 - №2 (34) - С.57-69.

67. Паршина С.С., Киричук В.Ф., Головачева Т.В. и др. Первый опыт клинического применения электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника -2004 - № 11 - С. 46 - 54.
68. Паршина С.С., Головачева Т.В., Киричук В.Ф., Афанасьева Т.Н. и др. Новые аспекты клинического использования терагерцовой терапии на частотах молекулярного спектра оксида азота у больных стенокардией // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2009. - № 1-2. - С. 5-21.
69. Водолагин А.В. Особенности течения ДВС-синдрома у больных стенокардией напряжения высоких функциональных классов и пути оптимизации его лечения // Автореф. дисс. канд. мед. наук – Саратов, 2008. – 30 с.
70. Паршина С.С., Водолагин А.В., Киричук В.Ф., Афанасьева Т.Н., Головачева Т.В., Тихонова С.А., Стрельникова О.А., Водолагина Е.С. Особенности возрастной чувствительности к волнам терагерцового диапазона у больных стенокардией // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2012. - №1. - С. 84-88.
71. Паршина С.С., Афанасьева Т.Н., Водолагин А.В., Киричук В.Ф., Головачева Т.В., Стрельникова О.А., Тихонова С.А., Водолагина Е.С. Некоторые клинические аспекты воздействия терагерцовой терапии у больных с тяжелыми формами стенокардии // Миллиметровые волны в биологии и медицине. – 2012. - №1. - С. 65-73.