

Влияние электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота на коагуляционный гемостаз у пациентов с различными формами стенокардии

С.С. Паршина, В.Ф. Киричук, Т.В. Головачева, Т.Н.Афанасьева, В.Д. Тупикин, А.П. Креницкий, А.В. Майбородин, Н.А.Лопатина

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Electro-magnetic radiation of terahertz range, NO molecular specter frequencies, and coagulation hemostasis in patients with various angina forms

S.S. Parshina, V.F. Kirichuk, T.V. Golovacheva, T.N. Afanasyeva, V.D. Tupikin, A.P. Krenitsky, A.V. Mayborodin, N.A. Lopatina

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Оценить эффективность и механизмы гипокоагуляционного эффекта электромагнитного излучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра оксида азота (ЭМИ ТГЧ-NO) у больных с различными формами стенокардии.

Материал и методы. Обследованы 80 больных нестабильной стенокардией (НС) IIА и IIВ классов по классификации Braunwald E. и стенокардией напряжения II-IV функциональных классов по классификации Канадской ассоциации кардиологов. 20 пациентов на фоне традиционной медикаментозной терапии получали лечение ЭМИ ТГЧ-NO. Особенностью исследования явилась оценка воздействия ЭМИ ТГЧ-NO при НС в отсутствии гепаринотерапии. Изучалось влияние на основные параметры коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое время, эуглобулиновый фибринолиз, содержание фибриногена (F), активность антитромбина-III (Ат-III), суммарный показатель нарушений в системе протеина С, резистентность Va фактора к активированному протеину С.

Результаты. ЭМИ ТГЧ-NO обладает гипокоагуляционным эффектом у больных как стабильной (СС), так и НС. Механизм гипокоагуляционного воздействия при СС заключается в снижении прокоагулянтного потенциала за счет влияния на первую – удлинение АПТВ и АВР и третью – снижение содержания F, фазы свертывания крови; при НС – в повышении антикоагулянтного потенциала крови за счет Ат-III и модуляции исходно нарушенного фибринолиза.

Заключение. ЭМИ ТГЧ-NO целесообразно включать в комплексное лечение больных стенокардией с целью достижения гипокоагуляционного эффекта. ЭМИ ТГЧ-NO может быть использовано в качестве альтернативного метода лечения у пациентов с гиперкоагуляционными сдвигами при наличии противопоказаний к специальной гипокоагуляционной медикаментозной терапии либо при непереносимости соответствующих препаратов.

Ключевые слова: стенокардия, гемокоагуляция, электромагнитное излучение, оксид азота.

Aim. To study hypocoagulation effectiveness and mechanisms of electro-magnetic radiation, terahertz range, NO molecular specter frequencies (EMR THF-NO), in patients with various angina forms.

Material and methods. The authors examined 80 patients with unstable angina, Class IIA and IIB (E. Braunwald classification), or effort angina, Functional Class II-IV (Canadian Cardiovascular Society). Twenty patients received standard medication therapy plus EMR THF-NO. Noteworthy, EMR THF-NO effects in unstable angina (UA) were studied in the absence of heparin therapy. The effects on main hemostatic parameters were studied: activated partial thromboplastin time (APTT), activated recalcification time (ART), prothrombin time,

euglobulin fibrinolysis, fibrinogen (F) levels, antithrombin-III (At-III) activity, complex parameter of protein C system disturbances, Va factor resistance to activated C-protein.

Results. EMR THF-NO demonstrated hypocoagulation effect in patients with stable angina (SA) and UA. In SA, hypocoagulation mechanism is explained by procoagulation potential reduction, by affecting the first (APTT and ART increase) and the third (F level decrease) coagulation phases. In US, it's explained by increase in anticoagulant potential, due to At-III and modulation of initially disturbed fibrinolysis.

Conclusion. EMR THF-NO should be included into complex therapy of angina patients, for greater hypocoagulation effect. EMR THF-NO could be used as an alternative method in patients with hypercoagulation and contraindications to special pharmaceutical hypocoagulation, or intolerance to these medications.

Key words: Angina, hemocoagulation, electro-magnetic radiation, NO.

Введение

Терагерцовая терапия (ТГЧ-терапия) – новый немедикаментозный метод лечения, при котором используют электромагнитное излучение (ЭМИ) терагерцового диапазона [1]. В данном диапазоне находятся молекулярные спектры излучения и поглощения важнейших клеточных метаболитов – NO, CO, O₂, CO₂, OH и др. [2]. Терагерцовый (субмиллиметровый) диапазон располагается на шкале электромагнитных волн между миллиметровым (крайне высокочастотным) и оптическим инфракрасным диапазонами [3].

Наибольший интерес в настоящее время представляет электромагнитное излучение на частотах молекулярного спектра оксида азота (NO) – 150,176...150,644 ГГц (ЭМИ ТГЧ-NO или ТГЧ-терапия-NO), поскольку NO является «сигнальной молекулой кардиоваскулярной системы» [4], в качестве экзогенного вазодилатора участвует в регуляции тонуса кровеносных сосудов, а также тормозит агрегацию тромбоцитов [5,6].

В условиях *in vitro* ЭМИ ТГЧ-NO оказывает ингибирующее воздействие на функциональную активность тромбоцитов у больных нестабильной стенокардией (НС) [7], что, наряду с теоретическими данными, явилось предпосылкой использования ЭМИ ТГЧ-NO в клинике.

По мнению ряда авторов, при облучении ЭМИ ТГЧ-NO может не только возрастать синтез эндогенного NO и повышаться его реакционная способность, но и увеличиваться продолжительность существования NO в клетках [8].

Первые положительные результаты клинического применения ТГЧ-терапии-NO при сердечно-сосудистой патологии [9] подчеркивают необходимость изучения ее влияния на функциональное состояние системы гемостаза, как одного из ведущих звеньев развития ишемической болезни сердца (ИБС). Актуальность

подобного исследования определяется и тем, что в настоящее время проблему гипokoагуляционной терапии у больных ИБС нельзя признать полностью решенной [10].

Целью настоящей работы явилась оценка эффективности и механизмов гипokoагуляционного эффекта ЭМИ ТГЧ-NO у больных различными формами стенокардии.

Материал и методы

Обследованы 80 больных стенокардией, из них 42 пациента с НС ПА и ПВ по классификации Braunwald E 2000 и 38 больных стенокардией напряжения (СН) II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, получавших стандартную медикаментозную терапию аспирином, нитратами, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и др.

20 больным стенокардией на фоне медикаментозного лечения назначали ТГЧ-терапию-NO. I группу составили 10 пациентов с НС, II группу – 10 больных стабильной стенокардией (СС). Облучение ЭМИ ТГЧ-NO проводилось с помощью малогабаритного генератора «КВЧ-NO», формирующего структуру молекулярного спектра NO в соответствии с разработанными ранее методами [11]. Использовался прерывистый режим воздействия «3/15» – 3 минуты (мин.) облучения, 15 мин. перерыв, общая длительность сеанса 39 мин. Локализация облучения – область мечевидного отростка грудины. Курс лечения – 10 сеансов.

Следует отметить, что среди пациентов I группы преобладали больные с вторичной НС ПА (n=8), имевшие в качестве экстракардиальной причины кризовое течение артериальной гипертензии (АГ), что не позволяло включить в комплекс медикаментозных средств введение гепарина [12]. У остальных 2 пациентов гепарин не использовался из-за непереносимости и наличия недавнего обострения язвенной болезни желудка в анамнезе. Таким образом, особенностью данного исследования явилась оценка эффективности немедикаментозного воздействия ЭМИ ТГЧ-NO при НС в условиях отсутствия гепаринотерапии.

Контрольные группы (III и IV) составили больные стенокардией, получавшие стандартную медикаментозную терапию. В III группу вошли 32 пациента с НС. Учитывая, что в I группе у больных НС не применялся гепарин, в III группу были включены только те пациенты с НС, которым по различным причинам также не

назначалась гепаринотерапия. IV группа (n=28) состояла из больных СС.

В ходе исследования оценивалось влияние на основные параметры коагуляционного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), активированное время рекальцификации (АВР), протромбиновое время (ПВ), эуглобулиновый фибринолиз (ЭФ), содержание фибриногена (F), активность антитромбина-III (Ат-III), суммарный показатель нарушений в системе протеина С (НО ПрС), резистентность Va фактора к активированному протеину С (НО РАПС).

В основной группе обследование проводили до и после курса ТГЧ-воздействия, в контрольной – в аналогичные сроки – при поступлении и выписке из стационара.

Результаты

При использовании ЭМИ ТГЧ-НО у больных НС (I группа) обнаружено повышение антикоагулянтного потенциала крови за счет увеличения активности Ат-III с $81,5 \pm 1,7\%$ до $84,5 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$) (таблица 1). Достоверные изменения остальных показателей антикоагулянтной активности – НО ПрС и НО РАПС, а также параметров прокоагулянтного и фибринолитического звеньев отсутствовали. Вместе с тем обращала на себя внимание нормализация времени ЭФ при анализе его динамики методом направленного сдвига. У всех пациентов I группы с исходным снижением активности фибринолиза (n=5) в результате лечения повышалась фибринолитическая активность до состояния нормализации – с $25,5 \pm 5,5$ до $10,5 \pm 1,5$ мин. ($p < 0,05$). В то же время при исходно повышенной активности ЭФ (n=2) в процессе воздействия ЭМИ ТГЧ-НО отмечено ее снижение до нормальных величин – с $3,5 \pm 1,1$ до $13,0 \pm 3,3$ мин.

При общепринятой медикаментозной терапии у пациентов с НС (III группа) не выявлено изменений в функциональном состоянии коагуляционного гемостаза, за исключением незначительного укорочения ПВ – с $17,3 \pm 0,7$ до $16,4 \pm 0,7$ сек. ($p < 0,05$) (таблица 1).

У больных СС (II группа) влияние ЭМИ ТГЧ-НО на коагуляционный гемостаз выражалось, прежде всего, в снижении прокоагулянтного потенциала крови: отмечены удлинение АПТВ с $37,4 \pm 1,3$ до $46,5 \pm 1,9$ сек. ($p < 0,05$) и увеличение АВР с $61,0 \pm 1,8$ до $69,0 \pm 1,5$ сек. ($p < 0,05$) (таблица 2), а также снижение содержания F с $3,62 \pm 0,24$ до $3,15 \pm 0,27$ г/л ($p < 0,05$). Достоверной динамики антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов не обнаружено. У больных СС при медикаментозной терапии (IV группа) достоверные изменения функционального состояния коагуляционного гемостаза отсутствовали (таблица 2).

Ни у одного пациента при ТГЧ-терапии-НО не зафиксировано патологической гипокоагуляции по результатам лабораторных тестов, также не наблюдалось клинических симптомов геморрагического синдрома.

Обсуждение

Представленные результаты свидетельствуют, что новый метод немедикаментозного воздействия – ЭМИ терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра НО, обладает собственным гипокоагуляционным эффектом у пациентов как со СС, так и с НС. Механизмы гипокоагуляционного действия ЭМИ ТГЧ-НО зависят от формы стенокардии.

Таблица 1

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных НС при различных методах лечения

Показатели системы гемостаза	Метод лечения			
	I группа ТГЧ-терапия-НО (n=10)		III группа (контроль) (n=32)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АПТВ, сек.	$39,8 \pm 2,3$	$39,7 \pm 0,3$	$39,9 \pm 1,5$	$41,7 \pm 1,0$
АВР, сек.	$65,4 \pm 3,5$	$62,3 \pm 1,9$	$56,2 \pm 1,6$	$57,8 \pm 2,1$
ПВ, сек.	$13,7 \pm 0,9$	$13,2 \pm 0,2$	$17,3 \pm 0,7$	$16,4 \pm 0,7^*$
F, г/л	$3,38 \pm 0,21$	$4,00 \pm 0,50$	$3,89 \pm 0,18$	$3,40 \pm 0,20$
ЭФ, мин.	$13,1 \pm 5,4$	$11,3 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,9$	$16,6 \pm 2,5$
Ат-III, %	$81,5 \pm 1,7$	$84,5 \pm 2,2^*$	$86,9 \pm 4,9$	$80,8 \pm 4,9$
НО ПрС	$0,71 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,05$	$0,74 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,04$
НО РАПС	$0,86 \pm 0,03$	$0,96 \pm 0,08$	$1,02 \pm 0,03$	$0,99 \pm 0,03$

Примечание: * - изменение статистически достоверно в сравнении с исходным значением ($p < 0,05$).

Таблица 2

Динамика показателей коагуляционного гемостаза у больных СС при различных методах лечения

Показатели системы гемостаза	Метод лечения			
	II группа ТГЧ-терапия-НО (n=10)		IV группа (контроль) (n=28)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
АПТВ, сек.	37,40±1,33	46,5±1,94*	41,42±1,94	41,6±1,36
АВР, сек.	61,00±1,77	69,00±1,47*	61,67±1,76	63,00±2,00
ПВ, сек.	13,20±0,20	14,42±0,93	17,06±1,24	15,67±0,65
F, г/л	3,62±0,24	3,15±0,27*	3,62±0,31	3,66±0,29
ЭФ, мин.	10,50±2,11	8,00±2,40	9,33±1,54	6,00±1,00
Ат-III, %	89,00±3,42	92,00±3,45	76,34±3,31	70,00±4,50
НО ПрС	0,73±0,03	0,76±0,02	0,74±0,02	0,67±0,07
НО РАПС	0,85±0,03	0,88±0,02	0,92±0,05	0,81±0,08

Примечание: * – изменение статистически достоверно в сравнении с исходным значением (p<0,05).

При НС происходит повышение антикоагулянтного потенциала крови за счет увеличения активности основного естественного антикоагулянта – Ат-III. Обнаружено модулирующее действие ТГЧ-терапии-НО на фибринолитическое звено системы гемостаза: нормализация как исходно повышенного, так и исходно сниженного ЭФ.

Особое значение имеет то, что гипокоагуляционный эффект ЭМИ ТГЧ-НО зафиксирован у пациентов с НС в условиях отсутствия гепаринотерапии, что позволяет рассматривать ТГЧ-терапию-НО в качестве «средства выбора» у лиц с непереносимостью гепарина или противопоказаниями к его назначению.

При СС ведущим механизмом гипокоагуляционного действия ТГЧ-терапии-НО является снижение прокоагулянтного потенциала крови, которое не связано с достоверной активацией ЭФ и антикоагулянтной защиты. При этом ЭМИ ТГЧ-НО оказывает влияние как на первую – АПТВ, АВР, так и на третью – содержание F, фазы свертывания крови. Положительная динамика АВР опосредованно может свидетельствовать о благоприятном влиянии на тромбоцитарное звено системы гемостаза [13], что соответствует экспериментальным данным *in vitro* и *in vivo* [7,14]. Воздействие ТГЧ-терапии-НО одновременно на начальную, первую и конечную, третью фазы свертывания крови, согласуется с теоретическими сведениями о том, что НО является универсальным регулятором физиологических процессов в организме [15].

Отсутствие резких колебаний в состоянии системы гемостаза при ТГЧ-воздействии

подчеркивает мягкость и физиологичность нового метода лечения.

Таким образом, в настоящем исследовании впервые получены доказательства того, что гипокоагуляционное действие ТГЧ-терапии-НО является самостоятельным эффектом электромагнитного излучения терагерцового диапазона при СС и при НС, поскольку у обследуемых пациентов не применялись специфические препараты, оказывающие непосредственное влияние на состояние системы коагуляционного гемостаза (гепарин, варфарин и др.), а использование общепринятой медикаментозной терапии у пациентов контрольных групп не влияло на показатели гемокоагуляции.

Заключение

Электромагнитное излучение терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра НО обладает гипокоагуляционным эффектом у больных СС и НС, что подтверждает патогенетическую обоснованность его применения при ИБС. Механизм гипокоагуляционного ТГЧ-воздействия-НО при СС заключается в снижении прокоагулянтного потенциала за счет влияния на первую и третью фазы свертывания крови; при НС – в повышении антикоагулянтного потенциала крови и модуляции исходно нарушенного фибринолиза. Представленные результаты позволяют рассматривать ТГЧ-терапию-НО в качестве альтернативного метода лечения пациентов с гиперкоагуляционными сдвигами при наличии противопоказаний к специальной гипокоагуляционной медикаментозной

терапии либо при непереносимости соответствующих препаратов. Полученные результаты подтверждают перспективность исполь-

зования нового направления, «терагерцовой терапии», у больных с сердечно-сосудистой патологией.

Литература

1. Бецкий О.В., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Биофизические эффекты волн терагерцового диапазона и перспективы развития новых направлений в биомедицинской технологии: “Терагерцовая терапия” и “Терагерцовая диагностика”. Биомед технол радиоэлектрон 2003; 12: 3-6.
2. Башаринов А.Е., Тучков Л.Г., Поляков В.М. и др. Измерение радиотепловых и плазменных излучений в СВЧ-диапазоне. Москва «Сов. Радио» 1968; 380 с.
3. Мериакри В.В. Состояние и перспективы развития линий передачи субмиллиметрового диапазона волн и устройств на их основе. Успехи соврем радиоэлектрон 2002; 12: 10-2.
4. Ванин А.Ф. Нобелевская премия 1998 г. по физиологии и медицине. Природа 1999; 1: 1-7 или http://badis.narod.ru/home/histor/his_nobel.html
5. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных физиологических состояниях. Биохимия 2000; 65(4): 485-503.
6. Северина И.С. Растворимая гунилациклаза в молекулярном механизме физиологических эффектов окиси азота. Биохимия 1998; 63(7): 939-97.
7. Киричук В.Ф., Волин М.В., Креницкий А.П. и др. Тромбоциты в реакциях системы гемостаза на КВЧ-воздействие. Саратов 2002; 189 с.
8. Киричук В.Ф., Креницкий А.П., Майбородин А.В. и др. Оксид азота и электромагнитное излучение КВЧ. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 10: 95-108.
9. 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. Биомед технол радиоэлектрон 2004; 11: 46-54.
10. Скипетров В.П. Система свертывания крови и фибринолиза – аварийная система организма человека. В кн.: 1-я Всероссийская национальная ассамблея кардиологов. Тез. докл. Саратов 1998; 120-87.
11. Креницкий А.П., Майбородин А.В., Бецкий О.В. и др. Квазиоптический КВЧ-генератор молекулярных спектров излучения атмосферных газов для исследования физических и биологических сред. Биомед технол радиоэлектрон 2002; 12: 17-26.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Москва “Новая волна” 2002; 1: 455-7.
13. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г., Преснякова М.В. Биохимические основы системы гемостаза и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Нижний Новгород 2005; 112 с.
14. Киричук В.Ф., Антипова О.Н., Иванов А.Н. и др. Восстановление микроциркуляторных расстройств под воздействием ЭМИ КВЧ на частотах оксида азота in vivo. Миллиметр вол биолог мед 2004; 2(34): 57-69.
15. Moncada S, Palmer RU, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol rev 1991; 43: 109-42.

Поступила 14/09-2005