

УДК 616.2-009.72:616.15-085.835

## ОЗОНОТЕРАПИЯ И ДИНАМИКА УРОВНЕЙ БИОГЕННЫХ АМИНОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ НАПРЯЖЕНИЯ

Ю.Н. Викторов, Е.Г. Артемьева,

ГОУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздравсоцразвития Чувашии, г. Чебоксары

*Викторов Юрий Николаевич – e-mail: ipiuv@medinform.su*

Представлены результаты клинической эффективности инфузионной озонотерапии 196 пациентов ИБС: стабильной стенокардией напряжения. В качестве критериев оценки эффективности представлены люминесцентно-гистохимические показатели уровня гистамина, серотонина и катехоламинов в клетках и плазме крови. Установлена зависимость уровня биогенных аминов крови от пола и возраста пациентов, продолжительности болезни. Показано позитивное влияние инфузий озонированного физиологического раствора на клиническую динамику болезни и уровни биогенных аминов крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, биогенные амины крови, гистамин, серотонин, катехоламины, озонотерапия.

There are given the results of clinical effectiveness of infusion ozone therapy of 196 patients with IHD: stable exertional angina. The criteria of the effectiveness assessment are luminescent-histochemical indexes of the level of histamine, serotonin and catecholamines in cells and plasma of blood. There has been determined the dependence of the levels of blood biogenic amines on patients' sex and age, duration of disease. The positive influence of infusions of ozonous physiological solution on clinical course of disease and the levels of blood biogenic amines is shown in the article.

Key words: ischemic heart disease, blood biogenic amines, histamine, serotonin, catecholamines, ozone therapy.

**П**оиск рациональной, эффективной и безопасной терапии, а также проблема вторичной и третичной профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) является одной из важнейших проблем современной клинической кардиологии. Существенные ограничения, а нередко неэффективность или резистентность к антиангинальной терапии и частота вызываемых побочных эффектов от проводимого лечения определяют задачу, позволяющую оценить эффективность новых методов лечения стенокардии напряжения [1, 2, 3]. Особый интерес представляет изучение влияния инфузий озонированного физиологического раствора (ОФР), универсального регулятора биохимических и физиологических процессов, на клинико-лабораторную динамику болезни [4, 5].

В последнее десятилетие факторами, способствующими формированию ишемической болезни сердца: стабильной стенокардии напряжения, считают изменение в организме баланса нейромедиаторов [6, 7]. Несмотря на большое количество экспериментальных и клинических исследований, доказывающих участие биогенных аминов в качестве медиаторов различных патологических процессов, работ, посвященных комплексному изучению биогенных аминов, при указанном заболевании мало, и результаты их весьма противоречивы. При этом они основаны на исследовании нейромедиаторов в крови спектрофлуориметрическими методами, что недостаточно характеризует их участие в патогенезе данной патологии. Определенный интерес представляют исследования, связанные с изучением влияния инфузионной озонотерапии (ОТ) на динамику уровня биогенных аминов крови больных стенокардией напряжения [8, 9, 10]. Отсутствие данных о терапевтической значимости

включения в комплексную терапию больных стенокардией напряжения инфузионной ОТ, особенно при ее курсовом (10–12 процедур 2 раза в год) назначении, послужили основанием для выполнения настоящей работы.

### Цель исследования

Оценить эффективность инфузионной озонотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения на основании люминесцентно-гистохимических показателей уровней биогенных аминов крови.

### Материал и методы

Динамическое наблюдение и лечение проведено 196 больным ИБС: стенокардией напряжения, характеризующейся ишемическим анамнезом, подкрепленным положительными результатами велоэргометрической пробы (ВЭМ) и суточного мониторирования, требующей постоянной антиангинальной терапии. Среди них 108 мужчин и 88 женщин в возрасте от 48 до 72 лет (средний возраст  $60,4 \pm 4,5$  года), продолжительность течения болезни составляла от 2 до 19 лет (в среднем  $12,7 \pm 2,9$  года). При этом продолжительность стенокардии до 5 лет отмечали 42 (21,4%) больных, от 5 до 10 лет – 122 (62,2%) и более 10 лет – 32 (16,3%) больных (таблица 1). Контрольную группу составили 60 практически здоровых волонтеров (26 мужчин) в возрасте от 30 до 50 лет, которым проведено исследование уровней биогенных аминов в клетках крови и плазме.

Перед началом лечения у всех больных брали мазки-отпечатки крови из безымянного пальца левой руки. Для избирательного выявления суммарных катехоламинов и серотонина в крови использовали люминесцентно-гистохимический метод Фалька и Хилларпа в модификации Е.М. Крохиной (1969). Гистамин определяли

люминесцентно-гистохимическим методом Кросса, Эвена, Роста (1971). Цитофлуориметрию люминесцирующих структур проводили в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с помощью микроспектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ-1А: напряжение 600 в; сопротивление –  $5 \times 10^6$  ом; зонд – 0,5; с фильтрами: 8 (525 нм) – для серотонина, 7 (517 нм) – для гистамина и 6 (480 нм) – для катехоламинов. Интенсивность свечения измеряли в условных единицах шкалы регистрирующего прибора [7, 8].

**ТАБЛИЦА 1.**

**Характеристика клинических групп больных**

Показатель	Основная группа	Сравниваемая группа
<b>Возраст, годы</b>	От 48 до 72 лет	От 48 до 72 лет
средний	60,4±4,5	60,4±4,5
мужчины	54 чел. (55,1%)	54 чел. (55,1%)
женщины	44 чел. (44,9%)	44 чел. (44,9%)
<b>Продолжительность ИБС:</b>		
До 5 лет	21 чел. (21,4%)	21 чел. (21,4%)
5–10 лет	61 чел. (62,2%)	61 чел. (62,2%)
Более 10 лет	16 чел. (16,3%)	16 чел. (16,3%)
<b>Распределение по ФК:</b>		
I ФК	16 чел. (16,3%)	16 чел. (16,3%)
II ФК	73 чел. (74,5%)	75 чел. (76,5%)
III ФК	9 чел. (9,2%)	7 чел. (7,1%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	9 чел. (9,2%)	10 чел. (10,2%)
<b>Факторы риска:</b>		
Курение	36 чел. (36,7%)	32 чел. (33,7%)
Гипертоническая болезнь	67 чел. (68,4%)	64 чел. (65,3%)
Ожирение	37 чел. (37,6%)	38 чел. (38,8%)
Гиперхолестеринемия	68 чел. (69,4%)	67 чел. (68,4%)
Гиподинамия	58 чел. (59,2%)	58 чел. (59,2%)
<b>Сопутствующие заболевания:</b>		
Мочекаменная болезнь (гиперурикемия)	38 чел. (38,8%)	36 чел. (36,7%)
Сахарный диабет	18 чел. (18,4%)	17 чел. (17,3%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	14 чел. (14,3%)	13 чел. (13,3%)

Все пациенты были разделены на 2 репрезентативные группы по 98 человек в каждой. Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности течения болезни, особенностям клинико-лабораторной симптоматики и различались только применением ОТ. Пациенты основной группы получали инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 1,5 мг/л. Для получения озонированного раствора использовали аппарат «Медозон», с помощью которого озонкислородная газовая смесь пропусклась через флакон емкостью 200 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида в течение времени, необходимого для получения концентрации озона в растворе (30 мин.). Курс лечения состоял из 10 процедур, проводимых через день, два раза в год.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Использованы традицион-

ные показатели описательной статистики. Брали число наблюдений ( $n$ ), среднее арифметическое ( $M$ ), среднюю ошибку средней арифметической ( $m$ ), минимальное и максимальное значение изучаемого знака, относительные величины ( $p$ , %) и их ошибки ( $mp$ ).

В случае распределения, близкого к нормальному, количественные показатели представлялись в виде средних значений ( $M$ )  $\pm$  стандартное отклонение ( $SD$ ). Все статистические тесты выполнялись для уровня статистической значимости  $p < 0,05$ . Статистическая достоверность изменений параметров эффективности считывалась для количественных перемен с использованием парного  $t$ -теста Стьюдента. В случае невыполнения законов нормального распределения парный  $t$ -тест Стьюдента заменяли на знаковый критерий Вилкоксона. Для суждения о достоверности различий между выборками использовали метод «кси-квадрат» и критерий  $t$ -Стьюдента. Надежность критерия  $t$  обозначали символом  $p$ . Если  $t$ -критерий не выявлял различий, то согласно рекомендациям Е.В. Гублера использовали  $t$ -критерий Стьюдента для попарно связанных выборок (при динамических исследованиях –  $p_n$ ); непараметрические критерии Вальда-Волфовица ( $p_w$ ), Манна-Уитни ( $p_{m-u}$ ). Различия между выборками принимались как достоверные при  $p < 0,05$ . Для определения силы сопряженности между изучаемыми показателями и ее направленности проводили корреляционный анализ. Использовали коэффициенты линейной корреляции по Пирсону и непараметрической корреляции по Спирмену, Кендалю и Вилькоксоу. Достоверность этих коэффициентов оценивалась согласно рекомендациям Л.С. Каминского и считалась приемлемой при  $p < 0,05$ . Статистический анализ работы выполнен на персональном компьютере IBM PC/AT с использованием разработанных для этого класса вычислительной техники статистических программ в среде Exel 5.0 и Statistica for Windows 4.3.

## Результаты и их обсуждение

В основной группе пациентов, получавших комплексное лечение в сочетании с ОТ, отмечено значительное уменьшение жалоб: на боли в сердце на 39,4%, одышку – на 35,3%, нарушения ритма – на 18,4%, нестабильность АД – на 42,8%, головную боль – на 32,4%, раздражительность – на 46,4%, нарушения сна – на 28,1%, повышенную утомляемость – на 59,4%, метеолабильность – на 25,4%. В сравниваемой группе установлено снижение количества жалоб на боли в сердце на 19,6%, одышку – на 21,4%, нарушения ритма – на 11,5%, нестабильность АД – на 23,4%, головную боль – на 14,2%, раздражительность – на 32,1%, нарушения сна – на 22,8%, повышенную утомляемость – на 57,3%, метеолабильность – на 7,6%. При статистической обработке результатов лечения основной группы выявлено достоверное снижение количества всех жалоб. В сравниваемой группе достоверно снизилось количество жалоб на одышку, нестабильность артериального давления, раздражительность, нарушения сна, повышенную утомляемость. Улучшение

состояния больных после курса ОТ позволило в 12,8% случаев полностью отменить антиангинальную терапию, в сравняваемой же группе на фоне стандартного лечения это произошло лишь в 6,2% случаев.

В зависимости от распределения больных по функциональным классам стенокардии в основной и сравняваемой группах выявлена определенная закономерность между полученными результатами оценки эффективности лечения и степенью проявления стенокардии напряжения (таблица 2).

**ТАБЛИЦА 2.**

**Сравнительная оценка эффективности лечения пациентов ИБС: стенокардией напряжения I–II–III ФК**

Эффективность лечения	Основная группа						Сравняемая группа					
	I ФК		II ФК		III ФК		I ФК		II ФК		III ФК	
	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%	Абс. чел.	%
«улучшение»	15	93,8	62	84,9*	5	55,6*	13	81,3	47	62,7	-	-
«удовлетворительная»	1	6,2	10	13,7*	3	33,3	3	18,6	25	33,3	2	28,6
«без перемен»	-	-	1	1,4	1	11,1	-	-	3	4	5	71,4
Всего человек	16		73		9		16		75		7	

**Примечание.** \* – достоверно значимые различия  $p < 0,05$ .

Так, при наличии положительной динамики у больных разных функциональных классов за столь короткий срок лечения (10 процедур) достоверная положительная динамика отмечалась у пациентов с ИБС: стенокардией напряжения II ФК.

По данным ЭКГ установлено уменьшение депрессии сегмента ST (в 13,6% случаев), улучшение процессов реполяризации в миокарде (в 32,9% случаев), снижение количества нарушения ритма (в 43,7% случаев).

**ТАБЛИЦА 3.**

**Показатели липидного обмена до и после лечения**

Показатели	Основная группа (n=98)	Сравняемая группа (n=98)
Общий холестерин (моль/л)	6,58±0,46 5,51±0,43***	6,56±0,32 6,21±0,27
Триглицериды (моль/л)	1,69±0,06 1,43±0,05***	1,68±0,04 1,60±0,03
ХС ЛПВП (моль/л)	1,36±0,02 1,41±0,03z	1,33±0,04 1,32±0,02
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,78±0,07 0,68±0,06***	0,76±0,08 0,68±0,07
ХС ЛПНП (моль/л)	4,45±0,24 3,39±0,32***	4,42±0,31 4,09±0,45
Коэффициент атерогенности, у. е.	4,15±0,17 3,34±0,13***	4,14±0,12 4,06±0,15

**Примечание:** в числителе – значение показателя до лечения, в знаменателе – после лечения. \*, \*\*, \*\*\* – достоверность различий с исходным показателем, соответственно,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; z – имеется тенденция в различии с исходным показателем.

При анализе липидограммы (таблица 3) в основной группе выявлено достоверное снижение показателей: общего

холестерина ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p < 0,001$ ), липопротеидов низкой и очень низкой плотности ( $p < 0,001$ ), коэффициента атерогенности ( $p < 0,001$ ) и тенденция к повышению липопротеидов высокой плотности ( $z = 1,73$ ). В сравняваемой группе достоверных результатов не получено.

В последние годы большое внимание в профилактической медицине уделяется выявлению групп риска на основе уровня риска развития ИБС по содержанию ХС ЛПВП в крови при дислипидемиях [2, 3]. Для проведения такой оценки пациенты (таблица 4), получавшие ОТ, были разделены по полу и уровням риска ИБС: высокий и умеренный (у мужчин при ХС ЛПВП 1,45, у женщин 1,68); нулевой (у мужчин при ХС ЛПВП  $> 1,45$ , у женщин  $> 1,68$ ).

**ТАБЛИЦА 4.**

**Оценка показателей липидного обмена по уровню риска в основной группе**

Параметры	Мужчины	Женщины
	ХС ЛПВП 1,45	ХС ЛПВП 1,68
Общий холестерин (моль/л)	6,63±0,24 5,59±0,14**	6,35±0,12 5,45±0,21***
Триглицериды (моль/л)	1,68±0,07 1,44±0,06*	1,77±0,12 1,44±0,06**
ХС ЛПВП (моль/л)	1,19±0,04 1,31±0,05**	1,24±0,02 1,36±0,03*
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,77±0,06 0,65±0,07*	0,85±0,07 0,67±0,04**
ХС ЛПНП (моль/л)	4,79±0,02 3,55±0,04**	4,26±0,09 3,26±0,12**
Коэффициент атерогенности, у. е.	4,66±0,12 3,25±0,07***	4,27±0,05 3,08±0,06***
	ХС ЛПВП $> 1,45$	ХС ЛПВП $> 1,68$
Общий холестерин (моль/л)	6,81±0,15 5,65±0,17**	6,12±0,61 5,45±0,46
Триглицериды (моль/л)	1,66±0,09 1,44±0,07z	1,48±0,11 1,52±0,24
ХС ЛПВП (моль/л)	1,83±0,05 1,79±0,06	1,88±0,06 1,81±0,09
ХС ЛПОНП (моль/л)	0,75±0,06 0,69±0,07	0,68±0,03 0,69±0,05
ХС ЛПНП (моль/л)	4,35±0,08 3,43±0,05**	3,89±0,31 3,05±0,42z
Коэффициент атерогенности, у. е.	2,78±0,22 2,21±0,24z	2,25±0,07 2,06±0,09*

**Примечание:** В числителе – значение показателя до лечения, в знаменателе – после лечения. \*, \*\*, \*\*\* – достоверность различий с исходным показателем, соответственно,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ; z – имеется тенденция в различии с исходным показателем.

При анализе показателей липидограммы по уровню риска в группе женщин с высоким и умеренным риском выявлено достоверное увеличение липопротеидов высокой плотности ( $p < 0,05$ ) и достоверное снижение коэффициента атерогенности ( $p < 0,001$ ) общего холестерина ( $p < 0,001$ ), триглицеридов ( $p < 0,01$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,01$ ) и ХС ЛПОНП ( $p < 0,01$ ); с нулевым риском – достоверное снижение коэффициента атерогенности ( $p < 0,05$ ) и тенденция к снижению ХС ЛПНП, что указывает на улучшение липидного обмена при проведении озонотерапии.

Результаты люминесцентно-гистохимических исследований показали, что биогенные амины в клетках крови у больных распределены неравномерно. Так, уровни гистамина, серотонина и катехоламинов были достоверно выше по сравнению с аналогичными уровнями у здоровых людей. Наиболее значительные изменения уровня биогенных аминов отмечены в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах, что, вероятно, связано с повышением их функциональной активности в ответ на патологический процесс (таблица 5).

**ТАБЛИЦА 5.**

**Уровни биогенных аминов (в усл. ед.) в крови у здоровых и больных ( $M \pm m$ )**

Группа обследованных	Биогенные амины	Клетки крови				
		эритроциты	нейтр. гранул.	лимфоциты	тромбоциты	плазма
Здоровые ( $n=60$ )	серотонин	33,7 $\pm$ 0,09*	39,9 $\pm$ 0,05*	32,4 $\pm$ 0,06*	31,7 $\pm$ 0,07*	15,8 $\pm$ 0,07*
	гистамин	21,7 $\pm$ 0,08*	27,9 $\pm$ 0,07*	28,9 $\pm$ 0,06*	30,4 $\pm$ 0,09*	16,2 $\pm$ 0,2*
	катехоламины	45,8 $\pm$ 0,07*	38,6 $\pm$ 0,08*	38,5 $\pm$ 0,09*	47,6 $\pm$ 0,07*	24,9 $\pm$ 1,2*
Больные ( $n=196$ )	серотонин	65,6 $\pm$ 0,9**	87,2 $\pm$ 0,4**	86,9 $\pm$ 0,9	85,6 $\pm$ 0,8	44,3 $\pm$ 1,3*
	гистамин	64,8 $\pm$ 0,7**	86,9 $\pm$ 1,6*	71,4 $\pm$ 1,2	77,8 $\pm$ 1,5	56,9 $\pm$ 0,9*
	катехоламины	73,8 $\pm$ 0,4**	76,9 $\pm$ 1,9*	78,9 $\pm$ 1,4	79,4 $\pm$ 1,8	57,7 $\pm$ 1,6**

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$  – достоверность различий средних показателей у больных и здоровых.

Установлены существенные различия в уровне биогенных аминов в зависимости от возраста и принадлежности к полу. У женщин отмечено увеличение уровня серотонина в нейтрофильных гранулоцитах и лимфоцитах, а уровня катехоламинов – в эритроцитах и тромбоцитах. У мужчин, напротив, наблюдалось повышение уровня гистамина в названных клетках.

Существует мнение, что одной из возможных причин подобных различий является неодинаковость защитных реакций различных клеток крови у мужчин и женщин. В частности, увеличение уровня серотонина в нейтрофильных гранулоцитах и лимфоцитах и уровня катехоламинов в эритроцитах и тромбоцитах у женщин, по-видимому, усиливает иммунную защиту. У мужчин клеточные элементы крови, напротив, богаты гистамином, являющимся мощным медиатором воспалительных и аллергических реакций, преимущественно острой фазы [9, 11, 12]. Разнонаправленный характер изменений уровня биогенных аминов у мужчин и женщин, вероятно, должен учитываться наряду с другими факторами при объяснении преобладания мужчин среди больных указанной патологией. Однако это предположение было бы справедливым при обнаружении различий в показателях у здоровых мужчин и женщин, что пока не подтверждено на нашем сравнительно небольшом материале обследования здоровых лиц.

Показано существенное повышение уровня серотонина в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах в возрастной группе 48–55 лет по сравнению с таковым уров-

нем у пациентов в возрастных группах 56–65 лет и 66–72 года (таблица 6).

**ТАБЛИЦА 6.**

**Уровень биогенных аминов (в усл. ед.) в крови в зависимости от возраста пациентов ( $M \pm m$ )**

Возраст больных	Биогенные амины	Клетки крови				
		эритроциты	нейтр. гранулоциты	лимфоциты	тромбоциты	плазма
48–55 лет ( $n=69$ )	серотонин	64,1 $\pm$ 1,2	89,5 $\pm$ 0,7	85,9 $\pm$ 0,08	86,3 $\pm$ 0,6	42,9 $\pm$ 1,4
	гистамин	66,1 $\pm$ 0,08*	88,5 $\pm$ 0,9*	81,6 $\pm$ 0,06*	81,7 $\pm$ 0,3*	53,1 $\pm$ 1,4
	катехоламины	71,3 $\pm$ 0,9	77,9 $\pm$ 0,3	73,6 $\pm$ 0,8	79,6 $\pm$ 1,2	51,7 $\pm$ 1,6
56–65 лет ( $n=64$ )	серотонин	63,1 $\pm$ 0,04	84,6 $\pm$ 0,08**	82,5 $\pm$ 0,07*	72,4 $\pm$ 0,02*	41,9 $\pm$ 1,4
	гистамин	68,1 $\pm$ 0,6	89,9 $\pm$ 0,6*	82,5 $\pm$ 0,08**	84,4 $\pm$ 0,8**	55,1 $\pm$ 1,9
	катехоламины	72,9 $\pm$ 0,8	77,1 $\pm$ 0,3	74,1 $\pm$ 0,09	80,1 $\pm$ 0,9	51,1 $\pm$ 0,9
66–72 года ( $n=63$ )	серотонин	65,2 $\pm$ 0,06**	83,4 $\pm$ 0,03**	82,2 $\pm$ 0,3**	70,3 $\pm$ 0,04**	42,1 $\pm$ 0,9
	гистамин	67,9 $\pm$ 0,5*	89,9 $\pm$ 0,09*	84,4 $\pm$ 0,04**	85,9 $\pm$ 0,9**	75,2 $\pm$ 1,2
	катехоламины	73,4 $\pm$ 0,7	76,1 $\pm$ 0,05	72,1 $\pm$ 0,4	80,4 $\pm$ 0,6	50,6 $\pm$ 1,6

**Примечание:** \* $P_y=0,05$ ; \*\* $P_y=0,01$ . различия достоверны в сравнении с показателями больных стенокардией в возрасте 48–55 лет (критерий Манна-Уитни).

Отмечено, что достаточное содержание серотонина в указанных клетках крови обеспечивает более высокую реактивность организма, поскольку в более молодом возрасте стенокардия имеет благоприятное течение, что существенно влияет на формирование прогноза [2, 6, 7]. Уменьшение уровня серотонина в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах в возрастной группе 66–72 года определяет тяжесть течения болезни и соответственно неблагоприятный прогноз развития сердечно-сосудистых осложнений [1, 4]. Уменьшение уровня серотонина в нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах и тромбоцитах, равно как и увеличение уровня гистамина в нейтрофильных гранулоцитах, тромбоцитах и лимфоцитах, у больных старше 65 лет обусловлено, по-видимому, снижением иммунного ответа, модуляция которого определяется в известной степени участием серотонина и гистамина [11, 12]. Установленные особенности динамики биогенных аминов в различных возрастных группах являются отражением не только общей иммунореактивности, но и проявлением своеобразного изменения защитных реакций отдельных клеток, обусловленного патологическим процессом [13, 14, 15].

Установлены статистически значимые ( $p < 0,01$ ) положительные корреляционные связи между уровнем серотонина и катехоламинов в лимфоцитах, нейтрофильных гранулоцитах, тромбоцитах и плазме и длительностью течения болезни. Выявлена положительная достоверная взаимосвязь



уровня гистамина в нейтрофильных гранулоцитах и тромбоцитах и длительности болезни. Наиболее высокие коэффициенты корреляции установлены между длительностью течения болезни и уровнем катехоламинов в нейтрофильных гранулоцитах - [ $r = 0,77$  ( $p < 0,01$ )], лимфоцитах - [ $r = 0,83$  ( $p < 0,001$ )], уровнем серотонина и катехоламинов в тромбоцитах - [ $r = 0,75$  ( $p < 0,01$ )] и  $r = 0,69$  ( $p < 0,01$ ) соответственно. Кроме того, показана положительная корреляция продолжительности болезни и уровня серотонина, гистамина и катехоламинов в лимфоцитах [ $r = 0,78$  ( $p < 0,01$ );  $r = 0,75$  ( $p < 0,01$ );  $0,72$  ( $p < 0,01$ ) соответственно], уровня катехоламинов в плазме [ $r = 0,69$  ( $p < 0,01$ )] и уровня серотонина в тромбоцитах [ $r = 0,73$  ( $p < 0,01$ )]. При этом в количестве катехоламинов в лимфоцитах и серотонина в тромбоцитах при обострении болезни доля влияния длительности заболевания составляет 88% и 74% соответственно, что, по-видимому, отражает нарастание функциональной напряженности указанных клеток в связи с увеличением продолжительности болезни (11, 12, 16).

В конце курса лечения всем больным проведено повторное исследование уровня биогенных аминов в крови. Положительный клинико-лабораторный эффект терапии сопровождался отчетливой динамикой гистохимических показателей (таблицы 7, 8). Курс ОТ приводил к снижению повышенной в исходном состоянии активности медиаторных нарушений, о чем свидетельствовала достоверная динамика уровня гистамина, серотонина и катехоламинов в эритроцитах, нейтрофильных гранулоцитах, лимфоцитах, тромбоцитах и плазме. Параллельно этому озонотерапия существенно улучшала вегетативную регуляцию, что документировано достоверным снижением (по сравнению с уровнем гистамина и серотонина) уровня катехоламинов в клетках крови и плазме. Это способствовало снижению гипердинамики миокарда, повышению толерантности к физической нагрузке и антиангинальному эффекту, особенно у больных стенокардией I и II ФК. Снижение симпатической активности в регуляции сердечной деятельности и, как следствие этого, уменьшение гипердинамики миокарда способствовали снижению потребности миокарда в кислороде, экономизации кислородного режима работы сердца и устранению дисбаланса между потребностью и доставкой кислорода, регрессии ишемии миокарда. Поскольку данный механизм патогенеза ишемии миокарда является наиболее значимым при стенокардии напряжения I и II ФК, применение озонотерапии является наиболее эффективным при указанных вариантах болезни. Полученные данные согласуются с ранее опубликованными результатами лечебного применения ОТ [8, 9, 10].

Действие ОТ проявлялось позитивными изменениями уровня серотонина в тромбоцитах, что являлось косвенным маркером снижения повышенной агрегации тромбоцитов. Данный факт, отражающий улучшение реологических свойств крови, способствовал клиническому улучшению

состояния больных с более тяжелыми формами стенокардии напряжения III ФК. Позитивная динамика биогенных аминов, документирующая ослабление симпатических влияний и последующее снижение периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки сердца, обеспечивала антиангинальный эффект у данной категории пациентов [7].

**ТАБЛИЦА 7.**

Уровни биогенных аминов (в усл. ед.) в крови у больных основной группы

Группа обследованных	Биогенные амины	Клетки крови				
		эритроциты	нейтр. гранулоциты	лимфоциты	тромбоциты	плазма
Больные до лечения (n=98)	серотонин	64,3±0,07	87,4±0,03	86,6±0,04	65,6±0,06	43,1±0,06
	гистамин	66,8±0,04	88,3±0,06	81,9±0,09	72,5±0,08	56,8±0,09
	катехоламины	72,6±0,08	77,4±0,2	79,9±0,07	73,9±0,07	55,4±0,07
Больные после лечения (n=98)	серотонин	52,3±0,05**	50,8±0,06**	61,9±0,07**	53,7±0,05*	32,5±0,04*
	гистамин	50,3±0,06*	52,4±0,05**	54,6±0,03**	52,1±0,1*	37,6±0,09**
	катехоламины	43,2±0,09*	43,7±0,08**	44,8±0,06	49,6±0,04*	39,3±0,04**

Примечание: различия показателей до и после лечения достоверны (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

**ТАБЛИЦА 8.**

Уровни биогенных аминов (в усл. ед.) в крови у больных сравняемой группы ( $M \pm m$ )

Группа обследованных	Биогенные амины	Клетки крови				
		эритроциты	нейтр. гранулоциты	лимфоциты	тромбоциты	плазма
Больные до лечения (n=98)	серотонин	62,9±0,04	86,5±0,03	85,9±0,06	83,5±0,04	44,6±0,06
	Гистамин	65,6±0,09	87,6±0,09	72,3±0,07	76,6±0,09	55,1±0,04
	катехоламины	74,9±0,06	78,7±0,1	80,5±0,09	78,8±0,06	56,3±0,08
Больные после лечения (n=98)	серотонин	58,9±0,07*	74,3±0,08*	71,8±0,1*	70,6±0,06*	31,9±0,09*
	гистамин	51,8±0,03**	71,9±0,04*	70,3±0,03**	65,3±0,03*	39,3±0,06*
	катехоламины	60,8±0,09**	62,3±0,06*	69,4±0,2*	63,7±0,05*	40,8±0,05**

Примечание: различия показателей до и после лечения достоверны (\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ ).

Результаты исследований свидетельствуют о том, что при включении в лечебный комплекс ОТ у больных наблюдалось значимое снижение уровня серотонина, гистамина в клетках крови и плазме. Параллельно этому отмечено более существенное снижение уровня катехоламинов [хи-квадрат при  $p < 0,05$ ], что подтверждает возможное участие симпатико-адреналовой системы в патогенезе данной патологии, а также свидетельствует об улучшении (восстановлении) адаптационно-трофической функции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Одновременно с этим

установлено позитивное влияние ОТ на параметры липидного обмена [9, 12, 14].

Современные представления о биомеханизме ОТ позволяют сформулировать и представить собственную оценку ее воздействия на патологический процесс при ИБС: стенокардии I–III ФК. В основе механизма действия озонированного раствора лежат процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровнях (ссылка). Действие озона понижает рецепторную чувствительность тканей, что способствует уменьшению интерстициального отека и напряжения тканей, и проявляется обезболивающим действием [8, 9, 10, 17]. Известно, что в результате действия лечебных доз озона возникают различные эффекты в клетках, биологических тканях, которые проявляются увеличением биосинтеза нуклеиновых кислот: активации функции ядерного аппарата митохондрий, рибосом, системы ДНК-РНК-белок. Усиление биосинтетических процессов и деятельности основных ферментных систем вызывает активацию окислительно-восстановительных процессов, увеличение поглощения тканями кислорода. Вышеупомянутые процессы, в свою очередь, приводят к увеличению содержания АТФ в тканях, повышению митотической или пролиферативной активности клетки, усилению физиологической и репаративной регенерации. Результатом влияния озонированного раствора на организм в целом является возникновение ответных комплексных адаптационных нервно-рефлекторных и нервно-гуморальных реакций с активацией симпатико-адреналовой и иммунной систем [9, 10]. Универсальность лечебного эффекта ОТ основана на адаптогенном воздействии, позволяющем интегрировать собственные гомеостатические реакции, восстанавливать саморегуляцию и постоянство внутренней среды [9, 10, 17].

В настоящей работе раскрыт еще один биомеханизм ОТ, в основе которого лежит влияние на уровень биогенных аминов в клетках крови.

## Выводы

**1.** Озонотерапия является методом, воздействующим на основные клинические параметры ишемической болезни сердца и люминесцентно-гистохимические показатели уровня биогенных аминов крови.

**2.** При ИБС: стенокардии I–III ФК установлено повышение уровня биогенных аминов (гистамина, серотонина, катехо-

ламинов) в клетках крови и плазме, которое зависит от принадлежности к полу, возраста пациентов, продолжительности болезни.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. 2008.
2. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М. 2007.
3. Гуревич М.А., Мравян С.Р. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца у женщин. //Болезни сердца и сосудов. 2007. № 3. С. 38–46.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. Кардиоваскул. тер. и профилак. 2007. Приложение 3.
5. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (2-й пересмотр). Кардиоваскул. тер. и профилак. 2008. № 7 (6). Приложение 4.
6. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В., Морылева О.Н. Клинические особенности и лечение артериальной гипертензии у женщин. //Сердце. 2004. № 3 (6). С. 284–289.
7. Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Андрущишина Т.Б. Профилактика ишемической болезни сердца: рациональный выбор фармакотерапии. //Болезни сердца и сосудов. 2009. № 4. С. 45–49.
8. Марков Д.С. Клинико-патогенетическая роль биоаминных, иммунных и метаболических нарушений при ишемической болезни сердца, ассоциированной с сахарным диабетом второго типа: Автореф. дисс. д. м. н. Н. Новгород. 2006. 54 с.
9. Масик А.А., Камышева Е.П., Конторщикова К.Н. Опыт применения озонотерапии в лечении ишемической болезни сердца. // Реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями: Тезисы докладов II Российской научно-практической конференции. М. 1997. С. 134–135.
10. Масленников О.В., Конторщикова К.Н. Практическая озонотерапия. / Н. Новгород. 2003. 51 с.
11. Cross S., Ewen S., Rost W.D.A. Study of the methods available for the cytochemical localization of histamine by fluorescence with induced O-phthalaldehyde or acetaldehyde. //W. Histochem. 1971. V. 3. № 6. P. 471–476.
12. Falck B., Hillarp N.M., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds with formaldehyde. //J. Histochem. Cytochem. 1962. № 10. P. 348–354.
13. Athyros V.G. et al. The effect of statins versus untreated dyslipidaemia on renal function in patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Greek atorvastatin and coronary heart disease evaluation (GREACE) study. J Clin Pathol. 2004. № 57. P. 728–734.
14. Berger J.S., Krantz M.J., Kittelson J.M., Hiatt W.R. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2009. № 301 (18). P. 1909–1919.
15. Rayner M., Petersen S. European cardiovascular disease statistics Oxford: British Heart Foundation. 2000.
16. Fox K., Garcia M.A., Ardissimo D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology Eur Heart J. 2006. № 27. P. 1341–1381.
17. Сычева Е.И. Озонотерапия в комплексном санаторном лечении больных ишемической болезнью сердца на курорте Сочи. Автореф. дисс. д. м. н. Н. Новгород. 2000. 21 с.