

УДК 612.014.464+615.2:616.13-004.6

## ОЗОНОТЕРАПИЯ И ПРОДУКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ МАРКЕРОВ NO И VEGF ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

И.Е. Окрут<sup>1</sup>, К.Н. Конторшикова<sup>1</sup>, Д.А. Шакерова<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

*Окрут Ирина Евгеньевна – e-mail: irina-okrut@yandex.ru*

Цель работы: изучение влияния озонотерапии на состояния сосудистого эндотелия по продукции маркеров NO и VEGF, активности свободнорадикального окисления в крови пациентов с атеросклерозом по молекулярным продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системе защиты. В качестве объекта исследования была использована плазма крови больных атеросклерозом, около 56 проб крови до и после озонотерапии. Кровь для исследования брали до и после проведенной озонотерапии. Курс лечения: 10 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора через день с концентрацией озона на выходе из озонатора 1400 мкг/мл озон-кислородной газовой смеси. Пробы крови до и после проведенного лечения тестировали на активность ПОЛ, антиокислительную активность, концентрацию NO и количество ростового фактора сосудов VEGF. В качестве контроля исследовали кровь, полученную от практически здоровых людей, около 20 проб (контрольная группа). Озонотерапия обладает выраженным корригирующим воздействием на состояние сосудистого эндотелия, что продемонстрировано снижением продукции ростового фактора сосудов и оксида азота. Данный факт может рассматриваться как благоприятный эффект на функциональную активность кровеносных сосудов при атеросклерозе.

**Ключевые слова:** атеросклероз, озонотерапия, оксид азота, VEGF.

The purpose of this paper is to study the ozone therapy effect on endothelium states on products of NO and VEGF markers, the free radical oxidation activity in blood of patients with atherosclerosis on LPO and antioxidant protection system molecular products. As objects of the study the blood serum of patients with atherosclerosis was used, about 56 blood tests before and after ozone therapy. Blood for tests was taken before and after ozone therapy. A course of treatment consisted of 10 intravenous infusions of ozonated saline solution every other day with the ozone concentration of 1400 mcg/ml of ozone-oxygen gas mixture at the ozonator output. Blood samples before and after treatment were tested for the lipid peroxidation (LPO) activity, antioxidant activity, NO concentration and vessel growth factor (VEGF). For control the blood of apparently healthy people was tested, about 20 samples (a control group). Ozone therapy possessed a marked corrective action on the vascular endothelium state, what was demonstrated by the reduction of products of vessel and sodium oxide growth factor. This fact may be considered as a favourable effect on the functional activity of blood vessels in case of atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, ozone therapy, nitrogen oxide, VEGF.

### Введение

Роль оксида азота (NO) и ростового фактора сосудов (VEGF) в протекании патологий с хроническим или острым воспалением представляет определенный интерес, поскольку недостаточная или избыточная продукция этих маркеров характеризует наличие дисфункции эндотелия, вследствие чего и степень выраженности нарушений, что является, безусловно, важным в прогнозировании развития патологического процесса. Эти факторы осложняют многие системные заболевания, такие как атеросклероз, онкология, сахарный диабет, при которых ЭК, в первую очередь, продуцируют сигнальные молекулы. Активно стимулируя эндотелиальные клетки, VEGF играет центральную роль в процессе ангиогенеза. В связи с тем, что VEGF является специфическим митогеном для ЭК, его роль в формировании патологических перестроек кровеносных сосудов при эндотелиальной дисфункции сегодня интенсивно изучают [1, 2].

Эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное образование в эндотелии различных

биологически активных веществ. Интерес представляет окислительное воздействие, при котором ответ сосудистой стенки очевиден. Наше исследование коснулось пациентов с атеросклерозом, которые получали озонотерапию в сочетании с традиционной медикаментозной терапией [3].

**Цель исследования:** изучение влияния озонотерапии на состояние сосудистого эндотелия по продукции маркеров NO и VEGF, активности свободнорадикального окисления в крови пациентов с атеросклерозом по молекулярным продуктам перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы защиты.

### Материалы и методы

В качестве объекта исследования была использована плазма крови больных атеросклерозом, около 56 проб крови до и после озонотерапии. Кровь для исследования брали до и после проведенной озонотерапии. Курс лечения 10 внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора через день, с концентрацией озона на выходе из озонатора 1400 мкг/мл озон-кислородной газовой смеси.

Пробы крови до и после проведенного лечения тестировали на активность ПОЛ, антиокислительную активность (АОА), концентрацию NO и количество рогового фактора сосудов VEGF. В качестве контроля исследовали кровь, полученную от практически здоровых людей, около 20 проб (контрольная группа).

Определение концентрации в цитратной плазме крови уровня фактора роста эндотелия сосудов производили с использованием иммуноферментного метода.

Для оценки концентрации NO по содержанию его конечных метаболитов – нитрата и нитрита – использовали методику П.П. Голикова (2000).

Для изучения состояния свободнорадикального окисления использовалась спектроскопия молекулярных продуктов ПОЛ и биохемилюминесцентный метод. Содержание продуктов ПОЛ (ДК – диеновые конъюгаты, ТК – триеновые конъюгаты, ОШ – основания Шиффа) определяли методом И.А. Волчегорского и др. (1989). Для регистрации индуцированной хемилюминесценции использовался прибор биохемилюминометр (БХЛ-07, Н. Новгород).

#### Результаты и их обсуждение

Выделяемый сосудистый эндотелиальный фактор роста в организме необходим для стабильности эндотелия и физиологического неоангиогенеза, но в то же время VEGF является провоспалительным цитокином, индуцирующим активность макрофагов и эндотелия. VEGF играет существенную роль в формировании просветов, участвует в процессе пролиферации, миграции и предотвращает апоптоз циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток. При атеросклерозе его экспрессия регулируется гипоксией [4]. Этим объясняется повышенная на 57% концентрация VEGF по сравнению с нормой. Он действует как высвобождаемый пул для индукции регенерации ЭК после повреждения. VEGF стимулирует проницаемость сосудов, миграцию и пролиферацию капиллярных ЭК [5]. С точки зрения компенсаторных процессов при атеросклерозе повышение VEGF является благоприятным фактором. При сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и при атеросклерозе, скорость роста новых сосудов ниже нормы. С другой стороны, важно оценить и тот факт, что VEGF также способствует миграции макрофагов и ингибирует пролиферацию клеток, что является критическим событием для прогрессирования атеросклероза. Таким образом, фактор роста совершенно необходим организму для восстановления кровотока при различных повреждениях [6].

Атеросклероз сопровождается нарушением функционирования эндотелия, что связано с аномальным синтезом вазодилататоров. Оксид азота и фактор роста кровеносных сосудов при этом может синтезироваться как в высоких концентрациях, так и в низких, в зависимости от присутствующей патологии [2, 5]. Из полученных нами данных видно, что у больных атеросклерозом наблюдается повышенная концентрация метаболитов NO (на 30%), по сравнению с данными нормы. После лечения озоном концентрация NO приближается к нормальным значениям. Полученные данные свидетельствуют о нормализации функционирования эндотелиального пласта кровеносных сосудов.

При атеросклерозе повышенное образование NO в организме приводит к его взаимодействию с супероксид-анион-радикалом и выходом к пероксинитрит-аниону [3].

Пероксинитрит повреждает сосудистый эндотелий, окисляет липиды мембран клетки. В присутствии пероксинитрита или продуктов его распада образуются тиольные радикалы глутатиона, в результате чего последний из антиоксиданта превращается в прооксидант, тем самым инициируя перекисное окисление липидов. После прохождения курса лечения значения содержания ОШ снизились на 45%, что может свидетельствовать о снижении окислительного стресса при атеросклерозе [2, 3].

#### Выводы

**1.** Изменения содержания нитратов и нитритов в крови пациентов с атеросклерозом свидетельствуют о значительном накоплении NO и преобразовании его в конечные продукты метаболизма. После лечения озоном концентрация NO нормализовалась.

**2.** Увеличенная продукция рогового фактора сосудов при атеросклерозе указывает на выраженность системного патологического сдвига. После проведенной озонотерапии у большинства пациентов отмечено снижение выработки VEGF.

**3.** При атеросклерозе было отмечено повышение уровня свободнорадикального окисления и снижение активности антиоксидантной системы защиты. Показатели свидетельствуют об ингибировании антиоксидантных комплексов и накоплении свободных радикалов в крови пациентов до лечения. После проведенной озонотерапии активность ПОЛ снижалась на фоне некоторого повышения АОА крови.

**4.** Озонотерапия обладает выраженным корригирующим воздействием на состояние сосудистого эндотелия, что продемонстрировано снижением продукции рогового фактора сосудов и оксида азота. Данный факт может рассцениваться как благоприятный эффект на функциональную активность кровеносных сосудов при атеросклерозе [1].



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белянин И.И. Биологические и лечебные свойства озона (Авторизированный аналитический обзор). Российская академия медицинских наук. М. 1998. С. 5-9.
2. Голиков П.Л., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. и соавт. Динамика содержания конечного продукта оксида азота в различных биологических жидкостях. Вестн. интенсивной терапии. 2000. № 4. С. 31-33.
3. Лямина Н.Л., Сенчихин В.Н., Лямина С.В. и соавт. Метаболизм оксида азота и интенсивность свободнорадикального окисления у лиц молодого возраста с нормальным, оптимальным нормальным и высоким нормальным артериальным давлением. Российский кардиологический журнал. 2004. № 6 (50). С. 22-27.
4. Holmes Katherine, Roberts OwainLI, Thomas Angharad M., Cross Michael J. Vascular endothelial growth factor receptor-2: Structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cellular Signalling. 2003. № 19 (10). P. 19.
5. Amo Y., Masuzawa M., Hamada Y., Katsuo K. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor-D in angiosarcoma patients. British Journal of Dermatology. 2004. P. 234.
6. Liu E., Morimoto M., Kitajima S., Koike T., Yu Y., Shiiki H., Nagata M., Watanabe T. Increased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor in Kidney Leads to Progressive Impairment of Glomerular Functions. Journal of the American Society of Nephrology. 2006. № 18 (7). P. 67.