

ЭЭГ в остеопатии. Воспроизводимость паттернов межрегиональных взаимодействий в коре головного мозга свидетельствует о незначительности влияния случайных факторов в проведенных исследованиях.

Полученные нами данные о специфическом ответе головного мозга на остеопатическое воздействие позволяют объяснить многие механизмы лечебного действия остеопатии. В прикладном плане это позволит разработать лечебные методики, наиболее адекватные каждому пациенту, прогнозировать результаты лечения, избегать осложнений, в конечном итоге добиться более эффективной остеопатической коррекции.

Литература

1. Беляев А.Ф., Яковлева М.А. Остеопатическая коррекция косоглазия у детей // *Российский остеопатический журнал*. 2008. № 1–2 (3). С. 91–99.
2. Гальперина Е.И. Возрастные особенности системной реорганизации пространственно-временных отношений биопотенциалов мозга у детей и взрослых при различных видах деятельности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2003. 20 с.
3. Древес Ю.Г., Свидерская Н.Е., Королькова Т.А. Пространственная упорядоченность электрических процессов мозга как показатель его организации // *Журнал высшей нервной деятельности*. 1994. Т. 44, № 6. С. 925–931.
4. Иваницкий Г.А., Николаев А.Р., Иваницкий А.М. Взаимодействие лобной и левой теменно-височной коры при вербальном мышлении // *Физиология человека*. 2002. Т. 28, № 1. С. 5–11.
5. Медведев С.В., Бехтерева Н.П., Воробьев В.А. и др. Мозговое обеспечение обработки зрительно предъявляемых речевых стимулов на различных уровнях их интеграции. Сообщение I. Семантические и моторные аспекты // *Физиология человека*. 1997. Т. 23, № 4. С. 9–13.
6. Свидерская Н.Е. В поисках нейрофизиологических признаков измененных состояний сознания // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2002. Т. 52. С. 513–530.
7. Свидерская Н.Е., Антонов А.Г., Глазкова В.А. Пространственные характеристики ЭЭГ после интенсивной физической нагрузки // *Журнал высшей нервной деятельности*. 2003. Т. 53, № 3. С. 372–375.
8. Стрелец В.Б. Картирование биопотенциалов мозга при эмоциональной и когнитивной патологии // *Журнал высшей нервной деятельности*. 1997. Т. 47, № 2. С. 226.
9. Цапарина Д.М., Шеповальников А.Н. Роль межполушарного взаимодействия в процессе опознания ошибок в предъявляемом на слух вербальном материале // *Сенсорные системы*. 2004. Т. 18, № 2. С. 162–171.
10. Цицерошин М.Н. Отражение системной деятельности мозга в производственной структуре ЭЭГ у взрослых и детей: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. СПб., 1997. 37 с.
11. Цицерошин М.Н., Ивонин А.А., Погосян А.А. и др. Роль генотипа в становлении нейрофизиологических механизмов пространственной интеграции биоэлектрической активности неокортекса // *Физиология человека* 2003. Т. 29, № 4. С. 5.
12. Шеповальников А.Н., Пейралад Ф., Цицерошин М.Н. и др. Системная реорганизация биоэлектрической активности мозга при остеопатическом лечении // *Остеопатия: информационный бюллетень*. 2000. № 4. С. 42–45.
13. Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н., Рожков В.П. и др. Особенности межрегионального взаимодействия корковых полей при разных стадиях естественного и гипнотического сна (по данным ЭЭГ) // *Физиология человека*. 2005. Т. 31, № 2. С. 45–59.
14. Edelman G.M. Tononi G. How matter becomes imagination. London: Penguin Books. 2000. 274 p.
15. Jay M. Holder. New Technique Introduced... EEG Confirms Results // *ICAC Journal–May–Sidney*, 1996.

Поступила в редакцию 25.05.2009.

SYSTEM ELECTROENCEPHALOGRAM REARRANGEMENT IN CASE OF MANUAL (OSTEOPATHIC) MANIPULATIONS

G.E. Piskunova¹, A.F. Belyaev²

¹ LLC 'Piskunova's Clinic' (34/15 Gorkogo St. Petropavlovsk-Kamchatsky 683002 Russia), Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia)

Summary – The examination of 25 healthy persons allows considering multiparameter analysis of EEG as efficient method of objectifying diagnostics of brain states during osteopathic manipulations. This neurophysiological method is capable of creating evidences of effects from release techniques on reduction of peak activity of neural ensembles located in various regions of neocortex. High degree of similarity of the results of cross-correlation analysis of the EEG for the same patient allows supposing validity of applying methods of multiparameter EEG in osteopathy.

Key words: electroencephalography, brain, osteopathy.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 4, p. 68–71.

УДК 616.12-005.4:577.152.1:577.112.864

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ, ОКСИДАНТНЫЙ СТАТУС И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ С ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ И У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

*Н.М. Лупач*¹, *Е.А. Хлудеева*¹, *В.Н. Потапов*¹, *П.А. Лукьянов*²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),

² Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН (690022 г. Владивосток, пр-т 100 лет Владивостоку, 159)

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, оксидантный статус, матриксные металлопротеиназы.

Изучены концентрации комплекса матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ММП-9/ТИМП-1) во взаимосвязи с состоянием эндотелиальной дисфункции, общей анти- и прооксидантной активности у лиц с гиперхолестеринемией без клинических проявлений

и у пациентов с различными формами ишемической болезни сердца. Обследованы 115 человек: группа с гиперхолестеринемией без клинических проявлений (30), группа больных стабильной стенокардией напряжения III функционального класса (30), группа больных инфарктом миокарда (30), а также группа здоровых лиц (25) – контроль. Обнаружено нарастание концентрации ММП-9/ТИМП-1 пропорционально распространенности атеросклеротического поражения коронарных

Лупач Наталья Михайловна – ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии ВГМУ; тел. 8 (4232) 70-93-90

артерий. При гиперхолестеринемии без клинических проявлений и у больных ишемической болезнью сердца выявлены значимые средние и сильные прямые корреляционные связи уровня ММП-9/ТИМП-1 и общей оксидантной активности, что свидетельствует о значимости окислительного стресса в активации матриксных металлопротеиназ. Обсуждается связь дисфункции эндотелия с оксидативным стрессом и нарушением строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки и их значение для оценки распространенности и скорости прогрессирования атеросклеротического процесса.

В патогенезе ишемической болезни сердца и в прогрессировании атеросклероза важную роль в настоящее время отводят дисфункции эндотелия и перекисному окислению липидов с формированием липопротеидов низкой плотности [1, 3, 5]. Эндотелий реагирует как на провоспалительные, так и на противовоспалительные сигналы, принимает активное участие в регуляции свертывания крови и сосудистого тонуса, вырабатывая ряд вазоактивных веществ, в частности оксид азота. Последний является не только универсальным регулятором физиологических и метаболических процессов, но и осуществляет межклеточные взаимодействия, функционируя как сигнальная молекула во всех органах и тканях человека. Установлено, что оксид азота принимает участие в регуляции перекисного окисления липидов: в физиологических концентрациях он выступает как антиоксидант, который тормозит развитие радикальных окислительных реакций, связываясь с входящими в состав гема ионами Fe^{2+} и ингибируя разложение перекисей. Гиперпродукция активных форм кислорода приводит к разрушению оксида азота и способствует формированию окисленных липопротеидов низкой плотности, которые, в свою очередь, повышают синтез кальвеолина-1, вызывающего снижение активности эндотелиальной нитрооксидсинтазы [2, 5, 6, 8]. При длительной некомпенсированной избыточной продукции активных форм кислорода развивается так называемый окислительный стресс, то есть стойкое нарушение физиологического равновесия между анти- и прооксидантными процессами в пользу последних, сопровождающееся повреждением клеток, в том числе эндотелия [1, 6, 7].

Можно предположить влияние окислительного стресса на состояние межклеточного матрикса, маркерами которого являются матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы в плазме крови, но этот процесс остается еще недостаточно изученным.

Металлопротеиназы играют решающую роль в развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция, ремоделирование тканей, ангиогенез. Функция металлопротеиназ состоит в деградации различных белковых компонентов межклеточного матрикса (коллагена, эластина, фибронектина, гликозаминогликанов) и в целом в сохранении его гомеостаза. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9), или же-

латиназа В, является белком с молекулярной массой 92 кДа и может расщеплять коллагены IV и V типов и эластин в составе базальных мембран. Локальная деградация межклеточного матрикса необходима для миграции и пролиферации клеток, сопровождающих ремоделирование тканей [9–11, 13].

На начальных этапах формирования атеросклеротической бляшки имеет значение связывание окисленных липопротеинов с внеклеточным матриксом. Под влиянием модифицированных липопротеинов вырабатываются хемокины и цитокины, которые стимулируют миграцию лейкоцитов в интиму и секрецию макрофагами и гладкомышечными клетками матриксных металлопротеиназ, что вызывает местное воспаление. Повышенное содержание металлопротеиназ приводит к разрушению коллагена интимы и внутренней базальной мембраны. Таким образом, бляшка разрастается и может при определенных условиях становиться нестабильной [4, 12, 13].

В сохранении металлопротеиназ в латентной форме и предотвращении их избыточной активации существенную роль играют тканевые ингибиторы металлопротеиназ. Среди них тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (ТИМП-1) регулирует ферментативную активность ММП-9 *in vivo*. Для нормального протекания процессов реорганизации внеклеточного матрикса необходимо сохранение равновесия между активностью металлопротеиназ и их ингибиторов [7, 10].

Таким образом, маркеры эндотелиальной дисфункции и секреторной активности межклеточного матрикса могут являться дополнительными критериями оценки тяжести атеросклеротического процесса. Изучение взаимосвязей этих маркеров с состоянием оксидантного статуса организма перспективно в плане оценки скорости прогрессирования атеросклероза, выделения групп риска больных стабильной стенокардией и контроля эффективности терапии.

Целью настоящей работы явился анализ взаимосвязи концентрации комплекса ММП-9/ТИМП-1, состояния нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов и общей антиоксидантной и оксидантной активности у лиц с гиперхолестеринемией без клинических проявлений ишемической болезни сердца и у пациентов с различными формами этого заболевания.

Материал и методы. Исследования проводились на базе Приморского краевого кардиологического центра (г. Владивосток). Обследованы 115 человек в возрасте от 40 до 65 лет (64 мужчины, 51 женщина), из них 30 человек со стабильной стенокардией напряжения III функционального класса, 30 пациентов с инфарктом миокарда и 30 человек с гиперхолестеринемией IIa и IIb типов по Фредриксену без клинических проявлений ишемической болезни сердца. Всем больным диагноз подтвержден клинически и верифицирован, согласно классификации NYHA, данными нагрузочных тестов (тредмил-тест, велоэргометрия), эхокар-

Таблица 1

Показатели ООА и ОАА, концентрации комплекса ММП-9/ТИМП-1 и метаболитов оксида азота у лиц с гиперхолестеринемией и с различными формами ишемической болезни сердца

Показатель	Контроль	Группа пациентов		
		с гиперхолестеринемией	со стабильной стенокардией	с инфарктом миокарда
ООА, %	10,95±0,37	14,50±0,29 ¹	15,10±0,25 ^{1,2}	17,43±0,21 ^{1,2,3}
ОАА, %	124,10±1,05	114,20±0,98 ¹	111,54±0,47 ^{1,2}	102,89±0,19 ^{1,2,3}
ООА/ОАА	0,054–0,122	0,130	0,140	0,160
ММП-9/ТИМП-1, нг/мл	2,77±0,12	5,64±0,16 ¹	6,81±0,15 ^{1,2}	10,26±0,12 ^{1,2,3}
NO _x ⁻ , мкмоль/л	47,02±0,43	39,94±0,78 ¹	37,48±0,40 ^{1,2}	29,26±0,41 ^{1,2,3}

¹ Разница с контролем статистически значима.

² Разница с показателем при гиперхолестеринемии статистически значима.

³ Разница с показателем при стабильной стенокардии статистически значима.

диографии и коронароангиографии. Контрольную группу составили 25 человек в возрасте 40±3 года (16 мужчин, 9 женщин) без клинических проявлений ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и гиперхолестеринемии. Критериями исключения были застойная сердечная недостаточность III–IV функционального класса, сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность, исходные изменения электрокардиограммы, затрудняющие ее интерпретацию (блокада левой ножки пучка Гиса, синдром предвозбуждения желудочков, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка).

Исследовались образцы периферической крови из локтевой вены, взятые утром натощак. Плазму получали центрифугированием при 3000 об./мин в течение 20 мин. Полученные образцы хранились при –80°С. Измерения проводились в одной серии после сбора всех образцов крови.

Концентрацию комплекса ММП-9/ТИМП-1 определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы фирмы R&D Systems (USA). Общую оксидантную активность (ООА) и общую антиоксидантную активность (ОАА) вычисляли колориметрическим методом, разработанным в лаборатории химии неинфекционного иммунитета ТИБОХ ДВО РАН. Исследование нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия сосудов – определение стабильных метаболитов оксида азота в сыворотке крови – выполняли согласно протоколу, утвержденному фирмой Biogenesis (Великобритания). Оценку суммарного уровня метаболитов оксида азота (NO_x⁻) проводили колориметрическим методом с использованием реактива Грейса для нитрит-иона и восстановления нитрат-иона до нитрит-иона кадмиевой пылью, импрегнированной медью [14, 15]. Все анализы дублировались.

Статистическая обработка данных осуществлялась методами параметрической и непараметрической статистики с использованием пакета статистического анализа Microsoft Excel.

Результаты исследования и обсуждение полученных данных. По сравнению с контролем у лиц с гиперхолестеринемией без клинических проявлений ише-

мической болезни сердца и у больных ишемической болезнью сердца увеличивалась ООА крови. Максимальных значений она достигает у больных инфарктом миокарда и статистически значимо отличается от уровня ООА у больных со стабильной стенокардией и у лиц с гиперхолестеринемией. Увеличение ООА происходило на фоне снижения антиоксидантной защиты. При этом ОАА статистически значимо снижалась по сравнению с контрольной группой. Дефицит антиоксидантов усугублялся у больных инфарктом миокарда: уровень ОАА у них был ниже, чем в контроле, у лиц с гиперхолестеринемией и больных стабильной стенокардией. Аналогичные различия во всех группах были выявлены и по уровню метаболитов оксида азота (табл. 1).

Усугубление дисбаланса оксидантного статуса с максимальной выраженностью при инфаркте миокарда свидетельствовало об активном участии этой системы в патологическом процессе при атеросклерозе. С этих позиций увеличение оксидативного индекса (ООА/ОАА) больше 0,14 можно рассматривать как фактор риска прогрессирования ишемической болезни сердца (критерий Фишера, F=4,18, то есть рассчитанное значение больше критического, следовательно влияние оксидативного индекса достоверно).

Уровень ММП-9/ТИМП-1 во всех группах пациентов по отношению к контролю увеличивался пропорционально тяжести ишемической болезни сердца. У больных стабильной стенокардией и инфарктом миокарда концентрация комплекса ММП-9/ТИМП-1 увеличивалась в 2,5 и 3,7 раза соответственно и статистически значимо отличалась от таковой при гиперхолестеринемии без проявлений ишемической болезни сердца. Но и в последней группе она в 2 раза была выше нормы. Наибольший уровень ММП-9/ТИМП-1 зарегистрирован у больных инфарктом миокарда (табл.1). Эти изменения свидетельствовали о прогрессировании атеросклеротического процесса, сопровождавшегося развитием воспалительной реакции и риском тромбообразования.

При корреляционном анализе в контрольной группе связи между концентрациями ММП-9/ТИМП-1

Таблица 2

Корреляционные связи (r) изменения активности ММП-9/ТИМП-1, оксидантной и антиоксидантной систем и нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия в группах лиц с гиперхолестеринемией и различными формами ишемической болезни сердца

Показатель	Контроль	Группа пациентов		
		с гиперхолестеринемией	со стабильной стенокардией	с инфарктом миокарда
ОАА/ОАА	-0,15	-0,79	-0,87	-0,89
(ММП-9/ТИМП-1)/ОАА	0,21	-0,75	-0,76	-0,78
(ММП-9/ТИМП-1)/ОАА	0,10	-0,71	0,69	0,83
(ММП-9/ТИМП-1)/NO ₃ ⁻	-0,09	-0,78	-0,82	-0,64

и ОАА, ММП-9/ТИМП-1 и ОАА, ММП-9/ТИМП-1 и метаболитами оксида азота оказались слабыми. При гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии и инфаркте миокарда здесь регистрировались значимые средние и сильные прямые связи (табл. 2).

Таким образом, с этих позиций дисфункция эндотелия связана с оксидативным стрессом и нарушением строения экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки. Это имеет значение для оценки распространенности атеросклеротического поражения и, что не менее важно, для оценки степени прогрессирования атеросклеротического процесса.

Выводы

1. Нарастание концентрации комплекса матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов пропорционально увеличению степени тяжести ишемической болезни сердца.

2. Увеличение уровня матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов у больных ишемической болезнью сердца сопряжено с усугублением дисфункции эндотелия.

3. Наличие значимых корреляционных связей между уровнем матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и показателями окислительного стресса свидетельствует о вкладе последнего в механизмы активации матриксных металлопротеиназ.

Литература

1. Барабой В.А., Брехман И.И., Голотин В.Г., Кудряшов Ю.Б. Перекисное окисление и стресс. СПб.: Наука, 1992. 148 с.
2. Воробьева Е.Н., Шумахер Г.И., Оситова И.В. и др. Роль дисфункции эндотелия в патогенезе атеросклероза // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5. С. 129–136.
3. Голиков А.П., Голиков П.П., Давыдов Б.В. и др. Перекисное окисление липидов при ишемической болезни сердца // Физиология человека. 1997. Т. 23, № 6. С. 49–56.
4. Зенков Н.К., Ланкин В.З. Окислительный стресс. Биохимические, патофизиологические аспекты. М.: Наука; Интерпериодика, 2001. 490 с.
5. Намаканов Б.А., Расулов М.М. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии – фактор риска сердеч-

но-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005. № 4, ч. II. С. 98–101.

6. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.: Литература, 2004. 40 с.
7. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М.: Спорт и культура, 1999. 464 с.
8. Паришина С.С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии кардиоваскулярной патологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5. С. 88–94.
9. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их биологические функции // Биоорганическая химия. 1998. № 24. С. 245–255.
10. Хасигов П.З., Подобед О.В., Кцоева С.А. Матриксные металлопротеиназы нормальных тканей человека // Биохимия. 2001. Т. 66, вып. 2. С. 167–179.
11. Galis Z.S., Khatri J.J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly // Circ Res. 2002. No. 90. P. 251–262.
12. Blankenberg S., Rupprecht H.J., Poirier O. et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinases 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease // Circulation. 2003. No. 107 (12). P. 1579–1585.
13. Skeda U., Shimada K. Matrix metalloproteinases and coronary artery diseases // Clin Cardiol. 2003. No. 26. P. 55–59.
14. Stainton M.P. Simple, efficient reduction column for use in automated determination of nitrate in water // Anal. Chem. 1974. Vol. 46, No. 11. P. 1616.
15. Thomsen L.L., Ching L.M. Tumor-dependent increased plasma nitrate concentrations as an indication of the antitumor effect of flavone-8-acetic acid and analogues in mice // Cancer Res. 1991. Vol. 51. P. 77–82.

Поступила в редакцию 05.05.2010.

MATRIX METALLOPROTEINASES, OXIDATIVE STATUS AND ENDOTHELIUM DYSFUNCTION IN PERSONS WITH HYPERCHOLESTEROLEMIA AND IN PATIENTS WITH VARIOUS FORMS OF ISCHEMIC HEART DISEASE

N.M. Lupach¹, E.A. Khludeeva¹, V.N. Potapov¹, P.A. Lukianov²

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakova Av. Vladivostok 690950 Russia), Pacific Institute of Bioorganic Chemistry, FEB RAS (159 100 Ann. of Vladivostok Av. Vladivostok 690022 Russia)

Summary – The authors have studied concentrations of a complex of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (MMP-9/TIMP-1) in relation to the state of endothelial dysfunction, total anti- and pro-oxidative activities in persons with hypercholesterolemia without clinical manifestations and in patients with various forms of the ischemic heart disease. The examination group comprised 115 persons: a group with people suffering from hypercholesterolemia without clinical manifestations (30), a group with patients suffering from stable FC III stenocardia (30), a group with patients with myocardial infarction (30), and a group with healthy people (25) as a control group. The authors have detected increasing MMP-9/TIMP-1 concentration in proportion to prevalence of atherosclerotic affection of coronary arteries. In case of hypercholesterolemia without clinical manifestations and in patients with ischemic heart disease, the authors have identified considerable mean and strong direct correlations between MMP-9/TIMP-1 level and general oxidative activity that is indicative of a considerable role of oxidative stress in activating matrix metalloproteinases. The authors discuss connections between endothelial dysfunctions and oxidative stress, and dysmorphology of extracellular matrix of vessel wall, and their role needed to be identified for estimating prevalence and progression rate of atherosclerotic processes.

Key words: ischemic heart disease, oxidative status, matrix metalloproteinases.

Pacific Medical Journal, 2010, No. 4, p. 71–74.