

ВНЕДРЕНИЕ В ПРАКТИКУ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

УКРАИНСКИЙ ЦЕНТР НАУЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ПАТЕНТНО-ЛИЦЕНЗИОННОЙ РАБОТЫ

Использование синглетно-кислородной терапии в комплексном лечении сахарного диабета

Методические рекомендации (в сокращении)

Киев-2008

Организации-разработчики:

*Национальная медицинская академия последипломного образования**им. П. Л. Шупика МОЗ Украины;**Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комисаренко АМН Украины;**ЗАО «Укрпрофздравница»;**Научно-методический центр «Мединтех»*Авторы: *И. З. Самосюк, д-р мед. наук, проф.;**С. Т. Зубкова, д-р мед. наук, проф.; Е. Н. Чухраева;**Н. И. Самосюк, канд. мед. наук; А. В. Ткалина, канд. мед. наук, доцент;**Т. М. Зачатко, канд. мед. наук, доцент*

Введение

Сахарный диабет (СД) называют эпидемией XXI века. В настоящее время во всем мире СД болеет около 180 млн человек и, по прогнозам специалистов, до 2025 г. их количество возрастет до 300 млн. Распространенность этого заболевания среди населения в развитых странах мира составляет 8—10%. В Украине официально зарегистрирован 1 млн 200 тыс. больных СД, хотя фактически эту цифру нужно удвоить.

Сахарный диабет 1-го типа составляет 15—20% от общего количества больных диабетом, сопровождается прогрессирующей или абсолютной недостаточностью инсулина, склонностью к кетоацидозу. Сахарный диабет 2-го типа — наиболее распространенная форма заболевания, наблюдается преимущественно у лиц пожилого и старческого возраста, характеризуется относительной недостаточностью инсулина, часто сопровождается ожирением и рассматривается как независимый фактор риска в развитии сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечно-сосудистая недостаточность и др.). Независимо от типа СД у больных в разные сроки от начала заболевания формируются идентичные тканевые, органические и сосудистые нарушения, которые являются основной причиной смерти больных СД.

Гипергликемия, инсулинорезистентность, повышенный уровень свободных жирных кислот, характерные для СД, способствуют нарушению функции эндотелия и гладкомышечных волокон стенки сосудов, повышают риск интраваскулярного тромбообразования, которые и вызывают ухудшение сердечно-сосудистого прогноза.

Современная тактика лечения больных диабетом как при отсутствии, так и при наличии сердечно-сосудистых осложнений может обеспечить снижение степени сердечно-сосудистого риска. Она включает использование методов первичной и вторичной профилактики, предусматривает изменение образа жизни, использование наряду

с немедикаментозной (сбалансированный диетический режим, физическая нагрузка, самоконтроль, психологическая помощь), медикаментозной (гипогликемическая, гипотензивная, гиполипидная и антитромботическая) терапии, физиотерапевтическое лечение (ФТЛ) и санаторно-курортную реабилитацию. Большую роль при назначении ФТЛ играет правильный и адекватный выбор физического фактора с учетом патогенеза сердечно-сосудистых осложнений, состояния метаболических показателей и органов-мишеней.

Последнее время среди немедикаментозных методов лечения СД начала привлекать к себе внимание синглетно-кислородная терапия (СКТ). В ее основе лежит вдыхание синглетно-кислородной пароводяной смеси (СКС) и питье лечебных растворов, обогащенных СКС. Основным действующим веществом, обеспечивающим терапевтический эффект, является СКС, в состав которой входит синглетный кислород ($^1\text{O}_2$), оксид азота (NO) и пароводяная смесь.

Особенности метаболических нарушений при сахарном диабете

В патогенезе развития сердечно-сосудистых осложнений при СД важную роль играют как отдельные эпизоды гипергликемии, так и постоянно повышенный уровень глюкозы в плазме крови. Гипергликемические пики, возникающие после еды, провоцируют острые токсические эффекты, а стойкое повышение уровня глюкозы — хроническое токсическое воздействие на клетки органов. Токсическое действие высоких концентраций глюкозы на сосудистую систему, метаболизм липопротеинов, белков, нервные структуры способствует развитию диабетических сосудистых осложнений (макро- и микроангиопатий), повреждению нервной системы (возникновению энцефало- и полинейропатий) и др. Риск развития макроангиопатий возрастает при уровне гликемии, превышающем 5,5 ммоль/л натощак, 7,8 ммоль/л после приема пищи, микрососудов

при показателях гликемии натощак более 6 ммоль/л, а после еды более 9 ммоль/л.

В патогенезе диабетических осложнений одно из ведущих мест отводится оксидативному стрессу — состоянию, при котором количество активных форм кислорода (АФК) и других токсичных метаболитов превышает активность антиоксидантной системы. Установлено, что гипергликемия в результате активации некоторых биохимических процессов (аутооксидация глюкозы, повышение уровня полиолов, усиление синтеза простаноидов, гликозилирование белков и др.) приводит к накоплению свободных радикалов. Известно, свободный радикал — это молекула или ее часть, которая имеет неспаренный электрон на внешней электронной орбите. Наличие такого электрона наделяет радикал очень высокой окислительной способностью. Повышенное образование свободных радикалов происходит как при окислении самих углеводов, так и углеводов в комплексе с белками, при аутоокислении жирных кислот в триглицеридах, фосфолипидах и эфирах холестерина. Последние повреждают мембраны внутриклеточных белков и нуклеиновых кислот, липиды, вызывают деградацию и старение клеток. Накопление продуктов свободнорадикального окисления способствует развитию патологических процессов: нарушению функции митохондрий и изменению синтеза ненасыщенных жирных кислот и простагландинов, повреждению мембран и эндотелиальной дисфункции, гиперкоагуляции. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза, нарушений мозгового кровообращения у больных СД.

Гипергликемия способствует усилению внутриклеточного полиолового пути обмена глюкозы и накоплению сорбитола. Окисление глюкозы полиоловым путем нарушает метаболизм NO — короткоживущего радикала с широким спектром метаболических функций, основного эндотелийзависимого фактора вазодилатации, мессенджера центральной нервной системы (ЦНС), модулятора нейроэндокринной системы. При СД нарушается его биосинтез в эндотелии сосудов и симпатических ганглиях, что проявляется эндотелиальной дисфункцией и развитием нейрпатий. В эндотелиальных клетках и ЦНС NO образуется в реакциях превращения L-аргинина в цитруллин с помощью фермента NO-синтазы. Характерной особенностью NO является его способность быстро диффундировать через мембрану клетки, которая его синтезировала, в межклеточное пространство, легко проникать в клетки-мишени. Одной из важных мишеней NO является внутриклеточная, растворенная в цитоплазме гуанилатциклаза, активация которой сопровождается образованием циклического гуанозинмонофосфата. Под влиянием последнего происходит релаксация гладких волокон стенки сосудов. Этому способствует прямая активация калиевых каналов.

Кроме регуляции сосудистого тонуса, NO обладает выраженным антипролиферативным эффектом, он является эндогенным медиатором, который ингибирует адгезию лейкоцитов и агрегацию тромбоцитов, реализует β-адренергический инотропный и хронотропный ответ в кардиомиоцитах, принимает участие в синаптической передаче нервного импульса, в регуляции функции легких, желудочно-кишечного тракта и др. Повреждение эндотелия в процессе атерогенеза может ухудшать NO-синтазный путь метаболизма. Снижение биодоступности NO характеризуется повышением оксидативного стресса внутриклеточно и активацией генов, чувствительных к продуктам окисления, что приводит к образованию адгезивных молекул и хемотаксису.

Важную роль при СД занимают нарушения липидного обмена. Повреждение белковых и липидных компонентов клеток способствует формированию и накоплению

высокотоксичных липоперекисных структур (супероксид анион- $R-O^{\cdot-}$, пероксид водорода — H_2O_2 , органические перекиси — $R-NO^{\cdot}$; органический радикал — $R-OH$), которые усиливают процессы дестабилизации клеточных мембран, снижают антиоксидантную защиту (АОЗ).

Свободные радикалы разделяются на 3 большие группы: радикалы реактивного кислорода (супероксид, гидроксил, пероксид, алькоксил), реактивного азота (монооксид азота, диоксид азота) и реактивного хлора (атомарный хлор). Являясь высокоактивными окислителями, свободные радикалы действуют как цитотоксины, поскольку вызывают денатурацию, связывание и агрегацию белков, а также окисление липидов с образованием их перекисей. Нарушение стационарности свободнорадикальных реакций является универсальным, неспецифическим механизмом патогенеза, лежащего в основе развития разнообразной патологии. В принципе от оксидативного повреждения могут страдать любые органы и ткани.

Свободные радикалы, повреждающие клеточные структуры, стимулируют процесс образования атеросклеротических бляшек в коронарных и мозговых сосудах, ускоряя процесс старения организма, за счет усиления процессов перекисидации липидов и изменения качественных характеристик липопротеинов с их накоплением в пенистых клетках, что является основой атеросклеротического поражения сосудов. Развитие оксидативного стресса способствует возникновению эндотелиальной дисфункции, усилению выработки биологически активных веществ (эндотелинов), повышающих проницаемость сосудов и вызывающих вазоконстрикцию. Эндотелиальная дисфункция играет важную роль в развитии ИБС, нарушении кровообращения в различных органах у больных СД.

Последствием оксидативного стресса является нарушение реологических свойств крови. Избыток свободных радикалов оказывает влияние на состояние мембран эритроцитов, приводя к их деформации, изменяется «текучесть» крови и осмотическая стойкость эритроцитов. Избыточное образование свободных радикалов нарушает гидрофобные связи макромолекул сосудистой стенки, а также островков Лангерганса. При этом возникают разобщение окислительного фосфорилирования, лабильзация лизосом, что в итоге обуславливает снижение синтеза проинсулина и гибель β-клеток. Нарушение метаболизма ω-6-жирных кислот приводит к увеличению продукции эндотелина I, ангиотензина II, угнетению активности NO-синтазы, продукции простагландина I₂ и способствует дисфункции эндотелия, усилению вазоконстрикции и развитию артериовенозного шунтирования.

АОЗ контролирует интенсивность протекания свободнорадикальных реакций в организме человека. В норме в системе оксиданты — антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в сторону усиленной генерации оксидантов приводит к развитию оксидативного стресса, который проявляется избыточным и длительным образованием большого количества активных форм кислорода (АФК) и развитием относительной недостаточности системы АОЗ вследствие последовательного присоединения электронов к молекулярному кислороду.

В настоящее время одной из задач метаболической терапии является торможение окисления жирных кислот и предупреждение образования их недоокисленных форм, а также снижение проявлений оксидативного стресса за счет стимуляции активности антиоксидантных ферментов и увеличения количества природных антиоксидантов. АОЗ реализуется благодаря эндогенным антиоксидантным системам, к которым относятся водо- и жирорастворимые антиоксидантные витамины (α-токоферол, β-каротин, аскорбиновая кислота, лимонная и никотиновая кислоты), ферменты (супероксиддисмутаза — СОД, каталаза, глута-

тионтрансфераза, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза) и микроэлементы (селен, цинк, медь).

Наиболее мощным антиоксидантным ферментом из перечисленных является СОД. Этот фермент переводит супероксидный радикал в электронейтральную форму H_2O_2 . Судьба последней зависит от активности двух ферментов, разрушающих молекулу: каталазы, образующей H_2O и O_2 , и глутатионпероксидазы, образующей глутатион. Кроме того, H_2O_2 в качестве нейтральной молекулы может покинуть клетку. К неферментативным звеньям АОЗ, как было сказано, относятся жирорастворимые и водорастворимые витамины Е, А, С, К, флавоноиды, полифенолы, глутатион, убихинон. Указанные соединения составляют основу препаратов с антиоксидантными свойствами, которые рекомендуются для приема при различных заболеваниях, и в том числе при СД. К антиоксидантным препаратам относятся β -каротин, α -токоферол, глутаминовая, никотиновая, α -липоевая кислоты, рибоксин и различные комплексы — «Рикавит», «Декамевит», «Три-Ви-плюс» и др.

Отметим, что основным стимулятором синтеза эндогенных антиоксидантных ферментов являются АФК, включая синглетный кислород (1O_2). Уменьшение проявлений оксидативного стресса приводит к менее тяжелому повреждению митохондрий, клеточных мембран и других органелл, к большей сопряженности гликолиза с фосфорилированием, увеличению синтеза АТФ и уменьшению уровня апоптоза клеток.

Однако при неправильном и избыточном применении антиоксидантов возможно усиление негативных последствий оксидативного стресса со срывом компенсаторных механизмов поддержки гомеостаза в организме. Как альтернативный метод стимуляции АОЗ существует способ немедикаментозной терапии синглетным кислородом, предложенный в 1996 г. шведским ученым Antony Van der Valk, в виде ингаляций и активированной воды. С 2000 г. данный вид терапии можно проводить благодаря разработанному научно-методическим центром «Мединтех» аппарату МИТ-С, который производит не менее 90 л/ч СКС. Она может применяться в виде ингаляций, внутрисполостных орошений и коктейлей.

Вдыхание и прием *per os* синглетного кислорода в сочетании с NO являются мощным стимулятором метаболических процессов, уравнивающим оксидантную и антиоксидантную системы организма. Без АФК невоз-

можно функционирование организма: течение иммунных процессов, «уборка» недоокисленных продуктов, «подведение» итогов апоптоза и др.

Контроль состояния АОЗ определяется по показателям количества антиперекисных ферментов, к которым относятся СОД, каталаза, пероксидаза, глутатионпероксидаза, α -токоферол, церулоплазмин, уровень которых значительно уменьшается при заболеваниях, в том числе и при СД, и свидетельствует об угнетении окислительно-восстановительных процессов. СОД и каталаза препятствуют накоплению в клетках супероксида и пероксида водорода; глутатионпероксидаза катализирует образование пероксидов (пероксида водорода за счет окисления глутатиона), α -токоферол тормозит реакцию перекисного окисления жирных кислот.

Показателями избыточного образования продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) за счет повышения оксигеназного пути окисления являются диеновые конъюгаты (первичные продукты ПОЛ), уровень которых при СД повышается, и степень окисления липидов сыворотки крови. Высокий уровень глюкозы сопровождается повышением концентрации малонового диальдегида в плазме крови (вторичный продукт ПОЛ). Дисбаланс в системе ПОЛ—АОЗ определяется по коэффициенту соотношения показателей указанной системы (по формуле Б. В. Давыдова и П. П. Голикова). Показателями кинетики процессов пероксидации липидов могут служить уровни отдельных фракций липидов: хиломикрон, пре- β -липопротеинов, α - и β -липопротеинов, фракции фосфолипидного состава эритроцитарных мембран и др.

Биофизические и биохимические особенности синглетно-кислородной терапии

Образование СКС основано на фотохимической сенсibilизации пароводяной смеси ультрафиолетовым (УФ) излучением. В основе СКТ лежат вдыхание синглетно-кислородной пароводяной смеси и прием *per os* водных растворов, насыщенных СКС. Основными действующими веществами, оказывающими терапевтический эффект, являются синглетный кислород (1O_2) и NO. Синглетная форма кислорода активно влияет на перекисные окисление и окислительно-восстановительные процессы. Она образуется в организме также под влиянием лазерного излучения, что лежит в основе активации саногенетических процессов при лазеротерапии.

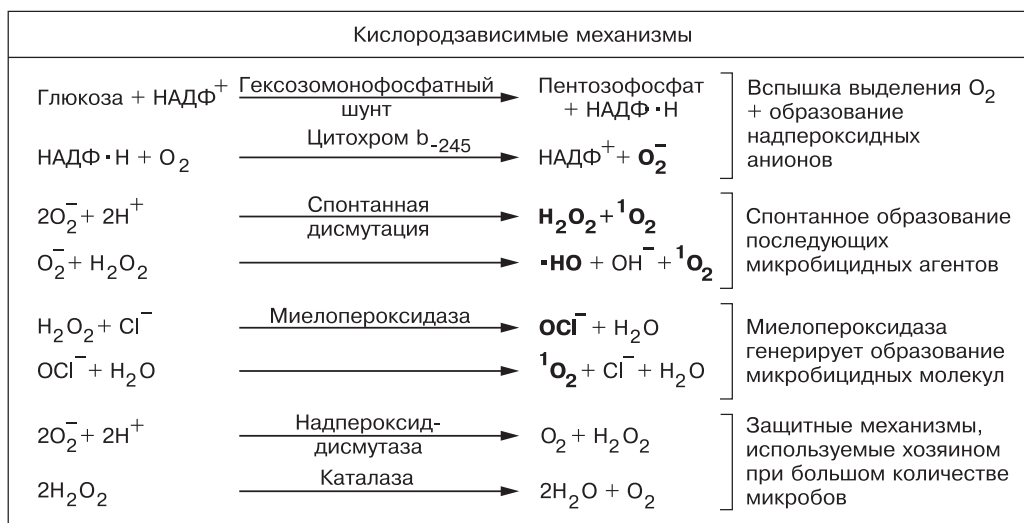


Рис. 1. Антимикробные системы в фагоцитарных вакуолях.

Микробицидные соединения выделены жирным шрифтом; O₂⁻ — надпероксидный анион; ¹O₂ — синглетный (активный) кислород, OH⁻ — свободный гидроксил.

АФК — пероксид водорода, супероксид-радикал и гидроксил образуются вследствие возбуждения электронов в молекуле O_2 и принимают участие во многих физиологических процессах организма человека. Они обеспечивают поддержку уровня гомеостаза, окисление и детоксикацию экзо- и эндогенных соединений, обладают бактерицидным эффектом и влияют на иммунитет.

Особое значение АФК имеют в борьбе с инфекциями, чужеродными клетками и белками. Все начинается с древнего механизма борьбы с «инородцами» — фагоцитоза, когда захваченный чужеродный агент (микроорганизм, атипичная клетка и др.) подвергается действию бактерицидных механизмов. С началом фагоцитоза происходит резкая активация гексозомонофосфатного шунта, генерирующего НАДФ-Н. Последний используется для восстановления молекулярного кислорода, связанного с уникальным мембранным цитохромом (cyt b-245), что вызывает бурное потребление кислорода. В результате образуются надпероксидный анион, пероксид водорода, синглетный кислород и гидроксильные радикалы — все они являются мощными бактерицидными агентами. Более того, сочетание пероксида, миелопероксидазы и ионов галогенов создает мощную систему галогенирования, способную вызвать гибель как бактерий, так и вирусов. На рис. 1 (Ройт А., 1991) приводятся «основные механизмы борьбы» с чужеродными микробами и др.

Метод получения синглетно-кислородной смеси

Метод получения СКС достаточно сложный. Молекула кислорода в составе пароводяной смеси проходит через реактиватор аппарата и активируется одновременным

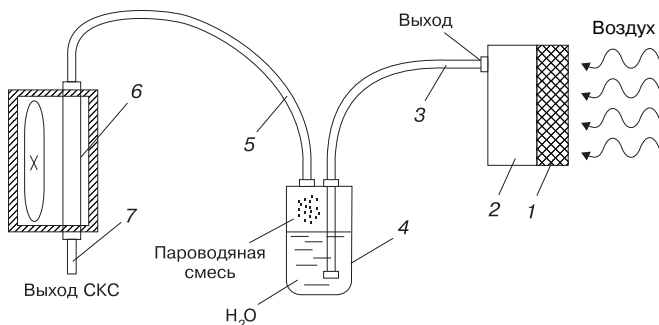


Рис. 2. Схема получения СКС в аппаратах МИТ-С.

- 1 — воздушный фильтр;
2 — компрессор; 3, 5, 7 — силиконовые соединительные шланги;
4 — колба-реактор (колба Боброва); 6 — активатор;
7 — выходной шланг.

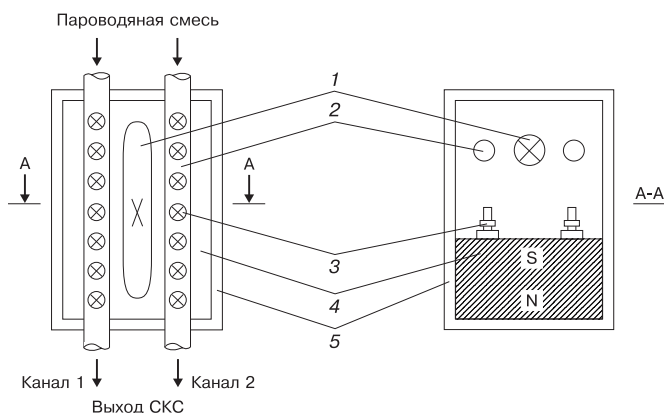


Рис. 3. Схема активатора аппаратов МИТ-С.

- 1 — УФ-лампа; 2 — кварцевые трубки; 3 — светодиоды;
4 — постоянный магнит; 5 — защитный корпус-экран.

влиянием УФ-излучения, магнитного поля и квазилазерного излучения. В результате этого атомы кислорода переходят в возбужденное энергетическое состояние согласно эффекту Зеемана при $n = \Delta Ek \times m/h$, приводя кислород в возбужденную форму молекулярного кислорода (1O_2). Период его жизни 10^{-6} с в газе и 2×10^{-5} с в воде, после чего атомы кислорода переходят в свое основное состояние. При этом переход электрона происходит на стационарный уровень, что сопровождается излучением квантов электромагнитного излучения с длиной волны 245 нм.

На рис. 2 представлена схема получения СКС в аппаратах серии МИТ, а на рис. 3 — схема активатора аппаратов МИТ-С.

Пароводяная смесь, проходя по кварцевым трубкам (2) от входа к выходу, подвергается воздействию излучения УФ-диапазона, создаваемого лампой (1), в результате чего атомы переходят в возбужденное синглетное состояние, что связано с переходом электронов на более высокие энергетические уровни и возрастанием амплитуды колебательных движений кислородных связей. При этом вода приобретает уникальное свойство — мелкокластерное состояние. Время пребывания в этом состоянии непродолжительно (~6—10 с), и молекула воды вновь возвращается в исходное состояние с образованием кластеров ($H_2O)_n$. Вновь образованная вода находится в структурированном состоянии, аналогичном по своим свойствам состоянию воды в биологических структурах. Дополнительное применение магнитного поля, создаваемого постоянным магнитом (4), способствует спиновой поляризации электронных облаков, что делает молекулу воды более энергоемкой, а воду соответственно активной. Этот процесс синглетно-триплетного дипольного перехода сопровождается выделением квантов электромагнитного излучения в УФ-диапазоне, составляющих энергоинформационную основу СКС.

Для увеличения времени нахождения кислорода в синглетном состоянии в активаторе дополнительно используется воздействие на пароводяную смесь импульсным излучением оптического (красного) диапазона спектра, создаваемого светодиодами (3), которые расположены по всей длине кварцевых трубок (2) активатора, конструктивно выполненных в защитном металлическом корпусе-экране (5).

Таким образом, в активаторе аппаратов МИТ-С используется физический метод получения синглетного кислорода из атмосферного воздуха и пароводяной смеси при воздействии на них УФ-излучения.

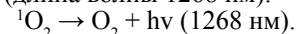
Для детектирования синглетного кислорода используют следующие методы:

1. Очистители, которые могут ингибировать реакции, зависящие от O_2 . Например, азиды действуют как физические, убирающие O_2 , реакции с образованием реактивных азотных радикалов:



2. Изотоп «тяжелой» воды D_2O может использоваться для детектирования 1O_2 по измерению времени жизни синглетного кислорода, которое в «тяжелой» воде в 10 раз больше, чем в H_2O . Поэтому, если реакция в соответствующем растворителе зависит от O_2 , то в D_2O реакция должна проходить существенно активнее.

3. Поскольку 1O_2 возвращается в исходное состояние, некоторая часть энергии излучается в инфракрасном диапазоне спектра (длина волны 1268 нм).



Есть и другие методы детектирования O_2 с помощью калориметрии, фотоионизации, масс-спектрометрии и т. п.

Одновременно с образованием синглетного кислорода в колбе-реакторе под влиянием указанных мощных физических факторов происходят определенные изменения в других субстанциях пароводяной смеси, и в частности в азоте (N_2).