

КАЗАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ
XCV

3

2014

Казанский мед. ж., 2014, 95, 3, 305-480

Available on the WEB
<http://www.kazan-medjournal.ru>
<http://www.elibrary.ru>

16+

AA01 *Бойчук С.В., Рамазанов Б.Р.* Нарушения системы репарации ДНК — роль в онкогенезе и терапии злокачественных новообразований 307

Boychuk S.V., Ramazanov B.R. DNA repair system defects — role in oncogenesis and cancer therapy 307

Теоретическая и клиническая медицина

Theoretical and clinical medicine

T01 *Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Гизатуллова Р.И.* Сердечно-сосудистый риск и непропорционально высокая масса миокарда левого желудочка у женщин климактерического периода 315

Sadykova A.R., Shamkina A.P., Gizyatulova R.I. Cardiovascular risk and nonproportional high weight of left ventricular myocardium in climacteric women 315

T02 *Салихова А.Ф.* Иммунологические аспекты патогенеза артериальной гипертензии при метаболическом синдроме 322

Salikhova A.F. Immunological aspects of pathogenesis of metabolic syndrome-related arterial hypertension 322

T03 *Шодиколова Г.З.* Влияние L-аргинина на дисфункцию эндотелия у больных с врожденным пролапсом митрального клапана 326

Shodikulova G.Z. Effect of L-arginine on endothelial dysfunction in patients with congenital mitral valve prolapse 326

T04 *Махмудов Р.М., Мамедов В.Ш., Мирзаханова Л.Р.* Взаимосвязь между уровнем медиаторов воспаления в крови и морфологией поражения венечных артерий сердца у пациентов со стабильной стенокардией 331

Mahmudov R.M., Mammadov V.S., Mirzakanova L.R. Association of blood level of inflammatory mediators and morphology of coronary artery stenosis in patients with stable angina 331

T05 *Наймущина Е.С., Дробинина Е.Ю.* Эффективность применения фосфолипидов в качестве гепатопротекторов для коррекции дислипидемии при метаболическом синдроме у подростков 334

Naymushina E.S., Drobinina E.Y. Using phospholipids as hepatoprotective agents for dyslipidemia correction in adolescents with metabolic syndrome 334

T06 *Ронь Г.И., Акмалова Г.М.* Повышение эффективности местного лечения при красном плоском лишае слизистой оболочки рта 338

Ron G.I., Akmalova G.M. Improving the local treatment effect in oral lichen planus 338

T07 *Гаспаров А.С., Бабичева И.А., Дубинская Е.Д., Лептева Н.В., Дорфман М.Ф.* Хирургическое лечение пролапса тазовых органов 341

Gasparov A.S., Babicheva I.A., Dubinskaya E.D., Lapteva N.V., Dorfman M.F. Surgical treatment for pelvic organs prolapse 341

T08 *Кутепов Д.Е.* Использование пробит-анализа для оценки эффективности различных методов лечения хронической печёночной недостаточности 348

Kutepov D.E. Probit-analysis for assessing the effectiveness of various treatment methods for chronic liver failure 348

T09 *Гилифанов Е.А., Невзорова В.А., Артыушкин С.А., Павлуш Д.Г., Ардеева Л.Б.* Клинико-функциональная характеристика полости носа, околоносовых пазух и глотки у пациентов в период стабильного течения хронической обструктивной болезни лёгких 352

Gilifanov E.A., Nevzorova V.A., Artyushkin S.A., Pavlush D.G., Ardeeva L.B. Clinical and functional features of the nasal cavity, paranasal sinuses and pharynx in patients with chronic obstructive pulmonary disease in remission 352

T10 *Хамитов Р.Ф., Малова А.А., Григорьева И.В.* Лечение внебольничных пневмоний: предикторы летальных исходов 356

Khamitov R.F., Malova A.A., Grigorieva I.V. Community-acquired pneumonia treatment: predictors of fatal outcomes 356

T11 *Дадашова Г.М.* Гендерные особенности ремоделирования миокарда левого желудочка при хронической сердечной недостаточности 362

Dadashova G.M. Gender differences of left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure 362

T12 *Касимовская Н.А., Якушина И.И.* Информированность пациентов, обращающихся в медико-генетическую консультацию, как фактор профилактики наследственной и врожденной патологии 367

Kasimovskaya N.A., Yakushina I.I. Awareness of patients seeking a medicogenetic counseling as a factor for prevention of hereditary and congenital diseases 367

T13 *Ибрагимова Ж.Р., Пикунза О.И., Вахитов Х.М.* Оценка эффективности динамической электростимуляции при лечении внебольничной пневмонии у детей дошкольного возраста 370

Ibragimova Zh.R., Pikuza O.I., Vahitov Kh.M. Effect of dynamic electrostimulation in treatment of community-acquired pneumonia in preschool children 370

T14 *Мариян А.Ю., Колесникова Л.И., Протопопова Н.В., Белоусова Л.П., Королькова Т.П.* Отношение студентов медицинского университета к алкоголю и никотину 375

Mariamian A.Y., Kolesnikova L.I., Protopopova N.V., Belousova L.P., Korolkova T.P. Attitude of medical students to alcohol and nicotine 375

T15 *Раскин Г.А., Петров С.В.* Низкий уровень пролиферации — неблагоприятный прогностический признак при аденокарцине толстой кишки 378

Raskin G.A., Petrov S.V. Low proliferative level is a poor prognostic factor for colon adenocarcinoma 378

Экспериментальная медицина

Experimental medicine

E01 *Нестеров М.И., Рамазанов М.Р., Магомедов А.М.* Клинико-экспериментальное обоснование нового способа формирования межкрупного анастомоза 383

Nesterov M.I., Ramazanov M.R., Magomedov A.M. Clinical and experimental background for new method of bowel anastomosis 383

E02 *Лычева Н.А., Шахматов И.И.* Общее непреднамеренное переохлаждение как угроза развития тромбоза у крыс 385

Lycheva N.A., Shakhmatov I.I. General casual hypothermia as a threat of thrombosis in rats 385

E03 *Казимова А.У., Гараева К.Г.* Влияние длительного приёма антагонистов кальция на уровень лютеинизирующего гормона и эстрадиола в крови крыс 389

Kazimova A.U., Garaeva K.G. Effect of calcium channel blockers long-term use on blood level of luteinizing hormone and estradiol in rats 389

E04 *Ямшчилов О.Н., Марков Д.А., Емельянов С.А., Зверева К.П., Бычков А.Е.* Сравнительный анализ прочности фиксации при моделировании остеосинтеза переломов бедренной кости 392

Yamshchikov O.N., Markov D.A., Emelyanov S.A., Zvereva K.P., Bychkov A.E. Comparative analysis of modeled femoral fractures osteosynthesis stability 392

E05 *Ахтыямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Зубаирова Л.Д., Гатина Э.Б., Алиев Э.И.* Динамика сывороточных реактантов острой фазы воспаления при интрамедуллярном остеосинтезе в эксперименте 395

Akhtyamov I.F., Shakirova F.V., Zubairova L.D., Gatina E.B., Aliev E.I. Change of acute stage reactants level in experimental intramedullary osteosynthesis 395

E06 *Соколова Т.Ф., Новиков Д.Г., Индутьный А.В.* Экспериментальное исследование особенностей иммунного статуса при воздействии антигенов *Toxoplasma gondii* в пренаталь-

Sokolova T.F., Novikov D.G., Indutnyi A.V. Influence of *Toxoplasma gondii* antigens on features of immune status at prenatal and early postnatal periods: experimental study 395

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С ВРОЖДЁННЫМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Гуландом Закирбекова Шодиккулова*

Самаркандский медицинский институт, Узбекистан

Реферат

Цель. Изучение влияния L-аргинина на эндотелий-зависимую вазодилатацию у лиц с различной степенью регургитации при врождённом пролапсе митрального клапана.

Методы. В обследование включены 86 человек, в том числе 36 (41,9%) мужского и 50 (58,1%) женского пола, в возрасте от 15 до 25 лет (средний возраст 19,9±1,42 года) с признаками врождённого пролапса митрального клапана. Пациенты первой группы (41 человек) получали с профилактической целью L-аргинин (тивортин). Вторую группу составили 45 пациентов, за исключением тех, принимавших без пробыв назначенного препарата. Подгруппу А в первой и второй группах составили 20 и 22 пациента с митральной регургитацией I степени, а подгруппу Б – 21 и 23 человека с регургитацией II степени соответственно.

Результаты. В первой группе у пациентов с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени через 6 мес профилактического назначения L-аргинина отмечена отчётливая позитивная динамика. По сравнению с исходными данными у пациентов первой группы с митральной регургитацией I степени прирост диаметра плечевой артерии увеличился в 1,44 раза ($p < 0,001$), индекс резистентности – в 1,50 раза ($p < 0,001$), с регургитацией II степени – в 1,65 и 1,39 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,01$) соответственно. Через 6 мес у пациентов первой группы с регургитацией I и II степени одновременно улучшились показатели NO-системы: активность эндотелиальной синтазы оксида азота повысилась в 1,18 и 1,29 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), уровень NO снижился в 1,17 и 1,18 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), а также отмечалось снижение индукцибельной синтазы оксида азота – в 1,23 и 1,34 раза ($p < 0,02$ и $p < 0,01$), эндотелин-1 – в 1,07 и 1,26 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), сосудистого эндотелиального фактора роста – в 1,08 и 1,24 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) соответственно.

Вывод. L-аргинин в рекомендуемых дозах при безболезненном курсовом назначении восстанавливает нарушенную потоковзависимую вазодилатацию, активность NO-системы и ангиогенез.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, L-аргинин, дисфункция эндотелия.

EFFECT OF L-ARGININE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CONGENITAL MITRAL VALVE PROLAPSE G.Z. Shodikulova. Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan. Aim. To study the effect of L-arginine on endothelium-dependent vasodilatation in patients with congenital mitral valve prolapse and different degrees of regurgitation. **Methods.** The study included 86 patients [36 (41,9%) males and 50 (58,1%) females aged 15-25 (mean age 19.9±1.42) years] with signs of congenital mitral valve prolapse. The first group included 41 patients who were not taking L-arginine. Subgroup A of each group included 20 and 22 patients with stage I of mitral regurgitation, accordingly; subgroup B of each group included 21 and 23 patients with stage II of mitral regurgitation, accordingly. **Results.** In patients of the first group with mitral valve prolapse and stages I and II of mitral regurgitation, distinct positive changes were observed after 6 months of treatment with L-arginine. Compared to baseline data, in patients of the first group with stage I of mitral regurgitation brachial artery diameter increased by 1,44 times ($p < 0,001$), resistance index – by 1,5 times ($p < 0,001$); in patients with stage II of mitral regurgitation the following parameters increased by 1,65 and 1,39 times ($p < 0,001$ and $p < 0,01$) accordingly. At the same time, parameters of NO-system also improved in patients of the first group with stages I and II of mitral regurgitation after 6 months of treatment: endothelial NO synthase activity increased by 1,18 and 1,29 times ($p < 0,05$ and $p < 0,02$) accordingly, NO level decreased by 1,17 and 1,18 times ($p < 0,05$ and $p < 0,02$), inducible NO synthase activity – by 1,23 and 1,34 times ($p < 0,02$ and $p < 0,01$), endothelin-1 – by 1,07 and 1,26 times ($p < 0,05$ and $p < 0,02$), vascular endothelial growth factor – by 1,08 and 1,24 times ($p < 0,05$ and $p < 0,01$) accordingly. **Conclusion.** Recommended doses of L-arginine restores the stream-dependent vasodilatation, activity of the NO-system and process of angiogenesis after 6 months of treatment.

Keywords: mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, L-arginine, endothelial dysfunction.

В последние годы в современной кардиологии широко дискутируются вопросы о роли дисфункции эндотелия как одного из ключевых механизмов развития и прогрессирования неидентифицированной дисплазии соединительной ткани у больных с врождённым пролапсом митрального клапана (ПМК) [4, 10].

Характерные особенности дисфункции эндотелия – нарушение микроциркуляции, гипоксия, активация ангиогенеза и образо-

вание vasoактивных веществ. Эти процессы обусловлены снижением образования базального уровня оксида азота (NO) в эндотелии сосудов [3, 4]. Значительное место в этом процессе играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – от англ. vascular endothelial growth factor) [13, 16]. Уменьшение содержания VEGF обуславливает аплоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета и регрессии сосудов. Одновременно моделируются пролиферативные процессы гладкомышечных структур клеточно-сосудистой стенки, стимулируется образование эндоте-

ЭТ-1 (ЭТ-1) — одного из ведущих факторов **вазоконстрикции** и регуляции метаболизма коллагена, являющегося основным компонентом дисплазии соединительной ткани [3]. **М4. Активация ЭТ-1** сопряжена с инициацией **свободнорадикальных** процессов, экспрессией индуцибельной синтазы оксида азота (**iNOS**), усиливающей образование **NO** в 3-5 раз больше по сравнению с эндотелиальной **NO**-синтазой (**eNOS**) [12].

Активация **iNOS**, обуславливающая усиленный **синтез NO**, стимулируется активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами [10]. Этот процесс не связан с **биопревращением L-аргинина** и запускается в ответ на снижение его уровня в клетках [8]. Снижение содержания **L-аргинина** сопряжено с участием **eNOS**. **Снижение активности eNOS** и образование **NO** из **L-аргинина** стимулирует процесс синтеза **L-пролина** — важнейшей аминокислоты для синтеза **коллагена I** и **IV** типа и соответственно **экстрацеллюлярного матрикса** [15].

Для коррекции дисфункции эндотелия в последние годы в кардиологической практике широко используют донаторы **NO**: **нитроглицерин**, **5-изосорбид**, **нитропруссид натрия** и др. [7]. Появились отдельные сообщения о высокой эффективности аналогов **L-аргинина** [8]. В этом плане перспективен препарат **тивортин** (**L-аргинина гидрохлорид**), обладающий антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротективным и антиоксидантным действием. В кардиологии **L-аргинин** (тивортин) используется как **антиаритмическое** и **антигипертензивное средство**, а также как средство коррекции дисфункции эндотелия [8]. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о влиянии **L-аргинина** на клиническое течение и функции эндотелия у больных с **недифференцированной дисплазией соединительной ткани** и врожденным **ПМК** при назначении с профилактической целью.

В связи с вышеизложенным целью исследования было изучение влияния **L-аргинина** (тивортин) на эндотелий-зависимую **вазодилатацию** у пациентов с различной степенью регургитации кровотока при врожденном **ПМК**.

В настоящее исследование включены 86 пациентов, в том числе 36 (41,9%) мужчин и 50 (58,1%) женщин, в возрасте от 15 до 25 лет (средний возраст 19,9±1,42 года), с энологическими признаками (идиопатического, врожденного) **ПМК**. Диагноз уста-

навливали на основании классификации **Т.И. Кадуриной** [4] и подтверждали данными эхокардиографии.

Условно пациентов разделили на две группы. В первой группе (41 пациент) в течение 6 мес применяли с профилактической целью **L-аргинин** (тивортин, фирма «Юрия-ФАРМ», Украина) в суточной дозе 4,2 г в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, 7-10 дней подряд внутривенно капельно с последующим перерывом 2 мес, тремя повторными курсами. Исследование проводили в динамике до и через 6 мес наблюдения. Вторую группу составили 45 пациентов, за которыми вели наблюдение без назначения вышеуказанного препарата. Пациенты обеих групп не получали какие-либо иные препараты и процедуры, так как клиническая картина **ПМК** была безманифестной, с прогрессирующим течением.

В каждой группе выделены подгруппы **А** и **Б**. Подгруппу **А** в первой и второй группах составили 20 и 22 пациента с **ПМК** и регургитацией **I** степени, подгруппу **Б** — 21 и 23 человека с **ПМК** и регургитацией **II** степени соответственно.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали как по показателю сосудодвигательной функции эндотелия, так и по биохимическим маркерам активности эндотелия. Все исследования в группах проводили до первичного обследования и через 6 мес.

Сосудодвигательную функцию эндотелия определяли на ультразвуковом аппарате «Sequoia 512» («Acuson», США) линейным датчиком 5,5-7,5 МГц по методике **D.S. Selernajer** и соавт. [1], заключающейся в установке курсоров на двух противоположных точках стенок артерии на границе слоёв адвентиция-медиа. В режиме двухмерного сканирования фиксировали диаметр плечевой артерии (**ДПА**), максимальную скорость кровотока и линейную скорость кровотока в покое (в диастолу). Затем путём пережатия плеча манжетой сфигмоманометра проксимальнее места исследования на 4,5 мин достигали прекращения кровотока в плечевой артерии. После 4,5-минутной экспозиции быстрым выдавливанием воздуха из манжеты восстанавливали кровоснабжение конечности и повторно измеряли **ДПА** и скорость кровотока. Потокзависимую дилатацию (как характеристику эндотелий-зависимого ответа) рассчитывали как отношение разницы **ДПА** (**ΔД**), полученной при измерении диаметра после реперфузии (**Д2**) и в состоянии покоя (**Д1**), к диаметру артерии в по-

кое (Д1). Дилатацию выражали в процентах исходного диаметра, условно принятого за 100%.

$$\text{Прирост (\%)} = \frac{\Delta D (\text{см})}{D1 (\text{см})} \times 100\%$$

где $\Delta D = D2 - D1$.

Нормальной реакцией принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии (манжеточная проба) более чем на 10% исходного диаметра (Д1). Меньшие её значения или вазоконстрикцию считают патологическими состояниями [11].

Аналогичным способом измеряли показатель максимальной скорости потока в плечевой артерии и индекс реактивности (отношение скорости потока после пробы к скорости потока до пробы, в норме превышает 1,0) [7].

В качестве маркеров функциональной активности эндотелия у пациентов с ПМК оценивали содержание стабильных метаболитов NO – нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-) в сыворотке крови по методу П.П. Голиковой и соавт. [2], активность eNOS – по методу Сумбаева и Ясинской [9], активность iNOS и уровень пероксинитрита ONO_2^- – по А.С. Комарию и Р.К. Азимову [5]. Измерение оптической плотности уровня NO, eNOS, iNOS и ONO_2^- в сыворотке крови осуществляли с использованием компьютеризированного с программным обеспечением двухлучевого спектрофотометра UV VIS-1200 (LTD, Китай).

Одновременно в плазме крови определяли содержание VEGF и ЭТ-1 с помощью компьютеризированного с программным обеспечением иммуноферментного анализатора марки AT-858 (LTD, Китай), использовали тест-системы фирмы «Bender Med Systems GmbH» (Австрия) и «R&CD System» (США). Измерение оптической плотности производили с помощью универсального планшетного ридера при длине волны спектрофотометра $\lambda = 450$ нм.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программной сфере Microsoft Windows с использованием программ Microsoft Excel-2003 и Statistica V.6. Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и считали её достоверной при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) между группами рассчитывали по Пирсону.

В группе контроля у пациентов, которым проведена проба с реактивной гиперемией,

отмечен прирост ДПА на $12,6 \pm 0,49\%$. Индекс резистентности в среднем был равен $1,51 \pm 0,07$. Систолическое артериальное давление составило $108,6 \pm 3,84$ мм рт.ст., диастолическое артериальное давление – $68,5 \pm 2,84$ мм рт.ст., частота сердечных сокращений – $67,3 \pm 2,15$ в минуту. Содержание в сыворотке крови маркеров, определяющих активность NO-системы (NO, eNOS, iNOS, ONO_2^-) и ангиогенеза (ЭТ-1 и VEGF), составило $9,6 \pm 0,491$ мкмоль/л, $18,7 \pm 1,1332$ мкмоль/мин/л, $0,66 \pm 0,034$ мкмоль/мин/л, $0,103 \pm 0,004$ мкмоль/л, $0,61 \pm 0,030$ пг/мл и $3,9 \pm 0,21$ пг/мл соответственно.

У пациентов с ПМК и регургитацией I степени исходные показатели прироста ДПА в среднем по первой и второй группам в подгруппах А были ниже контроля в 1,47 раза ($p < 0,01$), а индекса резистентности – в 1,54 раза ($p < 0,01$). В подгруппах Б ДПА был ниже в 2 раза ($p < 0,01$), а индекс резистентности – в 1,8 раза ($p < 0,01$).

При этом в первой группе в сыворотке крови концентрация NO по сравнению с контрольными данными была ниже в 1,20 раза ($p < 0,05$), активность eNOS – в 1,18 раза ($p < 0,05$) на фоне высокой активности фермента iNOS (в 1,18 раза, $p < 0,05$) и концентрации ONO_2^- (в 1,15 раза, $p < 0,05$).

Содержание в сыворотке крови факторов ангиогенеза (ЭТ-1 и VEGF) было в пределах нормы. Отсутствие изменений показателей ЭТ-1 и VEGF у больных с ПМК и регургитацией I степени по сравнению с контролем, по-видимому, связано с наличием достаточного количества функционирующих эндотелиоцитов.

У пациентов первой и второй групп с ПМК и регургитацией II степени исходные показатели прироста ДПА в среднем были существенно ниже, чем у пациентов с I степенью ПМК, в 1,35 раза ($p < 0,01$), в контроле – в 2 раза ($p < 0,001$) раза, а индекс резистентности – в 1,17 раза ($p < 0,05$) и 1,79 раза ($p < 0,001$) соответственно.

Нарушение показателей потокозависимой дилатации у пациентов с ПМК и регургитацией II степени одновременно характеризовалось статистически значимыми сдвигами как в отношении активности eNOS, так и в системе ангиогенеза. Анализ полученных данных показал, что концентрация NO превышала контрольные данные в 1,28 раза ($p < 0,01$) на фоне пониженной активности eNOS (в 1,38 раза, $p < 0,01$), высокой степени активности iNOS

Показатели потокозависимой вазодилатации в сравниваемых группах пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), I (А) и II (Б) степенью митральной регургитации до профилактического назначения L-аргинина (числитель) и через 6 мес по сравнению с контролем

Таблица 1

Группа	Подгруппа	ДПА, см		Прирост, %	МСППА, см/с		ИР
		До теста	После теста		До теста	После теста	
ПМК, первая группа, n=41	А (I степени), n=20	0,47±0,01* 0,48±0,02*	0,51±0,02 0,54±0,02	8,5±0,28* 12,2±0,47*	84,2±3,81 85,4±3,67	82,5±2,48* 126,2±4,04*	0,98±0,04* 1,47±0,05*
	Б (II степени), n=21	0,48±0,02* 0,49±0,02*	0,51±0,02 0,54±0,02	6,3±0,02* ^Δ 10,2±0,41* ^Δ	84,1±4,12 85,1±3,44	71,3±3,52* ^Δ 99,7±4,21* ^Δ	0,84±0,03* ^Δ 1,17±0,04* ^Δ
ПМК, вторая группа, n=45	А (I степени), n=22	0,48±0,02* 0,48±0,02*	0,52±0,02 0,51±0,03	8,5±0,28* 8,1±0,35* ^О	83,6±3,76 83,9±3,55	82,5±3,08* 82,5±3,30* ^О	0,99±0,05* 0,98±0,09* ^О
	Б (II степени), n=23	0,48±0,02* 0,49±0,02*	0,51±0,02 0,52±0,03	6,3±0,10* ^Δ 6,1±0,12* ^Δ ^О	83,9±3,65 83,6±2,90	71,5±3,21* ^Δ 71,5±2,85* ^Δ ^О	0,85±0,04* ^Δ 0,85±0,04* ^Δ ^О
Контрольная группа, n=20		0,48±0,02	0,54±0,02	12,6±0,49	86,1±4,05	129,3±6,44	1,51±0,07

Примечание: р < 0,05; *по сравнению с контролем, ^Δпо сравнению с данными до профилактики, ^Δпо сравнению с подгруппой А, ^Опо сравнению с первой группой для соответствующей подгруппы; ДПА – диаметр плечевой артерии; МСППА – максимальная скорость потока в плечевой артерии; ИР – индекс резистентности.

Показатели дисфункции эндотелия и ангиогенеза в сравниваемых группах пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), I (А) и II (Б) степенью митральной регургитации до профилактического назначения L-аргинина (числитель) и через 6 мес по сравнению с контролем

Таблица 2

Группа	Подгруппа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мм/л	iNOS, мкмоль/мм/л	ONO ₂ ⁻ , мкмоль/л	ЭТ-1, пг/мл	VEGF, пг/мл
ПМК, первая группа, n=41	А (I степени), n=20	10,1±0,281* 9,5±0,335*	15,9±0,525* 18,8±0,771*	0,78±0,034* 0,65±0,026*	0,118±0,005* 0,096±0,004*	0,62±0,003 0,58±0,002	3,8±0,149 3,6±0,156
	Б (II степени), n=21	12,3±0,517* ^Δ 10,4±0,406*	13,6±0,404* ^Δ 17,5±0,631*	0,89±0,038* ^Δ 0,69±0,032*	0,135±0,006* ^Δ 0,101±0,004*	0,78±0,004* ^Δ 0,62±0,003*	5,2±0,229* ^Δ 4,1±0,214*
ПМК, вторая группа, n=45	А (I степени), n=22	7,9±0,348* 9,3±0,324*	15,8±0,646* 13,1±0,511* ^О	0,77±0,027* 0,89±0,035* ^О	0,119±0,003* 0,137±0,005* ^О	0,64±0,003 0,70±0,005 ^О	3,7±0,138 3,6±0,142
	Б (II степени), n=23	12,2±0,512* ^Δ 15,3±0,439* ^Δ ^О	13,4±0,395* ^Δ 10,1±0,490* ^Δ ^О	0,88±0,039* ^Δ 0,95±0,036* ^О	0,134±0,006* ^Δ 0,164±0,005* ^Δ ^О	0,79±0,004* ^Δ 0,94±0,005* ^Δ ^О	5,3±0,191* 6,7±0,232* ^О
Контрольная группа, n=20		9,6±0,491	18,7±1,132	0,66±0,034	0,103±0,004	0,61±0,030	3,8±0,210

Примечание: р < 0,05; *по сравнению с контролем, ^Δпо сравнению с данными до профилактики, ^Δпо сравнению с подгруппой А, ^Опо сравнению с первой группой для соответствующей подгруппы; NO – оксид азота (II); iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ONO₂⁻ – пероксинитрит, ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

в 1,35 раза, р < 0,05) и повышенных концентраций ONO₂⁻ (в 1,31 раза, р < 0,05), ЭТ-1 и VEGF (в 1,3 и 1,42 раза соответственно р < 0,01 и р < 0,001, табл. 1, 2).

При сравнительном анализе с таковыми данными у пациентов с ПМК и регургитацией I степени, следует отметить, что активность eNOS была ниже в 1,17 раза (р < 0,05), а концентрация NO в сыворотке крови, наоборот, была увеличенной в 1,48 раза (р < 0,02), активность iNOS и содержание ONO₂⁻, ЭТ-1 и VEGF были выше соответственно в 1,44 раза (р < 0,05), 1,17 раза (р < 0,05), 1,26 раза (р < 0,01) и 1,37 раза (р < 0,002, см. табл. 2). Следовательно, можно предположить, что у пациентов с ПМК и регургитацией II степени вследствие угнетения активности eNOS

включается система NO-стимуляции через iNOS, а также активация ангиогенеза. При этом происходит неадекватное уровню NO снижение прироста ДПА и индекса резистентности, эндотелий-зависимого ответа на регургитацию, что, по-видимому, связано с экспрессией ЭТ-1. Возрастание концентрации ЭТ-1 снижает чувствительность эндотелия к вазодилатирующему эффекту NO.

Повышение содержания ЭТ-1, как следует из данных литературы, стимулирует процессы вазоконстрикции, ишемии, гипоксии в тканях и как следствие инициацию свободнорадикальных механизмов с образованием супероксид-аниона (O₂⁻) [14]. С последним связывается избыток NO с образованием высокоцитотоксичного перокси-

нитрита ONO_2^- , который по системе обратной связи еще в большей степени угнетает базальный уровень активности eNOS, ингибирует патологическую изоформу NOS — iNOS, усиленный стимулированный iNOS синтез NO, ангиогенных факторов ЭТ-1 и VEGF.

После 6 мес наблюдения у пациентов второй группы с регургитацией I и II степени (в подгруппах А и Б) не отмечено существенных различий при исследовании показателей потокозависимой дилатации (прироста ДПА и индекса резистентности) по сравнению с исходными данными. Вместе с тем следует отметить некоторое снижение активности eNOS — в 12,1 и 1,33 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,01$), увеличение уровня NO — в 1,18 и 1,25 раза ($p < 0,005$ и $p < 0,02$), активности iNOS — в 1,16 и 1,08 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,001$), содержания ONO_2^- — в 1,15 и 1,20 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,05$), ЭТ-1 — в 1,21 и 1,20 раза ($p < 0,05$), VEGF — в 1,24 и 1,26 раза ($p < 0,02$) соответственно. Следовательно, важными факторами прогрессирования ПМК выступают дисфункция эндотелия и активация факторов роста (ЭТ-1 и VEGF), что обосновывает необходимость проведения коррекции выявленных нарушений в этих системах.

В первой группе у пациентов с ПМК и регургитацией I и II степени через 6 мес профилактического назначения L-аргинина (тивортина) отмечена отчетливая позитивная динамика показателей прироста ДПА и индекса резистентности. По сравнению с исходными данными у пациентов с ПМК и регургитацией I степени прирост ДПА увеличился в 1,44 раза ($p < 0,001$), индекса резистентности — в 1,50 раза ($p < 0,001$), с ПМК II степени — в 1,65 и 1,39 раза ($p < 0,001$ и $p < 0,01$) соответственно.

Через 6 мес у пациентов первой группы с митральной регургитацией I и II степени одновременно улучшились показатели NO-системы: активность eNOS повысилась в 1,18 и 1,29 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), уровень NO снизился в 1,17 и 1,18 раза ($p < 0,05$), активность iNOS — в 1,17 и 1,29 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), а также отмечалось снижение уровня ONO_2^- в 1,23 и 1,34 раза ($p < 0,02$ и $p < 0,01$), ЭТ-1 — в 1,07 и 1,26 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,02$), VEGF — в 1,08 и 1,24 раза ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что применение L-аргинина (тивортина) в течение 6 мес влияет на показатели эндотелий-зависимого ответа через восстановле-

ние нарушенной активности eNOS и iNOS. Улучшение функциональной активности eNOS при назначении L-аргинина (тивортина) у больных с ПМК и I степенью регургитации привело к позитивным сдвигам показателей прироста ДПА и индекса резистентности, что характеризовалось восстановлением их до уровня контроля, а также других параметров активности NOS и системы ангиогенеза. Аналогичная тенденция выявлена и у больных с ПМК со II степенью регургитации.

Вышеизложенное позволяет предположить, что L-аргинин (тивортин) влияет на один и тот же механизм — на восстановление активности eNOS. Это приводит к нормализации функций эндотелия путём увеличения доступности оксида азота (NO) для гладкомышечных волокон, который оказывает вазорелаксирующий эффект, снижает вазоконстрикторное действие ЭТ-1 и, как следствие, повышает резервные возможности артерий, способствует увеличению скорости кровотока по ним и обеспечению тканей кислородом.

Таким образом, проведённые исследования показали, что в основе механизмов прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с ПМК и регургитацией I и II степени лежат дисфункция эндотелия и нарушение процесса ангиогенеза. Важное патогенетическое звено снижения резервных возможностей вазодилатирующей функции эндотелия — дисбаланс в NO-системе и, как следствие, активация факторов роста (ЭТ-1 и VEGF). L-аргинин (тивортин) в курсовой дозе, назначаемый в течение 6 мес пациентам с ПМК, улучшает активность eNOS, повышает резервные возможности интимы сосудов центральной гемодинамики и микроциркуляторного русла в органах и тканях.

ВЫВОДЫ

1. У больных с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации проявляется в виде снижения реакции эндотелия на увеличение напряжения сдвига (при оценке во время пробы с реактивной гиперемией) и снижения максимальной скорости потока в плечевой артерии.

2. Важным механизмом нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации является дисбаланс в NO-системе — угнетение эндотелиальной NO-синтазы (зависимое от уровня

экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота) и рост уровня NO, пероксинитрита, эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов.

3. L-аргинин (тивортин) в рекомендуемых дозах при 6-месячном курсовом назначении восстанавливает нарушенную почечную независимую вазодилатацию, активность NO-системы и процесса ангиогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабрамугов Ф.М., Булганова А.Д., Курсанкова М.Е. Влияние инсулин-резистентности и функциональное состояние эндотелия крупных сосудов у больных артериальной гипертензией // Тер. арх. — 2002. — №12. — С. 24-26.
2. Габеева П.П., Николаева Н.Ю., Гаврилинко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как маркеры эндогенной интоксикации при неотложных состояниях // Пат. физиол. и эксп. тер. — 2000. — №1. — С. 34-39.
3. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен?» // Кардиоваск. тер. и проф. — 2008. — №4. — С. 73-76.
4. Карпурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 722 с.
5. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патология обмена оксида азота: метод. рекомендации. — Ташкент: ИИОС — 29 с.
6. Коромков М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарева И.Е. Метод определения каталазы // Лаб. дело. — 1998. — №1. — С. 16-19.
7. Сибгалиева Л.И., Сизова Ж.М., Колбая А.Г. Коррекция оксидантно-антиоксидантного дисбаланса у больных хронической сердечной недостаточностью // Клин. мед. — 2007. — №1. — С. 27-31.

статочностью // Клин. мед. — 2007. — №1. — С. 27-31.

8. Степанов Ю.М., Колонов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Ж. АМН Украины. — 2004. — Т. 10, №1 — С. 340-352.

9. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, лёгких и головном мозге // Соврем. проб. токсикол. — 2000. — №3. — С. 3-7.

10. Филиппов А.Е., Ханджян А.М., Солодухин К.А. и др. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца // Клин. мед. — 2006. — №2. — С. 28-32.

11. Celerman D.S., Sovengen K.E., Yooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111-1115.

12. Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide // Ind. J. Clin. Biochem. — 2011. — Vol. 26, N 1. — P. 3-17.

13. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors // J. Cell Sci. — 2011. — Vol. 114, N 5. — P. 853-865.

14. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR)/Flt-1 a dual regulator for angiogenesis // Angiogenesis. — 2006. — Vol. 9, N 4. — P. 225-230.

15. Sraik D.A., Chang D.L., Colucci W.S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor α decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts *in vitro* // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86, N 3. — P. 1259-1265.

16. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt1) in duced proteinuria // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 12 605-12 608.

17. Tsuruda T., Boerrigter G., Huntley B.K. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinase // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91, N 2. — P. 1127-1134.

UDC 616.13.002.2.004.6: 612.017.1: 616.15

T04

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ И МОРФОЛОГИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Рашид Маммадукулы оглы Махмудов, Вусал Шахверди оглы Мамедов*,
Лала Рауф кызы Мирзаханова

Центральная больница нефтяников, г. Баку, Азербайджан

Реферат

Цель. Оценка взаимосвязи морфологии поражения венечных артерий сердца и содержания пентраксина-3, фактора некроза опухоли альфа в крови больных стабильной стенокардией при проведении операции коронарного шунтирования.

Методы. В исследование вошли 92 больных в возрасте 44-73 лет со стабильной стенокардией напряжения II-II функционального класса. Характер поражения венечных артерий оценивали с учётом классификации Американской ассоциации кардиологов: тип А — концентрические стенозы менее 10 мм в длину с ровными контурами стеноза, тип В — эксцентрические стенозы либо стенозы с умеренным кальцинозом, неровными контурами или диссекцией пристеночного тромбоза, не превышающие 20 мм в длину, тип С — стенозы протяжённостью более 20 мм с также участки изъязвления поверхности, выраженного кальциноза, диффузные поражения, хроническая окклюзия венечной артерии сердца. У всех пациентов с помощью иммуноферментного метода определяли содержание пентраксина-3 и фактора некроза опухоли альфа в крови до операции, через 8 и 24 ч после операции.

Результаты. Выявлена связь между типом сужения венечных артерий и уровнем пентраксина-3 и фактора некроза опухоли альфа в крови. У больных с сужениями типа С в коронарных артериях через 24 ч после операции коронарного шунтирования уровень пентраксина-3 в крови был в 4 раза выше ($p < 0,001$), чем у больных с