

УДК 577.121:[616.12-008.331.1+616.342-002.44
© Козленко Т.В., 2011

ВМІСТ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ ТА ТУМОРНЕКРОТИЧНОГО ФАКТОРУ АЛЬФА У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ Козленко Т.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Сьогодні не викликає сумніву важлива роль оксиду азоту (NO), як одного з вторинних внутрішньоклітинних месенджерів біохімічних сигналів, у регуляції багатьох біологічних процесів в організмі людини [2, 5, 9, 12]. NO може синтезуватися у більшості клітин організму, зокрема ендотеліальних, що й визначає основні фізіологічні й патологічні ефекти цієї молекули [1, 3, 7, 8, 9, 10, 11]. Ендогенний NO є одним з важливіших факторів неспецифічного захисту організму людини. Причому, внутрішньоклітинний дефіцит NO у макрофагах є одним з головних причин незавершеності фагоцитозу та розмноження усередині фагоцитів, що клінічно виявляється хронічним перебігом запального процесу [2, 12]. Недостатність фагоцитарного захисту можна пояснити дисфункцією прозапальних цитокінів (TNF α , IL-1 β , IL-8), а саме - внаслідок різкого зниження активності цих медіаторів в зоні запалення. Під впливом NO відбувається вазоділятація, що посилює судинну проникливість і формує набряк тканини із наступним розвитком запальної реакції. Збільшення синтезу NO при розвитку запалення має позитивне значення для організму, оскільки він приймає участь в регуляції запалення та регенерації тканини [4, 10].

Метою роботи було вивчення вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту та прозапального цитокіну TNF α у сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт Лугансько-го державного медичного університету за темою «Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів із наявністю синдро-

му взаємного обтяження, шляхи оптимізації лікування та профілактики» (№ державної реєстрації 0104U004327).

Матеріали та методи дослідження. Було обстежено 71 хворого на ГХ у поєднанні з ПВ ДПК, віком від 30 до 59 років, з яких 38 (53,5%) було чоловіків і жінок - 33 (46,5%).

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження, визначали кінцеві стабільні метаболіти NO в крові, що базується на відновленні нітратів (NO $_3$) до нітритів (NO $_2$) з визначенням останніх за реакцією з реактивом Грися (оптичну щільність виміряли на спектрофотометрі СФ - 46 (ФЕК) при довжині хвилі 540 нм), розрахунок кількості нітритів здійснювали за калібрувальним графіком. Вивчення рівню цитокінів із застосуванням імуноферментних тест-систем виробництва «ProCon» РФ (СПб): ProCon TNF α . Результати оцінювали на ІФА «Labline-022» фірми «Labline Diagnostics» (Австрія). Визначення TNF α у сироватці крові проводили на 1-2 день загострення хвороби (при оберті хворого за допомогою). Донорам контрольної групи проводили однократне визначення рівня цитокінів. Дослідження проводились за методиками виробника.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [6].

Отримані результати та їх обговорення. Вивчення концентрації стабільних метаболітів NO - нітриту (NO $_2$) та нітрату (NO $_3$) у хворих на ГХ у сполученні з ПВ ДПК показало їх зниження стосовно норми (див. таблицю).

Таблиця. Рівень метаболітів оксиду азоту у крові хворих із ГХ із сполученою ПВ ДПК (M \pm m)

Показники	норма (n=12)	обстежені хворі (n=71)	Розбіжності показника
NO $_2$ мкмоль/л	11,5 \pm 0,6	8,1 \pm 0,6**	6,9 – 12,2
NO $_3$ мкмоль/л	14,1 \pm 0,8	9,8 \pm 0,7*	7,8 – 15,4
NO $_2$ +NO $_3$	25,6 \pm 1,3	17,9 \pm 1,4*	14,7 – 27,3

Примітка: вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою при P<0,05 - *; P<0,01 - ** та P<0,001 - ***

В обстежених рівень NO $_2$ у крові складав у середньому 8,2 \pm 0,6 мкмоль/л, тобто кратність зниження дорівнювала 1,4 рази стосовно норми. Вміст NO $_3$ у крові пацієнтів на ГХ

у сполученні з ПВ ДПК зменшувався в 1.44 рази (9,8 \pm 0,3 мкмоль/мл; P<0,05). При цьому сума NO $_2$ +NO $_3$ суттєво зменшувалася і досягала 17,9 \pm 1,4 мкмоль/мл, що було меншим за

норму в 1,43 рази ($P < 0,01$). Відмічений дефіцит NO може бути зумовлений рядом факторів, серед яких найбільше значення мають зниження синтезу NO ендотеліальною NO-синтазою, інактивація NO вільними радикалами, підвищення синтезу ендогенних інгібіторів NO-синтази, що знижує тонус судин.

Проведенням індивідуального аналізу результатів дослідження стабільних метаболітів NO у 24 (33,8%) хворих зі сполученою патологією було встановлено, що рівень NO₂ у крові зменшувався, порівняно з нормою, на 11,2% і складав у середньому $10,2 \pm 0,8$ мкмоль/мл (при нормі $11,5 \pm 0,6$ мкмоль/л; $P > 0,05$), у 29 (40,8%) осіб було виявлено більш суттєве зменшення концентрації нітритів (в 1,6 рази). Найменше значення показника NO₂ відмічалось у 14 (19,7%) хворих ($7,1 \pm 0,5$ мкмоль/л), клінічно це були хворі з максимальним рівнем артеріального тиску (АТ).

Аналогічні зміни спостерігалися відповідно концентрації нітратів у крові хворих на ГХ у сполученні з ПБ ДПК. Мінімальне зменшення рівню NO₃ відмічалось у 16 (22,5%) хворих (середнє значення $12,3 \pm 0,7$ мкмоль/л; $P > 0,05$), майже у половини (33 чол. - 46,5%) пацієнтів з коморбідною патологією вміст цього метаболіту складав у середньому $8,4 \pm 0,4$ мкмоль/л ($P < 0,05$). Максимальне зменшення нітратів у крові обстежених було зареєстровано у 8 (11,3%) хворих (середнє значення $7,3 \pm 0,3$ мкмоль/л; $P > 0,05$).

Зіставлення сумарного показника NO у крові хворих на ГХ у сполученні з ПБ ДПК в залежності від значення АТ в обстежених показало, що більш виражене його зменшення (середнє значення $15,2 \pm 0,9$ мкмоль/мл; $P < 0,01$) було у хворих з високим ступенем гіпертензії (систоличний АТ - 179 ± 18 та діастолічний АТ - 100 ± 11 мм рт. ст.). У пацієнтів із поєднаною патологією, в яких рівень АТ не перевищував 165 та 89 мм рт. ст. рівень NO (за сумою стабільних метаболітів) відповідав значенню $23,1 \pm 1,2$ мкмоль/мл. Поміж тим, у 5 (7,0%) обстежених хворих, показник NO у сироватці крові досягав верхньої межі норми ($26,3 \pm 1,1$ мкмоль/мл; $P > 0,05$), із тенденцією до зростання нітритів (у таких хворих відмічалися у анамнезі часті загострення ПБ ДПК). Підвищений рівень NO, який генерується епітеліальними клітинами, може посилювати пошкодження ендотелію у зв'язку зі здатністю цих клітин стимулювати експресію індукцйбельної NO-синтази у відповідь на запальні чинники. Разом із запальними факторами, зокрема прозапальними цитокінами,

підвищений рівень NO проявляє пошкоджуючу дію на епітеліоцити.

Встановлено, що у хворих на ГХ у сполученні з ПБ ДПК було виявлено збільшення вмісту сироваткового прозапального TNF α цитокіну, який перевищував референтну норму у середньому в 2,5 рази і дорівнював $50,2 \pm 3,8$ пг/мл (при нормі $20,0 \pm 1,7$ пг/мл; $P < 0,01$) (коливання значення - від 19,0 до 104,0 пг/мл). У більшості досліджених (41 осіб - 57,7%) вміст TNF α був підвищений в 1,8 рази і дорівнював $36,2 \pm 2,0$ пг/мл, більш суттєве підвищення вмісту цього цитокіну відмічалось в 29,6% випадках (у середньому $73,2 \pm 5,2$ пг/мл; $P < 0,01$). У решти (9 чол. - 12,7%) обстежених вміст сироваткового TNF α зберігалася в межах норми або мав тенденцію до зниження (середнє значення $18,1 \pm 1,2$ пг/мл).

Індивідуальний аналіз довів, що у хворих із систолічним АТ 148 ± 12 мм рт.ст. та діастолічним АТ - 76 ± 9 мм рт.ст. концентрація TNF α у сироватці крові складала у середньому $27,8 \pm 1,4$ пг/мл, що було в 1,39 рази вище референтної норми ($P < 0,05$). У пацієнтів із систолічним АТ 160 ± 16 мм рт.ст. та діастолічним АД - 100 ± 11 мм рт.ст. вміст цього прозапального цитокіну зростав майже в 2,5 рази (середнє значення - $49,7 \pm 3,1$ пг/мл; $P < 0,01$). Максимальний рівень TNF α у сироватці крові хворих на ГХ у поєднанні з ПБ ДПК відмічався при систолічному АТ 179 ± 18 мм рт. ст. і діастолічному АТ 100 ± 11 мм рт. ст. - $89,8 \pm 5,4$ пг/мл ($P < 0,001$).

Таким чином, для хворих на ГХ у поєднанні з ПБ ДПК було характерно надмірне підвищення вмісту в сироватці крові прозапального TNF α у сироватці крові, ступінь якого співставлявся із вираженістю артеріальної гіпертензії. Проведені дослідження дозволяють констатувати наступне.

Висновки: 1. У хворих на ГХ у поєднанні з ПБ ДПК виявлено зниження вмісту нітритів і нітратів у крові, а ступінь зменшення стабільних метаболітів NO співставлялась із вираженістю синдрому артеріальної гіпертензії. У хворих на ГХ із поєднаним перебігом з ПБ ДПК виявлено підвищення рівню прозапального цитокіну TNF α у сироватці крові, кратність зростання котрого залежала від вираженості синдрому артеріальної гіпертензії.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому було б доцільним вивчити динаміку вмісту нітритів і нітратів у крові та рівню прозапального цитокіну TNF α у сироватці крові у хворих на ГХ у поєднанні з ПБ ДПК в залежності від тактики лікування.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Базина И.Б.** Распространенность артериальной гипертонии среди лиц молодого возраста и эффективность ее лечения эналаприлом/ И.Б. Базина // Кардиология. - 2002. - №5. - С.23-25.
2. **Ванин А. Ф.** Оксид азота в биомедицинских исследованиях / А. Ф. Ванин // Вести. РАМН. - 2000. - № 4. - С. 3-5.
3. Влияние полиморфизмов генов эндотелиаль-

- ной NO-ситазы и NADPH-оксидазы на развитие осложненной артериальной гипертензии / **Т.Ю. Кузнецова, Д.В. Гаврилов, И.П. Дуданов и др.** // Кардиология. - 2008. - № 3. - С.27-33.
4. **Демьянов А.В.** Диагностическая ценность уровней цитокинов в клинической иммунологии / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т. 2. - №3. - С. 20-27.
5. **Дмитренко Н.П.** Аргинин: биологическое действие, влияние на синтез оксида азота / Н.П.Дмитренко, Т.О.Кишко, С.Г. Шадренко С.Г.// Український хіміотерапевтичний журнал. - 2008. - № 1-2.- С.137-140
6. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // - Киев: Морион, 2002. - 160 с.
7. Механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему та патогенетичне лікування захворювань серцево-судинної системи / **В.В. Фролькіс, В.В. Безруков, Л.Т. Мала и др.** //Кровообіг та гемостаз. - 2003. - № 2.-С.42 -52.
8. Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции / **Н.П. Лямина, В.Н. Сенчихин, Д.А. Покидышев, Е.Б Манухина** // Кардиология. - 2001.- №9.- С.17-21.
9. Роль оксида азота и кислородных свободных радикалов в патогенезе артериальной гипертензии / **Е.Б. Манухина, Н.П. Лямина, П.В. Долотовская и др.** // Кардиология. - 2002. - №11.- С.73-84.
10. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2002. — Т. 1, № 1. — С. 9-17.
11. Система оксида азота у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья /**М.Х. Курданова, И.А. Бесланаев, Л.М. Батырбекова и др.** // Терапевтический архив. - 2007. - Т.79,№ 12. - С.25-28.
12. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы NO-ситаз (химический аспект) / **А. П. Арзамасцев, И. С. Северина, Н. Б. Григорьев [и др.]** // Вестник РАМН. - 2003. - № 12. - С. 88-94.

Козленко Т.В. Вміст метаболітів оксиду азоту та туморнекротичного фактору альфа у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 66-68.

Досліджено вміст кінцевих стабільних метаболітів NO та прозапального цитокіну TNF α у 71 хворого на гіпертонічну хворобу у поєднанні із пептичною виразкою дванадцятипалої кишки. Знайдено нерівнозначні зміни вмісту досліджених речовин, що супроводжувались змінами систолічного, діастолічного артеріального тиску та мало зворотній та прямий (відповідно) напрям тенденції його зростання.

Ключові слова: оксид азоту, цитокіни, гіпертонічна хвороба, пептична виразка.

Козленко Т.В. Содержание метаболитов оксида азота и туморнекротического фактора альфа у хворих гіпертонической болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 66-68.

Исследовано содержание конечных стабильных метаболитов NO и провоспалительного цитокина TNF α у 71 больного гипертензионной болезнью в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки. Выявлено неравнозначные изменения содержания исследуемых веществ, что сопровождалось изменениями систолического, диастолического артериального давления и имело в обратную и прямую (соответственно) тенденции его увеличения.

Ключевые слова: оксид азота, цитокины, гипертензионная болезнь, пептическая язва.

Kozlenko T.V. The nitric oxide metabolites and tumornecrosis factor alpha content in essential hypertension patients with peptic duodenal ulcer // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 4. - С. 66-68.

Peculiarity contents serum NO metabolites and proinflammatory cytokine TNF α in 71 essential hypertension patients with peptic duodenal ulcer was obtained. Unequal maintenance NO metabolites and TNF α are presented and accompanied change systolic, diastolic arterial blood pressure and was just going inverse and direct (accordingly) increase tendency.

Key words: nitric oxide, cytokines, essential hypertension, peptic ulcer.

Надійшла 11.06.2011 р.
Рецензент: проф. Л.М.Іванова