

© Г.З. Шодикулова, Э.Н. Ташкенбаева

УДК 616-007.17-611-07-08

Г.З. Шодикулова, Э.Н. Ташкенбаева

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИОНОВ МАГНИЯ (Mg^{+2}) У БОЛЬНЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ВРОЖДЕННЫМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Самаркандский медицинский институт (г.Самарканд, Узбекистан)

Данная работа является фрагментом НИР, № гос. регистрации 002475.

Вступление. В последние годы внимание кардиологов привлекает проблема дефицита ионов магния их влияние на гемодинамику, нейрогуморальной регуляции сосудистого тонуса, ремоделирования сосудов сердца у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) [3, 6]. Для практического здравоохранения, НДСТ имеет социально - экономическую значимость. Это заключается в его высокой частотой выявления от 26 до 80% [5], особенно у детей школьного возраста и у подростков -85% [1], а также развитием в ряде случаев серьёзных осложнений, в числе которых нарушение сердечного ритма, недостаточности кровообращения, тромбоэмболии, присоединение инфекционного эндокардита и реже внезапная смерть [2, 4].

В настоящее время важным фактором в формировании НДСТ отводится дисфункции эндотелия (ДЭ). Вместе с тем остаётся неясным роль нарушения обмена Mg^{+2} в этом процессе практически отсутствует сведения об их влияние на ДЭ, при назначении препаратов магния в курс лечения больным НДСТ с врождённым пролапсом митрального клапана.

В настоящее время установлено, что Mg^{+2} входит в состав основного вещества соединительной ткани и участвует в регуляции её метаболизма. В условиях магниевых дефицита нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген и эластазу, ответственных за формирование компонентов экстрацеллюлярного матрикса.

Цель исследования - выявить влияние ионов магния на функцию эндотелия у больных с НДСТ с врождённым пролапсом митрального клапана (ВПМК).

Объект и методы исследования. В популяционное обследование включено 86 лиц, в том числе 36(41,9%) мужского и 50(58,1%) женского пола в возрасте от 15 до 25 ($19,9 \pm 1,42$) лет с этиологическими признаками (идиопатической, врождённой) ПМК. Диагноз устанавливали на основании классификации Т.И.Кадуриной и был подтверждён на ЭхоКГ (удлинение интервала QT, синусовым ритмом). В группы обследования включали 41(47,7%)

пациентов с ПМК с регургитацией I степени (16 мужчин и 25 женщин) - 1гр и 45(52,3%) пациентов, в том числе (20 мужчин и 25 женщин) со II степенью регургитации - 2гр. Каждая группа была подразделена на подгруппы - лечённые препаратом "Магнезин", фирма "Джурабек" в суточной дозе 3,0 (по 2 таблетки 3 раза в день в течении 3 и 6 месяцев - подгруппа "А" и не лечённая - подгруппа "В". Контролем для обеих сравниваемых групп были данные от 20 условно здоровых лиц ($20,1 \pm 1,3$), давших информационное устное согласие на проведение исследования. В группу обследования не включали лиц с вторичным ПМК при тщательном изучении анамнеза и результатов инструментального обследования, а также лица у которых выявлялась заболевания сердечно - сосудистой системы, ревматизм, хронические патологии печени, почек, лёгких.

У всех обследованных, утром натощак, из локтевой вены брали кровь для выделения сыворотки и определяли ионы Mg^{+2} (в ммоль/л) на атомно-адсорбционном спектрофотометре марки AF-610-A (LTD, Китай), концентрацию оксида азота (ммоль/л) - по основным стабильным его метаболитам $-NO_2$ - и $-NO_3$ -, активность ферментов - эндотелиальной и индуцибельной NO-синтазы (eNOS и iNOS), содержание пероксинитрита (ONO_2^-), эндотелина - 1 (ЭТ-1), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторы -VEGFR-2, которые определяли на автоматическом универсальном ридере с использованием иммуноферментного анализатора (ИФА) марки AT-858 (LTD, Китай). При этом использовали стандартные наборы для твёрдообразного ИФА фирмы Human (Австрия).

Полученные данные подвергали статистической обработки на Microsoft Windows с использованием пакетов программ Microsoft Excel-2003 и Statistica 6. Полученные данные отражены в виде $M \pm m$. Достоверность различий определяли по t -критерию Стьюдента и считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. До лечения в обеих обследуемых группах отмечен дефицит Mg^{+2} , повышенная концентрация NO, ONO_2^- , ЭТ-1, VEGF и VEGF-R2, депрессия активности фермента eNOS на фоне экспрессии индуцибельной iNOS. Эти нарушения были выделены у больных 2-й

группы. Выявлена чёткая зависимость показателей корреляции (z) во 2-й группе между сниженным параметром содержание Mg^{+2} и высоким содержанием NO ($z = 0,73$; $P < 0,01$), активностью eNOS и iNOS ($z = -0,62$; $P < 0,05$ и $z = -0,74$; $P < 0,01$) и показателями высокого уровня ONO_2^- ($z = -0,69$; $P < 0,01$), ЭТ-1 ($z = -0,65$; $P < 0,01$), VEGF ($z = -0,77$; $P < 0,01$) VEGF-R2 ($z = -0,75$; $P < 0,01$). В 1-й группе корреляции между сниженным уровнем Mg^{+2} было выявлено с параметром высокой активности iNOS ($z = -0,49$; $P < 0,05$) и концентрацией ONO_2^- ($z = -0,58$; $P < 0,05$).

Следовательно дефицит Mg^{+2} является важным фактором в механизме формирования ПМК у больных НДСТ, что обосновывает необходимость назначения в курс профилактического лечения этим больным препаратов Mg^{+2} . В наших исследованиях, для коррекции выявленного дефицита Mg^{+2} мы выбрали препарат "Магнезин", поскольку установлено, что под его влиянием у больных НДСТ возрастает возможность редукции основных клинико-функциональных проявлений ПМК – снижения нарушения ритма сердца, боль в левой половине грудной клетки, парестезии и гипотонии. Можно полагать, что выявленные в наших исследованиях ДЭ в сочетании с дефицитом Mg^{+2} служат этиопатогенетическими факторами в развитии аритмии сердца, особенно желудочковых экстрасистол и удлинение интервала-QT на ЭКГ, нейропептических нарушений, утомляемости, депрессии, низкой толерантности к физической и эмоциональной нагрузке, тромбоемболических осложнений, что также обосновывает необходимость включения ионов Mg^{+2} в курс терапии больным ПМК.

Проведённые исследования показали, что 3-х и 6-ти месячное назначения препарата "Магнезин", оказывает позитивное фармакотерапевтическое действие на все изученные показатели, характеризующие функцию эндотелия. Это проявляется восстановлением до уровня контроля, особенно после 6- месячной терапии в обеих группах показателей NO, eNOS, iNOS, ONO_2^- , ЭТ-1, VEGF и VEGF-R2. Одновременно восстанавливается до контрольных значений в сыворотке крови содержание уровня Mg^{+2} .

Можно полагать, что выявленный эффект при 3-х и 6-ти месячной назначении Mg^{+2} связан с воздействием их на нарушения метаболизма белкового обмена экстрацеллюлярного матрикса ПМК, за счёт улучшения функции NO-системы.

Известно, что важным фактором в развитии ДЭ выступает дисбаланс в продукции NO, оказывающий вазодилатирующий эффект обусловленный активностью ферментной системой NO-синтаз и активностью эндотелиинов, вазоактивных пептидов, продуцируемых эндотелиальными и эпителиальными клетками, макрофагами, фибробластами и многими другими типами клеток, включая кардиомиоциты. Важным из них является ЭТ-1. Эндотелиины связываются с рецепторами расположенными в основном на гладкомышечных клетках и

кардиомиоцитах, опосредуют вазоконстрикторный эффект, способствующий подавлять проаритмогенные эффекты катехоламинов.

Активация рецепторов ЭТ-1 увеличивают высвобождение NO и простаглицина, которое приводит к повышению вазоконстрикции, моделирование клеточной пролиферации и гормональной продукции. Увеличение ЭТ-1 в сыворотке крови приводит к развитию гипертрофии левого желудочка и в настоящее время рассматривается как маркер предиктор многих патологий, таких как, ИБС, острый инфаркт миокарда, атеросклероз, лёгочная и системная гипертония. Экспрессия ЭТ-1 имеет важное значение в развитии гипоксии. Гипоксическая индукция ведёт к повышению регуляции липопротеида сосудисто-эндотелиальной фактора роста (VEGF) и впоследствии к увеличению числа кровеносных сосудов. VEGF выполняет свои функции через специфические тирозинкиназные рецепторы, расположенные на поверхности эндотелиальных клеток (VEGF-R2).

Ряд исследователей считают, что увеличение VEGF и его рецепторов обуславливают процесс коллатерального обеспечения кислородом и питательными веществами. Снижение уровня VEGF в условиях гипоксии ведёт к повышению апоптоза эндотелия, ведущей к обструкции просвета и регрессии сосудов. Вместе с тем снижение уровня VEGF рецепторной чувствительности VEGF-R2, обусловленное дисбалансом NO –синтазного механизма, выработки NO, активности ЭТ-1, окислительного стресса могут быть важными пусковыми механизмами активации деструктивных матриксных металлопротеиназ, вызывающих деградацию экстрацеллюлярного матрикса клеточного аппарата сердца, прогрессированию тяжести НДСТ у больных с врождённым ПМК.

Таким образом, проведённые исследования показали что курсовые назначения ионов Mg^{+2} оказывает позитивное эффект направленный на улучшение функции эндотелия за счёт механизма устранения дисбаланса в NO –системе, восстановление уровня NO, активности eNOS и iNOS, ONO_2^- , снижение вазоконстрикторного действия ЭТ-1, нормализации показателей характеризующих активность ангиогенеза – VEGF и VEGF-R2.

Выводы.

1. Дефицит магния является важным фактором развития дисфункции эндотелия и процессов активации ангиогенеза у больных НДСТ с ПМК.

2. Заместительная терапия препаратами магния восстанавливает нарушенный баланс NO – системы, нормализует процессы ангиогенеза и может быть рекомендована для профилактики возможного развития осложнений у больных НДСТ с ПМК.

Перспективы дальнейших исследований.

Планируется изучить влияние препаратов магния на процессы онтогенеза при лечении осложнений у больных НДСТ с ПМК.

Список литературы

1. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца / Э.В. Земцовский. – СПб. : ТОО Политекст-Норд-Вест. - 2000. – 115 с.
2. Кадурена Т.И. Поражение сердечно - сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани / Т.И. Кадурена // Вестник аритмологии. – 2000. - № 18. - С. 87 – 92.
3. Мартников А.И. Опыт пятнадцатилетнего применения препаратов магния у больных с пролапсом митрального клапана / А.И. Мартников, Е.В. Акатова // Кардиология. – 2011. - №6. - С. 60 - 65.
4. Негаева Г.И. Применение венотонического препарата “Детралекс–500” и в программе реабилитации пациентов с дисплазией соединительной ткани / Г.И. Негаева, Е.А. Темникова, И.А. Викторова // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2001. - № 1. – С. 25 - 28.
5. Степура О.Б. Результаты применения магниевой соли ортовой кислоты (Магнерот) при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана / О.Б. Степура, О.О. Мельник, А.Б. Шехтер // Российский Медицинский Вестник. – 1999. - №4(2). – С. 64 - 65.
6. Сторожанов Г.И. Стратификация риска и выбор клинической тактики у пациентов с пролапсом митрального клапана / Г.И. Сторожанов, Г.С. Верещагин, Н.В. Малышева // Сердечная недостаточность. – 2001. - №6 – С. 287 - 289.

УДК 616-007.17-611-07-08

СТАН ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ І ПРОТЕКТІВНИЙ ЕФЕКТ ІОНІВ МАГНІЮ (Mg⁺²) У ХВОРИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ З ПРИРОДЖЕНИМ ПРОЛАПСОМ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Шодікулова Г.З., Ташкенбаєва Е.Н.

Резюме. Проведено дослідження показників дисфункції ендотелію у 86 хворих з етіологічними ознаками (ідиопатичною, природженою) пролапсу мітрального клапана (ПМК), у віці від 15 до 25 (19,9±1,42) років, 36(41,9%) чоловічого і 50(58,1%) жіночої статі. У групі хворих, де був призначений 3-х і 6-ти місячний курси лікування препаратами магнію, було виявлено, що замісна терапія відновлює порушений дисбаланс функції ендотелію у хворих недиференційованою дисплазією сполучної тканини з ПМК.

Ключові слова: пролапс мітрального клапана, дисфункція ендотелію, іони магнію.

УДК 616-007.17-611-07-08

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ИОНОВ МАГНИЯ (Mg⁺²) У БОЛЬНЫХ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ С ВРОЖДЕННЫМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Шодікулова Г.З., Ташкенбаєва Э.Н.

Резюме. Проведено исследование показателей дисфункции эндотелия у 86 больных с этиологически признаками (идиопатической, врожденной) пролапса митрального клапана (ПМК), в возрасте от 15 до 25 (19,9±1,42) лет, 36(41,9%) мужского и 50(58,1%) женского пола. В группе больных, где был назначен 3-х и 6-ти месячный курс лечения препаратами магния, было выявлено, что заместительная терапия восстанавливает нарушенный дисбаланс функции эндотелия у больных недифференцированной дисплазией соединительной ткани с ПМК.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, дисфункция эндотелия, ионы магния.

UDC 616-007.17-611-07-08

Condition Of Endotelium Function And Protective Effect Of Magnesium Ions In Patients With Undifferentiated Dysplasia Of The Connective Tissue With Congenital Prolapse Of Mitral Valve

Shodikulova G.Z., Tashkenbaeva E.N.

Summary. Research of indexes of endothelium dysfunction in 86 patients with etiological signs (idiopathic, congenital) of mitral valve prolepses (MVP) aged 15-25 years, of them 36(41,9%) males, and 50(58,1%) females has been performed. In the group of patients treated for 3-6 months with magnesium preparations it was revealed that substitutive therapy restores the impaired imbalance of endothelium function in patients with undifferentiated dysplasia of the connective tissue with MVP.

Key words: mitral valve prolepses, endothelium dysfunction, magnesium.

Стаття надійшла 23.05.12 р.

Рецензент – проф. Катеренчук І.П.