



ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко А.А. Желчекаменная болезнь / А.А. Ильченко. – М.: Анахархис, 2004. – 199 с.
2. Охорона здоров'я матері та дитини в умовах становлення незалежної України / О. Дудіна, Н. Гойда, Р. Моїсеєнко, Т. Іркіна // Ліки України. – 2001. – №12. – С. 14.
3. Дмитрієва С.М. Вегето-вісцеральні порушення при захворюваннях шлунка та дванадцятипалої кішки у дітей та підлітків. / С.М. Дмитрієва // Вісник проблем біології та медицини. – 1999. – №8. – С. 75–77.
4. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
5. Тиотриазолин / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]. – Запорожье, Львов, 2005. – 156 с.
6. Вербінець В.В. Ефективність лікування хворих на хронічний гепатит новим гепатопротектором – тиотриазоліном / В.В. Вербінець // Зб. наук. праць: Експериментальна та клінічна фізіологія. – Л., 1995.
7. Минцер О.П. Методы обработки медицинской информации / О.П. Минцер, Б.Н. Угаров, В.В. Власов. – К.: Вища школа, 1982. – С. 160.

УДК 615.27:[616.12-008.331.1-06:616.12-009.72]-085.036.8

О.В. Крайдашенко, О.А. Михайлик

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕТАБОЛІТО-АКТИВНИХ ПРЕПАРАТІВ
НА РІВЕНЬ НІТРОЗУЮЧОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ
В ПОЄДНАННІ ЗІ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ
Запорізький державний медичний університет

Ключові слова: нітрозуючий стрес, гіпертонічна хвороба, стенокардія напруги, метаболіто-активна терапія.

Ключевые слова: нитрозирующий стресс, гипертоническая болезнь, стенокардия напряжения, метаболито-активная терапия.

Key words: nitrosative stress, essential hypertension, angina pectoris, metabolite-active therapy.

Вивчено рівень нітрозуючого стресу у 38 пацієнтів з гіпертонічною хворобою у поєднанні зі стенокардією напруги. Оцінено стан про- й антиоксидантної системи вказано і категорії осіб. Аналіз результатів дослідження показав посилення процесів нітрозуючого стресу, зниження біодоступності оксиду азоту та надлишкове утворення 3-нітротирозіну. Застосування метаболіто-активних препаратів у поєднанні з базисною фармакотерапією призводить до реверсії нітрозуючого стресу, підвищуючи біодоступність оксиду азоту на тлі збільшення активності антиоксидантних ферментів.

Изучена выраженность нитрозирующего стресса у 38 пациентов с гипертонической болезнью в сочетании со стенокардией напряжения. Оценивали состояние про- и антиоксидантной системы у данной категории лиц. Анализ результатов исследования показал усиление процессов нитрозирующего стресса, снижение биодоступности оксида азота и повышенное образование 3-нитротирозина. Применение метаболито-активных препаратов в комплексе с базисной фармакотерапией приводит к реверсии нитрозирующего стресса, повышая биодоступность оксида азота на фоне увеличения активности антиоксидантных ферментов.

We studied the level of nitrosative stress in 38 patients with essential hypertension associated with angina pectoris. We evaluated the state of pro- and antioxidant systems in this category of patients. Analysis of the results of the study showed amplification of nitrosative stress processes, reduced bioavailability of nitric oxide and increased formation of 3-nitrotyrosine. Application of metabolite-active drugs in comparison with standard pharmacotherapy leads to a reversal nitrosative stress, increasing the bioavailability of nitric oxide on the background of increased activity of antioxidant enzyme.

Одиним із головних постулатів сформованої наприкінці минулого століття нової галузі науки вільнорадикальної медицини є порушення балансу між активністю дії прооксидантних факторів й ефективністю систем антиоксидантного захисту організму, яке призводить до нітрозуючого й оксидативного стресу, що є універсальним молекулярним механізмом ініціації та прогресу різних серцево-судинних захворювань, зокрема гіпертонічної хвороби (ГХ) та ішемічної хвороби серця (ІХС) [4,6].

На сьогодні встановлено, що у хворих на ГХ спостерігається порушення вільнорадикальних процесів, яке залежить від багатьох факторів: різноманітних стресів, гемодинамічних показників, ступеня ураження ендотелію судин, наявності ІХС тощо. Найбільше значення серед них має оксид азоту.

Фізіологічну активність має не тільки оксид азоту, але й численні продукти його перетворення. Встановлено, що

названа сполука й, особливо, «продукти його метаболізму» є найбільш важливими чинниками цитотоксичності, яка визначається переважно здатністю перетворюватись на агресивніші оксиданти, з цієї міти в клітині розвивається так званий «нітрозуючий стрес» [5,8].

Нітрозуючий стрес – це порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу зі зрушенням від сигнальної трансдукції до окислювальної патофізіології, пов'язані зі збільшеною продукцією реактивних форм азоту і або супероксид-похідних оксидантів й асоційовані з порушеннями редокс-статусу клітини [3]. У ході нітролізуєчих стресу спостерігається розвиток нітрозіліруючих реакцій (утворення нітрозоамінів, дезамінування основ ДНК й інших дериватів). Можна стверджувати, що нітролізування, по суті, є окислювальною модифікацією, а нітрозуючий стрес є складовою оксидативного стресу.

Недавні клінічні випробування показали, що плазмовий



рівень 3-нітротирозину, який можна розглядати як маркер нітрозуючого стресу, корелював з тяжкістю ГХ і зменшувався після лікування статинами, відомими як непрямі антиоксиданти [9,10].

Нітрозуючий стрес викликає окислювальну модифікацію білкових молекул, що може бути пусковим механізмом порушень рецепторних, медіаторних, енергетичних, секреторних і метаболічних систем. За динамікою зміни продуктів окислювальної модифікації білків (ОМБ) можна судити про ступінь ураження клітини в умовах нітрозуючого й оксидативного стресу, а також про резервно-адаптаційні можливості організму. Наявність нітрозованих білків виявлено при ряді серцево-судинних захворювань і, на думку деяких дослідників, вона є маркером вищезгаданого оксидантного дисбалансу [7].

Оскільки ОМБ носить специфічний характер, а її продукти є маркерами раннього оксидативного стресу, то подальше дослідження цього процесу сприятиме вдосконаленню методик діагностики й лікування серцево-судинної патології. Проте, в науковій літературі майже відсутні відомості про можливу роль вільнорадикальної ОМБ у біохімічних механізмах становлення й прогресу ГХ та ІХС, хоча такий напрямок досліджень видається досить важливим [2].

Отже, можна стверджувати, що вказані зміни безпосередньо пов'язують розвиток нітрозуючого стресу з молекулярними зрушеннями в становленні хвороби. Крім того, актуальним є пошук засобів, які обмежують ушкоджувальну дію нітрозуючого стресу. У зв'язку з цим препарати, дія яких спрямована на стабілізацію метаболізму, повинні бути обов'язковим компонентом базисної терапії ГХ й ІХС. Останніми роками подібний принцип фармакотерапії знаходить все більше розповсюдження в лікуванні хворих з кардіальною патологією. Зокрема, це тіотриазолін і триметазидин, які характеризуються як метаболіто-активні препарати з антиоксидантною дією. Триметазидин блокує 3-кетацил-КоА-тіолазу, що зменшує β -окислення жирних кислот, відновлює аеробний шлях окислення глюкози. Але реалізація позитивних ефектів триметазидину можлива тільки при помірній гіпоксії, коли ступінь утилізації вільних жирних кислот знижений лише частково. При більш вираженій гіпоксії клітина перестає утилізувати жирні кислоти, що в умовах блокади їх транспорту й бета-окислення триметазидином сприяє накопиченню жирних кислот у клітинах. Тіотриазолін сприяє утилізації відновлених піридин-нуклеотидів (НАД-Н) в малат-аспартатному шунті мітохондрій, гальмує утворення ацетил-КоА, який використовується для синтезу вільних жирних кислот.

Останнім часом з'явилися публікації, в яких йдеться про те, що тіотриазолін активує антиоксидантні ферменти й уловлює активні форми кисню завдяки відновним властивостям тіольної групи, гальмує основні шляхи їх утворення. Вивчено протекторну дію тіотриазоліну відносно сульфгідрильних груп білкових молекул за рахунок гальмування утворення необоротних сульфоксидів і сульфонових груп, які легко піддаються окисленню, тим самим нормалізуючи зрушення red-oxi-регуляції в умовах

нітрозуючого й оксидативного стресу [1].

Залишається неуточненим підхід до диференційованого призначення метаболіто-активних препаратів з урахуванням рівня вільнорадикальних процесів, які одночасно знижують рівень нітрозуючого стресу.

МЕТА РОБОТИ

Вивчення важкості нітрозуючого стресу у хворих на ГХ у поєднанні зі стенокардією напруги; дослідження взаємозв'язку між рівнем антиоксидантної системи й ступенем нітрозуючого стресу у названій категорії осіб, а також оцінка впливу метаболіто-активних препаратів на досліджувані показники на фоні традиційної фармакотерапії з метою оптимізації лікування даної патології.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 38 пацієнтів ГХ II стадії I-II ступеня артеріальної гіпертензії в поєднанні зі стенокардією напруження I-II ФК. Середній вік пацієнтів становив 53,1 \pm 4,2 роки. Усі хворі проходили загальноклінічне, лабораторне й інструментальне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології. Групи хворих зіставлено за основними показниками кардіогемодинаміки.

Для зниження процесів нітрозуючого стресу хворі, на фоні базисної фармакотерапії, приймали метаболіто-активні препарати: триметазидин MR («Предуктал MR» виробництва Servier, Франція) по 70 мг на добу й тіотриазолін по 100–300 мг на добу. До I-ї групи ввійшло 19 пацієнтів, яким додавався триметазидин MR. Другу групу склали 19 хворих, які отримували комбінацію триметазидину MR і тіотриазоліну (100–300 мг на добу) у комплексі з базисною терапією. Період лікування складав 12 тижнів.

Інтенсивність нітрозуючого стресу у обстежуваних осіб оцінювали шляхом визначення рівня 3-нітротирозину в сироватці крові, що є маркером нітрозуючого стресу, зміст якого деякою мірою може відображати рівень пероксинітрида в організмі людини. Рівень 3-нітротирозину визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням стандартного набору «Nitrotyrosine» фірми «HyCult biotechnology bv» (Голландія). Інтенсивність ОМБ вивчали методом Halliwell B., Yutteridge MC (1999), згідно з інструкцією оцінювали ступінь спонтанної й метал-каталізованої модифікації білка в сироватці крові. Про утворення NO судили за сумарним рівнем нітритів і нітратів у сироватці крові, які визначали попередньо проводячи конверсію нітратів у нітрити з наступним визначенням останніх за допомогою реактиву Griess спектрофотометричним методом [A]. Рівень L-аргініну в сироватці крові визначали за допомогою хроматографії. Антиоксидантні властивості крові оцінювали за активністю рівня глутатіонредуктази й каталази в сироватці крові спектрофотометричним методом.

Статистичну обробку отриманих даних проводили із застосуванням пакету прикладних програм «Microsoft Excel 2003» і «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR12D833214FAN5). Результати представлено у вигляді вибіркового середнього значення \pm стандартна помилка середнього значення. Достовірність результатів



Динаміка показників, що відображають прооксидантні й антиоксидантні властивості сироватки крові у пацієнтів до та після лікування

Показник	Група хворих	До лікування	Після лікування	Δ%
3-нітротирозин, нМ	1	42,83±28,38	36,07±25,5	15,8
	2	36,96±19,31	22,57±26,64	38,9
Глутатіон редуктаза, нмоль/мг білка/мин	1	0,23±0,09	0,24±0,1	4,2
	2	0,23±0,11	0,26±0,077	11,5
Каталаза, мкат/мг белка/мин	1	0,0027±0,004	0,0047±0,0035	42,5
	2	0,0028±0,0086	0,0087±0,0036	67,8
АФГ спонт, у.о/мг білка	1	0,079±0,0049	0,067±0,007	15,2
	2	0,075±0,009	0,065±0,006	13,3
КФГ спонт, у.о/мг білка	1	0,055±0,0046	0,045±0,177	18,2
	2	0,056±0,009	0,043±0,005	23,2
АФГ стим, у.о/мг білка	1	0,148±0,01	0,137±0,015	7,4
	2	0,151±0,013	0,138±0,012	8,6
КФГ стим, у.о/мг білка	1	0,069±0,005	0,056±0,007	18,8
	2	0,065±0,008	0,057±0,006	12,3
L-аргинин, мкмоль/л	1	119,82±19,05	128,96±25,51	7,1
	2	119,02±18,869	135,2±20,65	11,9
Нітриті, мкмоль/л	1	13,71±3,41	18,56±3,716	26,1
	2	13,42±2,82	19,54±5,78	31,3

оцінювали за допомогою критерію Стьюдента. При перевірці статистичних гіпотез нульову гіпотезу відкидали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані результати, наведені в табл. 1, характеризують про- й антиоксидантні властивості сироватки крові у пацієнтів до та після лікування.

Привертає увагу односпрямоване порушення напруги про- й антиоксидантних властивостей крові на фоні нітрозуючого стресу. Має місце достовірне зниження рівня кінцевих метаболітів оксиду азоту, концентрації L-аргініну в сироватці крові у когорти пацієнтів ($p < 0,05$). Необхідно підкреслити, що цей механізм може мати місце при втраті антиоксидантних властивостей крові, про що свідчить прогресивне зниження сироваткової активності глутатіонредуктази й каталази. Все це вказує на можливу підвищену деградацію оксиду азоту у хворих на ГХ у поєднанні зі стенокардією напруги. Аналіз результатів показує, що простежується чіткий зв'язок між вмістом кінцевих метаболітів оксиду азоту й рівнем 3-нітротирозину у сироватці крові.

Підвищена активність нітрозуючого стресу не тільки негативно впливає на рівень продукції оксиду азоту з L-аргініну, але й підсилює пероксидацію протеїнів, на що вказує підвищений рівень 3-нітротирозину у когорти пацієнтів, а також підвищений рівень спонтанної та стимульованої ОМБ в обох групах хворих. Ці дані свідчать на користь того, що збільшення нітрозуючого стресу призводить до зниження біодоступності оксиду азоту.

З метою впливу на рівень вільних радикалів застосовано метаболіто-активні препарати: тіотриазолін і триметазидин

MR, що дозволило знизити інтенсифікацію процесів оксидатії та підвищити рівень антиоксидантного захисту, про що свідчить зниження ОМБ й 3-нітротирозину, а також зростання рівня каталази, глутатіонредуктази.

Встановлено, що рівень кінцевих метаболітів оксиду азоту у пацієнтів обох груп мав тенденцію до збільшення. Найбільш виражений вплив на зазначені показники зареєстровано при використанні комбінації триметазидину MR і тіотриазоліну (31,3% проти 26,1% у першій групі). Активність 3-нітротирозину й показників ОМБ зменшувалася більш достовірно у пацієнтів другої групи. Підвищення пулу компонентів антиоксидантної системи мало характер тенденції, а концентрація L-аргініну суттєвіше збільшувалася у хворих другої групи, що асоціювалось із супресією продукції 3-нітротирозину у плазмі крові.

ВИСНОВКИ

Отже, результати поданого дослідження дозволяють стверджувати, що саме комбінація тіотриазоліну й триметазидину MR, у порівнянні з ізольованим застосуванням триметазидину MR, на фоні традиційної базисної фармакотерапії дозволяє нормалізувати біодоступність NO за рахунок реверсії надлишкової активності нітрозуючого стресу і, тим самим, відновити порушення функції ендотелію, що може позитивно впливати на найближчий і віддалений прогноз. Включення метаболіто-активних препаратів у базисну фармакотерапію хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану зі стенокардією напруги, може бути актуальним і перспективним для сучасної кардіології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И.Ф. Антиоксидантная система защиты организма



- / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Е.Л. Левицкий [и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2002. – №3. – С. 24–31.
2. Дубиніна О.Є. Окислювальний стрес і окислювальна модифікація білків / О.Є. Дубиніна // Медична хімія. – 2001. – Т. 3, №2. – С. 5–12.
 3. Escobales N. Oxidative-nitrosative stress in hypertension / N. Escobales, M.J. Crespo // Curr. Vasc. Pharmacol. – 2005. – Vol. 3. – P. 231–246.
 4. Faraci F.M. Reactive oxygen species: influence on cerebral vascular tone / F.M. Faraci // J. Appl. Physiol. – 2006. – Vol. 100. – P. 739–743.1.
 5. Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II / H. Girouard, L. Park, J. Anrather [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2007. – Vol. 27. – P. 303–309.
 6. Kroncke K.D. Nitrosative stress and transcription / K.D. Kroncke // Biol. Chem. – 2003. – Vol. 384. – P. 1365–1377.
 7. Kuster G.M. Alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes is mediated via thioredoxin-1-sensitive oxidative modification of thiols on Ras / G.M. Kuster, D.R. Pimentel, T. Adachi [et al.] // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 1192–1198.
 8. Mihm M.J. Effects of angiotensin II on vascular endothelial cells: formation of receptor-mediated reactive nitrogen species / M.J. Mihm, S.K. Wattanapitayakul, S.F. Piao [et al.] // Biochem. Pharmacol. – 2003. – Vol. 65. – P. 1189–1197.
 9. Shishehbor M.H. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy / M.H. Shishehbor, R.J. Aviles, M.L. Brennan [et al.] // J. Am. Med. Assoc. – 2003. – Vol. 289. – P. 1675–1680.
 10. Takimoto E. Oxidant stress from nitric oxide synthase-3 uncoupling stimulates cardiac pathologic remodeling from chronic pressure load / E. Takimoto, H.C. Champion, M. Li [et al.] // J. Clin. Invest. – 2005. – Vol. 115. – P. 1221–1231.

УДК: 616.127-005.4-053.9-085:[615.31:547.792]

В.Ю. Лишневецкая, М.С. Папуга, В.А. Ельникова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ПРЕПАРАТА ТИОТРИАЗОЛИН В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Институт геронтологии АМН Украины, г. Киев

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, похилий вік, антиішемічна активність, тіотриазолін.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пожилой возраст, антиишемическая активность, тиотриазолин.

Key words: CHD, elderly age, anti-ischemic action, Thiotriazolin.

У роботі показано, що тіотриазолін є ефективним засобом метаболічної терапії, який характеризується антиішемічною та антиаритмічною активністю у 50 пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця. Антиішемічна ефективність тіотриазоліну значно перевищує таку активність препарату рибоксин. Препарат добре переноситься, безпечний і може рекомендуватись як засіб метаболічної терапії для лікування ішемічної хвороби серця у осіб похилого віку.

В работе показано, что тиотриазолин является эффективным средством метаболической терапии, обладающим антиишемической и антиаритмической активностью у 50 пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца. Антиишемическая эффективность тиотриазолина значительно превышает такую активность рибоксина. Препарат хорошо переносится, безопасен и может быть рекомендован в качестве средства метаболической терапии для лечения ишемической болезни сердца у лиц пожилого возраста.

The work shows that Thiotriazolin is an effective preparation for metabolic therapy and that it has anti-ischemic action and antiarrhythmic activity in 50 coronary disease elderly patients. Thiotriazolin anti-ischemic action is significantly higher than that one in Riboxin. Thiotriazolin is well tolerated, it is safe and can be recommended as drug for metabolic therapy in treatment of coronary disease in elderly patients.

Несмотря на достигнутые в последние десятилетия успехи в профилактике и лечении ишемической болезни сердца (ИБС), оптимизация лечения данного заболевания остается одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. Высокая медико-социальная значимость этой проблемы связана с осложняющими течение ИБС инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью и внезапной коронарной смертью, частота развития которых значительно превышает ожидаемую от внедрения современных схем медикаментозной терапии. В связи с этим, поиск способов улучшения продолжительности и качества жизни больных ИБС продолжается и направлен, преимущественно, на оптимизацию метаболических процессов в миокарде.

Достаточно длительное время антиишемическая эффектив-

ность метаболической терапии отрицалась, и лечение ИБС рассматривалось только с точки зрения улучшения гемодинамики. Действие традиционных лекарственных средств направлено, в основном, на снижение потребности миокарда в кислороде или на увеличение поступления кислорода. Однако препараты, влияющие на гемодинамические параметры, эффективны преимущественно, когда речь идет о профилактике приступов стенокардии, но фактически не защищают клетку миокарда от метаболических изменений, составляющих основу прогрессирования патологического процесса.

Как известно, в норме между доставкой кислорода к кардиомиоцитам и потребностью в нем имеется четкое соответствие, обеспечивающее нормальный метаболизм и, следовательно, функции клеток сердца. В нормальных условиях основными субстратами для выработки энергии