

# Оригінальні дослідження

УДК 616.248

*А.Л. Аляви, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касьмова*

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И СПИРОМЕТРИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ L-АРГИНИНОМ

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации,  
г. Ташкент, Узбекистан

**Резюме.** Обследовано 60 больных со среднетяжелой персистирующей бронхиальной астмой (БА) в фазе обострения в возрасте 17-52 лет. В качестве контроля обследовано 15 соматически здоровых лиц сопоставимого возраста. Методом случайной выборки больные были разделены на две группы. Больным основной группы (30) дополнительно к стандартной базисной терапии (GINA, 2007) назначался донатор оксида азота – L-аргинин. Больные контрольной группы (30) получали стандартную базисную терапию. Состояние эндотелиальной системы оценивали по показателям изменения уровня основных стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>) в мембранах эритроцитов, в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Всем больным проводилась спирометрия. Оцен-

ку эффективности препарата проводили до и после лечения.

Установлено, что в периоде обострения БА определяется высокое содержание метаболитов оксида азота в крови, эритроцитах и КВВ, что характеризует наличие нарушений функции эндотелия. Выявлена корреляционная взаимосвязь между показателями функции внешнего дыхания (степень обструкции) и содержанием оксида азота в КВВ: чем больше обструкция, тем выше показатели оксида азота в КВВ.

Применение L-аргинина оказывает положительное влияние на показатели эндотелиальной системы и спирометрию у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, L-аргинин, эндотелиальная дисфункция.

**Введение.** Являясь тяжелым хроническим заболеванием дыхательных путей, БА представляет собой серьезную проблему для здравоохранения [1]. В настоящее время в качестве системных проявлений БА рассматриваются кардиоваскулярные эффекты, среди которых фигурирует эндотелиальная дисфункция как первичное звено поражения стенки сосуда [2]. Дисфункция эндотелия, обнаруживаясь на ранних стадиях заболевания, усугубляет нарастающую дыхательную недостаточность, гипоксемию и гипоксию тканей [3, 6]. Возможно, изменения показателей функции эндотелия являются наиболее ранними признаками присоединения нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения.

За последние годы достигнут значительный прогресс в отношении понимания патогенетических механизмов БА. Многочисленными исследованиями последних лет установлено, что активация и/или повреждение эндотелия имеет фундаментальное значение в развитии широкого спектра патологических процессов, в том числе и в системе органов дыхания [3, 4]. Вместе с тем широкий диапазон выполняемых функций некоторых эндотелиальных факторов предполагает непосредственное участие этих веществ в патофизиологических механизмах БА. В формировании функциональных и структурных нарушений при БА неоднозначная роль отводится оксиду азота (NO), продуцируемому различными формами NO-синтаз (NOS). Показано, что в физиологических условиях пиколярные количества NO, син-

тезируемого конститутивной NOS, оказывают бронходилатирующее, противовоспалительное и антипролиферативное действия, в то время, как в условиях воспаления, сверхсинтез NO индуцибельной изоформой фермента приводит к противоположному эффекту [5, 7].

**Цель исследования.** Оценить патогенетическое влияние L-аргинина на показатели эндотелиальной системы и спирометрии у больных бронхиальной астмой на фоне базисной терапии.

**Материал и методы.** Обследовано 60 больных со среднетяжелым персистирующим течением (GINA, 2007) БА в фазе обострения в возрасте 17-52 лет (средний возраст 34,5±1,7 года), среди них 28 мужчин и 32 женщины. Средняя длительность заболевания составила 16,5±1,2 лет. Пациенты, выбранные нами для исследования, состояли на диспансерном учете у пульмонолога по поводу БА, диагноз был верифицирован ранее. Лица с наличием сопутствующей хронической патологии, а также впервые выявленной БА в исследование не включались.

Методом случайной выборки больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и полу. Больным основной группы (30), дополнительно к стандартной базисной терапии (GINA, 2007) назначался донатор оксида азота – L-аргинин (Тивортин, Юрія-фарм, Украина). Препарат (100 мл 4,2 % раствора) вводили в/в капельно 1 раз в сутки в течение 10 дней. Больные контрольной группы (30) получали стандартную базисную терапию.

Состояние эндотелиальной системы оценивали по показателям изменения уровня основных стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub>), которые определяли с использованием реактива Грисса (П.П. Голиков и соавт., 2004) в мембранах эритроцитов, в плазме крови и в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). КВВ получали по общепринятой методике (Сидоренко Г.И., 1980) в модификации Хасиной М.А. (1990).

Спирометрию проводили с помощью спирометра (Sds 104, Siller, Швеция). Оценку эффективности препарата проводили вышеуказанными методами до и после основного курса лечения.

Полученные данные обработаны на персональном компьютере в программной среде Microsoft Excel с использованием встроенного "Пакета анализа", который специально предназначен для решения статистических задач.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение содержания метаболитов оксида азота (NO) в крови и эритроцитах больных БА показало, что в периоде обострения при нарастании степени обструкции (по данным спирографии) в обеих груп-

пах больных отмечалось достоверное их повышение по сравнению с контрольными значениями.

Установленное повышение содержания уровня секреции метаболитов NO в период обострения БА позволяет сделать вывод о существовании прямой линейной связи между его уровнем и активностью воспалительного процесса.

На фоне проведенного лечения значения исследуемых параметров достоверно снижались. Динамика содержания метаболитов NO в КВВ характеризовалась максимальным их повышением в период обострения болезни. В динамике лечения концентрация метаболитов NO в КВВ, эритроцитах и плазме крови достоверно снижались (табл. 1). При этом полученные лабораторные данные показывали следующее: в основной группе показатели улучшились быстрее и дошли до нормы, а в контрольной группе показатели снизились, но намного позже (в среднем на 8,2 дня), и не достигли значений нормальных показателей (табл. 1).

Исходные данные показателей функции внешнего дыхания в обеих группах характеризова-

Таблица 1

**Динамика показателей эндотелиальной системы больных бронхиальной астмой на фоне лечения с использованием L-аргинина**

Показатели в норме	Основная группа (n=30)		Контрольная группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Нитрат-ионы в эритроцитах (0,10-0,19ммоль/л)	0,48±0,03	0,19±0,01*,**	0,47±0,06	0,28±0,05*
Нитрат-ионы в плазме (0,59-0,69ммоль/л)	0,89±0,04	0,71±0,02*,**	0,88±0,15	0,80±0,10*
Нитрат-ионы в КВВ (80-90%)	115,3±0,01	82,3±0,01*,**	118,3±0,04	98,3±0,04*

Примечание. \* – уровень достоверности по сравнению с исходным состоянием p<0,01; \*\* – уровень достоверности данных между группами p<0,01

Таблица 2

**Сравнительная характеристика показателей функции внешнего дыхания на фоне лечения**

Показатели	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОФВ1, %	58±3,11*	88±3,11*,**	57±1,73*	78±1,73*
ЖЕЛ, %	73±0,95*	82±0,95*,**	70±1,67*	76±1,67*
ПСВ, %	60,01±3,82*	86±3,82*,**	59±4,64*	77±4,64*
МОС 75%	62±2,7*	84±2,7*,**	60±3,3*	76±3,3*
МОС50%	60±6,3*	85±6,3*,**	59±2,6*	75±2,6*
МОС25%	43±2,3*	84±2,3*,**	46±2,8*	76±2,8*

Примечание. \* – уровень достоверности по сравнению с исходным состоянием p<0,01; \*\* – уровень достоверности данных между группами p<0,01

лись зниженням об'ємних і скоростних показателів (табл. 2). Після проведеного лікування в основній групі пацієнтів відзначено достовірне покращення всіх параметрів. В контрольній групі показателі ФВД також мали позитивну динаміку, але приріст показателів був достовірно нижче, ніж в основній групі.

Як видно з результатів, наведених в таблицях 1, 2, в обох групах в динаміці лікування досліджувані показателі достовірно покращились. Але при цьому показателі основної групи виявилися значно краще, ніж в контрольній групі, що свідчить про ефективність застосування L-аргініну в патогенетичній терапії.

### Висновки

1. У хворих бронхіальною астмою формується ендотеліальна дисфункція, проявляючись достовірними змінами показателів ендотеліальної системи в плазмі, еритроцитах і конденсаті видихуваного повітря, найбільш виражена в період загострення.

2. Досліджувані показателі достовірно корелюють: чим більше обструкція, тим вище показателі оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря. В зв'язі з цим, контроль рівня оксиду азоту необхідно проводити для оцінки ступеня запалення в дихальних шляхах при бронхіальній астмі, що дозволяє виявити динаміку активності патологічного процесу, тяжкості перебігу захворювання, адекватності і ефективності фармакотерапії.

3. Використання L-аргініну в патогенетичній терапії бронхіальної астми надає достовірне позитивне вплив на показателі ендотеліальної системи і спірометрії.

### Перспективи подальших досліджень.

Вивчення показателів ендотеліальної дисфункції у хворих бронхіальною астмою дозволить удосконалити програму патогенетичної терапії.

### Література

1. Чучалин А.Г. Бронхіальна астма / А.Г. Чучалин. – М.: Видавничий дім «Російський лікар». – 2001. – 142 с.
2. Ванін А.Ф. Оксид азоту в біомедицинських дослідженнях / А.Ф. Ванін // Вісн. РАМН. – 2000. – № 4. – С. 3-5.
3. Гоженко А.І. Роль оксиду азоту в регуляції мікроциркуляції і агрегатного стану крові / А.І. Гоженко, С.Г. Котюжинська, А.І. Котюжинський // Укр. мед. альманах. – 2000. – № 1. – С. 13-17.
4. Ефекти L-аргініну при церебрально-спинальному болювому синдромі / Е.І. Данилова, В.Н. Графова, М.Л. Кукушкін [і др.] // Бюл. експерим. біол. і мед. – 1999. – № 2. – С. 160-163.
5. Вплив ендогенного оксиду азоту на функцію нерво-м'язового синапсу / А.Л. Зефіров, Р.Р. Халіулліна, А.А. Анучин [і др.] // Рос. фізіол. ж. ім. І.М. Сеченова. – 2001. – № 4. – С. 499-506.
6. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans / A. Barbul, S.A. Iazarou, D.T. Efron [et al.] // Surgery. – 1994. – № 108. – P. 331-337.
7. Busse R. Regulation and functional consequences of endothelial nitric oxide formation / R. Busse, I. Fleming // Ann. Med. – 1995. – № 27. – P. 331-340.

## ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ СИСТЕМИ І СПІРОМЕТРІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ НА ТЛІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ L-АРГІНІНОМ

*А.Л. Аляві, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касимова*

**Резюме.** Обстежено 60 хворих на персистувальну бронхіальну астму (БА) середньо-тяжкого перебігу у фазі загострення у віці 17-52 роки. Як контроль обстежено 15 соматично здорових осіб зрілого віку. Методом випадкової вибірки хворі були розподілені на дві групи. Хворим основної групи (30) додатково до стандартної базисної терапії (GINA, 2007) призначали донатор оксиду азоту L-аргінін. Хворі контрольної групи (30) отримували стандартну базисну терапію. Стан ендотеліальної дисфункції оцінювали за показниками зміни рівнів основних стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) у мембранах еритроцитів, у плазмі крові, у конденсаті видихуваного повітря (КВП). Усім хворим проводилася спірометрія. Оцінку ефективності препарату проводили до і після лікування.

Установлено, що в період загострення БА визначається високий вміст метаболітів оксиду азоту в крові, еритроцитах і КВП, що характеризує наявність порушень функції ендотелію. Виявлений взаємозв'язок між показниками функції зовнішнього дихання (ступінь обструкції) і вмістом монооксиду нітрогену в КВП: чим більша обструкція, тим вищі показники монооксиду нітрогену в КВП.

Застосування L-аргініну здійснює позитивний вплив на показники ендотеліальної системи і спірометрію у хворих на БА на тлі базисної терапії.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, L-аргінін, ендотеліальна дисфункція.

## THE DYNAMICS OF ENDOTHELIAL SYSTEM AND SPIROMETRY IN PATIENTS WITH ASTHMA AGAINST THE BACKGROUND OF PATHOGENETIC THERAPY WITH L-ARGININE

*A.L. Alyavi, S.A. Bazarova, G.S. Djambekova, G.M. Kasyimova*

**Abstract. The aim of research.** To evaluate the effect of L-arginine on endothelial system performance and spirometry in patients with asthma against the background of a basic therapy.

**Methods.** The study involved 60 patients with moderate persistent asthma exacerbation, aged 17-52 years. As a control group 15 somatically healthy individuals of comparable age have been examined. Randomized patients were divided into two groups. The patients from the main group (30), in addition to a standard basic therapy (GINA 2007) were administered nitric oxide donor – L-arginine. The control group (30) received a basic therapy. The state of the endothelial system

was evaluated in terms of changes in the level of the main stable metabolites of nitric oxide (NO<sub>2</sub> and NO<sub>3</sub>), in the membranes of red blood cells in the blood plasma and in exhaled breath condensate (EBC). All the patients underwent spirometry as well. The evaluation of the drug effectiveness was carried out before and after the treatment.

**Results.** It has been established that during the period of asthma exacerbation, high levels of nitric oxide in the blood, red blood cells and EAC can be found, which is the sign of endothelial dysfunction. Interdependency between the indicators of respiratory function (degree of obstruction) and the content of nitric oxide in the SSC has been found: the more severe the obstruction, the higher the rates of nitrogen oxide in the SSC. The results show the positive effect of L-arginine on endothelial system performance and spirometry along with a basic therapy.

**Conclusions.** The use of L-arginine has a positive effect on the endothelial system and spirometry in patients with asthma against pathogenic therapy.

**Key words:** Asthma, L-arginine, SSC, endothelial dysfunction.

Republican Specialized Scientific-Practical Medical Center of Therapy and Rehabilitation  
Hurshid Str. 4, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 4 (68). – P. 3-6

Надійшла до редакції 19.08.2013 року

© А.Л. Аляви, С.А. Базарова, Г.С. Джамбекова, Г.М. Касымова, 2013

UDC 616-008.9:616.441 ]-092-08

*N.O. Abramova, N.V. Pashkovska*

## PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AGAINST THE BACKGROUND OF ABDOMINAL OBESITY DEPENDING ON PRO197LEU POLYMORPHISM OF THE GPX1 GENE

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

**Abstract.** Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1 in 102 patients with arterial hypertension and concomitant abdominal obesity and 97 healthy individuals have been studied. Disorders of distribution of genotype frequencies comparing with the control group at the expense of the reduction of Pro/Pro genotype frequency have been found in the main group. Analyzing the data, the increasing risk of disorders in the GPX 1 activity in patients with Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism comparing with homozygotes for the "wild" allele at 4,7 and 6,9 times respectively, had been revealed. Analyzing the changes of carbohydrate metabolism depending on the

Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1, it was established that in patients with Leu/Leu genotype the production of immunoreactive insulin, leptin, C-peptide, HOMA-IR increased significantly. Thus, Pro-allele possesses protective properties as to the reduction in the activity of glutathione peroxidase. Insulin and leptin resistance develop in the carriers of Leu-allele, which causes disturbances in carbohydrate metabolism.

**Key words:** Pro197Leu polymorphism of the gene GPX1, carbohydrate metabolism, insulin resistance, abdominal obesity, metabolic syndrome.

**Introduction.** Cytoplasmic glutathione peroxidase (GPX 1) is one of the selenoenzymes important for the organism functioning, present in all tissues of the human body, which takes part in detoxication of hydrogen peroxide and products of lipid peroxidation, as it catalyzes the interaction of reduced glutathione with these substances [3, 8, 5, 10]. Numerous pathologic processes in the organism are known to develop as a result of disorders in the mechanisms of antioxidant protection. In particular, the patients with insulin resistance, accompanied by hyperglycemia and increased production of cytokines, acquired oxidant stress. The accumulation of free radicals activates factors of transcription such as NFκB, which initiate the process of proinflammatory cytokines release[6]. The accumulation of free radicals results in lipid peroxidation of cellular membranes, causes atherosclerosis and endothelial dysfunction [11]. We studied single nucleotide

polymorphism of the gene GPX 1 for going into the question of the dependence of these processes upon the disorders of redox homeostasis. The human gene GPX 1 is localized in 3p21 chromosome and consists of two exons. Several single nucleotide polymorphism variants of this gene have been known, but the Pro197Leu polymorphism has been under our study, at which in the position 593 the amino acid cysteine (C) is replaced with thymine (T) (C593T), resulting in substitution of the amino acid proline for leucine in the 197 codon. This mutation refers to missens - functional polymorphisms [1]. Pro-allele is «wild», while Leu- is a «mutant» allele. The presence of Leu-allele causes depression of GPX 1 sensibility to stimulating factors [7].

Thus, Bastaki et al. discovered that GPX 1 activity 6 times slows down in homozygous patients for the Leu-allele[3]. Zelkova T.V. et al. found out that the homozygous for mutant allele more often