

УДК 616.24-003.662+616.12-005.4]-057-074:546.172.6

Братусь В.М.

Динаміка змін показників обміну оксиду азоту у хворих на силікоз, поєднаний з ішемічною хворобою серцяХарківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
occdis@hnmu.org.ua

Резюме. Метою роботи було вивчення особливостей метаболізму оксиду азоту у хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності ішемічної хвороби серця, що є необхідним для розкриття патогенезу коморбідної патології та оптимізації комплексних терапевтичних заходів. За допомогою хроматографічного та спектрофотометричного методів досліджень у крові пацієнтів визначений вміст попередника оксиду азоту – аргініну, продукту NO-синтазної реакції цитруліну та метаболітів – нітрозотіолу, нітрит- і нітрат-аніонів. При силікозі з ішемічною хворобою серця виявлено зниження вмісту аргініну, цитруліну, нітрит- і нітрат-аніонів на тлі підвищення S-нітрозотіолу, що свідчить про зменшення синтезу оксиду азоту та порушення його метаболізму. При силікозі у відсутності ішемічної хвороби серця спостерігалось зниження вмісту аргініну на тлі зростання цитруліну, S-нітрозотіолу, нітрит- і нітрат-аніонів, що свідчить про збільшення синтезу оксиду азоту та активацію його метаболізму. Корекція показників системи оксиду азоту є патогенетично обґрунтованим і необхідним компонентом терапії силікозу при наявності та відсутності ішемічної хвороби серця. Досліджувані показники обміну оксиду азоту в крові хворих на силікоз є інформативними для оцінки ступеня його обтяження захворюваннями серцево-судинної системи.

Ключові слова: силікоз, ішемічна хвороба серця, обмін оксиду азоту.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Коморбідна патологія, зокрема поєднання хронічних респіраторних захворювань з ішемічною хворобою серця (ІХС), на даному етапі є актуальною проблемою внутрішньої медицини та пульмонології [3, 4, 8]. Зростання частоти хронічних хвороб та їх поєднання викликають певні труднощі у своєчасній діагностиці та підборі адекватного комплексного лікування. Патогенетичні механізми розвитку силікозу та ІХС вивчено окремо у досить широкому об'ємі [1, 5, 7]. При дослідженні їх поєднаного впливу слід враховувати можливість складних зв'язків між силікотичним запаленням і порушенням серцево-судинної системи з точки зору взаємного посилення, впливу на окремі системи організму. Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених дослідженню показників метаболізму оксиду азоту (NO) при серцево-судинних і бронхолегеневих захворюваннях, недостатньо вивченим це питання залишається при поєднанні силікозу з ІХС [2, 9, 11]. Широкий діапазон біорегуляторного впливу системи NO, особливо за умови значних екстремальних навантажень організму, дозволяє передбачати її участь у перебігу силікозу з ІХС. Утворення NO з L-аргініну каталізує фермент NO-синтаза. Циркулюючий пул NO утворює S-нітрозотіолу, які розглядають як буферну систему, що відіграє важливу роль у його зберіганні та транспортуванні. Катаболізм NO здійснюється через утворення нітритів і нітратів [10, 12]. Участь цих показників обміну NO в патогенезі силікозу з ІХС потребує додаткової оцінки.

Метою дослідження було вивчення особливостей метаболізму NO у хворих на силікоз з різною стадією клінічного перебігу при наявності ІХС за вмістом у крові аргініну, цитруліну, нітрозотіолу, нітрит- і нітрат-аніонів.

Матеріал і методи дослідження

Досягнення мети дослідження проводили на групах хворих з підтвердженим діагнозом – силікоз.

Основну групу склали 64 хворих на силікоз з ІХС, яку поділили на підгрупи залежно від стадії клінічного перебігу силікозу – 42 пацієнти з силікозом I стадії, 22 пацієнти – II стадії. Групу порівняння склали 77 хворих на силікоз у відсутності ІХС, яку теж поділили на підгрупи – 56 пацієнтів з I стадією, 21 пацієнт – з II стадією. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, які не мали контакту з промисловими факторами виробництва, достовірно не відрізнялися за статтю та віком від пацієнтів. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації з прав людини (1975 р.) з доповненнями Конвенції Ради Європи «Про права людини у біомедицині» (1996 р.), законів України (вимог і норм ICH GCP (2008 р.), положень GLP (2002 р.).

Вміст аргініну та цитруліну в плазмі крові визначали методом рідинної хроматографії на автоматичному амінокислотному аналізаторі AAA T-339 (Чехія) у режимі гідролізації [14]. Рівень S-нітрозотіолу в плазмі крові оцінювали спектрофотометричним методом [13]. Вміст нітрит- і нітрат-аніонів у сироватці крові визначали спектрофотометрично за допомогою кольорової реакції з реактивом Грісса [6]. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою комп'ютерного пакета прикладних програм для оброблення статистичної інформації Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Первинне опрацювання починали з перевірки припущення про відповідність розподілу отриманих вибірок закону нормального розподілу. Кількісні ознаки, що мали нормальний розподіл, описували параметричними характеристиками – середнім значенням досліджуваного показника (M) та середнім квадратичним відхиленням (s); у разі відсутності нормального розподілу непараметричними – медіаною вибірки (Me) та інтерквартильним розмахом. Для порівняння незалежних вибірок застосовували критерій Манна-Вітні. За критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У плазмі крові хворих основної групи та групи порівняння спостерігався, порівняно з контролем, відносний дефіцит ($p < 0,001$) попередника NO – L-аргініну (табл. 1). Для хворих на силікоз I і II стадії з ІХС він становив відповідно 58 і 61 %, а для хворих у відсутності ІХС – 45 і 56%. При зіставленні рівня аргініну у пацієнтів з силікозом I і II стадії, як при наявності, так й відсутності ІХС, статистично значущих відмінностей не відзначено (відповідно $p = 0,299$ і $p = 0,072$). При цьому, у хворих з I стадією силікозу з ІХС вміст аргініну виявлявся достовірно значуще зниженим ($p < 0,001$), порівняно з хворими з тією ж стадією клінічного

Таблиця 1. Вміст аргініну та цитруліну в плазмі крові хворих на силікоз, залежно від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця (мкмоль/л, Me [25%; 75%] або M±s)

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контрольна група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
Аргінін	59,8±12,2 * $p < 0,001$ # $p < 0,001$	54,7 [38,8; 72,4] * $p < 0,001$ ** $p = 0,299$ ### $p = 0,051$	77,4 [56,2; 105,3] * $p < 0,001$	61,8 [47,5; 83,7] * $p < 0,001$ ** $p = 0,072$	141,8 [113,8; 162,7]
Цитрулін	3,95 [2,7; 4,6] * $p < 0,001$ # $p < 0,001$	3,15 [2,5; 4,2] * $p < 0,001$ ** $p = 0,025$ ### $p = 0,135$	8,55 [6,05; 11,0] * $p < 0,001$	3,4 [2,4; 5,5] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	6,25 [4,0; 8,2]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I стадією силікозу в межах основної групи або групи порівняння; # - порівняно з I стадією силікозу в групі порівняння; ### - порівняно з II стадією силікозу в групі порівняння

Таблиця 2. Вміст нітрозотіолу, нітрит- та нітрат-аніонів у крові хворих на силікоз залежно від стадії клінічного перебігу та наявності ішемічної хвороби серця (мкмоль/л, Ме [25%; 75%] або M±s)

Показник	Основна група (n=64)		Група порівняння (n=77)		Контроль на група (n=30)
	I стадія (n=42)	II стадія (n=22)	I стадія (n=56)	II стадія (n=21)	
S-нітрозотіол	1,7 [1,6; 1,8] *p<0,001 #p<0,001	2,2±0,35 *p<0,001 **p<0,001 ###p<0,001	1,4 [1,3; 1,5] *p<0,001	1,6 [1,5; 1,6] *p<0,001 **p<0,001	1,1 [0,9; 1,3]
Нітрит-аніони	2,6 [2,1; 3,2] *p<0,001 #p<0,001	2,2 [1,1; 2,9] *p<0,001 **p<0,001 ###p<0,001	6,45 [4,8; 8,1] *p<0,001	5,7 [4,2; 7,4] *p<0,001 **p<0,001	3,7 [2,8; 5,1]
Нітрат-аніони	10,1 [6,2; 13,8] *p<0,001 #p<0,001	10,35 [4,8; 13,9] *p<0,001 **p=0,86 ###p<0,001	28,5 [23,8; 34,4] *p<0,001	24,3 [10,5; 27,4] *p=0,071 **p<0,001	16,35 [10,6; 19,3]

Примітка: * - порівняно з контролем; ** - порівняно з I стадією силікозу в межах основної групи або групи порівняння; # - порівняно з I стадією силікозу в групі порівняння; ### - порівняно з II стадією силікозу в групі порівняння

перебігу, але у відсутності ІХС. У хворих на силікоз II стадії при наявності та відсутності ІХС статистично значущих відмінностей також не виявлено (p=0,051).

У плазмі крові хворих з I стадією силікозу без ІХС визначалося, порівняно з контролем, деяке підвищення (p<0,001) вмісту продукту NO-синтазної реакції – цитруліну (табл. 1). В інших підгрупах реєструвалося його зниження (p<0,001) в середньому в 1,8 разів. У пацієнтів з II стадією силікозу у відсутності ІХС вміст цитруліну зменшувався (p<0,001) у 2,5 разів порівняно з пацієнтами I стадії без ІХС, та практично не змінювалося, порівняно з пацієнтами II стадії силікозу з ІХС (p=0,135). При порівнянні груп хворих на силікоз II стадії при наявності та відсутності ІХС виявлено незначне, але статистично значуще (p=0,025) зниження цього показника.

Отримані результати можуть опосередковано свідчити про можливе підвищення перетворення аргініну на цитрулін у хворих на силікоз I стадії при відсутності ІХС та деяке зниження в інших підгрупах. Однак у цьому випадку необхідно враховувати також наявність інших шляхів метаболізму аргініну та цитруліну, не пов'язаних з NO-синтазною реакцією.

У плазмі крові хворих, порівняно з контролем, визначалася тенденція до статистично значущого (p<0,001) зростання рівня S-нітрозотіолу, яке становило для силікозу I і II стадії при наявності ІХС відповідно 54 і 100 %, а у разі відсутності ІХС - 27 і 45 % (табл. 2). При II стадії силікозу без ІХС рівень цього метаболіту був достовірно (p<0,001) підвищеним, порівняно з I стадією без ІХС та зниженим порівняно з II стадією силікозу з ІХС. При цьому відзначався також достовірно (p<0,001) знижений рівень S-нітрозотіолу у хворих на силікоз I стадії з ІХС, порівняно з хворими на силікоз II стадії.

У сироватці крові хворих основної групи та групи порівняння визначена різноспрямована динаміка змін вмісту нітрит- і нітрат-аніонів по відношенню до контролю (табл. 2). Так, у хворих на силікоз I і II стадії з ІХС спостерігалася зменшення рівня нітрит-аніонів відповідно на 30 і 41 %. У хворих на силікоз I і II стадії без ІХС, навпаки, виявлено статистично значуще (p<0,001) збільшення, порівняно з контролем, рівня нітрит-аніонів відповідно на 74 і 54 %. Така ж динаміка змін відзначалася й для вмісту в сироватці крові нітрат-аніонів: зменшення (p<0,001) в середньому на 37,5 % для обох стадій силікозу з ІХС; достовірно збільшення

на 74 % (p<0,001) при I стадії силікозу у відсутності ІХС та недостовірно на 49 % (p=0,072) при II стадії. Слід відзначити, що у хворих на силікоз з ІХС рівень нітрат-аніонів практично не відрізнявся (p=0,86) між I і II стадією, тоді як у хворих з II стадією силікозу без ІХС він був незначно, але достовірно (p<0,001) зниженим. Поєднання силікозу з ІХС характеризувалося статистично значущим (p<0,001) зменшенням нітрат-аніонів, порівняно з її відсутністю в середньому на 60,5 %.

Таким чином, при силікозі з наявністю та відсутністю ІХС відбувається порушення метаболізму оксиду азоту, що можна розглядати як одну з патогенетичних ланок та враховувати при розробленні терапевтичних заходів.

Висновки

1. При силікозі з ІХС спостерігається зниження в плазмі крові хворих вмісту аргініну, цитруліну, нітрит- і нітрат-аніонів на тлі підвищення S-нітрозотіолу, що свідчить про зменшення синтезу NO або порушення його метаболізму.

2. При силікозі без ІХС спостерігається зниження в плазмі крові хворих вмісту аргініну на тлі зростання цитруліну, S-нітрозотіолу, нітрит- і нітрат-аніонів, що свідчить про активацію системи NO.

3. Кількісний вміст метаболітів NO у крові хворих на силікоз є інформативним для оцінки ступеня його обтяження захворюваннями серцево-судинної системи.

4. Корекція рівнів показників системи NO є патогенетично обґрунтованим і необхідним компонентом терапії силікозу при наявності та відсутності ІХС.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується провести комплекс досліджень, спрямованих на розкриття патохімічних механізмів порушень стану процесів нейрогуморальної регуляції у хворих на силікоз, в поєднанні з ІХС з метою оптимізації терапевтичних заходів.

Література

1. Бабанов С. Пылевые заболевания легких: диагностика, лечение / С. Бабанов, О. Аверина // Врач. – 2013. – № 2. – С. 25-28.
2. Беседина А.С. Вікові особливості стану системи L-аргінін-оксиду азоту у пацієнтів з ішемічною хворобою серця / А.С. Беседина // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип. 2, Т. 2 (101). – С. 71-76.
3. Бугаенко В.В. Коморбидные состояния: ишемическая болезнь сердца и хроническое obstructивное заболевание легких / В. В. Бугаенко, В. А. Слободской, В. В. Товстуха // Український кардіологічний журнал. – 2011. – № 5. – С. 72-78.
4. Ишемическая болезнь сердца и хроническая obstructивная болезнь легких: патофизиологические особенности сочетаний и лечения / А.М. Шилов, М.В. Мельник, О.Ф. Тарасенко [и др.] // Фармакотерапия. – 2008. – № 2. – С. 28-34.
5. Ишемическая болезнь сердца: руководство для врачей / Г.В. Погосова [и др.]; под ред. Р.Г. Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 111 с.
6. Кіселик І. О. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та хворяниці іншої етіології / І.О. Кіселик, М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 3. – С. 43-45.
7. Кундієв Ю.І. Пневмококіоз: епідеміологія, рання діагностика, профілактика / Ю.І. Кундієв, А.В. Басанець. - К.: ВД «Авіцена», 2012. - 192 с.
8. Патофизиологические особенности клиники и лечения ИБС в сочетании с ХОБЛ / О.Ф. Тарасенко, А.О. Осия, А.Ю. Свиридова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – № 54. – С. 3-4.

9. Ремикова М.И. Роль оксида азота в регуляции легочных функций / М.И. Ремикова // Вестник службы крови России. - 2000. - № 2. - С. 53-57.
10. Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. - 2006. - № 2. - С. 77-80.
11. Тюрина С.Н. Влияние оксида азота на особенности клинико-функционального статуса больных стенокардией напряжения в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С.Н. Тюрина // Украинський медичний альманах. - 2001. - № 4. - С. 165-169.
12. Gaston B. Summary: systemic effects of inhaled nitric oxide / B. Gaston // Proceedings of the American Thoracic Society. - 2006. - Vol. 3. - P. 170-172.
13. Marzinzin M. Improved methods end products of nitric oxide in biological fluids: nitrites, nitrates and S-nitrosothiols / M. Marzinzin, A.K. Nussler, J. Stadler // Nitric oxide. - 1997. - Vol. 1. - P. 177-189.
14. Schwarz A. Analysis of plasma amino acids by HPLC with photodiode array and fluorescence detection / A. Schwarz, W.L. Roberts, M. Pasquali // Clinica chimica acta. - 2004. - Vol. 312. - P. 253-262.

Братусь В.Н

Динамика изменений показателей обмена оксида азота у больных силикозом с ишемической болезнью сердца

Харьковский национальный медицинский университет,
г. Харьков, Украина
occdis@hnmu.org.ua

Резюме. Целью работы было изучение особенностей метаболизма оксида азота у больных силикозом с разной стадией клинического течения сопряженном с ишемической болезнью сердца, что является необходимым для раскрытия патогенеза коморбидной патологии и оптимизации комплексных терапевтических мероприятий. С помощью хроматографического и спектрофотометрического методов исследования в крови пациентов определено содержание предшественника оксида азота – аргинина, продукта NO-синтазной реакции цитруллина и метаболитов - нитрозотиола, нитрит- и нитрат-анионов. При силикозе, сопряженном с ишемической болезнью сердца, выявлено уменьшение содержания аргинина, цитруллина, нитрит- и нитрат-анионов на фоне повышения S-нитрозотиола, что свидетельствует о снижении синтеза оксида азота и нарушении его метаболизма. При силикозе в отсутствие ишемической болезни

сердца наблюдалось снижение содержания аргинина на фоне повышения цитруллина, S-нитрозотиола, нитрит- и нитрат-анионов, что свидетельствует об активации метаболизма оксида азота. Коррекция показателей системы оксида азота является патогенетически обоснованным и необходимым компонентом терапии силикоза, сопряженного с ишемической болезнью сердца. Исследуемые показатели обмена оксида азота в крови больных силикозом являются информативными для оценки степени его отягощения заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: силикоз, ишемическая болезнь сердца, обмен оксида азота.

V.N. Bratus

The Dynamics of Nitric Oxide Metabolism Parameters in Patients with Silicosis and Ischemic Heart Disease

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
occdis@hnmu.org.ua

Abstract. The aim of the work was to study peculiarities of nitric oxide metabolism in patients with silicosis of different stages combined with ischemic heart disease, which is essential for evaluation of pathogenesis of comorbid pathology and optimization of complex therapeutic measures. Using chromatographic and spectrophotometric methods the contents of nitrogen oxide precursor — arginin, product of NO-synthetase reaction citrullin and metabolites — nitrosothiols, nitrite- and nitrate- anions in patients blood was checked. The decrease of arginin, citrullin, nitrite- and nitrate- anions on the background of S-nitrosothiols increase were revealed in case of silicosis combined with ischemic heart disease, which proves the decrease of nitrogen oxide synthesis and disturbances of its metabolism. In case of silicosis without accompanying ischemic heart disease the decrease of arginin concentration on the background of citrullin, S-nitrosothiols, nitrite- and nitrate- anions contents elevation was registered which points on nitrogen oxide metabolism activation. The correction of nitrogen oxide system is pathogenically reasonable and necessary component of treatment of silicosis combined with ischemic heart disease. Studied parameters of nitrogen oxide metabolism in blood from patients with silicosis are informative for evaluation of the degree of its complication with cardiovascular diseases.

Keywords: silicosis, ischemic heart disease, nitrogen oxide metabolism.

Надійшла 24.11.2014 року.