

УРОВЕНЬ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

О.Я. Бабак, Хайсам Абулгасим Сулиман Абалла
Харьковский национальный медицинский университет

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания - ведущая причина смертности, ежегодно обуславливающая более 17 млн. смертей, преимущественно в связи с инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом [1]. Эндотелиальная дисфункция - первое звено в патофизиологии кардиоваскулярного континуума, в основе которого лежит прогрессирующее поражение сосудов, усугубляющееся действием факторов риска, в частности артериальной гипертензии (АГ), и обострением сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты проспективных исследований свидетельствуют, что эндотелиальная дисфункция периферических и коронарных сосудов является прогностическим фактором риска смерти от кардиоваскулярных причин [2].

Эндотелий - основной регулятор сосудистого гомеостаза - однослойный пласт клеток, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, которые непрерывно вырабатывают огромное количество важнейших биологически активных веществ [3]. Эти медиаторы регулируют сосудистый тонус, адгезию моноцитов и тромбоцитарно-нейтрофильную агрегацию на гладкомышечном слое стенки сосудов. Среди изобилия медиаторов, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является оксид азота (NO), вырабатываемый из L-аргинина в присутствии NO-синтазы [3, 4]. Оксид азота - мощный вазодилатор, ингибирующий адгезию и агрегацию циркулирующих тромбоцитов и оказывающий антифибротическое действие. В частности, эндотелиальная дисфункция характеризуется нарушением синтеза NO или увеличением его разрушения [4].

NO эндотелиального происхождения является важным атеропротекторным медиатором и нарушение регуляции его син-

теза сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим процессы регуляции синтеза NO и гены, кодирующие NOS, являются первоочередными кандидатами при исследовании эндотелиальной дисфункции сосудов и ряда сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Определение уровня нитритов-нитратов предоставляет реальную информацию об уровне синтеза и метаболизма NO и соответственно функциональном состоянии эндотелия. Иногда у некоторых больных отмечают повышение уровня конечных метаболитов NO и, соответственно, синтеза метаболита при напряженных клинических ситуациях. При этом наблюдается диспропорция между высоким уровнем генерации NO и функциональными признаками снижения эндотелий-зависимой вазодилатации, то есть более тяжелой дисфункции эндотелия при достаточно высоком уровне образования NO [4, 6].

Предупреждение сердечно-сосудистой патологии существенно зависит от гиполипидемической терапии, включающей ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы - статины, ингибиторы абсорбции холестерина (ХС), камеди желчных кислот, фибраты и никотиновую кислоту.

Целью настоящей работы является исследование уровней метаболитов оксида азота (NOx) у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в первые дни и после стандартного лечения аторвастатином.

Материалы и методы исследования

Обследовано 40 больных, перенесших ИМ, в возрасте (50±6) лет. Больным проводили клиническое, лабораторное и инструментальное исследования, определяли уровень метаболитов NOx в плазме крови спектрофотометрическим методом по реакции Грисса в первый и 21 день после ИМ. Метод определения NOx основан на фотометричному определении оптической плотности окрашенного комплекса, который образуется при реакции нитритов с сульфониламидом и N-1-нафтилетилен-диаминхлоридом (реактив Грисса) в кислой среде. Реакция специфичная для нитритов [7]. Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыво-

ротке крови ферментативным фотоколориметрическим методом наборами фирмы "Hitachi" (производство Германии). Контрольную группу составляли 15 добровольцев в возрасте (43 ± 10) года. Все результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение от среднего значения ($M \pm SE$). Достоверность полученных результатов вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента [23]. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

В настоящем исследовании пациентов разделили на следующие группы: больные, перенесшие инфаркт, до и после лечения и контрольная группа (таблица).

Таблица

Биохимические показатели у обследованных больных

Показатели	Контрольная группа (1 группа)	ИМ до лечения (2 группа)	ИМ после лечения (3 группа)
Метаболиты NOx, ммоль/л	$24,8 \pm 9,4$	$56,4 \pm 7,8$ $p^* < 0,05$	$52,7 \pm 6,2$ $p^* < 0,05$ $p^{**} > 0,05$
ОХС, ммоль/л	$4,8 \pm 0,52$	$5,7 \pm 0,2$ $p^* < 0,05$	$5,0 \pm 0,42$ $p^* < 0,05$ $0,1 < p^{**} < 0,01$
ТГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,5$ $p^* < 0,05$	$1,61 \pm 0,06$ $p^* < 0,05$ $p^{**} > 0,05$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,5 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,4$ $p^* < 0,05$	$1,21 \pm 0,5$ $p^* > 0,05$ $p^{**} > 0,05$

Примечание: p^* - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; p^{**} - достоверность различий между группами 2 и 3.

Уровень NOx достоверно увеличивается в группах 2 и 3 исследуемых больных по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). При сравнении групп до и после лечения отмечает незначительные изменения уровней метаболитов NOx.

Были выявлены различия показателей липидного обмена у больных 2 и 3 групп. Так, в группе 2 уровни концентраций ОХС и ТГ были значительно выше, чем соответствующие показатели контрольной группы ($(5,7 \pm 0,2)$ ммоль/л и $(1,8 \pm 0,5)$ ммоль/л по сравнению с контрольной группой ($(4,8 \pm 0,5)$ ммоль/л и

($1,0 \pm 0,3$) ммоль/л; $p < 0,05$), в то время как уровень ХС ЛПВП был достоверно ниже, чем в контрольной группе ($(1,1 \pm 0,4)$ ммоль/л и $(1,5 \pm 0,3)$ ммоль/л; $p < 0,05$). Не обнаружено существенных различий в показателях ТГ и ХС ЛПВП между 2 и 3 группами соответственно: ($(1,8 \pm 0,5)$ ммоль/л; $(1,1 \pm 0,4)$ ммоль/л и $(1,61 \pm 0,06)$ ммоль/л и $(1,21 \pm 0,5)$ ммоль/л; $p > 0,05$), в то же время наблюдается тенденция к повышению концентрации ОХС в 3 группе по сравнению со 2 группой ($(5,7 \pm 0,2)$ ммоль/л по сравнению с $(5,0 \pm 0,42)$ ммоль/л; $0,1 < p < 0,01$).

Определение уровня нитритов-нитратов предоставляет реальную информацию об уровне синтеза и метаболизма NO и, соответственно, функциональном состоянии эндотелия [8]. Динамика конечных метаболитов NO при различных клинико-патогенетических ситуациях имеет сходные черты. Типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно - сосудистой патологии является снижение уровней нитритов- нитратов в крови и моче, свидетельствующее о депрессии генерации NO, угнетение антиоксидантной защиты, повышении эндогенных ингибиторов NO [9].

Однако, у некоторых больных при напряженных клинических ситуациях, как отмечалось выше, повышаются уровни конечных метаболитов NO и, соответственно, синтеза NO. Этот факт связывают с индукцией NO- синтазы (NOS) вследствие гиперэкспрессии фактора некроза опухолей- α , интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 β , липополисахаридов, активацией свободнорадикальных процессов с угнетением антиоксидантных ферментов. Активация NOS и синтез NO в значительных количествах имеют адаптационное значение, направленное на улучшение перфузии тканей [6]. В наших экспериментах наблюдается достоверное повышение продукции метаболитов NO x , что свидетельствует об угнетении сократимости миокарда в группе наблюдаемых пациентов (таблица). Отдельные авторы отмечают корреляцию между уровнем NO x и активностью NOS. В группе пациентов с ИМ пик повышения уровня NO x приходился на 2 и 3 дни после начало проявления симптомов, подтверждая, что подъем NO x зависит от активации макрофагальной NOS, вызванной цитокинами [11], что, вероятно, и происходит в группе исследуемых нами пациентов (группа 2).

Повышение уровня конечных метаболитов NO коррелирует с атерогенными нарушениями липидного спектра: увеличением уровней ОХС, со снижением уровня ХС ЛПВП ($r=0,32$, $p=0,003$; $r=0,47$, $p<0,001$). Некоторые авторы отмечают, что ЛПВП увеличивают количество протеина NOS в эндотелиальных клетках и ЛПВП переключают ЛПНП - индуцированное ингибирование экспрессии NOS [10], что является одной из причин повышенной продукции NOX (таблица).

Таким образом, уровень метаболитов NOX при ИМ может служить показателем тяжести развития заболевания.

Для предупреждения сердечно-сосудистой патологии используется гиполипидемическая терапия, включающая статины, которые подавляют активность ключевого фермента внутриклеточного синтеза ХС - ГМГ-КоА-редуктазы [12].

Улучшение эндотелий-зависимой вазомоторной функции сосудов за счет активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) является хорошо изученным эффектом статинов. Статины увеличивают биодоступность NOx за счет стабилизации мРНК eNOS, уменьшения продукции активных форм кислорода и других процессов [7]. В эксперименте и клинических исследованиях ранее была показана способность церивастатина, симвастатина, правастатина и аторвастатина улучшать функцию эндотелия. Также показано, что статины уменьшают зону некроза при инфаркте миокарда и выраженность повреждения миокарда при ангиопластике [13,14].

Полученные нами результаты свидетельствуют о поддержание продукции NOx на высоком уровне при лечении пациентов статинами, при этом отсутствуют достоверные отличия между группами 2 и 3 (до и после лечения). Статины могут осуществлять кардиозащитный эффект также через понижение уровня ОХС, снижая воспалительную реакцию и улучшая эндотелиальную функцию, зависящая, частично, от увеличения выброса оксида азота под действием NOS [15, 21]. Поскольку статины стабилизируют мРНК eNOS и увеличивают активность eNOS в эндотелиальных клетках, наблюдается повышение концентрации NOx в плазме крови, что, возможно, свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции под действием NOS под действием статинов. Например, терапия с церивастатином увеличивает со-

держание протеина eNOS в 1,7-раза и значительно повышает уровень мРНК эндотелиальной eNOS (на 52 %) [17].

Выводы

1. Таким образом, при ИМ уровень NOx может служить показателем тяжести развития заболевания. Одним из эффектов статинов, ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы, является улучшение вазомоторной функции сосудов, осуществляемое за счет активации NOS и повышения биодоступности NO.

2. Статины рассматриваются как перспективная точка приложения терапии сердечно-сосудистых заболеваний через механизмы, затрагивающие биохимию оксида азота.

Литература

1. Nasser M. Al-Daghri *The association of endothelial constitutive nitric oxide synthase polymorphisms with family history of coronary heart disease in men* / Nasser M. Al-Daghri // *Gene Ther. Mol. Biol. Vol.* - 2006. - Vol. 10. - P. 193-198.

2. American Heart Association: *Heart Disease and Stroke Statistics-2002 Update*. Dallas, Tex, American Heart Association, 2002.

3. Манухина Е.Б. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите / Е.Б. Манухина, И.Ю. Малышев, Ю.В. Архипенко // *Вестник АМН Украины*. - 2000. - № 3. - С. 30-34.

4. Зенков Н.К. NO - синтазы в норме и при патологии различного генеза / Н.К. Зенков, Е.Б. Меньщиков, В.П. Реутов // *Вестник АМН Украины*. - 2000. - № 3. - С. 30-35.

5. Kuhlencordt P.J. *Accelerated atherosclerosis, aortic aneurysm formation, and ischemic heart disease in apolipoprotein E/endothelial nitric oxide synthase double-knockout mice* / P.J. Kuhlencordt, R. Gyurko, F. Han // *Circulation*. - 2001. - Vol. 104. - P. 448-454.

6. Jeger R.V. *Cardiogenic Shock complicating acute myocardial infarction: a silver lining on the horizon?* / R.V. Jeger, S. Anand, J.C. Hochman // *Emcreg Internatinal*. - 2004. - Vol. 3. - P. 60-69.

7. Kirkali G. *Nitric oxide in chronic liver disease* / G. Kirkali, S. Gezer, N. Umur // *Turk. J. Med. Sci.* - 2000. - Vol. 30. - P. 511-515.

8. Drapkina O.M. Nitric oxide and cardiac failure / O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin // *Ter. Arkh.* - 2005. - Vol. 77 (11). - P. 62-68.
9. Gosai J. The vanishing stenosis: ST elevation myocardial infarction and rhythm disturbance due to coronary artery spasm - case report and review of the literature / J. Gosai, C.J. Malkin, E.D. Grech // *Case Reports in Medicine.* - 2010. - Vol. 211. - P. 226-228.
10. Karas R.H. A novel mechanism for the beneficial effects of lipoprotein: discussion / R.H. Karas // *American Heart Journal.* - 2002. - Vol. 144. - P. 134-139.
11. Guzik T.J. Nitric oxide and superoxide in inflammation and immune regulation / T.J. Guzik, R. Korbut, T. Adamek-Guzik // *Journal of physiology and pharmacology.* - 2003. - 54. - P. 469-487.
12. Toufektsian M.-C. Stimulation of A2A-adenosine receptors after myocardial infarction suppresses inflammatory activation and attenuates contractile dysfunction in the remote left ventricle / M.-C. Toufektsian, Z. Yang, K.M. Prasad // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2006. - Vol. 290. - P. 1410-1418.
13. Knowles J.W. Genetic modifiers of atherosclerosis in mice / J. W. Knowles, N. Maeda // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* - 2000. - Vol. 20. - P. 2336-2345.
14. Caimi G. Influence of risk factors on nitric oxide metabolites at the initial stage of juvenile acute myocardial infarction / G. Caimi, M. Montana, V. Calandrino, R. Lo Presti // *Clinical Hemorheology and Microcirculation.* - 2009. - Vol. 41. - P. 35-37.
15. Бабак О.Я. Фармакогенетика статинов: современный взгляд на проблему / О.Я. Бабак, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // *Сучасна гастроентерологія.* - № 4 (52). - С. 13-16.
16. Landmesser U. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase / U. Landmesser, N. Engberding, F.H. Bahlmann, A. Schaefer // *Circulation.* - 2004. - Vol. 110. - P. 1933-1939.
17. Майрон Дж. Современные перспективы применения статинов / Д. Дж. Майрон, С. Фаззо, МакРэз Ф. Линтон // *Международный медицинский журнал.* - 2000. - № 6. - С. 56-59.

Резюме

Бабак О.Я., Хайсам Абулгасим Сулиман Абдула. *Уровень метаболитов оксида азота у больных с инфарктом миокарда после терапии статинами.*

Сердечно-сосудистые заболевания - ведущая причина смертности, преимущественно в связи с инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом. Оксид азота (NO) эндотелиального происхождения является важным атеропротекторным медиатором и нарушение регуляции его синтеза сопряжено с повышением риска сердечно-сосудистых заболеваний. При ИМ уровень NOx может служить показателем тяжести развития заболевания. Статины могут осуществлять кардиозащитный эффект через понижение уровня ОХС, улучшая эндотелиальную функцию, зависящая, в частности, от увеличения выброса оксида азота под действием NOS. Статины рассматриваются как перспективная точка приложения терапии сердечно-сосудистых заболеваний через механизмы, затрагивающие биохимию оксида азота.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, статины.

Резюме

Бабак О.Я., Хайсам Абулгасим Сулиман Абдула. *Рівень метаболітів оксиду азота у хворих з інфарктом міокарду після терапії статинами.*

Серцево-судинні захворювання - провідна причина смертності, переважно у зв'язку з інфарктом міокарду (ІМ) і інсультом. Оксид азоту (NO) ендотеліального походження є важливим атеропротекторним медіатором, порушення регуляції його синтезу пов'язано з підвищенням ризику серцево-судинних захворювань. При ІМ рівень NOx може служити показником важкості розвитку захворювання. Статини можуть здійснювати кардіозахисний ефект через зниження рівня ОХС, покращуючи ендотеліальну функцію, залежну, частково, від збільшення викиду оксиду азоту під дією NOS. Статини розглядаються як перспективна точка застосування терапії серцево-судинних захворювань через механізми, що зачіпають біохімію оксиду азоту.

Ключові слова: інфаркт міокарду, статини.

Summary

Babak O.Ya., Hitham Abuelgasim Suliman Abdalla. *Level of metabolites nitric oxide of patients with heart attack of myocardium after the statins therapy.*

Cardio-vascular diseases - leading reason of death rate, mainly in connection with the heart attack of myocardium (IM) and stroke. The nitric oxide (NO) of endotelialnogo origin is important ateroprotektoornim mediatorom and violation of adjusting of his synthesis is attended with the rise of risk of serdechno-sosudistih diseases. At by HIM the NOh level can serve by the index of weight of development of disease. Statini can carry out a kardiozashitniy effect through lowering of the OHS level, improving an endotelialnuyu function, depending, in partial, from the increase of the troop landing of oxide of nitrogen under the NOS action. Statini are considered how the perspective point of appendix of therapy of serdechno-sosudistih diseases is through machineries affecting biochemistry of oxide of nitrogen.

Key words: heart attack of myocardium, statins.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова