

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ СТАБІЛЬНОГО МЕТАБОЛІТУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯЦІЙНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ СТАБІЛЬНОГО МЕТАБОЛІТУ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯЦІЙНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ДІ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ – Визначили вміст стабільного метаболіту NO в сироватці крові 55 хворих на дисциркуляційну енцефалопатію, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання. Констатували зниження концентрації маркерів метаболізму NO у даної категорії хворих та встановили залежність даного показника від віку пацієнтів, стадії та варіанту перебігу захворювання, вираженості ендотоксемії, отриманої дози опромінення.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ СТАБИЛЬНОГО МЕТАБОЛИТА ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯЦИОННОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, КОТОРЫЕ ПОДВЕРГЛИСЬ ВОЗДЕЙСТВИЮ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ – Определили содержание стабильного метаболита NO в сыворотке крови 55 больных с дисциркуляционной энцефалопатией, которые подверглись воздействию малых доз ионизирующего излучения. Констатировали снижение концентрации маркеров метаболизма NO у данной категории больных и установили зависимость данного показателя от возраста пациентов, стадии и варианта течения заболевания, выраженности эндотоксемии, полученной дозы облучения.

RESEARCH OF NITRIC OXIDE STABLE METABOLITES' CONTENT IN PATIENTS WITH DISCIRCULATIVE ENCEPHALOPATHY, EXPOSED TO SMALL DOSES OF IONIZING RADIATION – We determined the content of stable NO metabolites in blood serum of 55 patients at discirculative encephalopathy exposed to low doses of ionizing radiation. It was found out that markers of NO metabolism in this category of patients were decreased. The dependence of this index from patients' age, stage of the disease, course of the disease and intensity of endotoxemia, received dose of irradiation was established.

Ключові слова: дисциркуляційна енцефалопатія, малі дози іонізуючого випромінювання, оксид азоту.

Ключевые слова: дисциркуляционная энцефалопатия, малые дозы ионизирующего излучения, оксид азота.

Key words: discirculative encephalopathy, small doses of ionizing radiation, nitric oxide.

ВСТУП Одним із найважливіших медіаторів внутрішньоклітинно і міжклітинно взаємодії є оксид азоту (NO) [1, 2–5]. Вивчення властивостей і біологічної ролі цієї молекули дозволило встановити, що оксид азоту – газоподібний месенджер, який відіграє роль універсального модулятора різноманітних функцій організму, у тому числі регуляцію дихання, підтримання імунного статусу організму, серцево-судинного гомеостазу, активності макрофагів, експресії генів, пластичності нервової тканини, пам'яті, вивільнення нейротрансмітерів [1, 6].

Порушення синтезу фізіологічних концентрацій оксиду азоту відіграє важливу роль у механізмах ініціації і прогресування ендотеліальної дисфункції, яка, в свою чергу, є одним з патогенетичних механізмів хронічно недостатності мозкового кровопостачання – дисциркуляційно енцефалопатії (ДЕ).

Метою дослідження стало оцінити роль змін стабільного метаболіту оксиду азоту у хворих на ДЕ, що зазнали впливу іонізуючого випромінювання внаслідок аварії на ЧАЕС.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Ми визначили вміст стабільного метаболіту NO в сироватці крові 55 хворих на ДЕ, які зазнали впливу малих доз іонізуючого випромінювання. Середній вік пацієнтів склав $(48,78 \pm 2,31)$ років, чоловіків серед обстежених було 52 (94,6%), жінок – 3 (5,4%). У дослідженні звертали увагу на вікову групу, стадію ДЕ та варіант перебігу захворювання (кризовий, безкризовий), отриману сумарну дозу опромінення. Контролем служила група з 20 осіб, репрезентативна за віком та статтю, які не зазнали дії іонізуючого випромінювання.

Вміст стабільного метаболіту оксиду азоту визначали за допомогою спектрофотометричного методу, який заснований на реєстрації забарвленого продукту реакції нітрит-іона з реактивом Грісса (α -нафтилацетатом і сульфаніловою кислотою) у лужному середовищі, що дозволяє з високою точністю визначити вміст нітрит-іонів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ Маючи на меті дослідити чи впливає вік на показники концентрації стабільних метаболітів, хворих поділили на вікові групи: I (40-49 років) – 33 пацієнти (60%), II (50-59 років) – 16 пацієнтів (29%), III (60-69 років) – 6 (11%) пацієнтів.

Середній показник у I групі був на рівні $(5,24 \pm 2,07)$ мкмоль/л, що достовірно ($p < 0,01$) нижче за значення контрольної групи ($8,46 \pm 2,43$) мкмоль/л. У хворих II групи концентрація стабільних метаболітів зросла на 13%, а у III групі – зменшилася на 59% порівняно з I та на 64% порівняно з II. Помірна кореляційна залежність між віком хворих та показником, що досліджували простежувалася лише у старшій віковій групі, склавши $R = -0,42$.

Різниця між показниками у вікових групах та контрольними носила достовірний характер ($p < 0,05$), що дало нам змогу зробити висновок про пригнічення з віком функції ендотелію у пацієнтів із ДЕ, які зазнали дії іонізуючого випромінювання. Це узгоджується з даними літератури [7], що з віком послаблюються ендотеліальні вазодилаторні реакції, що, в першу чергу, пов'язують з зменшенням синтезу NO.

В обстеженій когорті хворих II ст. (субкомпенсації) ДЕ діагностовано у 45 (81,8%), III (декомпенсації) – у 10 (18,2%). Отримані результати в обох групах достовірно ($p < 0,05$) були нижчими за значення контрольної групи. Концентрація стабільних метаболітів NO у хворих на ДЕ в стадії субкомпенсації ($5,46 \pm 1,78$) мкмоль/л, в стадії декомпенсації – ($4,49 \pm 1,31$) мкмоль/л ($p < 0,05$), це дозволило припустити, що прогресування захворювання відбувається на фоні зниження маркерів метаболізму NO (рис. 1).

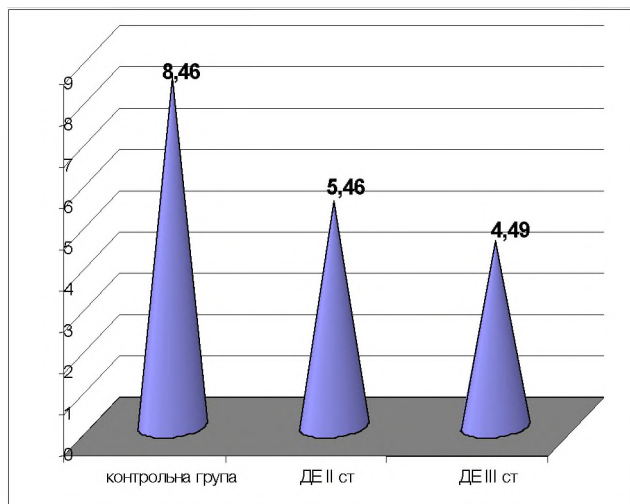


Рис. 1. Вміст стабільних метаболітів NO у хворих на ДЕ в стадії суб- та декомпенсації.

Для клінічної картини ДЕ у 24 хворих (43,6 %) був характерним кризовий перебіг, у решти 31 (56,4 %) – пароксизмальних станів зафіксовано не було. У хворих на ДЕ з кризовим перебігом захворювання концентрація стабільних метаболітів NO в сироватці крові була вищою на 20 % ($p < 0,05$): ($5,63 \pm 2,22$) мкмоль/л проти ($4,86 \pm 1,31$) мкмоль/л. У даній групі встановлено слаб-

кий кореляційний зв'язок ($R = -0,38$) між рівнями молекул середньої маси (MCM_{280}) та NO.

Для уточнення залежності між концентрацією MCM_{254} та рівнем стабільного метаболіту в сироватці крові поділили пацієнтів на три групи, залежно від показників MCM_{254} : I група (400–499 ум.од.), II група (500–599 ум.од.), III група (600–699 ум.од.), (рис. 2).

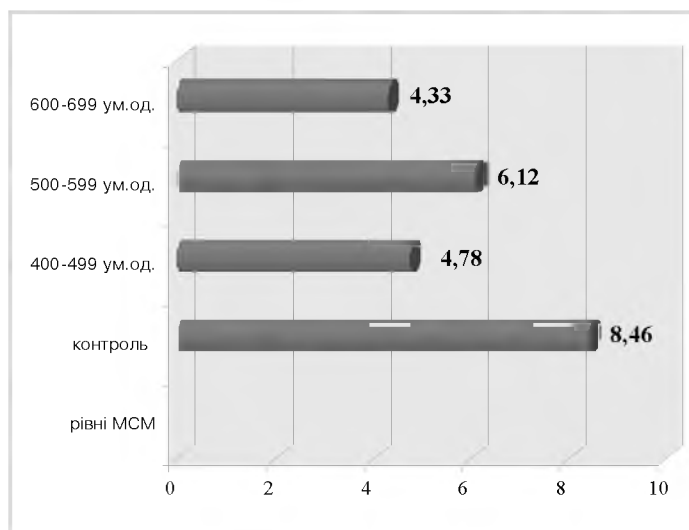


Рис. 2. Концентрація стабільних метаболітів NO у групах хворих на ДЕ залежно від показників MCM_{254} .

У пацієнтів I групи показник був нижчим на 56 % за параметри контрольної групи, при наростанні концентрації MCM до 500–599 ум.од. – зростали і значення NO (згідно з літературними даними стабільні метаболіти є складовою MCM). У хворих III групи спостерігали зворотну реакцію, що опосередковано свідчить про пригнічення синтезу оксиду азоту, а отже, про порушення функції ендотелію.

Серед 55 пацієнтів із ДЕ, яким в комплексному обстеженні проводили визначення концентрації стабільних метаболітів NO, 9 (16 %) отримали дозу опромінення в межах 20–60 бер. (в середньому ($32,66 \pm 1,43$) бер.), 20 (37 %) – до 20 бер. (в середньому ($11,84 \pm 0,98$) бер.)

та у 26 (47 %) пацієнтів дозу визначено не було. Коефіцієнт кореляції між зазначеними показниками (доза опромінення/концентрація стабільних метаболітів NO) становив $-0,30$.

У хворих, що отримали дозу до 20 бер., показники NO були достовірно нижчими від контрольних значень ($6,24 \pm 2,73$) мкмоль/л проти ($8,46 \pm 2,43$) мкмоль/л, проте вищими за показники групи з відсутнім документальним підтвердженням дози ($6,24 \pm 2,73$) мкмоль/л проти ($5,22 \pm 3,56$) мкмоль/л). У хворих із дозою в межах 20–60 бер. концентрація метаболітів NO була найнижчою, причому в 1,85 раза за групу з дозою до 20 бер. та 2,5 раза проти контрольної групи (рис. 3).

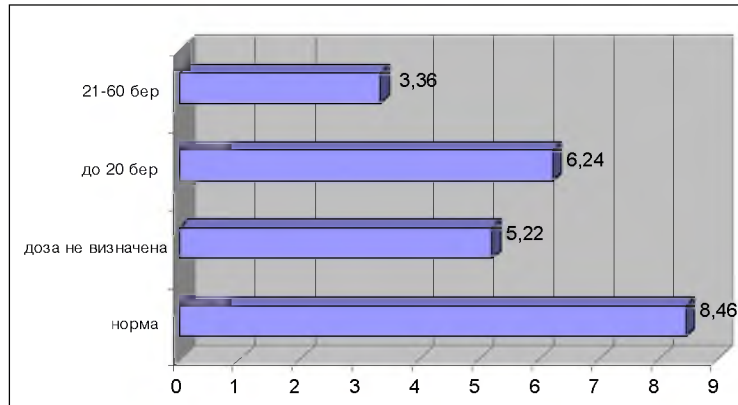


Рис. 3. Концентрація стабільних метаболітів NO у хворих на ДЕ залежно від сумарно дози опромінення.

Згідно з дослідженнями інших авторів [8], нетривала дія малих доз радіації може сприяти підвищенню рівня метаболітів NO, таку ж за ефектом дію має гіпоксія [9]. Проте за умови тривало ді даних факторів, компенсаторні механізми зазнають виснаження, а рівень NO – знижується. Останнє твердження знайшло підтвердження в нашому дослідженні.

Ми проаналізували взаємозв'язок між кінцевими стабільними метаболітами NO та ступенем порушень ліпопероксидації.

Враховуючи показник стабільного метаболіту NO в контрольній групі ($8,46 \pm 2,43$), ми поділили когорту обстежених хворих за відхиленнями від даного зна-

чення. Так, у 6 (11 %) хворих даний показник знаходився в межах норми, у 5 (9 %) – був вищим норми, а у 44 (80 %) пацієнтів – нижчим. При дослідженні показників оксидантного стресу (табл.1) виявили активацію процесів пероксидації у кожній з цих груп.

Кореляційний аналіз підтвердив наявність зв'язку між кінцевими стабільними метаболітами NO і рівнем малонового діальдегіду (МДА) у групах. При значеннях NO в межах норми залежність носила пропорційний характер ($r=+0,37$, $p<0,05$), при підвищених показниках, навпаки, простежували зворотну залежність ($r=-0,58$, $p<0,05$). Сила зв'язку між МДА і оксидом азоту у групі хворих із низькими його значеннями зменшилася до слабо ($r=+0,1$).

Таблиця 1. Показники оксидантного стресу у групах хворих на ДЕ з різними значеннями стабільного метаболіту оксиду азоту ($M \pm m$)

Групи хворих	Показник	
	МДА	СОД
Значення NO в межах норми, n=6	$5,73 \pm 0,90$ $P_1 > 0,05$	$34,12 \pm 5,47$ $P_2 > 0,05$
Значення NO вище норми, n=5	$6,21 \pm 1,38$ $P_1 > 0,05$	$37,56 \pm 4,31$ $P_2 > 0,05$
Значення NO нижче норми, n=44	$6,16 \pm 0,91$ $P_1 > 0,05$	$36,77 \pm 5,06$ $P_2 > 0,05$

Примітки: P_1 – різниця між показниками МДА у групах хворих; P_2 – різниця між показниками СОД у групах хворих.

Активність антиоксидантно системи була пов'язана прямою залежністю з рівнем NO у групі з високими його значеннями ($r=+0,51$, $p<0,05$) та зворотною меншо сили – у групі з показниками в межах норми ($r=-0,22$, $p<0,05$).

ВИСНОВКИ Підсумовуючи результати, можна констатувати зниження концентрації маркерів метаболізму NO у хворих на ДЕ, які зазнали опромінення в малих дозах. Встановлено залежність даного показника від віку пацієнтів, стадії та варіанту перебігу захворювання, вираженості ендотоксемії, отримано дози опромінення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Малахов В.А., Белоус А.М., Пасюра И.М., Дорошенко Г.И. Клеточно-мембранные аспекты лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов. – Харьков: Ранок, 1999. – 172 с.
2. Салей А.П., Рецкий М.И. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения // Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация. – 2003. – № 1. – С. 75–80.

3. Сомова Л.М., Плеханова Н.Г. Оксид азота как медиатор воспаления. // Вестник ДВО РАН. – 2006. – № 6. – С. 7–80.
4. Сосунов А.А. Оксид азота как межклеточный посредник // Соросовский обзорный журнал. – 2002. – Т. 6. – С. 27–34.
5. Bredt D.S. Nitric Oxide Signaling in Brain Potentiating the Gain with YC-1 // Mol. Pharmacol. – 2003. – № 63. – P. 1206–1208.
6. Мацко М.А. Соотношение некоторых медиаторов стресс-реализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2004. – № 4. – С. 14–16.
7. Безруков В.В., Сикало Н.В., Кульчицкий О.К., Ніжанковська О.В. Вікові особливості порушень функції ендотелію та х фармакологічна корекція (експериментальне дослідження) // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 128–135.
8. Пікас О.Б. Стан системи оксиду азоту у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС без захворювань органів дихання // Вісник наукових досліджень. – 2007. – № 2. – С. 33–36.
9. Манухина Е.Б., Малышев Н.Ю., Архипенко Ю.В. // Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 16–21.

Отримано 09.11.10