

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*М.Г. Мухамедова**, *А.М. Юсупов*, *Н.Ю. Халимбетова**

*Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан,
Ташкентский педиатрический медицинский институт, Узбекистан

Ключевые слова:

хроническая сердечная недостаточность, оксид азота.

Буковинский медицинский вестник. Т.22, № 3 (87). С. 50-59.

DOI:

10.24061/2413-0737. XXII.3.87.2018.63

E-mail: *september-84@mail.ru*

Цель исследования — изучение активности eNOS, концентрации L-аргинина и стабильных метаболитов оксида азота, а также степени эндотелий зависимой вазодилатации в пробе с 5-минутной компрессиией плечевой артерии у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза в зависимости от введения в схему терапии L-аргинина.

Материал и методы. В настоящее исследование были включены 303 больных (204 мужчин и 99 женщин), наблюдаемых по поводу ХСН ишемического генеза. Больные основной группы А+ (101 пациент) дополнительно к основному лечению принимали L-аргинин в дозе 1 г 3 раза в сутки в виде сиропа (Тивортин), остальные больные (202 человека) вошли в группу сравнения А-. В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых добровольцев. Метаболизм NO и эндотелий-зависимая вазодилатация изучались путем определения активности eNOS и концентрации NO₂/NO₃, определения уровня L-аргинина в крови, оценки эндотелиальной функции при помощи компрессионной пробы. О состоянии эндотелиальной функции сосудов судили по данным доплерографии плечевой артерии по методике Solomon и соавт.

Результаты. У больных, принимавших аргинин отмечался его дополнительный положительный эффект на концентрацию аргинина в периферической крови (51,63% против 43,53% в группе А-, $p < 0,01$). Распределение больных по состоянию систолической функции ЛЖ выявило, что эффект дополнительного применения аргинина наблюдается только у больных с низкой ФВ ЛЖ (69,63% против 58,32% в группе А-, $p < 0,01$). Также обнаружено, что применение аргинина способствует достоверно большему увеличению активности eNOS (11,53% против 4,76%, $p < 0,001$). Сравнение больных А+ и А- внутри групп, сгруппированных по состоянию систолической функции ЛЖ, выявило значительно более выраженный эффект аргинина у больных с нормальной систолической функцией ЛЖ.

Выводы. У больных хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза, при снижении систолической функции левого желудочка в большей степени, отмечается нарушение метаболизма NO. Это проявляется в снижении активности конституциональной эндотелиальной NO-синтазы на фоне снижения концентрации L-аргинина, и увеличении активности индуцибельной макрофагальной NO-синтазы, что приводит к увеличению концентрации NO и его стабильных метаболитов в периферической крови. При этом наблюдается значительное нарушение вазоактивной функции эндотелия, приводящее к уменьшению степени эндотелийзависимой вазодилатации, а в ряде случаев развитию патологической вазоконстрикции (в настоящем исследовании отмечалось

у 10 больных (3,3%). Дополнительное применение аргинина усиливает положительное влияние патогенетической терапии на аспекты метаболизма NO и вазоактивную функцию эндотелия.

Ключові слова:

хронічна серцева недостатність, оксид азоту.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 3 (87). С. 50-59.

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ І ЙОГО МЕТАБОЛІТІВ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

М.Г. Мухамедова, А.М. Юсупов, Н.Ю. Халімбетова

Мета дослідження — вивчення активності eNOS, концентрації L-аргініну і стабільних метаболітів оксиду азоту, а також ступеня ендотеліалізалежної вазодилатації в пробі з 5-хвилинною компресією плечової артерії в осіб з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) ішемічного генезу залежно від приєднання до схеми терапії L-аргініну.

Матеріал і методи. У дане дослідження були зараховані 303 пацієнти (204 чоловіки та 99 жінок) із ХСН ішемічного генезу. Пацієнти основної групи А+ (101 пацієнт) додатково до основного лікування приймали L-аргінін у дозі 1 з 3 рази на добу в сиропі (тивортин), інші 202 обстежених увійшли до групи порівняння А-. Контрольна група була представлена 20 здоровими добровольцями. Метаболізм NO і ендотеліалізалежну вазодилатацію вивчали шляхом визначення активності eNOS та концентрації NO₂/NO₃, рівня L-аргініну в крові, оцінки ендотеліальної функції з використанням компресійної проби. За даними доплерографії плечової артерії, за методикою Solomon та співавторів вивчали ендотеліальну функцію судин.

Результати. У хворих, які приймали аргінін, відзначено додатковий позитивний ефект на його концентрацію в периферичній крові (51,63% проти 43,53% у групі А-, $p < 0,01$). Розподіл пацієнтів за станом систолічної функції ЛШ виявив, що ефект додаткового застосування аргініну спостерігається тільки в осіб за низькою ФВ ЛШ (69,63% проти 58,32% у групі А-, $p < 0,01$). Також виявлено, що застосування аргініну сприяє достовірному підвищенню активності eNOS (11,53% проти 4,76, $p < 0,01$). При порівнянні хворих груп А+ і А-, усередині за групами, згрупованих за станом систолічної функції ЛЖ, виявлено значну вираженість ефекту аргініну в осіб із нормальною систолічною функцією ЛШ.

Висновки. У хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка визначено суттєве порушення метаболізму NO, що виявляється у зменшенні активності конституційної ендотеліальної NO — синтази на фоні зниження концентрації L-аргініну і зростанні активності індуцибельної макрофальної NO-синтази, що веде до зростання концентрації NO і його стабільних метаболітів у периферичній крові. При цьому спостерігається значне порушення вазоактивної функції ендотелію, що призводить до зниження ступеня ендотеліалізалежної вазодилатації, а в частини випадків - розвитку патологічної вазоконструкції (у нашому дослідженні у 10 пацієнтів (3,3%)). Додаткове застосування аргініну посилює позитивний вплив патогенетичної терапії на аспекти метаболізму NO і вазоактивну функцію ендотелію.

Оригінальні дослідження

Keywords: *chronic heart failure, nitric oxide.*

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 3 (87). P. 50-59.

THE PATHOGENETIC ROLE OF THE NITRIC OXIDE SYSTEM AND ITS METABOLITES IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC HEART FAILURE

M.G. Mukhamedova, A.M. Yusupov, N.Yu. Khalimbetova

Aim: *to study the activity of eNOS, the concentration of L-arginine and stable nitric oxide metabolites, as well as the degree of endothelium dependent vasodilation with 5-minute compression test of the brachial artery in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin depending on L-arginine administration in the treatment scheme.*

Material and methods. *In the present study were included 303 patients (204 men and 99 women) observed about CHF ischemic genesis. Patients of the main group A+ (101 persons), in addition to the main treatment, took L-arginine at a dose of 1 g 3 times per day in syrup (Tivortin), the rest of the patients (202 persons) were included in the comparison group A-. As a control group were examined 20 healthy volunteers. The metabolism of NO and endothelium-dependent vasodilatation were studied by determining the activity of eNOS, and concentration of NO₂/NO₃, determining the level of L-arginine in the blood, assessment of endothelial function with a compression test. The endothelial function of vessels was judged according to the dopplerography of the brachial artery using the method of Solomon et al.*

Results. *In patients taking arginine were observed additional positive effect on the arginine concentration in the peripheral blood (51,63% against 43,53% in group A, $p < 0.01$). The distribution of the patients according to the status of LV systolic function showed that the effect of additional application of arginine is observed only in patients with low LVEF (69,63% vs 58,32% in the group with low LVEF, $p < 0.01$). Also it was discovered that the use of arginine promotes a significantly greater increase in eNOS activity (11,53% against 4.76 per cent, $p < 0.001$. In comparison with patients within the groups A+ and A—, classified according to the state of LV systolic function, it was found a significantly more pronounced effect of arginine in patients with normal systolic LV function.*

Conclusions. *Patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin, with low left ventricle ejection fraction (LV EF), a violation of NO metabolism is noted. Decrease of L-arginine concentration leads to decrease in endothelial NO-synthase activity, and increase of macrophage NO-synthase activity leads to high concentration of nitric oxide and its stable metabolites in peripheral blood. Endothelial vasomotor dysfunction is associated with decrease of vasodilatation and even paradox vasoconstriction (in our study in 10 patients (3.3%)). Inclusion of L-arginine to standard therapy of CHF gives additional positive effect on improvement of metabolism of nitric oxide and endothelial vasomotor function.*

Введение. Хроническая сердечная недостаточность является одной из приоритетных медико-социальных проблем для здравоохранения большинства стран по причине высокой смертности и инвалидизации, неуклонного роста повторных госпитализаций и, в связи с этим, увеличения затрат на лечение [1, 2, 3]. Предполагается, что в ближайшие 20–30 лет распространенность хронической сердечной недостаточности возрастет на 40–60% [4].

Предикторами возникновения и прогрессирования ХСН в различной степени являются ишемическая

болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), бессимптомная дисфункция и гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), сахарный диабет (СД), алкоголизм, клапанные пороки и врожденные аномалии сердца. По данным эпидемиологического исследования Euro Heart Survey HF в Европе до 68% случаев ХСН обусловлено ИБС, 53% — связано с АГ, 39% — развивается после перенесенного острого инфаркта миокарда [5]. Но именно ИБС в 70% случаев обуславливает развитие декомпенсации ХСН [6, 7].

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

представляет собой многокомпонентный клинический синдром со сложным патогенезом, когда повреждение миокарда различной этиологии приводит, как правило, к прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ, патологической гиперактивности нейрогуморальных систем [8].

При детальном изучении развития и прогрессирования ХСН была выдвинута концепция о причастности иммунной системы к ее патогенезу. Ишемия, гемодинамическая перегрузка и другие факторы воздействия на сердце, вызывающие развитие систолической и/или диастолической дисфункции активизируют иммунную систему организма [9,10].

В организме имеет место динамичное равновесие различных нейрогуморальных систем. Одни вызывают задержку жидкости, вазоконстрикцию, потенцируют процессы пролиферации коллагена (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), симпатико-адреналовая система (САС), вазопрессин и эндотелин). А такие как оксид азота (NO) натрийуретические пептиды (НП), калликринин-кининовая система (ККС) и простагландин обладают вазодилатирующим и диуретическим эффектом. У больных сердечной недостаточностью преобладает вазоконстрикция.

В настоящее время взгляды на хроническую сердечную недостаточность углубились, что позволяет расценивать ее как многокомпонентный метаболический и гормональный дефицитный синдром [11], сопровождающийся анаболическим/катаболическим дисбалансом [12]. Одним из звеньев патогенеза ХСН выделяют оксидативный стресс (ОС), при котором отмечается выраженная диспропорция между уровнем свободных радикалов и антиоксидантными механизмами; выявляется значительное накопление в клетках и тканях таких метаболитов как фрагменты окисленных нуклеотидов в сочетании с модифицированными липидами и белками [13,14, 15].

В этой системе оксид азота (NO) является одним из важнейших медиаторов внутриклеточного и межклеточного взаимодействия [16, 17, 18]. Это универсальный модулятор разнообразных функций организма, таких как регуляция дыхания, иммунный статус, сердечнососудистый гомеостаз, пластичность нервной ткани, высвобождение нейротрансмиттеров и др. [19,20]. Оксид азота, выделенный из эндотелия сосудов как вазодилатирующий фактор, также исполняет роль нейромодулятора. Ряд исследователей выделяют оксид азота как отдельную "стресслимитирующую NO-систему" [15], в виду важной роли его при стрессе. Но NO, в зависимости количества и места продукции, свойственны как защитные, так и повреждающие функции [17, 22, 19].

Синтез оксида азота осуществляется с участием фермента NO-синтазы. В настоящее время идентифицированы три основные формы этого фермента, каждая из которых кодируется собственным геном [19]. Две изоформы являются конститутивными, тре-

тья — индуцибельной.

Оксид азота может рассматриваться и как медиатор воспаления. При этом каждая фаза воспалительной реакции ассоциирована с определенными изоформами NO-синтазы. В раннюю фазу повышается продукция таких медиаторов воспаления как гистамин, брадикинин, простагландины и лейкотриены [21]. Конститутивные изоформы (eNOS и nNOS) в этот период стимулируют выработку оксида азота. В клетках сосудистого эндотелия оксид азота посредством цепи реакций увеличивает образование цГМФ, который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, увеличивая в результате этого сосудистую проницаемость [22].

Одновременно с нарушением целостности эндотелия у больных снижается содержание в крови стабильных метаболитов NO₂ и NO₃, что может быть обусловлено как уменьшением активности eNOS, так и снижением содержания субстрата для NOS — L-аргинина [23, 24, 25].

Несмотря на необходимость участия аргинина в синтезе белков и других биологически важных молекул, главная роль в организме человека для него — быть субстратом для синтеза оксида азота с помощью ферментов NO-синтаз (NO-synthase — NOS) (Visek W. J., 1986; Wu G., Morris S. M. Jr., 1998; Buger R. H., 2007).

Несмотря на то, что концентрация L- аргинина внутри клетки выше, чем в плазме крови или внеклеточной жидкости, доказано, что внеклеточный L- аргинин может быстро захватываться для синтеза NO эндотелиальными клетками (Buger R. H., 2007). В низких концентрациях плазменный L-аргинин эндотелиальную функцию улучшает избирательно; при средней концентрации в результате стимуляции секреции инсулина и гормона роста может оказывать прямую вазодилатацию; высокие уровни L- аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию (Yi J. et al., 2012).

В развитии и прогрессировании заболеваний сосудов ключевым моментом является регуляция NOS и биодоступность субстратов или кофакторов (Chatterjee A., Catravas J. D., 2009). Локальная доступность L- аргинина как субстрата для NOS может быть снижена. Аргиназа конкурирует с NOS за этот субстрат, так как утилизирует L- аргинин для синтеза мочевины и орнитина (Gornik H. L., Creager M. A., 2004; Buger R. H., 2007).

Цель исследования. Изучение активности eNOS, концентрации L-аргинина и стабильных метаболитов оксида азота, а также степени эндотелий зависимой вазодилатации в пробе с 5-минутной компрессии плечевой артерии у больных ХСН ишемического генеза в зависимости от введения в схему терапии L-аргинина.

Материал и методы. В настоящее исследование были включены 303 больных (204 мужчин и 99 жен-

Оригінальні дослідження

щин), наблюдаемых по поводу ХСН ишемического генеза в кардиологическом отделе клиники ООО «Орион Медисити» в амбулаторных условиях, а также в РСНПМЦТ и МР в отделении кардиологии и кардиореабилитации. Пациенты получали стандартную при ХСН ишемического генеза терапию в течение не менее трёх месяцев к моменту включения в исследование. После включения в исследование все больные случайным образом были распределены на две группы: больные основной группы А+ (101 человек) дополнительно принимали L-аргинин в дозе 1 г 3 раза в сутки в виде сиропа (Тивортин), остальные больные (202 человека) вошли в группу сравнения А-. Средний возраст больных составил $62,22 \pm 8,74$ года. В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых добровольцев с сопоставимыми антропометрическими характеристиками без признаков поражения сердечно-сосудистой системы, в том числе вегетативного характера. В процессе обследования у 78 больных (26%) был диагностирован III, а у остальных 225 больных (74%) — II функциональный класс ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA).

Метаболизм NO и эндотелийзависимая вазодилатация изучались путем определения активности eNOS и концентрации NO₂/NO₃, определения уровня L-аргинина в крови, оценки эндотелиальной функции при помощи компрессионной пробы. Эти исследования повторялись на 10-й день и в конце 3-го месяца наблюдения. Сравнительная оценка исследуемых параметров проводилась между группами терапии, а также между больными с нормальной и сниженной сократительной функцией ЛЖ.

Активность эндотелиальной NOS выражалась в мкмоль/л и определялась по увеличению продукции NO из L-аргинина в присутствии НАДФН.

Определение концентрации метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) в сыворотке крови проводили с использованием реактива Грисса. Расчет количества нитратов проводили с использованием коэффициента 1,3 [26].

Определение уровня L-аргинина в плазме осуществлялась методом тонкослойной ионообменной хроматографии с последующей денситометрией [27]. Пробы готовили по методу M. De Wolfe и соавторов [28].

Обработку данных проводили методом вариационной статистики и регрессионного корреляционного анализа с помощью пакета прикладных программ «Primer of Biostatistics Version 4.03 by S. A. Glantz». Различия оценивали по критерию Стьюдента, считая их достоверными при $p < 0,05$.

О состоянии эндотелиальной функции сосудов судили по данным доплерографии плечевой артерии по методике Solomon и соавт. [29]. Допплеровское исследование кровотока на плечевой артерии производили в постоянно волновом режиме электронным

линейным датчиком 7.5 МГц на аппарате Siemens Sonoline Omnia (Германия). Компрессионную пробу делали по методике S. Laugent и соавт. [3]. Больной находился в горизонтальном положении, датчик устанавливался на правую плечевую артерию по медиальной поверхности на расстоянии 4–5 см над локтевой ямкой. На правое предплечье накладывали манжету сфигмоманометра, создавали давление 200 мм рт.ст. и удерживали в течение 2 минут. Регистрировали диаметр плечевой артерии до и в конце 1-й минуты после декомпрессии и оценивали относительный прирост диаметра в % от исходного.

Результаты исследования и их обсуждение. Активность eNOS у больных ХСН ишемического генеза была достоверно снижена ($8,82 \pm 0,06$ против $12,96 \pm 0,02$ в контрольной группе (КГ), $p < 0,001$), что было более выражено на фоне сниженной ФВ ЛЖ ($7,59 \pm 0,03$ против $9,50 \pm 0,02$ у больных с сохранной ФВ ЛЖ, $p < 0,001$ достоверность межгрупповых различий). К исходу 3-го месяца наблюдения на фоне дополнительного применения диуретиков активность eNOS достоверно увеличилась (на 7,01% в целом по группе). При относительной динамике у больных с низкой ФВ ЛЖ (14,58%) против сохранной ФВ ЛЖ (2,82%) ($p < 0,001$), к концу 3-го месяца терапии абсолютные значения активности фермента у больных с сохранной ФВ ЛЖ оставались достоверно выше, чем у больных со сниженной ФВ ($9,76 \pm 0,05$ против $8,70 \pm 0,06$, $p < 0,001$).

Концентрация стабильных метаболитов оксида азота у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ была достоверно увеличена по сравнению КГ ($15,52 \pm 0,14$ против $13,28 \pm 0,63$, $p < 0,001$), что связано с активацией макрофагальной NOS. Отражением этого процесса является феномен периферической вазодилатации. В группе больных с сохранной систолической функцией концентрация NO₂/NO₃ в периферической крови была снижена ($6,52 \pm 0,02$, $p < 0,001$ достоверность различия с КГ и с больными ХСН со сниженной ФВ ЛЖ). К концу 3-го месяца терапии у больных с сохранной ФВ ЛЖ отмечалось достоверное увеличение концентрации стабильных метаболитов оксида азота, более выраженное в группе с дополнительным приемом аргинина (на 75,40% против 62,05% у больных, не принимавших аргинин, $p < 0,001$).

Выделение больных, принимавших аргинин, как показано в таблице 1, продемонстрировало его дополнительный положительный эффект на концентрацию аргинина в периферической крови (51,63% против 43,53% в группе А-, $p < 0,01$). Распределение больных по состоянию систолической функции ЛЖ выявило, что эффект дополнительного применения аргинина наблюдается только у больных с низкой ФВ ЛЖ (69,63% против 58,32% в группе А- с низкой ФВ ЛЖ, $p < 0,01$), в то время как у больных с сохранной ФВ относительная динамика концентрации аргинина в периферической крови была сопоставимой, незави-

симо от применения аргинина (41,66% против 35,37% в группе А- с сохранной ФВ ЛЖ, $p>0,05$). Выделение больных, которым дополнительно в схему терапии вводился аргинин, позволило оценить его вклад в динамику активности eNOS у больных ХСН. Обнаружено, что применение аргинина способствует достоверно большему увеличению активности eNOS (11,53% против 4,76%, $p<0,001$). Эта закономерность сохранялась независимо от состояния систолической функции ЛЖ ($p<0,001$ достоверность различия между

группами А+ и А- у больных как со сниженной, так и с сохранной ФВ ЛЖ).

Исходно у больных, включенных в исследование, отмечалось снижение концентрации аргинина в периферической крови, более выраженное на фоне ХСН с низкой ФВ ЛЖ ($p<0,001$ с контрольной группой и между группами больных по ФВ ЛЖ). На фоне 3-месячной терапии в обеих группах концентрация аргинина в периферической крови достоверно увеличилась (на 61,89% и 37,47%, соответственно,

Таблица 1
Параметры метаболизма оксида азота у больных ХСН ишемического генеза в зависимости от применения аргинина

| | | С аргинином (n=101) | | Без аргинина (n=202) | |
|------------------|----------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|-----------------------|
| исходно | L-аргинин Ммоль/л | 107,25±1,16 | | 112,48±5,49 | |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 9,79±0,44 | | 9,70±0,31 | |
| | eNOS Ммоль/л | 8,83±0,10 | | 8,60±0,07 | |
| Через 10 дней | L-аргинин Ммоль/л | 150,29±0,86### | | 140,03±0,71###&&& | |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 8,96±0,07# | | 8,42±0,08###&&& | |
| | eNOS Ммоль/л | 9,22±0,08### | | 8,68±0,05&&& | |
| Через 3 мес. | L-аргинин Ммоль/л | 160,88±2,0### | | 152,91±1,47###&& | |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 11,11±0,08## | | 10,21±0,05&&& | |
| | eNOS Ммоль/л | 9,79±0,08### | | 9,18±0,05###&&& | |
| | | Со сниж. ФВ (n=36) | С норм. ФВ (n=65) | Со сниж. ФВ (n=72) | С норм. ФВ (n=130) |
| исходно | L-аргинин Ммоль/л | 93,08±0,26 | 115,10±0,75 ^^^ | 93,04±0,17 | 123,28±8,39 ^^^ |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 15,66±0,04 | 6,54±0,03 ^^^ | 15,33±0,24 | 6,51±0,03 ^^^ |
| | eNOS Ммоль/л | 7,60±0,05 | 9,50±0,4^^^ | 7,61±0,04 | 9,50±0,03 ^^^ |
| Через 10 дней | L-аргинин Ммоль/л | 147,53±1,56 ### | 151,81±0,97 ###^ | 136,10±1,15 ### | 142,27±0,85 #^^^ |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 9,80±0,07 ### | 8,50±0,07 ###^^^ | 9,76±0,06 ### | 7,66±0,04 ###^^^ |
| | eNOS Ммоль/л | 8,53±0,11 ### | 9,60±0,07 ###^^^ | 8,04±0,07 ### | 9,05±0,05 ###^^^ |
| Через 3 мес. | L-аргинин Ммоль/л | 157,89±2,99 ### | 162,53±2,62 ### | 147,31±2,43 ### | 156,10±1,80 ###^^ |
| | NO2/NO3 Ммоль/л | 10,47±0,10 ### | 11,47±0,09 ###^^ | 9,63±0,08 ### | 10,54±0,05 ###^^ |
| | eNOS Ммоль/л | 9,10±0,11 ### | 10,16±0,07 ###^^ | 8,52±0,06 ### | 9,56±0,05 ^^^ |

Примечание: # - достоверность с исходными данными, ^ - достоверность между группами ФВ<50% и ФВ>50%; & - достоверность между группами А+ и А-; один знак - $p<0,05$, два знака - $p<0,01$, три знака - $p<0,001$.

Оригінальні дослідження

$p < 0,001$ достовірність відносної динаміки між групами), однак в групі хворих з низькою ФВ ЛЖ залишалась достовірно нижче, ніж у хворих з збереженою систолічною функцією ($p < 0,01$ достовірність різниці між групами).

Точкою прикладання NO-модулюючої функції ендотелію є ендотеліозалежна вазодилатація (ЕЗВД). В нинішньому дослідженні у хворих ХСН вихідно відзначалось порушення ЕЗВД, що проявляється в зменшенні ступеня вазодилатації плечової артерії після компресійної проби ($4,52 \pm 0,14\%$ проти $11,83 \pm 0,21\%$ в КГ, $p < 0,001$). При цьому у хворих зі зменшеною ФВ ЛЖ порівняно з хворими з збереженою ФВ ЛЖ показник ЕЗВД був достовірно нижче ($1,98 \pm 0,16\%$ проти $5,92 \pm 0,09\%$, $p < 0,001$).

Додаткове застосування аргініну у хворих ХСН сприяло достовірному збільшенню ефекту терапії в відношенні ЕЗВД. Так в групі хворих А+ к 10-му дню терапії ЕЗВД збільшилась з $4,45 \pm 0,25\%$ до $6,71 \pm 0,13\%$ ($p < 0,001$ з вихід-

ними даними) і до $10,05 \pm 0,16\%$ к 3-му місяцю терапії ($p < 0,001$ з вихідними даними). В групі А- показники склали відповідно $4,55 \pm 0,16\%$, $5,43 \pm 0,13\%$ ($p < 0,01$) і $7,88 \pm 0,12\%$ ($p < 0,001$), відповідно (різниця між групами на 10-й день і к кінцю 3-го місяця терапії склали $p < 0,001$). Відносна динаміка складала к 10-му дню терапії в групі А+ $+51,59\%$ проти $+20,93\%$ в групі А- ($p < 0,01$), а к кінцю 3-го місяця — $+118,08\%$ проти $+79,41\%$, відповідно ($p < 0,05$).

Порівняння хворих А+ і А- всередині груп, сформованих за станом систолічної функції ЛЖ, виявило значно більш виражений ефект аргініну у хворих з нормальною систолічною функцією ЛЖ (достовірність різниці відносної динаміки ЕЗВД у хворих КГ, так і к 3-му місяцю терапії, рис.). У хворих зі зменшеною ФВ ЛЖ достовірний вплив аргініну на динаміку ЕЗВД відзначалось тільки к 10-му дню терапії ($p < 0,05$), а к кінцю періоду спостереження ефект включення

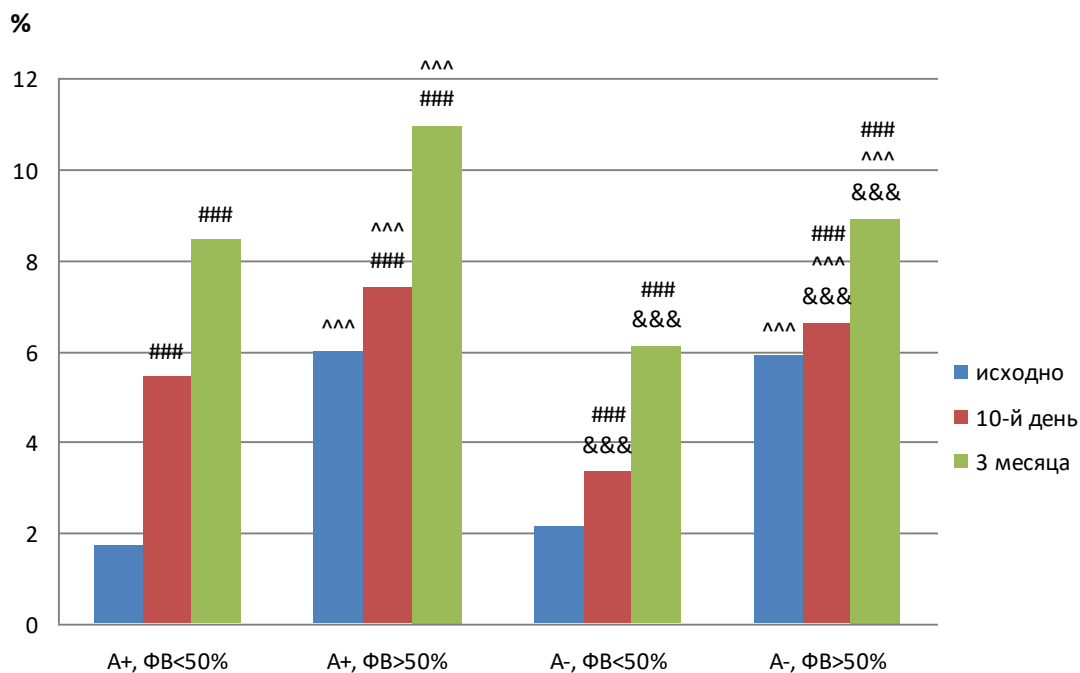


Рис. Динаміка ендотеліозалежної вазодилатації у хворих хронічної серцевої недостаточністю в залежності від застосування аргініну

Примітка: достовірність різниці з вихідними даними - #, достовірність різниці між хворими з збереженою і зменшеною ФВ ЛЖ - ^, достовірність різниці між групами А- і А+ - &. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

аргініну нівелювався.

Висновок. Таким чином, проведене дослідження показало, що у хворих хронічної серцевої недостаточністю ішемічного генезу, відзначається порушення метаболізму NO в більшій ступені при зменшенні систолічної функції лівого шлуночка. Це проявляється в зменшенні активності конституціональної ендотеліальної NO-синтази на фоні зменшення концентрації L-аргініну, і збільшенні

активності індукційної макрофагальної NO-синтази, що призводить до збільшення концентрації NO і його стабільних метаболітів в периферическій крові. При цьому спостерігається значне порушення вазоактивної функції ендотелію, що призводить до зменшення ступеня ендотеліозалежної вазодилатації, а в ряді випадків і розвитку патологічної вазоконстрикції (в нинішньому дослідженні відзначалось у 10 хворих (3,3%)). Додаткове при-

менение аргинина усиливает положительное влияние патогенетической терапии на аспекты метаболизма NO и вазоактивную функцию эндотелия.

Список литературы

1. Воронков ЛГ. Хроническая сердечная недостаточность и хроническое обструктивное заболевание легких. *Новости медицины и фармации*. 2010; 338:16–21.
2. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafilo R, Cuomo S, Salerno G, et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two dimensional speckle strain study. *Int. Cardiol*. 2009;132:354–63.
3. Терещенко СН, Жиров ИВ. Хроническая сердечная недостаточность в XXI веке. *Терапевт. архив*. 2011; 9: 48 с.
4. Бокарев ИН, Аксенова МБ, Великов ВК. Сердечная недостаточность острая и хроническая. М.: Практическая медицина, 2006. 176 с.
5. Cleland J. G. F. The Euro Heart Survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur. Heart Journal*. 2003; 24: 442–63.
6. Бойцов СА. Центральные и периферические механизмы патогенеза хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2007; 5 (2): 92–93.
7. Радишаускас Р, Бернатене Г, Шопагене Р, Растените Д. Смертность от основных сердечно-сосудистых заболеваний жителей Каунаса. *Терапевт. архив*. 2005;1: 34–37.
8. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, 2012.
9. Тепляков А Т. Хроническая сердечная недостаточность: новые аспекты патогенеза, диагностики и вторичная профилактика. *Коронарная и сердечная недостаточность: коллективная монография, посвященная 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН/Под общ. ред. Р. С. Карпова*. Томск: СТТ, 2008. Гл. 4: 218–68.
10. Тепляков АТ, Калюжин ВВ, Степачева ТА, и др. Диастолическая сердечная недостаточность: современные представления о патогенезе, клиника, диагностика и лечение. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 60 с.
11. Jankowska EA, Biel B, Majda J et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006; 114 (17): P. 1829–37.
12. Attanasio P, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2011; 18 (3): 224–30.
13. Голиков АП, Бойцов СА, Михин ВП, Полумисков ВЮ. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий врач*. 2003; 4: 25–32.
14. Ковалева ОН, Беловол АН, Заика МВ. Роль оксидативного стресса в кардиоваскулярной патологии. *Журн. АМН України*. 2005;11: 660–70.
15. Ланкин ВЗ, Тихазе АК, Беленков ЮН. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2000;7: 48–61.
16. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J. Clin. Invest*. 2009; 115: 500–508.
17. Волошин ЛВ, Малахов ВА, Завгородняя АН. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006. 92 с.
18. Салей АП, Рецкий МИ. Роль оксида азота в формировании мотивационного поведения и обучения. *Вестник ВГУ. Серия: химия, биология, фармация*. 2003;1: 75–80.
19. Сомова ЛМ, Плехова НГ. Оксид азота как медиатор воспаления. *Вестник ДВО РАН*. 2006; 6: 7–80.
20. Мацко МА. Соотношение некоторых медиаторов стресс-реализующих и стресслимитирующих систем в остром периоде ишемического инсульта. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2004; 4:14–16.
21. Tomomi G, Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2006; 26: 1439.
22. Полетаев АБ, Морозов СГ, Ковалев ИЕ. Регуляторная метасистема. Иммуно-нейроэндокринная регуляция гомеостаза. М.: Медицина, 2002. 168 с.
23. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb. Haemost*. 2005; 93: 228–35.
24. Boos CJ, Soor SK, Kang D, Gregory YH. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007; 28 (9):1092–1101.
25. Chauhan SD, Seggara G, Vo PA, et al. (2003) Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistance and conduit vasculature of iNOS knockout mice. *FASEB J*. 2003; 17 (6):773–75.
26. Терещенко СН, Бармотин ГВ, Соколовская АА, и др. Апоптоз и иммунный статус больных острым инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью. *Успехи клинич. иммунологии и аллергологии*. М.: Изд-во РАЕН, 2000; 1: 179–90.
27. Fujita N, Manabe H, Yoshida N, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme protects endothelial cell against hypoxia/reoxygenation injury. *Biofactors*. 2000; 11 (4): 257–66.
28. Da Silva LB, de Bold A, Davies RA, et al. Effect of Bisoprolol on Right Ventricular Function and Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *CHF*. 2004; 10 (3):127–32.
29. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113: e396–8.

References

1. Voronkov LG. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' i khronicheskoe obstruktivnoe zaboolevanie legkikh [Chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease]. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2010;338:16-21. (in Russian).
2. D'Andrea A, Caso P, Romano S, Scarafilo R, Cuomo S, Salerno G, et al. Association between left atrial myocardial function and exercise capacity in patients with either idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy: a two dimensional speckle strain study. *Int J Cardiol*. 2009;132(3):354-63.
3. Tereshchenko SN, Zhiron IV. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v XXI veke [Chronic heart failure in the XXI century]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2011;9:60-6. (in Russian).
4. Bokarev IN, Aksenova MB, Velikov VK. Serdechnaya nedostatochnost' ostraya i khronicheskaya [Heart failure is acute and chronic]. Moscow; *Prakticheskaya meditsina*; 2006. 176 p. (in Russian).
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The Euro Heart Survey programme a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. *Eur Heart J*. 2003;24(5):442-63.
6. Boytsov SA. Tsentral'nye i perifericheskie mekhanizmy patogeneza khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [Central and peripheral mechanisms of the pathogenesis of chronic heart failure]. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2007;5(2):92-3. (in Russian).
7. Radishauskas R, Bernatene G, Shopagene R, Rastenite D. Smertnost' ot osnovnykh serdechno-sosudistyx zabolevaniy zhiteley Kaunasa [Mortality from major cardiovascular diseases in Kaunas]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2005;1:34-7. (in Russian).
8. Rekomendatsii Evropeyskogo obshchestva kardiologov (EOK) po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti, 2012 [Recommendations of

Оригінальні дослідження

- the European Society of Cardiology (EOK) for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure, 2012]. (in Russian).
9. Teplyakov AT. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': novye aspekty patogeneza, diagnostiki i vtorichnaya profilaktika [Chronic heart failure: new aspects of pathogenesis, diagnosis and secondary prevention]. Coronary and heart failure. Tomsk: STT; 2008. 218-68. (in Russian).
 10. Teplyakov AT, Kalyuzhin VV, Stepacheva TA, i dr. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost': sovremennye predstavleniya o patogeneze, klinika, diagnostika i lechenie [Diastolic heart failure: modern concepts of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment]. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 2001. 60 p. (in Russian).
 11. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829-37.
 12. Attanasio P, Anker SD, Doehner W, von Haehling S. Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(3):224-30.
 13. Golikov AP, Boytsov SA, Mikhin VP, Polumiskov VYu. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrektsiya antioksidantami [Free radical oxidation and cardiovascular pathology: correction by antioxidants]. *Lechashchiy vrach*. 2003;4:25-32. (in Russian).
 14. Kovaleva ON, Belovol AN, Zaika MV. Rol' oksidativnogo stressa v kardiovaskulyarnoy patologii [The role of oxidative stress in cardiovascular pathology]. *Zhurn. AMN Ukrainy*. 2005;11(4):660-70. (in Russian).
 15. Lankin VZ, Tikhaze AK, Belenkov YuN. Svobodnoradikal'nye protsessy pri zabolevaniyakh serdechno-sosudistoy sistemy [Free radical processes in diseases of the cardiovascular system]. *Kardiologiya*. 2000;7:48-61. (in Russian).
 16. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005;115(3):500-8.
 17. Voloshin LV, Malakhov VA, Zavgorodnyaya AN. Endotelial'naya disfunktsiya pri tserebrovaskulyarnoy patologii [Endothelial dysfunction in cerebrovascular pathology]. *Kharkiv*; 2006. 92 p. (in Russian).
 18. Saley AP, Retskiy MI. Rol' oksida azota v formirovaniy motivatsionnogo povedeniya i obucheniya [The role of nitric oxide in the formation of motivational behavior and learning]. *Vestnik VGU. Seriya: khimiya, biologiya, farmatsiya*. 2003;1:75-80. (in Russian).
 19. Somova LM, Plekhova NG. Oksid azota kak mediator vospaleniya [Nitric oxide as a mediator of inflammation]. *Vestnik DVO RAN*. 2006;6:7-80. (in Russian).
 20. Matsko MA. Sootnoshenie nekotorykh mediatorov stress-realizuyushchikh i stresslimitiruyushchikh sistem v ostrom periode ishemicheskogo insulta [The ratio of some mediators of stress-releasing and stress-sensing systems in the acute period of ischemic stroke]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 2004;4:14-6. (in Russian).
 21. Tomomi G, Masataka M. Nitric oxide and endoplasmic reticulum stress. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2006;26:1439-446.
 22. Poletaev AB, Morozov SG, Kovalev IE. Regulyatornaya metasistema. Immuno-neuroendokrinnyaya regulyatsiya gomeostaza [Regulatory metasytem. Immune-neuroendocrine regulation of homeostasis]. *Moscow: Meditsina*; 2002. 168 p. (in Russian).
 23. Blann AD, Woywodt A, Bertolini F, Bull TM, Buyon JP, Clancy RM. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb Haemost*. 2005;93(2):228-35.
 24. Boos CJ, Soor SK, Kang D, Gregory YH. Relationship between circulating endothelial cells and the predicted risk of cardiovascular events in acute coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2007;28(9):1092-101.
 25. Chauhan SD, Seggara G, Vo PA, Macallister RJ, Hobbs AJ, Ahluwalia A. Protection against lipopolysaccharide-induced endothelial dysfunction in resistance and conduit vasculature of iNOS knockout mice. *FASEB J*. 2003;17(6):773-75.
 26. Tereshchenko SN, Barmotin GV, Sokolovskaya AA. Apoptoz i immunnyy status bol'nykh ostrym infarktomyokarda i serdechnoy nedostatochnost'yu [Apoptosis and immune status of patients with acute myocardial infarction and heart failure]. *Successes clinical immunology and allergology*. *Moscow: Izd-vo RAEN*; 2000;1:179-90. (in Russian).
 27. Fujita N, Manabe H, Yoshida N, Matsumoto N, Ochiai J, Masui Y, et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme protects endothelial cell against hypoxia/reoxygenation injury. *Biofactors*. 2000;11(4):257-66.
 28. Beck-da-Silva L, de Bold A, Davies R, Chow B, Ruddy T, Fraser M, et al. Effect of Bisoprolol on Right Ventricular Function and Brain Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *Congest Heart Fail*. 2004;10(3):127-32.
 29. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113(10):e396-8.

Сведения об авторах:

Мухамедова М. Г. — доцент кафедры кардиологии и геронтологии Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан.

Юсупов А. М. — магистр 2-го года по направлению «терапия» Ташкентского педиатрического медицинского института, г. Ташкент, Узбекистан.

Халимбетова Н. Ю. — курсант кафедры кардиологии и геронтологии Ташкентского института усовершенствования врачей, г. Ташкент, Узбекистан.

Відомості про авторів:

Мухамедова М. Г. — доцент кафедри кардіології і геронтології Ташкентського інституту удосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан.

Юсупов А. М. — магістр 2-го року з напрямку «терапія» Ташкентського педіатричного медичного інституту, м. Ташкент, Узбекистан.

Халімбетова Н. Ю. — курсант кафедри кардіології і геронтології Ташкентського інституту удосконалення лікарів, м. Ташкент, Узбекистан.

Information about the authors:

Mukhamedova M. G. — Associate Professor of the Department of Cardiology and Gerontology, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan.

Yusupov A. M. — 2nd Master year on specialty “Therapy”, Tashkent State Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan.

Khalimbetova N. Yu. — cadet of the Department of Cardiology and Gerontology, Tashkent Institute of Postgraduate Medical Education, Tashkent, Uzbekistan.

Надійшла до редакції 05.02.2018

Рецензент — проф. Плеш І.А.

© М.Г. Мухамедова, 2018
