

PECULIARITIES OF CLINICAL DEVELOPMENT OF DIABETIC ENCEPHALOPATHIES
DEPENDING ON THE DEGREE AND THE TYPE OF A BASIC DISEASE

N.V.Pashkovs'ka, V.M.Pashkovs'kyi

Abstract. The clinical features of diabetic encephalopathy depending on the degree and type of a basic disease in 71 patients with diabetes mellitus have been studied. The clinical semiology of diabetic encephalopathy has been found to be polymorphic and depended on the type of diabetes mellitus. At stage I of diabetic encephalopathy the prevalence of subjective clinical semiology with further deepening of the objective data and heavy neurologic and psychic at stage III of the disease has been marked. Vestibulocerebellar, pseudobulbar syndrome and neurosis like disturbances dominated in the clinical presentation of diabetic encephalopathy of patients with diabetes mellitus of type 1, whereas extrapyramidal disorders and psychoorganic syndrome were often diagnosed in patients with diabetes mellitus of type 2.

Key words: diabetes mellitus, diabetic encephalopathy, clinical features

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol. 10, №3. – P. 60-63

Надійшла до редакції 16.05.2006 року

УДК 616.24-002.5-002.17-002.52:546.172.6.31

О.Б.Пікас

РОЛЬ ОКСИДУ АЗОТУ (II) І ГІПОКСІЇ В РОЗВИТКУ
ФІБРОЗНО-КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬКафедра фтизіатрії з курсом пульмонології (зав. – проф. В.І.Петренко)
Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Резюме. У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень встановлена низька кількість нітратів, нітритів та нітрозотіолів у крові. У плазмі крові відмічали зниження рівня нітратів у 4,93 раза, нітритів – в 1,24 раза та нітрозотіолів – на 37,5%, порівняно із контрольною (першою) групою. В еритроцитах їх кількість відповідно зменшилась у 7,81 раза, 7,11 раза та у 2,39 раза. Оскільки нітрати сприяють вазодилатації, то низь-

кий рівень їх зумовлює вазоконстрикцію, що характерно для хворих на фіброзно-кавернозну форму туберкульозу, при якому поряд із органічними змінами в легенях розвивається та зростає гіпоксія, що також сприяє спазму судин, обмежує кровообіг та сприяє тромбоутворенню.

Ключові слова: туберкульоз, оксид азоту, нітрати, нітрити, нітрозотіолі, гіпоксія.

Вступ. Оксид азоту (II) NO характеризується широким спектром біологічної дії в організмі людини. Він є новим представником молекул, які здійснюють міжклітинну комунікацію і регуляцію багатьох функцій тканин і систем організму.

NO проявляє захисні властивості при стресах [5,6], формуючи при цьому швидку і тривалу адаптацію. Значне накопичення NO в організмі порушує тонус і пошкоджує судини, що спостерігається при цукровому діабеті, та відіграє важливу роль у розвитку його ускладнень, а також у виникненні багатьох запальних та аутоімунних захворювань, пухлин, шоку [17,19]. При цьому пригнічується проліферація лімфоцитів і макрофагів, збільшується їх апоптоз, що веде до виникнення вторинних імунodefіцитів [18]. В ендотелії судин утворюється NO і ліпідний простациклін, які знижують тонус кровоносних судин, причому NO утримує тонус стінки артерій на низькому рівні, а простациклін стабілізує тромборезистентність ендотелію судин.

NO є одним із важливих медіаторів серцево-судинної системи, роль якого пов'язана із вазодилатацією, пригніченням агрегації та адгезії тромбоцитів і цитопротекторним впливом. Тобто, NO – це речовина, яка покращує мікроциркуляцію в

результаті розслаблення гладеньких м'язів судин та реологічні властивості крові, запобігає розвитку атеросклеротичних бляшок і сприяє діастолічному розслабленню міокарда [11-14]. NO має певне значення в патогенезі ревматоїдного артриту, у виникненні ішемічної хвороби серця (ІХС), кардіопатій і хронічної серцевої недостатності [8]. Відмічаються зміни його кількості при вовчаковому нефриті і пієлонефриті. NO – важливий медіатор травної системи, який сприяє розслабленню стравоходу, шлунка і кишечника [4].

У результаті швидкого переходу в нітрати і нітрити вільний радикал NO має короткий період напівжиття (5-30 с), що пояснює складність виявлення в біологічних рідинах [10]. Тому в даних літератури ми виявляємо, в основному, визначення кінцевих метаболітів NO, а саме NO₂ і NO₃ (нітритів / нітратів).

Багато вчених вивчали метаболічні перетворення NO при захворюваннях органів дихання [3,10,15]. Сьогодні в літературі немає даних про стан NO та його метаболіти у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень, що могло б визначити роль цих показників у патогенезі бронхолегеневих хвороб та відіграти певне значення в підвищенні ефективності їх лікування.

Кількість NO визначали за вмістом стабільних метаболітів – нітритів та нітратів, які можуть змінюватися залежно від наявності патологічного процесу та відображати його активність, оскільки NO може переходити в менш токсичні форми, такі, як нітрит (NO_2^-) та нітрат (NO_3^-) і в досить токсичні форми – пероксинітрит (OO NO^-) та поліокисли азоту (NO_2^- , N_2O_3 , N_2O_5).

Мета досліджень. Вивчити та оцінити стан системи оксиду азоту (II) NO, а саме його метаболіти в біологічних рідинах (крові – у плазмі та в еритроцитах) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень.

Матеріали і методи. Нами обстежено 103 (64,8% із 159) здорові особи (перша, контрольна група) і 56 (35,2% із 159) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень. Обстеження проводили в міському протитуберкульозному диспансері № 1 м. Києва.

Кількість NO_2 в біологічних рідинах визначали в колориметричній реакції за допомогою реактиву Гріса методом Гріна. Реактив Гріса готували, змішуючи рівні частини 0,1% водного розчину нафтилендіамін гідрохлориду з 1% розчином сульфаніламіну в 5% розчині ортофосфорної кислоти H_3PO_4 безпосередньо перед визначенням. За допомогою спектрофотометра визначали оптичну густину проби при довжині хвилі 543 нм проти контрольної проби, що не містила біологічної рідини. Паралельно визначали оптичну густину стандартних розчинів нітриту натрію (Na NO_2). На основі отриманих даних будували калібрувальну криву. Кількість NO_2 визначали за кривою, побудованою для стандартних розчинів Na NO_2 в діапазоні 5-50 мкм.

При визначенні кількості NO_3 ми використовували бруцин, що дозволило підвищити чутливість методу в 100 разів. Екстинцію проби визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 405 нм. Кількість NO_3 визначали за калібрувальною кривою, побудованою для стандартних розчинів нітрату натрію NaNO_3 .

Проби для визначення вмісту низькомолекулярних нітрозотіолів готували аналогічно як для визначення NO_2 чи NO_3 , до яких додавали суміш із нітратом ртуті. Екстинцію проби визначали на спектрофотометрі при довжині хвилі 543 нм проти контрольної проби, що не містить біологічної рідини. На основі отриманих даних будували калібрувальну криву. Кількість низькомолекулярних нітрозотіолів визначали за кривою, побудованою для стандартних розчинів.

Визначення NO_2 і NO_3 та нітрозотіолів проводили в безбілкових аліквотах проб, які готували таким чином. Кожну фракцію крові (плазму чи еритроцити) депротейнізували, додаючи до 2,0 мл проби (плазми чи суспензії клітин) 2,0 мл 1 N хлорної кислоти HClO_4 . Вміст пробірки перемішували протягом 30 с, ставили на добу в холодильник і на наступний день центрифугували протягом 15 хв при 2000 об/хв. У контрольні проби

замість 1,0 мл безбілкової надосадкової фракції проб додавали 1,0 мл дистильованої води.

Результати дослідження та їх обговорення.

Результати наших досліджень показали, що в здорових осіб (перша група) у плазмі крові кількість нітратів становила ($6380,0 \pm 530,6$) пмоль/мл, кількість нітритів – ($134,0 \pm 17,2$) пмоль/мл, а кількість нітрозотіолів – ($285,7 \pm 29,7$) пмоль/мл. В еритроцитах кількість нітратів становила ($10134,1 \pm 1184,0$) пмоль/мл, кількість нітритів – ($132,4 \pm 32,1$) пмоль/мл, а кількість нітрозотіолів – ($361,4 \pm 76,8$) пмоль/мл.

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень (друга група) нами встановлена значно нижча кількість нітратів, нітритів і нітрозотіолів у крові. У плазмі крові відмічали зниження рівня нітратів, нітритів та нітрозотіолів відповідно в 4,93 раза, в 1,24 раза та на 37,5%, що й становило ($1292,5 \pm 172,7$) пмоль/мл нітратів, ($107,8 \pm 6,7$) пмоль/мл нітритів, ($178,8 \pm 20,3$) пмоль/мл нітрозотіолів. В еритроцитах зменшилася кількість нітратів – у 7,81 раза, кількість нітритів – у 7,11 раза, а нітрозотіолів – у 2,39 раза порівняно із контрольною групою, що становило ($1297,4 \pm 167,4$) пмоль/мл нітратів, ($18,6 \pm 3,4$) пмоль/мл нітритів, ($151,1 \pm 24,4$) пмоль/мл нітрозотіолів.

У хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень спостерігається низький рівень нітратів у крові, плазмі та еритроцитах. Оскільки нітрати сприяють вазодилатації, то низький рівень їх зумовлює вазоконстрикцію, що характерно для хворих на фіброзно-кавернозну форму туберкульозу, при якому поряд з органічними змінами в легенях розвивається і зростає гіпоксія, що обмежує кровообіг та сприяє розвитку спазму судин, тромбоутворенню. За фізіологічних умов в ендотелії великих та середніх судин знаходиться e-NOS. Гіпоксія стимулює синтез i-NOS у гладеньком'язових клітинах дрібних судин, де в нормі вона не визначається, та знижує вміст e-NOS у легеневи́х судинах, у результаті чого виникає дефіцит e-NOS, що призводить до вазоконстрикції та розвитку легеневої гіпертензії і одночасно – до гіперпродукції NO в гладеньких м'язах дрібних судин, пошкоджує їх, що є фактором для несприятливого перебігу фіброзно-кавернозного туберкульозу. Тяжка і хронічна гіпоксія пригнічує синтез NO в ендотелії [16], що й спостерігається при фіброзно-кавернозному туберкульозі легень і не призводить до адаптації при цій формі, оскільки не посилюється продукція NO та його метаболітів. Отже, низький рівень NO сприяє мікроциркуляторним порушенням у легенях і водночас постає одним із факторів трансформації функціональної патології в органічну. Ми вважаємо, що низький рівень NO свідчить про глибокі органічні зміни в легенях і може належати до патогенетичних маркерів прогресуючого туберкульозу легень.

При фіброзно-кавернозному туберкульозі в результаті органічних і метаболічних змін різко порушується кількість нітратів, нітритів та нітро-

зотіолів, що свідчить про подальше прогресування туберкульозу, його хронізації, а NO - є фактором, який має важливе значення в їх патогенезі. Результати наших досліджень показали, що в крові (плазма, еритроцити) хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень кількість нітратів зменшується порівняно зі здоровими особами (першою, контрольною, групою). Нітрати самі по собі є неактивними сполуками, але при метаболізмі перетворюються в NO, який викликає розширення кровоносних судин [4]. Оскільки при всіх поширених формах туберкульозу рівень нітратів знижується, що й сприяє порушенню мікроциркуляції в судинах у результаті їх вазоконстрикції. Встановлено зменшення кількості нітратів у плазмі крові при фіброзно-кавернозному туберкульозі у 4,93 раза, а в еритроцитах – у 7,81 раза.

Нітрати в процесі біотрансформації генерують NO, який взаємодіє із гемовим залізом, утворює комплекс “нітрозилгем”, що є істинним активатором гуанілатциклази, збільшує при цьому в організмі концентрацію ц-ГМФ [7]. У процесі активації гуанілатциклази під впливом нітратів особлива роль належить сульфгідрильним групам та активності глутатіон-S-трансферази в артеріальній оцінці. Судинорозширювальний ефект нітратів зумовлений зменшенням впливу іонів Ca^{2+} в результаті блокади їх надходження до клітини через потенціалзалежний канал, локалізований у цитоплазматичних мембранах, що веде до зменшення Ca^{2+} у внутрішньоклітинних депо, активує механізми виведення Ca^{2+} з клітин та стимулює захоплення іонів Ca^{2+} і його накопичення у внутрішньоклітинних депо. Оскільки при зменшенні кількості нітратів усі ці механізми порушені, блокується судинорозширювальний ефект, що й веде до спазму судин.

Істотні зміни рівня нітратів у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз у бік їх значного зниження свідчать про глибоке пригнічення функціональної активності циклічних нуклеотидів, а саме ц-ГМФ, внаслідок хронічної стресової реакції організму під впливом мікобактерій як інфекційного фактора.

Адаптація організму до гіпоксії обов'язково супроводжується збільшенням об'єму депо NO в судинній стінці у вигляді двох форм динітрозильних комплексів заліза і S- нітрозотіолів, механізм депонування яких пов'язаний із збільшенням рівня вільного заліза і гемоглобіну. Реоксигенація, яка настає за кожною гіпоксичною дією в ході адаптації, стимулює вільно радикальні процеси, які сприяють звільненню вільного заліза із феритину і накопиченню динітрозильних комплексів заліза, тіолових лігандів або S- нітрозотіолів, що в подальшому можуть поступово звільняти NO і є ендотеліальним фактором розслаблення [5].

Аналіз наших досліджень встановив суттєве зниження нітрозотіолів у крові, порівняно із здоровими особами. Оскільки нітрозотіоли відіграють важливу роль в адаптаційних процесах організму, що проявляється збільшенням їх кількості

і особливо при гіпоксичних явищах, то, на нашу думку, знижена кількість нітрозотіолів у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень свідчить про знижені компенсаторні реакції даних хворих. Відомо, що фіброзно-кавернозний туберкульоз – хронічний процес, при якому значно виражені прояви гіпоксії, але накопичення нітрозотіолів порівняно із групою здорових осіб (першою, контрольною групою) не спостерігалось, і, на наш погляд, свідчить про процеси декомпенсації за даної форми туберкульозу. Таким чином, у хворих на фіброзно-кавернозний туберкульоз легень рівень нітритів в еритроцитах та в плазмі знижений: у плазмі – в 1,24 раза, в еритроцитах – у 7,11 раза. Суттєві зміни в кількості нітритів та нітратів свідчать про значні зміни в мікроциркуляції ділянки патологічного процесу, оскільки нітрати в процесі біотрансформації виділяють NO, основна роль якого пов'язана із вазодилатацією, гальмуванням процесу агрегації та адгезії тромбоцитів, а також із цитопротекторним впливом. В умовах дефіциту ендотеліального NO цей захисний механізм не функціонує і відповідно створюються умови для вазоконстрикції, тромбозу та ішемії.

Згідно з даними літератури оксид азоту (II) відіграє важливу роль в антимікробній дії [9,15], токсично діючи на мікроорганізм при інфекційному процесі та пригнічуючи ріст мікробів, а продукти його метаболізму мають виражену протизапальну дію. Основна роль оксиду азоту (II) відводиться пригніченню дії збудника інфекційного процесу та його елімінації з організму людини, особливо розташованого внутрішньоклітинно [2].

Висновок

Система NO бере активну участь у розвитку туберкульозного процесу і у формуванні характеру його перебігу.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення та оцінка стану оксиду азоту і його метаболітів є досить перспективним у визначенні їх ролі в патогенезі захворювань органів дихання та в корекції лікування щодо підвищення його ефективності в цих хворих.

Література

1. Акопов С.Э., Канка А.П. Инактивация оксида азота (NO) полиморфноядерными лейкоцитами как механизм развития пораженной пародонта // Стоматология.-1996.-Т.76, N2.-С.12-14.
2. Бондаренко В.М., Виноградов Н.А., Малеев В.В. Антимикробная активность оксида азота и её роль в инфекционном процессе // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.-1999.- N5.-С.61-67.
3. Кулакова Н.В., Невзорова В.А., Лукьянова П.Л., Гельцер Б.И. Биохимические маркеры воспаления и обструкции бронхов // Клин. мед.-2000.-Т.78, N3.-С.36-39.
4. Майданник В.Г., Малкоч А.В. Значения окиси азота в клинической нефрологии // Актуальні про-

- блеми нефрології : Зб. наук. пр. - Київ: Задруга, 1999.-С.30-43.
5. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Стресслимитирующая система оксида азота // Рос. физиол. ж. им. И.М.Сеченова.-2000.-Т.86, N10.-С.1292-1293
 6. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестн. РАМН.-2000.- N4. -С.16-21.
 7. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. Роль окиси азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога // Рос. кардиол. ж.-2000. - N5. - С.55-63.
 8. Ольбинская Л.И., Ушакова А.В., Сизова Ж.М. Функциональная активность гуанилатциклазы тромбоцитов и кардиогемодинамика у больных с хронической сердечной недостаточностью и их изменения под влиянием лечения изосорбидом –5– мононитратом // Терапевт. арх.-1999.- Т.71, N9.-С.77-79.
 9. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Казаринов К.Д., Владимиров Ю.А. Оксид азота, гемоглобин и лазерное облучение // Вестн. РАМН.-2000.- N4.-С.48-52.
 10. Ремизова М.И. Роль оксида азота в норме и при патологии // Вестн. службы крови России.-2000.- N2. -С.53-57.
 11. Сагач В.Ф., Андрухов О.Я. Вплив оксиду азоту на скорочувальну активність сканованих препаратів гладеньких м'язів ворітної вени шугра // Фізіол. ж.-2000.- Т.46, N1. -С.3-9.
 12. Сагач В.Ф., Базиліук О.В., Олешко М.М. та ін. Система оксиду азоту за умов хронічного дефіциту церебрального дофаміну та гіпоксії // Фізіол. ж.-2000.- Т.46, N1. -С.3-9.
 13. Сагач В.Ф., Шиманська Т.В., Надточий С.Н. Вивчення ролі оксиду азоту у змінах споживання кисню та кисневої вартості роботи серцевого м'яза // Фізіол. ж.-2000.- Т.46, N1. - С.33-40.
 14. Шимановский Н.Л., Гуревич К.С. Роль оксида азота в механизмах действия лекарственных веществ // Междунар. мед. ж.-2000.- Т.6, N1. - С.104-107.
 15. Lazarus S.C. Just say NO: nitric oxide and its role in allergic disease // Asthma Immunol.: 56 th Ann. Meeting.-2000.-N1058.
 16. McQuillan L.P., Leung O.K., Marsden P.A. et al. Hypoxia inhibits expression of e-NOS via transcriptional and posttranslational mechanisms // Am. J. Physiol.-1994. -Vol.36.-P.1921-1927.
 17. Rees D.D., Gellek S., Palmer R.M.Y., Moncada S. Dexamethason prevents the induction by endotoxin of effects on vascular tone: an insight into endotoxin shock // Biochim. Biophys. Res. Comm.- 1990.-Vol.72.-P.32-38.
 18. Sarih M., Souvannavong V., Adam A. Nitric oxide synthase induced macrophage death by apoptosis // Biochim. Biophys. Res. Comm.- 1993.- Vol.193, N3.-P.503-507.
 19. Thomas M., Thomas W.S. Nitric oxide synthase and cardiovascular signaling // Amer. J. Cardiology. - 1993. -Vol.72. -P.33-38.

ROLES OF NITRIC (II) OXIDE AND HYPOXIA IN THE DEVELOPMENT OF FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS

O.B.Pikas

Abstract. A low amount of blood nitrates, nitrites and nitrosothiols was established in patients with fibro-cavernous pulmonary tuberculosis. A decrease of the blood plasma level of nitrates 4.93 times, nitrites – 1.24 times and nitrosothiols – 37.5% was noted compared with the control (first) group. Their number in erythrocytes lowered 7.81 times, 7.11 times and 2.39 times respectively. Since nitrates facilitate vasodilatation, their low level causes vasoconstriction, the latter being characteristic of patients with the fibro-cavernous form of tuberculosis, when along with organic changes in the lungs there develops and intensifies hypoxia, contributing also to vasospasm, restricting the blood circulation and facilitating thrombosis.

Key words: Tuberculosis, nitric oxide, nitrates, nitrites, nitrosothiols, hypoxia

O.O.Bohomolets' National Medical University (Kyiv)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №3.- P.63-66

Надійшла до редакції 24.03.2006 року