

**ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА НА ДИСФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С  
ВРОЖДЁННЫМ ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА***Гуландом Зикрияевна Шодикулова\***Самаркандский медицинский институт, Узбекистан***Реферат**

**Цель.** Изучение влияния L-аргинина на эндотелий-зависимую вазодилатацию у лиц с различной степенью регургитации при врождённом пролапсе митрального клапана.

**Методы.** В обследование включены 86 человек, в том числе 36 (41,9%) мужского и 50 (58,1%) женского пола, в возрасте от 15 до 25 лет (средний возраст 19,9±1,42 года) с признаками врождённого пролапса митрального клапана. Пациенты первой группы (41 человек) получали с профилактической целью L-аргинин (тивортин). Вторую группу составили 45 пациентов, за которыми вели наблюдение без приёма вышеуказанного препарата. Подгруппу А в первой и второй группах составили 20 и 22 пациента с митральной регургитацией I степени, а подгруппу Б — 21 и 23 человека с регургитацией II степени соответственно.

**Результаты.** В первой группе у пациентов с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени через 6 мес профилактического назначения L-аргинина отмечена отчётливая позитивная динамика. По сравнению с исходными данными у пациентов первой группы с митральной регургитацией I степени прирост диаметра плечевой артерии увеличился в 1,44 раза ( $p < 0,001$ ), индекс резистентности — в 1,50 раза ( $p < 0,001$ ), с регургитацией II степени — в 1,65 и 1,39 раза ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ) соответственно. Через 6 мес у пациентов первой группы с регургитацией I и II степени одновременно улучшились показатели NO-системы: активность эндотелиальной синтазы оксида азота повысилась в 1,18 и 1,29 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), уровень NO снизился в 1,17 и 1,18 раза ( $p < 0,05$ ), активность индуцибельной синтазы оксида азота — в 1,17 и 1,29 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), а также отмечалось снижение уровня пероксинитрита — в 1,23 и 1,34 раза ( $p < 0,02$  и  $p < 0,01$ ), эндотелина-1 — в 1,07 и 1,26 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), сосудистого эндотелиального фактора роста — в 1,08 и 1,24 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) соответственно.

**Вывод.** L-аргинин в рекомендуемых дозах при 6-месячном курсовом назначении восстанавливает нарушенную потокозависимую вазодилатацию, активность NO-системы и ангиогенеза.

**Ключевые слова:** пролапс митрального клапана, дисплазия соединительной ткани, L-аргинин, дисфункция эндотелия.

**EFFECT OF L-ARGININE ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CONGENITAL MITRAL VALVE PROLAPSE G.Z. Shodikulova. Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan.** Aim. To study the effect of L-arginine on endothelium-dependent vasodilatation in patients with congenital mitral valve prolapse and different degrees of regurgitation. **Methods.** The study included 86 patients [36 (41.9%) males and 50 (58.1%) females aged 15–25 (mean age 19.9±1.42) years] with signs of congenital mitral valve prolapse. The first group included 41 patients were L-arginine (Tivortin) as a prophylaxis medication. The second group included 45 patients who were not taking L-arginine. Subgroup A of each group included 20 and 22 patients with stage I of mitral regurgitation, accordingly; subgroup B of each group included 21 and 23 patients with stage II of mitral regurgitation, accordingly. **Results.** In patients of the first group with mitral valve prolapse and stages I and II of mitral regurgitation, distinct positive changes were observed after 6 months of treatment with L-arginine. Compared to baseline data, in patients of the first group with stage I of mitral regurgitation brachial artery diameter increased by 1.44 times ( $p < 0.001$ ), resistance index — by 1.5 times ( $p < 0.001$ ); in patients with stage II of mitral regurgitation the following parameters increased by 1.65 and 1.39 times ( $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ ) accordingly. At the same time, parameters of NO-system also improved in patients of the first group with stages I and II of mitral regurgitation after 6 months of treatment: endothelial NO synthase activity increased by 1.18 and 1.29 times ( $p < 0.05$  and  $p < 0.02$ ) accordingly, NO level decreased by 1.17 and 1.18 times ( $p < 0.05$ ), inducible NO synthase activity — by 1.17 and 1.29 times ( $p < 0.05$  and  $p < 0.02$ ), and there was a reduction of peroxynitrite levels by 1.23 and 1.34 times ( $p < 0.02$  and  $p < 0.01$ ), endothelin-1 — by 1.07 and 1.26 times ( $p < 0.05$  and  $p < 0.02$ ), vascular endothelial growth factor — by 1.08 and 1.24 times ( $p < 0.05$  and  $p < 0.01$ ) accordingly. **Conclusion.** Recommended doses of L-arginine restores the stream-dependent vasodilatation, activity of the NO-system and process of angiogenesis after 6 months of treatment.

**Keywords:** mitral valve prolapse, connective tissue dysplasia, L-arginine, endothelial dysfunction.

В последние годы в современной кардиологии широко дискутируются вопросы о роли дисфункции эндотелия как одного из ключевых механизмов развития и прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с врождённым пролапсом митрального клапана (ПМК) [4, 10].

Характерные особенности дисфункции эндотелия — нарушение микроциркуляции, гипоксия, активация ангиогенеза и образо-

вание вазоактивных веществ. Эти процессы обусловлены снижением образования базального уровня оксида азота (NO) в эндотелии сосудов [3, 4]. Значительное место в этом процессе играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF — от англ. vascular endothelial growth factor) [13, 16]. Уменьшение содержания VEGF обуславливает апоптоз эндотелия, ведущий к обструкции просвета и регрессии сосудов. Одновременно моделируются пролиферативные процессы гладкомышечных структур клеточно-сосудистой стенки, стимулируется образование эндоте-

лина-1 (ЭТ-1) — одного из ведущих факторов вазоконстрикции и регуляции метаболизма коллагена, являющегося основным компонентом дисфункции при недифференцированной дисплазии соединительной ткани [3, 14]. Активация ЭТ-1 сопряжена с инициацией свободнорадикальных процессов, экспрессией индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), усиливающей образование NO в 3–5 раз больше по сравнению с эндотелиальной NO-синтазой (eNOS) [12].

Активация iNOS, обуславливающая усиленный синтез NO, стимулируется активированными формами кислорода и провоспалительными цитокинами [10]. Этот процесс не связан с биопревращением L-аргинина и запускается в ответ на снижение его уровня в клетках [8]. Снижение содержания L-аргинина сопряжено с участием eNOS. Снижение активности eNOS и образование NO из L-аргинина стимулирует процесс синтеза L-пролина — важнейшей аминокислоты для синтеза коллагена I и IV типа и соответственно экстрацеллюлярного матрикса [15].

Для коррекции дисфункции эндотелия в последние годы в кардиологической практике широко используют донаторы NO: нитроглицерин, 5-изосорбид, нитропруссид натрия и др. [7]. Появились отдельные сообщения о высокой эффективности аналогов L-аргинина [8]. В этом плане перспективен препарат тивортин (L-аргинина гидрохлорид), обладающий антигипоксическим, мембраностабилизирующим, цитопротективным и антиоксидантным действием. В кардиологии L-аргинин (тивортин) используют как антиаритмическое и антигипертензивное средство, а также как средство коррекции дисфункции эндотелия [8]. Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о влиянии L-аргинина на клиническое течение и функции эндотелия у больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и врожденным ПМК при назначении с профилактической целью.

В связи с вышеизложенным целью исследования было изучение влияния L-аргинина (тивортина) на эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с различной степенью регургитации кровотока при врожденном ПМК.

В настоящее исследование включены 86 пациентов, в том числе 36 (41,9%) мужчин и 50 (58,1%) женщин, в возрасте от 15 до 25 лет (средний возраст  $19,9 \pm 1,42$  года), с энологическими признаками (идиопатического, врожденного) ПМК. Диагноз уста-

навливали на основании классификации Т.И. Кадуриной [4] и подтверждали данными эхокардиографии.

Условно пациентов разделили на две группы. В первой группе (41 пациент) в течение 6 мес применяли с профилактической целью L-аргинин (тивортин, фирма «Юрія-ФАРМ», Украина) в суточной дозе 4,2 г в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, 7–10 дней подряд внутривенно капельно с последующим перерывом 2 мес, тремя повторными курсами. Обследование проводили в динамике до и через 6 мес наблюдения. Вторую группу составили 45 пациентов, за которыми вели наблюдение без назначения вышеуказанного препарата. Пациенты обеих групп не получали какие-либо иные препараты и процедуры, так как клиническая картина ПМК была безманифестной, с прогрессивным течением.

В каждой группе выделены подгруппы А и Б. Подгруппу А в первой и второй группах составили 20 и 22 пациента с ПМК и регургитацией I степени, подгруппу Б — 21 и 23 человека с ПМК и регургитацией II степени соответственно.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию оценивали как по показателю сосудодвигательной функции эндотелия, так и по биохимическим маркерам активности эндотелия. Все исследования в группах проводили до первичного обследования и через 6 мес.

Сосудодвигательную функцию эндотелия определяли на ультразвуковом аппарате «Sequoia 512» («Acuson», США) линейным датчиком 5,5–7,5 МГц по методике D.S. Seligmaier и соавт. [1], заключающейся в установке курсоров на двух противоположных точках стенок артерии на границе слоёв адвентиция-медиа. В режиме двухмерного сканирования фиксировали диаметр плечевой артерии (ДПА), максимальную скорость кровотока и линейную скорость кровотока в покое (в диастолу). Затем путём пережатия плеча манжетой сфигмоманометра проксимальнее места исследования на 4,5 мин достигали прекращения кровотока в плечевой артерии. После 4,5-минутной экспозиции быстрым выдавливанием воздуха из манжеты восстанавливали кровоснабжение конечности и повторно измеряли ДПА и скорость кровотока. Потокзависимую дилатацию (как характеристику эндотелий-зависимого ответа) рассчитывали как отношение разницы ДПА ( $\Delta D$ ), полученной при измерении диаметра после реперфузии (D2) и в состоянии покоя (D1), к диаметру артерии в по-

кое (Д1). Дилатацию выражали в процентах исходного диаметра, условно принятого за 100%.

$$\text{Прирост (\%)} = \frac{\Delta D (\text{см})}{D1 (\text{см})} \times 100\%,$$

где  $\Delta D = D2 - D1$ .

Нормальной реакцией принято считать дилатацию артерии на фоне реактивной гиперемии (манжеточная проба) более чем на 10% исходного диаметра (Д1). Меньшие её значения или вазоконстрикцию считают патологическими состояниями [11].

Аналогичным способом измеряли показатель максимальной скорости потока в плечевой артерии и индекс реактивности (отношение скорости потока после пробы к скорости потока до пробы, в норме превышает 1,0) [7].

В качестве маркёров функциональной активности эндотелия у пациентов с ПМК оценивали содержание стабильных метаболитов NO – нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитратов ( $\text{NO}_3^-$ ) в сыворотке крови по методу П.П. Голиковой и соавт. [2], активность eNOS – по методу Сумбаева и Ясинской [9], активность iNOS и уровень пероксинитрита  $\text{ONO}_2^-$  – по А.С. Комарину и Р.К. Азимову [5]. Измерение оптической плотности уровня NO, eNOS, iNOS и  $\text{ONO}_2^-$  в сыворотке крови осуществляли с использованием компьютеризированного с программным обеспечением двухлучевого спектрофотометра UV VIS-1200 (LTD, Китай).

Одновременно в плазме крови определяли содержание VEGF и ЭТ-1 с помощью компьютеризированного с программным обеспечением иммуноферментного анализатора марки AT-858 (LTD, Китай), использовали тест-системы фирмы «Bender Med Systems GmbH» (Австрия) и «R&CD System» (США). Измерение оптической плотности производили с помощью универсального планшетного ридера при длине волны спектрофотометра  $\lambda = 450$  нм.

Полученные данные подвергали статистической обработке в программной сфере Microsoft Windows с использованием программ Microsoft Excel-2003 и Statistica V.6. Статистическую значимость различий определяли по t-критерию Стьюдента и считали её достоверной при  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции (r) между группами рассчитывали по Пирсону.

В группе контроля у пациентов, которым проведена проба с реактивной гипер-

емией, отмечен прирост ДПА на  $12,6 \pm 0,49\%$ . Индекс резистентности в среднем был равен  $1,51 \pm 0,07$ . Систолическое артериальное давление составило  $108,6 \pm 3,84$  мм рт.ст., диастолическое артериальное давление –  $68,5 \pm 2,84$  мм рт.ст., частота сердечных сокращений –  $67,3 \pm 2,15$  в минуту. Содержание в сыворотке крови маркёров, определяющих активность NO-системы (NO, eNOS, iNOS,  $\text{ONO}_2^-$ ) и ангиогенеза (ЭТ-1 и VEGF), составило  $9,6 \pm 0,491$  мкмоль/л,  $18,7 \pm 1,1332$  мкмоль/мин/л,  $0,66 \pm 0,034$  мкмоль/мин/л,  $0,103 \pm 0,004$  мкмоль/л,  $0,61 \pm 0,030$  пг/мл и  $3,9 \pm 0,21$  пг/мл соответственно.

У пациентов с ПМК и регургитацией I степени исходные показатели прироста ДПА в среднем по первой и второй группам в подгруппах А были ниже контроля в 1,47 раза ( $p < 0,01$ ), а индекса резистентности – в 1,54 раза ( $p < 0,01$ ). В подгруппах Б ДПА был ниже в 2 раза ( $p < 0,01$ ), а индекс резистентности – в 1,8 раза ( $p < 0,01$ ).

При этом в первой группе в сыворотке крови концентрация NO по сравнению с контрольными данными была ниже в 1,20 раза ( $p < 0,05$ ), активность eNOS – в 1,18 раза ( $p < 0,05$ ) на фоне высокой активности фермента iNOS (в 1,18 раза,  $p < 0,05$ ) и концентрации  $\text{ONO}_2^-$  (в 1,15 раза,  $p < 0,05$ ).

Содержание в сыворотке крови факторов ангиогенеза (ЭТ-1 и VEGF) было в пределах нормы. Отсутствие изменений показателей ЭТ-1 и VEGF у больных с ПМК и регургитацией I степени по сравнению с контролем, по-видимому, связано с наличием достаточного количества функционирующих эндотелиоцитов.

У пациентов первой и второй групп с ПМК и регургитацией II степени исходные показатели прироста ДПА в среднем были существенно ниже, чем у пациентов с I степенью ПМК, в 1,35 раза ( $p < 0,01$ ), в контроле – в 2 раза ( $p < 0,001$ ) раза, а индекс резистентности – в 1,17 раза ( $p < 0,05$ ) и 1,79 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно.

Нарушение показателей потокозависимой дилатации у пациентов с ПМК и регургитацией II степени одновременно характеризовалось статистически значимыми сдвигами как в отношении активности eNOS, так и в системе ангиогенеза. Анализ полученных данных показал, что концентрация NO превышала контрольные данные в 1,28 раза ( $p < 0,01$ ) на фоне пониженной активности eNOS (в 1,38 раза,  $p < 0,01$ ), высокой степени активности iNOS

Таблица 1

Показатели потокозависимой вазодилатации в сравниваемых группах пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), I (А) и II (Б) степенью митральной регургитации до профилактического назначения L-аргинина (числитель) и через 6 мес по сравнению с контролем

Группа	Подгруппа	ДПА, см		Прирост, %	МСППА, см/с		ИР
		До теста	После теста		До теста	После теста	
ПМК, первая группа, n=41	А (I степени), n=20	0,47±0,01* 0,48±0,02*	0,51±0,02 0,54±0,02	8,5±0,28* 12,2±0,47*	84,2±3,81 85,4±3,67	82,5±2,48* 126,2±4,04*	0,98±0,04* 1,47±0,05*
	Б (II степени), n=21	0,48±0,02* 0,49±0,02*	0,51±0,02 0,54±0,02	6,3±0,02* <sup>Δ</sup> 10,2±0,41* <sup>Δ</sup>	84,1±4,12 85,1±3,44	71,3±3,52* <sup>Δ</sup> 99,7±4,21* <sup>Δ</sup>	0,84±0,03* <sup>Δ</sup> 1,17±0,04* <sup>Δ</sup>
ПМК, вторая группа, n=45	А (I степени), n=22	0,48±0,02* 0,48±0,02*	0,52±0,02 0,51±0,03	8,5±0,28* 8,1±0,35* <sup>О</sup>	83,6±3,76 83,9±3,55	82,5±3,08* 82,5±3,30* <sup>О</sup>	0,99±0,05* 0,98±0,09* <sup>О</sup>
	Б (II степени), n=23	0,48±0,02* 0,49±0,02*	0,51±0,02 0,52±0,03	6,3±0,10* <sup>Δ</sup> 6,1±0,12* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	83,9±3,65 83,6±2,90	71,5±3,21* <sup>Δ</sup> 71,5±2,85* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	0,85±0,04* <sup>Δ</sup> 0,85±0,04* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>
Контрольная группа, n=20		0,48±0,02	0,54±0,02	12,6±0,49	86,1±4,05	129,3±6,44	1,51±0,07

Примечание: р < 0,05; \*по сравнению с контролем, <sup>Δ</sup>по сравнению с данными до профилактики, <sup>Δ</sup>по сравнению с подгруппой А, <sup>О</sup>по сравнению с первой группой для соответствующей подгруппы; ДПА – диаметр плечевой артерии; МСППА максимальная скорость потока в плечевой артерии; ИР – индекс резистентности.

Таблица 2

Показатели дисфункции эндотелия и ангиогенеза в сравниваемых группах пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК), I (А) и II (Б) степенью митральной регургитации до профилактического назначения L-аргинина (числитель) и через 6 мес по сравнению с контролем

Группа	Подгруппа	NO, мкмоль/л	eNOS, мкмоль/мм/л	iNOS, мкмоль/мм/л	ONO <sub>2</sub> <sup>-</sup> , мкмоль/л	ЭТ-1, пг/мл	VEGF, пг/мл
ПМК, первая группа, n=41	А (I степени), n=20	10,1±0,281* 9,5±0,335*	15,9±0,525* 18,8±0,771*	0,78±0,034* 0,65±0,026*	0,118±0,005* 0,096±0,004*	0,62±0,003 0,58±0,002	3,8±0,149 3,6±0,156
	Б (II степени), n=21	12,3±0,517* <sup>Δ</sup> 10,4±0,406*	13,6±0,404* <sup>Δ</sup> 17,5±0,631*	0,89±0,038* <sup>Δ</sup> 0,69±0,032*	0,135±0,006* <sup>Δ</sup> 0,101±0,004*	0,78±0,004* <sup>Δ</sup> 0,62±0,003*	5,2±0,229* <sup>Δ</sup> 4,1±0,214*
ПМК, вторая группа, n=45	А (I степени), n=22	7,9±0,348* 9,3±0,324*	15,8±0,646* 13,1±0,511* <sup>О</sup>	0,77±0,027* 0,89±0,035* <sup>О</sup>	0,119±0,003* 0,137±0,005* <sup>О</sup>	0,64±0,003 0,70±0,005 <sup>О</sup>	3,7±0,138 3,6±0,142
	Б (II степени), n=23	12,2±0,512* <sup>Δ</sup> 15,3±0,439* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	13,4±0,395* <sup>Δ</sup> 10,1±0,490* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	0,88±0,039* <sup>Δ</sup> 0,95±0,036* <sup>О</sup>	0,134±0,006* <sup>Δ</sup> 0,164±0,005* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	0,79±0,004* <sup>Δ</sup> 0,94±0,005* <sup>Δ</sup> <sup>О</sup>	5,3±0,191* 6,7±0,232* <sup>О</sup>
Контрольная группа, n=20		9,6±0,491	18,7±1,132	0,66±0,034	0,103±0,004	0,61±0,030	3,8±0,210

Примечание: р < 0,05; \*по сравнению с контролем, <sup>Δ</sup>по сравнению с данными до профилактики, <sup>Δ</sup>по сравнению с подгруппой А, <sup>О</sup>по сравнению с первой группой для соответствующей подгруппы; NO – оксид азота (II); iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> – пероксинитрит; ЭТ-1 – эндотелин-1; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

(в 1,35 раза, р < 0,05) и повышенных концентраций ONO<sub>2</sub><sup>-</sup> (в 1,31 раза, р < 0,05), ЭТ-1 и VEGF (в 1,3 и 1,42 раза соответственно (р < 0,01 и р < 0,001, табл. 1, 2).

При сравнительном анализе с таковыми данными у пациентов с ПМК и регургитацией I степени, следует отметить, что активность eNOS была ниже в 1,17 раза (р < 0,05), а концентрация NO в сыворотке крови, наоборот, была увеличенной в 1,48 раза (р < 0,02), активность iNOS и содержание ONO<sub>2</sub><sup>-</sup>, ЭТ-1 и VEGF были выше соответственно в 1,14 раза (р < 0,05), 1,17 раза (р < 0,05), 1,26 раза (р < 0,01) и 1,37 раза (р < 0,002, см. табл. 2). Следовательно, можно предположить, что у пациентов с ПМК и регургитацией II степени вследствие угнетения активности eNOS

включается система NO-стимуляции через iNOS, а также активация ангиогенеза. При этом происходит неадекватное уровню NO снижение прироста ДПА и индекса резистентности, эндотелий-зависимого ответа на регургитацию, что, по-видимому, связано с экспрессией ЭТ-1. Возрастание концентрации ЭТ-1 снижает чувствительность эндотелия к вазодилатирующему эффекту NO.

Повышение содержания ЭТ-1, как следует из данных литературы, стимулирует процессы вазоконстрикции, ишемии, гипоксии в тканях и как следствие инициацию свободнорадикальных механизмов с образованием супероксид-аниона (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) [14]. С последним связывается избыток NO с образованием высокотоксичного перокси-



нитрита  $\text{ONO}_2^-$ , который по системе обратной связи ещё в большей степени угнетает базальный уровень активности eNOS, инициирует патологическую изоформу NOS — iNOS, усиленный стимулированный iNOS синтез NO, ангиогенных факторов ЭТ-1 и VEGF.

После 6 мес наблюдения у пациентов второй группы с регургитацией I и II степени (в подгруппах А и Б) не отмечено существенных различий при исследовании показателей потокозависимой дилатации (прироста ДПА и индекса резистентности) по сравнению с исходными данными. Вместе с тем следует отметить некоторое снижение активности eNOS — в 12,1 и 1,33 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ), увеличение уровня NO — в 1,18 и 1,25 раза ( $p < 0,005$  и  $p < 0,02$ ), активности iNOS — в 1,16 и 1,08 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ), содержания  $\text{ONO}_2^-$  — в 1,15 и 1,20 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,05$ ), ЭТ-1 — в 1,21 и 1,20 раза ( $p < 0,05$ ), VEGF — в 1,24 и 1,26 раза ( $p < 0,02$ ) соответственно. Следовательно, важными факторами прогрессирования ПМК выступают дисфункция эндотелия и активация факторов роста (ЭТ-1 и VEGF), что обосновывает необходимость проведения коррекции выявленных нарушений в этих системах.

В первой группе у пациентов с ПМК и регургитацией I и II степени через 6 мес профилактического назначения L-аргинина (тивортина) отмечена отчётливая позитивная динамика показателей прироста ДПА и индекса резистентности. По сравнению с исходными данными у пациентов с ПМК и регургитацией I степени прирост ДПА увеличился в 1,44 раза ( $p < 0,001$ ), индекса резистентности — в 1,50 раза ( $p < 0,001$ ), с ПМК II степени — в 1,65 и 1,39 раза ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$ ) соответственно.

Через 6 мес у пациентов первой группы с митральной регургитацией I и II степени одновременно улучшились показатели NO-системы: активность eNOS повысилась в 1,18 и 1,29 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), уровень NO снизился в 1,17 и 1,18 раза ( $p < 0,05$ ), активность iNOS — в 1,17 и 1,29 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), а также отмечалось снижение уровня  $\text{ONO}_2^-$  в 1,23 и 1,34 раза ( $p < 0,02$  и  $p < 0,01$ ), ЭТ-1 — в 1,07 и 1,26 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,02$ ), VEGF — в 1,08 и 1,24 раза ( $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ ) соответственно.

Обращает на себя внимание тот факт, что применение L-аргинина (тивортина) в течение 6 мес влияет на показатели эндотелий-зависимого ответа через восстановле-

ние нарушенной активности eNOS и iNOS. Улучшение функциональной активности eNOS при назначении L-аргинина (тивортина) у больных с ПМК и I степенью регургитации привело к позитивным сдвигам показателей прироста ДПА и индекса резистентности, что характеризовалось восстановлением их до уровня контроля, а также других параметров активности NOS и системы ангиогенеза. Аналогичная тенденция выявлена и у больных с ПМК со II степенью регургитации.

Вышеизложенное позволяет предположить, что L-аргинин (тивортин) влияет на один и тот же механизм — на восстановление активности eNOS. Это приводит к нормализации функций эндотелия путём увеличения доступности оксида азота (NO) для гладкомышечных волокон, который оказывает вазорелаксирующий эффект, снижает вазоконстрикторное действие ЭТ-1 и, как следствие, повышает резервные возможности артерий, способствует увеличению скорости кровотока по ним и обеспечению тканей кислородом.

Таким образом, проведённые исследования показали, что в основе механизмов прогрессирования недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с ПМК и регургитацией I и II степени лежат дисфункция эндотелия и нарушение процесса ангиогенеза. Важное патогенетическое звено снижения резервных возможностей вазодилатирующей функции эндотелия — дисбаланс в NO-системе и, как следствие, активация факторов роста (ЭТ-1 и VEGF). L-аргинин (тивортин) в курсовой дозе, назначаемый в течение 6 мес пациентам с ПМК, улучшает активность eNOS, повышает резервные возможности интимы сосудов центральной гемодинамики и микроциркуляторного русла в органах и тканях.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с пролапсом митрального клапана и регургитацией I и II степени нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации проявляется в виде снижения реакции эндотелия на увеличение напряжения сдвига (при оценке во время пробы с реактивной гиперемией) и снижения максимальной скорости потока в плечевой артерии.

2. Важным механизмом нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации является дисбаланс в NO-системе — угнетение эндотелиальной NO-синтазы (зависимое от уровня

экспрессии индуцибельной синтазы оксида азота) и рост уровня NO, пероксинитрита, эндотелина-1 и фактора роста эндотелия сосудов.

3. **L-аргинин (тивортин) в рекомендуемых дозах при 6-месячном курсовом назначении восстанавливает нарушенную потокозависимую вазодилатацию, активность NO-системы и процесса ангиогенеза.**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Байрамгулов Ф.М., Булганова А.Д., Курсанкова М.Е. и др. Тканевая инсулин-резистентность и функциональное состояние эндотелия крупных сосудов у больных артериальной гипертензией // Тер. арх. — 2002. — №12. — С. 24–26.

2. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гаврилинко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложные состояниях // Пат. физиол. и эксп. тер. — 2000. — №1. — С. 6–9.

3. Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. «Карфаген должен быть разрушен?» // Кардиоваск. тер. и проф. — 2008. — №6. — С. 73–76.

4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. — СПб.: ЭЛБИ, 2009. — 722 с.

5. Комарин А.С., Азимов Р.К. Патофизиология обмена монооксида азота: метод. рекомендации. — Ташкент, 2005. — 29 с.

6. Коромок М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения каталазы // Лаб. дело. — 1988 — №1. — С. 16–19.

7. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Колбая А.Г. Коррекция изосорбит-5-монопнитратами эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недо-

статочностью // Клини. мед. — 2007. — №1. — С. 27–31.

8. Степанов Ю.М., Колонов И.Н., Журбина А.И., Филиппова А.Ю. Аргинин в медицинской практике // Ж. АМН Украины. — 2004. — Т. 10, №1. — С. 340–352.

9. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, лёгких и головном мозге // Соврем. проб. токсикол. — 2000. — №3. — С. 3–7.

10. Филиппов А.Е., Ханджян А.М., Солодухин К.А. и др. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца // Клини. мед. — 2006. — №2. — С. 28–32.

11. Celerman D.S., Sovengen K.E., Yooch V.M. et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111–1115.

12. Habib S., Ali A. Biochemistry of nitric oxide // Ind. J. Clin. Biochem. — 2011. — Vol. 26, N 1. — P. 3–17.

13. Robinson C.J., Stringer S.E. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors // J. Cell Sci. — 2011. — Vol. 114, N 5. — P. 853–865.

14. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR)/Flt1 a dual regulator for angiogenesis // Angiogenesis. — 2006. — Vol. 9, N 4. — P. 225–230.

15. Siraik D.A., Chang D.L., Colucci W.S. Interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor  $\alpha$  decrease collagen synthesis and increase matrix metalloproteinase activity in cardiac fibroblasts *in vitro* // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86, N 3. — P. 1259–1265.

16. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D. et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt1) in duced proteinuria // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278. — P. 12 605–12 608.

17. Tsuruda T., Boerriger G., Huntley B.K. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinase // Circ. Res. — 2002. — Vol. 91, N 2. — P. 1127–1134.

УДК 616.12-009.72: 616.13.002.2-004.6: 612.017.1: 616.15

T04

## ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ МЕДИАТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В КРОВИ И МОРФОЛОГИЕЙ ПОРАЖЕНИЯ ВЕНЕЧНЫХ АРТЕРИЙ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Рашид Маммадгулу оглы Махмудов, Вюсал Шахверди оглы Мамедов\*,  
Лала Рауф кызы Мирзаханова

Центральная больница нефтяников, г. Баку, Азербайджан

#### Реферат

**Цель.** Оценка взаимосвязи морфологии поражения венечных артерий сердца и содержания пентраксина-3, а также фактора некроза опухоли альфа в крови больных стабильной стенокардией при проведении операции аортокоронарного шунтирования.

**Методы.** В исследование вошли 92 больных в возрасте 44–73 лет со стабильной стенокардией напряжения II–III функционального класса. Характер поражения венечных артерий оценивали с учётом классификации Американской ассоциации кардиологов: тип А — концентрические стенозы менее 10 мм в длину с ровными контурами бляшки, тип В — эксцентрические стенозы либо стенозы с умеренным кальцинозом, неровными контурами или признаками пристеночного тромбоза, не превышающие 20 мм в длину, тип С — стенозы протяжённостью более 20 мм, а также участки изъязвления поверхности, выраженного кальциноза, диффузные поражения, хроническая окклюзия венечной артерии сердца. У всех пациентов с помощью иммуноферментного метода определяли уровень пентраксина-3 и фактора некроза опухоли альфа в крови до операции, через 8 и 24 ч после операции.

**Результаты.** Выявлена связь между типом сужения венечных артерий и уровнем пентраксина-3 и фактора некроза опухоли альфа в крови. У больных с сужениями типа С в коронарных артериях через 24 ч после операции аортокоронарного шунтирования уровень пентраксина-3 в крови был в 4 раза выше ( $p < 0,001$ ), чем у больных с