

Значение определения нитритов-нитратов как маркеров дисфункции эндотелия при сердечно-сосудистой патологии

Л.А. Лапшина¹, П.Г. Кравчун¹, А.Ю. Титова¹, О.В. Глебова²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковская городская клиническая больница № 27

Резюме. В статье рассмотрено клиническое значение определения уровня нитритов, нитратов, их участие в формировании эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистой патологии. Представлен анализ современных исследований о роли метаболитов оксида азота при патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: нитраты, нитриты, дисфункция эндотелия, сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Нарушение метаболизма оксида азота (NO) играет ведущую роль в дисфункции эндотелия и является неотъемлемой составляющей патогенеза артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), метаболического синдрома, сахарного диабета. NO является одним из наиболее мощных вазодилататоров. Проникая в эндотелиальные клетки и сосуды гладких мышц, NO активирует циклический 3', 5'-гуанозинмонофосфат, снижает содержание внутриклеточного кальция, опосредует эффекты других вазодилататоров (брадикинина, ацетилхолина, гистамина и др.), ингибирует синтез эндотелина-1, ограничивает высвобождение норадреналина. Кроме эффекта вазодилатации, NO тормозит пролиферативные процессы в сердце и сосудах, оказывает корригирующее влияние на апоптоз, мощное противовоспалительное и антитромбогенное действие, тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов, обладает антиоксидантными свойствами. NO синтезируется из L-аргина под влиянием конститутивных (эндотелиальной и нейрональной) и индуцибельной NO-синтаз, этот процесс достаточно подробно изложен в публикациях по биохимии, физиологии, патофизиологии системы генерации NO (Малая Л.Т. и соавт., 1999; Li H., Förstermann U., 2000; Lind L. et al., 2000; Ванин А.Ф., 2001; Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А., 2003).

NO имеет свободнорадикальную природу, период полураспада молекулы NO колеблется от 6 до 30 с, после чего она метаболизируется. Метаболизм NO происходит одним из следующих способов. Основной путь — реакция с гемопротеинами: клеточные эффекты NO осуществляются при связывании с гемосодержащим ферментом гуанилатциклазой, NO реагирует с гемоглобином эритроцитов с образованием метгемоглобина. В итоге NO превращается в ион нитрита (NO_2^-), в при-

сутствии гемового $\text{Fe}_2^+ \text{NO}_2^-$ превращается в более стабильный ион нитрата (NO_3^-), поэтому в организме преобладают нитраты (Edwards A.D., 1995). Второй путь — реакция NO с супероксид-анионом (O_2^-) с дальнейшим образованием пероксинитрита (OONO^-) и гидроксил-радикала (OH^-). Образовавшиеся соединения являются высокореакционными свободными радикалами, обладающими деструктивными свойствами в отношении белков и липидов (Edwards A.D., 1995; Singh S., Evans T.W., 1997). Третий путь — образование нитрозотиолов и динитрозольных комплексов негемового железа, которые представляют депо-форму NO (Edwards A.D. 1995).

Определение конечных метаболитов — нитритов и нитратов, рассматривающихся как устойчивые конечные продукты NO, получило широкое распространение в экспериментальных и клинических работах для оценки общего синтеза NO. В зарубежной литературе суммарное количество нитритов-нитратов обозначают как NOx, в отечественной — кроме суммарного уровня нитритов-нитратов определяют нитрит-анион (NO_2^-) и нитрат-анион (NO_3^-).

Целью настоящей публикации является анализ клинических исследований, посвященных оценке NO-зависимой функции эндотелия по определению уровня нитритов-нитратов при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Определение

В настоящее время уровень нитритов и нитратов как косвенных показателей содержания NO в организме может быть определен в плазме, сыворотке крови, культуральных жидкостях, моче с использованием разнообразных аналитических методов, основанных на различных принципах: колориметрия, фотоколориметрия, спектрофотометрия, флуоресценция, хемилюминесценция, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография,

электрофорез, масс-спектрометрия, ферментный анализ с нитрат-редуктазой, электромагнитный резонанс (Marzinzig M. et al., 1997; Киселик I.O та співавт., 2001; Tsikas D., 2005). Наиболее распространенным методом определения нитритов-нитратов является реакция на нитрит-анион с использованием реагента Грисса — раствора сульфаниламида и N-(1-нафтил) этилендиамина в 2,5% растворе ортофосфорной кислоты, реакция дает окрашенный диазопроduct с максимумом поглощения при 548 нм. Для определения содержания нитрат-аниона, выделяющегося в культуральную среду или биологические жидкости, NO_3^- восстанавливают металлическим кадмием, импрегнированным медью, или ферментативно — нитратредуктазой (Moshage H. et al., 1995; Viinikka L., 1996; Проскураков С.Я. и соавт., 2000). Установлено, что соотношение $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ в плазме крови составляет 1:10, в культуральных средах снижается до 1:4 (Проскураков С.Я. и соавт., 2000). По данным L. Viinikka (1996), у здоровых людей количество нитритов колеблется от 0 до 4,2 ммоль/л, нитратов — $19,7 \pm 4,4$ ммоль/л, что демонстрирует преобладание нитратов над нитритами.

Более 90% NO_2^- и NO_3^- , метаболитов NO, образуется из синтезируемого организмом NO. Соли нитритов и нитратов хорошо растворимы в воде, не депонируются в клетках, однако могут накапливаться в асцитической или плевральной жидкостях (Kelm M., 1999; Such J. et al., 2001; Timoshenko A.V. et al., 2002). Если в серьезных полостях не накапливается жидкость, то колебания мочевой экскреции NO_2^- и NO_3^- адекватно отражают скорость биосинтеза NO (Покровский В.И., Виноградов Н.А., 2005).

Возрастной фактор

В эксперименте на сосудистой стенке крыс с возрастом значительно (на 40%) снижалось содержание нитрит-аниона, что связано со снижением активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая

у старых животных была на 52% ниже, чем у взрослых. При исследовании индуцибельной NO-синтазы (iNOS) установлено, что у старых животных она оказалась на 67% выше, чем у взрослых крыс, что связывают с избыточным образованием и накоплением в тканях пероксинитрита в процессе старения (Кульчицкий О.К., 2002; Кульчицкий О.К., 2005). По данным D. Lyons и соавторов (1997), синтез NO у лиц в возрасте старше 75 лет в крови был в 4 раза ниже, чем у лиц 25-летнего возраста, что позволило считать дефицит NO одним из физиологических механизмов старения. Согласно нашим результатам уровни нитритов и нитратов у больных с ХСН в возрасте старше 75 лет оказались достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациентов в возрасте 60–75 лет. Выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем нитритов и возрастом пациентов ($r = -0,89$; $p < 0,05$) (Лапшина Л.А. и соавт., 2005). Причиной этих нарушений могут быть возрастные изменения в эндотелиоцитах, снижение экспрессии генов, накопление кальция, окислительный стресс, перестройка липидного слоя мембран. Дисбаланс в системе NO, возникновение эндотелиальной дисфункции играют важную роль в развитии возрастзависимой сердечно-сосудистой патологии.

Гипертоническая болезнь

Наиболее многочисленные исследования уровней нитритов-нитратов проведены при АГ. В экспериментальных исследованиях у спонтанно-гипертензивных (SHRSP — stroke-prone spontaneously hypertensive rats) и нормотензивных (WKY — Wistar Kyoto rats) крыс концентрация нитритов и нитратов к возрасту 10–15 нед значительно повышалась в группе SHRSP и не изменялась в группе WKY. Одновременно дисфункция эндотелия у SHRSP проявлялась угнетением эндотелийзависимого расслабления сосудов (Бувальцев В.И. и соавт., 2002). Сочетание снижения NO-зависимой функции эндотелия с усилением системного синтеза NO объясняют снижением экспрессии и активности eNOS в эндотелии и высокой активностью iNOS в гладких мышцах сосудов и макрофагах (Wu C.C., Yen M.N., 1997; Chou T.C. et al., 1998). В норме iNOS не вырабатывается, но под действием цитокинов, активации ядерного фактора транскрипции происходит экспрессия iNOS с гиперпродукцией NO. iNOS продуцирует NO в количестве, на несколько порядков превышающем продукцию NO eNOS, поэтому в условиях включения iNOS избыточный уровень нитритов-нитратов отражает интенсивность синтеза NO iNOS. В результате образуется больше, чем в норме, количество NO, о чем свидетельствует увеличение его конечных метаболитов. Избыток NO подавляет активность eNOS, повреждает эндотелиальные клетки, угнетая в них митохондриальное дыхание и синтез ДНК. В результате продукция эндотелиального NO падает, что усугубляет дисфункцию эндотелия. В большинстве клинических работ у паци-

ентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии выявлено снижение уровней нитритов-нитратов (Newaz M.A. et al., 1999; Lind L. et al., 2000; Лямина Н.П. и соавт., 2001; Машина С.Ю. и соавт., 2001; Коваленко В.Н. и соавт., 2002; Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А., 2003.; Моисеева О.М. и соавт., 2003), что вполне логично и закономерно для дисфункции эндотелия при ГБ. Абсолютный или относительный дефицит эндотелиальной NO при ГБ может быть обусловлен рядом причин: снижением активности eNOS (Chou T.C. et al., 1998), разрушением или захватом NO свободными радикалами (Grunfeld S. et al., 1995; Поливода С.Н., Черепок А.А., 2004) и/или ослаблением действия NO на гладкую мышцу (Soloviev A.I. et al., 1998). Ослабление вазодилаторной функции эндотелия является важным звеном патогенеза ГБ. Однако в ряде исследований при ГБ найдено увеличение метаболитов NO, которое появлялось либо при напряжении или гиперпродукции гуморальных систем, либо при более тяжелом течении АГ (Лямина Н.П. и соавт., 2003; Кобылянский А.Г. и соавт., 2004). У пациентов молодого возраста с высоким нормальным артериальным давлением (АД) (130–139/85–89 мм рт. ст.), у которых, как правило, имеется инициальная гиперактивация гуморальных систем, суммарная концентрация стабильных метаболитов NO в плазме крови на 67,3%, а в суточной моче на 30,2% превышала показатели контрольной группы (АД < 130/80 мм. рт. ст.), что сочеталось с усилением интенсивности перекисного окисления липидов на 62,35% и снижением антиоксидантной активности плазмы крови на 17,37%. Известно, что первой реакцией на повышение сосудистого тонуса является повышение продукции NO. Полученные данные свидетельствуют о нарушении локальных механизмов регуляции эндотелиальной дисфункции сосудов у лиц молодого возраста с предгипертензивным состоянием — с высоким нормальным АД. При пробе с реактивной гиперемией наряду с повышением АД, продукцией активных форм кислорода, дефицитом энзимов антиоксидантной защиты происходило повышение уровня нитритов-нитратов на фоне функциональной недостаточности парасимпатической системы (Моисеева О.М. и соавт., 2003). Отличались уровни нитритов-нитратов при разных типах гипертензивного ремоделирования миокарда левого желудочка: при концентрическом ремоделировании левого желудочка и концентрической гипертрофии левого желудочка определялось снижение метаболитов NO, что отражалось дефицит NO-зависимой функции эндотелия. При более тяжелой форме эксцентрической гипертрофии левого желудочка уровни нитритов-нитратов оказались повышенными (Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А., 2003). Одним из объяснений избыточного синтеза NO авторы предлагают считать сверхэкспрессию iNOS в кардиомиоцитах и макрофагах, возник-

шую в результате активации цитокинов, окислительного стресса. При вторичной АГ вследствие хронического гломерулонефрита и диабетической нефропатии без хронической почечной недостаточности показатели конечных метаболитов NO были ниже контроля на 36,8 и 27,1% соответственно. Однако на стадии хронической почечной недостаточности уровень общего NO значительно превысил контроль: при гломерулонефрите — на 31,3%, диабетической нефропатии — на 23,1%, что авторы объясняют стимуляцией клеток с последующей активацией iNOS, приводящей к резкому токсическому повышению уровня NO в почках (Топчий И.И. и соавт., 2005). При ГБ избыточное образование NO вначале выполняет компенсаторную функцию, направленную на улучшение перфузии тканей, в дальнейшем происходит трансформация реакции в патологическую с индукцией апоптоза, активацией окислительного стресса, деструктивными процессами, усилением дисфункции миокарда. В наших исследованиях у пациентов с ХСН пожилого и старческого возраста при наличии ГБ уровень нитратов был на 12,4% ($p < 0,05$), нитритов — на 26,8% ($p < 0,05$) выше, чем у пациентов без ГБ. Найдена положительная корреляция уровней нитратов ($r = +0,31$; $p < 0,05$) и нитритов ($r = +0,65$; $p < 0,05$) с ГБ. Следует учитывать, что в данной работе ГБ сочеталась с ИБС, ХСН, пожилым и старческим возрастом пациентов. Синергический эффект этих факторов риска дисфункции эндотелия может быть причиной экспрессии iNOS, увеличенного образования NO и соответственно метаболитов — нитритов и нитратов (Лапшина Л.А. и соавт., 2005).

Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца

Определение уровней продуктов метаболизма NO — нитритов и нитратов при атерогенных нарушениях липидного спектра проводилось в немногочисленных исследованиях, при этом получены противоречивые результаты. Большинство авторов при гиперхолестеринемии определили снижение концентрации NOx с наличием отрицательной корреляции NOx с уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) (Tanaka S. et al., 1997). У пациентов с ИБС с гиперхолестеринемией уровень нитрат-аниона был в 1,6 раза ниже, чем у пациентов с ИБС и уровнем холестерина < 200 мг/дл. Имеются также сообщения о повышении уровня NOx у больных с гиперхолестеринемией, у которых уровень нитритов-нитратов составил 55,5 мкмоль/л, что в 1,5 раза превысило уровень нормы (37 мкмоль/л) (Lubrano V. et al., 2000). Повышение уровней метаболитов NO при гиперхолестеринемии связывают с ингибирующим действием NO при окислении ЛПНП. Одним из конечных продуктов реакции NO с липидными радикалами являются нитриты, их уровень может повышаться соответствен-

но интенсивности свободнорадикального окисления ЛПНП (Ланкин В.З. и соавт., 2000) при гиперхолестеринемии (Liaudet L. et al., 2000). У пациентов с ИБС с наследственной гиперхолестеринемией и повышенным уровнем нитратов при лечении аторвастатином в дозе 20 мг в течение 12 нед снижение уровня нитратов сочеталось не только с нормализацией липидного состава крови (снижение ОХС на 32%, ХС ЛПНП — на 41%, триглицеридов — на 16% и повышение ХС липопротеинов высокой плотности — на 21%), но и восстановлением функции эндотелия (поток-зависимой вазодилатации) (Балахонова Т.В. и соавт., 2002). Снижение исходно повышенного уровня NOx в результате длительного приема статинов выявлено в других исследованиях.

При ИБС суммарное количество стабильных метаболитов NO и активности NO-синтазы были снижены в сравнении со здоровыми лицами. Снижение уровней нитритов-нитратов установлено у женщин в возрасте моложе 55 лет с ИБС, подтвержденной коронарографией. Наиболее низкие уровни метаболитов NO определены у лиц с атеросклеротически измененными сосудами, при этом между содержанием нитратов и количественными показателями поражения коронарных сосудов установлена обратная корреляционная зависимость (Prabhu S.D., 1994). У больных со стабильной стенокардией III функционального класса (ФК) уровень нитрита, предиктора региональной активности eNOS, был достоверно ниже контроля (Яковлева Л.Н. и соавт., 2005). Вместе с тем, по данным О.О. Яковлевой и соавторов (2004), при ИБС и стенокардии II и III ФК определено значительное повышение уровней нитратов (выше контроля в 5,4 раза) и нитритов в крови (выше контроля в 12,5 раза).

Острый инфаркт миокарда

В исследованиях О.М. Драпкиной и соавторов (2000) у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) до введения или приема нитроглицерина проводилось определение нитритов-нитратов в плазме крови, моче, культуральной жидкости (среде культивирования мононуклеаров периферической крови). В 1-ый день ОИМ определены 3 типа ответа системы генерации NO: угнетение синтеза NO (низкий уровень нитритов-нитратов в крови и моче), отсутствие изменений (средний уровень нитритов-нитратов) и усиление продукции NO (высокие значения нитритов-нитратов). При низком уровне конечных продуктов метаболизма NO отмечалось наиболее тяжелое клиническое течение ОИМ, с частым развитием острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН), нарушениями ритма, формированием хронической аневризмы, рецидивами ОИМ, низкой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), максимальными уровнями креатинфосфокиназы, частым развитием ХСН в постинфарктный период. При средних значениях нитритов-нитратов течение ОИМ было относи-

тельно благоприятным с достаточной ФВЛЖ, отсутствием постинфарктной аневризмы и ХСН при выписке. При высоких значениях конечных метаболитов NO отмечали низкие значения АД, ФВЛЖ, частое развитие ОЛЖН, а также существенные атерогенные нарушения липидного спектра. Авторы предполагают использовать определение нитритов-нитратов для прогноза ОИМ и коррекции терапии препаратами нитроглицерина. У больных с ОИМ, осложненным ОЛЖН, определено повышение содержания стабильных метаболитов NO, что авторы объясняют избыточной продукцией NO вследствие активации iNOS, обусловленной стимуляцией образования свободных радикалов кислорода и угнетение сократимости миокарда (Huk I. et al., 1995; Kozhukhov S. et al., 2005). Анализ полученных нами результатов свидетельствует о повышении уровня нитратов и нитритов в острый период Q-инфаркта миокарда, что сочеталось с активацией прооксидантных показателей (малонового диальдегида, I_{\max} — максимальной интенсивности свечения).

Хроническая сердечная недостаточность

Ряд исследований посвящен изучению синтеза NO по содержанию конечных продуктов метаболизма нитритов-нитратов в плазме крови и моче при ХСН (Mendes Riberio A.C. et al., 2001; Chowdhary S. et al., 2002; Ивашкин В.Т. и соавт., 2004; Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., 2005). В зависимости от базального содержания конечных метаболитов NO выделены следующие группы: 1-я — с низким уровнем нитритов-нитратов, которая отличалась наиболее тяжелым течением ХСН: длительным анамнезом, низкой толерантностью к физическим нагрузкам (IV ФК ХСН по NYHA — New York Heart Association/Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация), выраженностью клинических симптомов, определяемых по шкале оценки клинического состояния, наличием тяжелых и комбинированных нарушений ритма и проводимости, низким уровнем АД и фракции выброса (ФВ), высокой степенью легочной гипертензии, резистентностью к проводимой терапии. Во 2-ю группу включили больных со средним уровнем нитритов-нитратов, течение ХСН в этой группе было благоприятным: I-II ФК ХСН, умеренная выраженность клинических симптомов, относительно высокая ФВ, небольшая степень легочной гипертензии, позитивные результаты терапии. В 3-й группе с высоким уровнем нитритов-нитратов наблюдался III ФК ХСН, выраженные клинические симптомы, гипотония, низкая ФВ, частые нарушения ритма и проводимости. Результаты анализа представленных данных свидетельствуют о наличии тяжелой выраженности гемодинамических и клинических проявлений ХСН у пациентов с диаметральными значениями нитритов-нитратов — низкими или высокими, то есть низким или высоким системным образованием NO.

Согласно нашим данным, у пациентов с ИБС пожилого и старческого возраста уровень метаболитов NO при ХСН II и III ФК был достоверно ниже контрольной группы, что свидетельствует представлению о дефиците образования эндотелиального NO при ХСН. Отметим, что уровни нитритов и нитратов, оставаясь ниже контроля, при ХСН III ФК достоверно ($p < 0,05$) превышали таковые у пациентов с ХСН II ФК (Лапшина Л.А. и соавт., 2005). Высокие уровни нитритов-нитратов при тяжелой ХСН выявлены и другими исследователями, причем увеличение конечных метаболитов NO определялось одновременно с дефицитом эндотелиальной NO-синтазы, сниженным эндотелийзависимым расслаблением сосудов (Chowdhary S. et al., 2002). Наиболее вероятным объяснением повышенного уровня нитритов-нитратов при ХСН является усиленная экспрессия iNOS, которая не синтезируется у здоровых, но при ХСН доказана цитокин-опосредованная продукция iNOS в миокарде и системной циркуляции (Sharma R. et al., 2000). Избыточное образование NO при ХСН имеет компенсаторное значение, направленное на поддержание тканевой перфузии. Вместе с тем избыток NO при ХСН способствует усилению дисфункции эндотелия путем активации апоптоза, подавления эндотелиального NO и угнетения сократительной функции миокарда (Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., 2000).

Заключение

Таким образом, определение уровня нитритов-нитратов предоставляет реальную информацию об уровне синтеза и метаболизма NO и соответственно функциональном состоянии эндотелия. Динамика конечных метаболитов NO при ГБ, атеросклерозе, ИБС, ОИМ, ХСН, несмотря на разные клинко-патогенетические ситуации, имеет сходные черты. Типичным для дисфункции эндотелия на фоне сердечно-сосудистой патологии является снижение уровней нитритов-нитратов в крови и моче, свидетельствующее о депрессии генерации NO, что может быть связано с угнетением экспрессии гена eNOS, снижением экспрессии и активности eNOS, недостатком кофакторов синтеза NO, уменьшением количества L-аргинаина и основного кофактора NOS — тетрагидроптерина, окисления липопротеинов очень низкой плотности, повышением локальной концентрации пероксиангитина в сосудистой стенке, угнетением антиоксидантной защиты, повышением эндогенных ингибиторов NO. У части больных отмечают повышение уровня конечных метаболитов NO и соответственно синтеза NO, которое определяется при более напряженных клинических ситуациях, при этом характерна диспропорция между высоким уровнем генерации NO и функциональными признаками снижения эндотелийзависимой вазодилатации, то есть более тяжелой дисфункции эндотелия при достаточно высоком уровне образования NO. Этот факт связывают с индукцией

iNOS вследствие гиперэкспрессии фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-1 β , липополисахаридов, активацией свободнорадикальных процессов с угнетением антиоксидантных ферментов, которая на определенном этапе происходит при ГБ, ХСН, ОИМ, атеросклерозе, стенокардии. Активация iNOS и синтез NO в количествах, в несколько сотен раз превышающих его синтез посредством eNOS, имеет адаптационное значение, направленное на улучшение функции тканей, вместе с тем избыток NO более опасен, чем его недостаток. При высоких концентрациях NO образуется токсический пероксинитрит, который оказывает цитостатическое и цитотоксическое действие с активацией апоптотических механизмов в кардиомиоцитах, деструктивных процессов и прогрессирования дисфункции сердца. Понимание этих процессов позволит оценить значение сниженного или повышенного уровня метаболитов NO для определения тяжести дисфункции эндотелия и коррекции терапии.

Литература

- Балахонova Т.В., Погорелова О.А., Сусков А.В. и др.** (2002) Влияние аторвастатина на функциональное состояние эндотелия у больных с наследственной гиперхолестеринемией. *Кардиология*, 42(1): 15–21.
- Бувалицев В.И., Машина С.Ю., Покидышев Д.А. и др.** (2002) Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы. *Рос. кардиол. журн.*, 5(37): 74–81.
- Ванин А.Ф.** (2001) Оксид азота — регулятор клеточного метаболизма. *Соросовский образовательный журнал*, 7(11): 7–12.
- Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др.** (2000) Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда. *Клин. медицина*, 78(3): 19–23.
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.** (2005) Оксид азота и сердечная недостаточность. *Тер. архив*, 77(11): 62–68.
- Ивашкин В.Т., Горбатенкова С.В., Драпкина О.М.** (2004) Особенности синтеза оксида азота у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Клин. медицина*, 82(2): 20–23.
- Киселик І.О., Луцик М.Д., Шевченко Л.Ю.** (2001) Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології. *Лабораторна діагностика*, 3: 43–45.
- Кобылянский А.Г., Кузнецова Т.В., Соболева Г.Н. и др.** (2004) Определение оксида азота в сыворотке и плазме человека. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Биомедицинская химия*, 49(6): 597.
- Ковалева О.Н., Нижегородцева О.А.** (2003) Состояние системы оксида азота при формировании гипертонического сердца. *Укр. кардіол. журн.*, 3: 71–75.
- Коваленко В.Н., Гулая Н.М., Семикопная Т.В. и др.** (2002) Нарушение функции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с артериальной гипертензией. *Укр. кардіол. журн.*, 3: 5–8.
- Кульчицкий О.К.** (2002) Эндотелиальная функция и процесс старения. *Лікування та діагностика*, 4: 6–9.
- Кульчицкий О.К.** (2005) Система оксиду азоту та вік. *Бук. мед. вісн.*, 9(2): 143–144.
- Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н.** (2000) Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*, 7: 48–61.
- Лапшина Л.А., Титова А.Ю., Горбач Т.В.** (2005) Уровень S-нитрозотиола и нитритов-нитратов в сыворотке крови при хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста. *Эксперим. і клін. медицина*, 2: 61–64.
- Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Покидышев Д.А., Манухина Е.Б.** (2001) Нарушение продукции оксида азота у мужчин молодого возраста с артериальной гипертензией и немедикаментозный метод ее коррекции. *Кардиология*, 9: 17–21.
- Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская Н.В.** (2003) Предикторы дисфункции эндотелия у лиц молодого возраста с высоким нормальным АД. *Кардиология СНГ*, Т. 1, приложение. Сборник тезисов конференции ассоциации кардиологов стран СНГ «Фундаментальные исследования и прогресс в кардиологии». Санкт-Петербург, с. 177–178.
- Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б.** (1999) Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. *Торсинг*, Харьков, 432 с.
- Манухина Е.Б., Малышев И.Ю.** (2000) Роль оксида азота в сердечно-сосудистой патологии: взгляд патофизиолога. *Рос. кардиол. журн.*, 5: 55–63.
- Машина С.Ю., Смирин Б.В., Покидышев Д.А. и др.** (2001) Роль предупреждения дефицита оксида азота в антигипертензивном эффекте адаптации к гипоксии. *Известия АН. Серия биол.*, 5: 579–587.
- Моисеева О.М., Александрова Л.А., Емельянов И.В. и др.** (2003) Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Consilium Medicum*, 9(6): 17–23.
- Покровский В.И., Виноградов Н.А.** (2005) Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства. *Тер. архив*, 1: 82–87.
- Поливода С.Н., Черепок А.А.** (2004) Роль оксидативного стресса и нарушения метаболизма оксида азота при гипертонической болезни. *Серце і судини*, 5(1): 39–44.
- Проскурковы С.Я., Бикетов С.И., Иванников А.И., Скворцов В.Г.** (2000) Оксид азота в механизмах патогенеза внутриклеточных инфекций. *Иммунология*, 4: 9–20.
- Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н.** (2005) Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма оксида азота у больных прогрессирующими нефропатиями артериальной гипертензией. *Мистецтво лікування*, 8(24): 52–55.
- Яковлева Л.Н., Волков В.И., Бондарь Т.Н., Калашник Д.Н.** (2005) Антиангинальная и антиишемическая эффективность небиволола у больных с ишемической болезнью сердца. *Укр. кардіол. журн.*, 3: 51–55.
- Яковлева О.О., Савченко Н.П., Стопінчук О.В.** (2004) Антиоксидантна корекція ендотеліальної дисфункції у хворих на ішемічну хворобу серця. *Медицина світу*. Додаток, 2: 4.
- Chou T.C., Yen M.H., Li C.Y., Ding Y.A.** (1998) Alterations of nitric oxide synthase expression with aging and hypertension in rats. *Hypertension*, 31(2): 643–648.
- Chowdhary S., Ng G.A., Nuttall S.L. et al.** (2002) Nitric oxide and cardiac parasympathetic control in human heart failure. *Clin. Sci. (Lond.)*, 102(4): 397–402.
- Edwards A.D.** (1995) The pharmacology of inhaled nitric oxide. *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed.*, 72(2): 127–130.
- Grunfeld S., Hamilton C.A., Mesaros S. et al.** (1995) Role of superoxide in the depressed nitric oxide production by the endothelium of genetically hypertensive rats. *Hypertension*, 26(6 Pt. 1): 854–857.
- Huk I., Brovkovych V., Nanobash Vili J. et al.** (1998) Bioflavonoid quercetin scavenges superoxide and increases nitric oxide concentration in ischaemia-reperfusion injury: an experimental study. *Br. J. Surg.*, 85(8): 1080–1085.
- Kelm M.** (1999) Nitric oxide metabolism and breakdown. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1411(2–3): 273–279.
- Kozhukhov S., Parkhomenko A., Moibenko A.** (2003) Cardioprotective effect of lipoxygenase inhibitor Quercetin in acute myocardial infarction with left ventricular heart failure. *Congress of the European Society of Cardiology, Vienna (Austria)*. *Eur. Heart J.*, 24(Suppl.): 620.
- Liaudet L., Soriano F.G., Szabó C.** (2000) Biology of nitric oxide signaling. *Crit. Care Med.*, 28(4 Suppl.): 37–52.
- Li H., Förstermann U.** (2000) Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J. Pathol.*, 190(3): 244–254.
- Lind L., Granstam S., Millgard J.** (2000) Endothelium-dependent vasodilation in hypertension: a review. *Blood Press*, 9(1): 4–15.
- Lubrano V., Vassalle C., Franzoni F. et al.** (2000) Relation between lipid peroxidation and vascular nitric oxide production in endurance athletes and hypercholesterolemic patients before and during atorvastatin therapy. *Eur. Heart J.*, 21(Suppl.): 153.
- Lyons D., Roy S., Patel M. et al.** (1997) Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation and total body nitric oxide production in healthy old age. *Clin. Sci. (Lond)*, 93(6): 519–525.
- Marzinzig M., Nussler A., Stadler J.** (1997) Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. *Nitric Oxide*, 1(2): 177–189.
- Mendes Riberio A.C., Brunini T.M., Elory J.C., Mann G.E.** (2001) Abnormalities in L-arginine transport and nitric oxide biosynthesis in chronic renal and heart failure. *Cardiovasc. Res.*, 49(4): 697–712.
- Moshage H., Kok B., Huizenga J.R., Jansen P.L.** (1995) Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin. Chem.*, 41(6 Pt. 1): 892–896.
- Newaz M.A., Nawal N.N., Rohaizan C.D. et al.** (1999) Alpha-tocopherol increased nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Hypertens.*, 12: 839–844.
- Prabhu S.D.** (2004) Nitric oxide protects against pathological ventricular remodeling: reconsideration of the role of NO in the failing heart. *Circ. Res.*, 94(9): 1155–1157.
- Sharma R., Coats A.J., Anker S.D.** (2000) The role of inflammatory mediators in chronic heart failure cytokines, nitric oxide and endothelin-1. *Int. J. Cardiol.*, 72(2): 175–186.
- Singh S., Evans T.W.** (1997) Nitric oxide, the biological mediator of the decade: fact or fiction? *Eur. Respir. J.*, 10(3): 699–707.
- Soloviev A.I., Parshikov A.V., Stefanov A.V.** (1998) Evidence for the involvement of protein kinase C in depression of endothelium-dependent vascular responses in spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Res.*, 35(5): 325–331.
- Such J., Hillebrand D.J., Guerner C. et al.** (2001) Tumor-necrosis factor- α , interleukin-6, and nitric oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection. *Dig. Dis. Sci.*, 46: 2360–2366.
- Tanaka S., Yashiro A., Nakashima Y. et al.** (1997) Plasma nitrite/nitrate level is inversely correlated with plasma low-density lipoprotein cholesterol level. *Clin. Cardiol.*, 20(4): 361–365.
- Timoshenko A.V., Maslakova O.V., Werle B. et al.** (2002) Presentation of NO-metabolites (nitrate/nitrite) in blood serum and pleural effusions from cancer patients with pleurisy. *Cancer Lett.*, 182(1): 93–99.
- Tsikis D.** (2005) Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological liquids. *Free Radic. Res.*, 39(8): 797–815.
- Viinikka L.** (1996) Nitric oxide as a challenge of laboratory-clinical chemistry. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 56(7): 577–581.
- Wu C.C., Yen M.N.** (1997) Nitric oxide synthase in spontaneously hypertensive rats. *J. Biomed. Sci.*, 4(5): 249–255.

Значення визначення нітритів-нітратів як маркерів дисфункції ендотелію при серцево-судинній патології

Л.А. Лапшина., П.Г. Кравчун,
А.Ю. Титова, О.В. Глебова

Резюме. У статті розглянуто клінічне значення визначення рівня нітритів, нітратів, їх участь у формуванні ендотеліальної дисфункції при серцево-судинній патології. Наведено аналіз сучасних досліджень про роль метаболітів азоту при патології серцево-судинної системи.

Ключові слова: нітрати, нітрити, дисфункція ендотелію, серцево-судинні захворювання.

The importance of nitrates and nitrites' content estimation, as markers of endothelial dysfunction in cardiovascular pathology

L.A. Lapshina, P.G. Kravchun,
A.Y. Titova, O.V. Glebova

Summary. Article presents the clinical importance of nitrates and nitrites' content estimation, their role in formation of en-

dothelial dysfunction in cardiovascular pathology. Analysis of modern methods of investigation of NO metabolites' role in cardiovascular pathology is given.

Key words: nitrates, nitrites, endothelial dysfunction, cardiovascular diseases.

Адрес для переписки:

61022, Харьков, просп. Ленина, 4
Харьковский национальный медицинский университет, кафедра внутренней медицины № 2, клинической иммунологии и аллергологии
E-mail: a_titova@mail.ru

Реферативна інформація

Найден ген, отвечающий за противораковые свойства витамина D3

По материалам www.jci.org; www.sciencedaily.com

Известно, что активная форма витамина D3 может проявлять противораковые свойства. Чтобы понять механизмы этого эффекта, ученые из двух испанских университетов (Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid и Universidad de Oviedo) попытались найти гены, экспрессия которых в линии клеток рака толстой кишки изменялась после добавления в среду витамина D3.

Один из генов, обнаруженных в данном исследовании, называется CST5 и кодирует белок цистатин D. Группа ученых под руководством Альберто Муньоза (Alberto Mucos) и Карлоса Лопез-Отина (Carlos Lopez-Otin) исследовала этот белок и обнаружила, что он имеет противоопухолевую активность, которая является важным показателем функционирования активной формы витамина D3 как противоракового агента.

Команда исследователей доказала, что активная форма витамина D3 напрямую активирует ген CST5 в клетках рака толстой кишки, а также повышает уровень белка цистатина D. In vitro, а также на мышиной модели было показано, что этот белок имеет свойство останавливать рост клеток рака толстой кишки. Авторы утверждают, что ген CST5 является одним из факторов, подавляющих рост опухоли, и именно благодаря ему реализуются противораковые эффекты витамина D3. По словам ученых, эти данные могут послужить обоснованием для дальнейших клинических испытаний превентивного и терапевтического потенциала витамина D3 в лечении рака толстой кишки.

Targeva® повышает выживаемость при немелкоклеточном раке легкого

По материалам www.roche.com; www.cncb.com

Швейцарская компания «Roche» обнародовала результаты III фазы клинического исследования Targeva®/Тарцева® (эрлотиниб), согласно которым данный препарат повышает общую выживаемость у пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого, получающих препарат сразу же после проведения химиотерапии. Лечение пациентов немедленно после проведения терапии первой линии прежде, чем опухоль распространится, «Roche» назвала новым подходом в лечении прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого.

В исследовании SATURN участвовали 889 пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого, которые прошли 4 цикла стандартной химиотерапии первой линии в комплексе с Targeva или плацебо. В группе пациентов, при-

нимавших Targeva, отмечали статистически значимое повышение выживаемости по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Компания «Roche» и ее американский партнер по маркетингу Targeva «OSI Pharmaceuticals» используют результаты данного исследования в заявке на одобрение данного препарата в США и Европе в качестве первой линии терапии пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого.

«Novartis»: индакатерол показал высокую эффективность

По материалам www.novartis.com; www.forbes.com

Предварительные данные III фазы клинического исследования бронходилататора индакатерола компании «Novartis» показали, что данный препарат достоверно улучшает работу легких у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, начиная с первого дня лечения. «Novartis» рассчитывает, что если индакатерол, в настоящее время находящийся на рассмотрении регуляторных органов США и Европы, будет одобрен, то сможет стать основой для создания нового продуктового портфеля «Novartis», включая комбинации с фиксированными дозами препаратов, разработанных для новых возможностей лечения респираторных заболеваний.

Представители компании в комментариях к результатам, представленным на встрече Американского пульмонологического общества (American Thoracic Society), отметили, что все дозы индакатерола подтвердили ожидаемую эффективность по сравнению с плацебо в 12-недельном исследовании. Эффективность оценивалась на протяжении 5 мин после введения препарата, а также через определенные промежутки времени. В дополнение к этому «Novartis» опубликовала данные, демонстрирующие, что индакатерол при применении 1 раз в сутки достоверно улучшает состояние и работу легких по сравнению с формотеролом и тиотропиумом на протяжении 3 мес терапии.

Аналитики финансовой компании «Citigroup» полагают, что индакатерол может стать краеугольным камнем в создании большого количества важных комбинированных лекарственных средств, как, например, продукт QVA149, представляющий собой комбинацию индакатерола и кандидата в препараты NVA237 (гликопиррония бромид, «Vectura»), III фаза клинических исследований которого запланирована на IV кв. 2009 г.

Несколько ранее «Novartis» получила право на глобальный маркетинг препарата QMF149, являющегося комбинацией индакатерола и Asmanex (мометазон, «Schering-Plough»).