

12. *Ones-daily* valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes / R. Patel, N. J. Bodsworth et al. // Abstract FC4-03, 5<sup>th</sup> EUROGIN, France, April 13-16, 2003.
13. *Valacyclovir* for the treatment of genital herpes / J. S. Brantley, L. Hicks, K. Sra, S. K. Tyring // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* — 2006. — Vol. 4, N 3. — P. 367-376.
14. Fife K. H., Almekinder J., Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valacyclovir // *Sex. Transm. Dis.* — 2007. — Vol. 34, N 5. — P. 297-301.
15. *Reduction* of HIV-1 RNA levels with therapy to suppress herpes simplex virus / N. Nagot, A. Ouédraogo, V. Foulongne et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, N 8. — P. 790-799.
16. *Suppressive* therapy with valacyclovir in early genital herpes: a pilot study of clinical efficacy and herpes-related quality of life / H. H. Handsfield, T. Warren, M. Werner, J. A. Phillips // *Sex. Transm. Dis.* — 2007. — Vol. 34, N 6. — P. 339-343.
17. *Suppressive* valacyclovir therapy: impact on the population spread of HSV-2 Infection / J. R. Williams, J. C. Jordan, E. A. Davis, G. P. Garnett // *Sex. Transm. Dis.* — 2007. — Vol. 34, N 3. — P. 123-131.
18. Шульженко А. Н., Зуйкова И. Н. Современные подходы к диагностике и лечению герпесвирусных инфекций // *Леч. врач.* — 2007. — № 5. — С. 52-55.
19. Липова Е. В., Хрзян Р. С. Возможные принципы рецидивов урогенитального кандидоза и генитального

- герпеса: клинично-лабораторное обследование, комбинированная терапия // *Вестн. дерматол. и венерологии.* — 2007. — № 1. — С. 50-54.
20. Белова Е. Г., Кускова Т. К. Герпесвирусы VI, VII, VIII типов // *Леч. врач.* — 2006. — № 2. — С. 76-79.
21. Кисина В. И. Урогенитальный трихомониаз: проблемы и пути их решения // *Инф., передав. полов. путем.* — 2001. — № 6. — С. 14-17.
22. Бутков Ю. С., Горина Е. Ю. Эффективность секнидазола при лечении трихомониаза // *Там же.* — 2001. — № 4. — С. 31-33.
23. Бондаренко Г. М., Никитенко И. Н. Новый метод лечения урогенитального трихомониаза у женщин // *Дерматол. та венерологія.* — 2005. — № 1 (27). — С. 78-80.
24. *Мониторинг* антибиотикорезистентности *N. gonorrhoeae* и молекулярных механизмов ее развития в Российской Федерации / А. А. Кубанова, В. М. Говорун, Н. В. Фриго и др. // *Дерматология.* — 2006. — № 5. — С. 17.
25. Колева Г. Л., Кисина В. И., Яковлев С. В. Эпидемиология гонококковой инфекции и клиническое значение устойчивости *Neisseria gonorrhoeae* к фторхинолонам: Обзор литературы // *Инф., передав. полов. путем.* — 2003. — № 3. — С. 4-15.
26. Хамаганова И. В. Кандидозный вульвовагинит // *Леч. врач.* — 2007. — № 3. — С. 50-53.

УДК 616.12-009.72-08:615.272.4

О. В. Телятников

## СТАН NO-СИНТАЗНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ

*Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна*

УДК 616.12-009.72-08:615.272.4

А. В. Телятников

## СОСТОЯНИЕ NO-СИНТАЗНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ СТАТИНАМИ

*Военно-медицинский клинический центр Южного региона, Одесса, Украина*

Обследовано 40 больных со стенокардией напряжения II–III ФК на фоне приема аторвастатина в суточной дозе 20 мг. Нормализовалась активность NO-синтазы, содержание нитритов в плазме крови снижалось, а нитратов — значительно увеличивалось. В группе больных, которые не принимали статины, отмечалось повышение активности NO-синтазы в плазме крови.

**Ключевые слова:** статины, NO-синтаза, нитраты, нитриты, ишемическая болезнь сердца.

UDC 616.12-009.72-08:615.272.4

O. V. Telyatnikov

## NO-SYNTHASE SYSTEM CONDITION IN PATIENTS SUFFERING FROM ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER THERAPY WITH STATINS

*The Military Medical Clinical Center of the South Region, Odesa, Ukraine*

40 patients suffering from exertional angina pectoris of II–III functional classes (FC), who took atorvastatin in a daily dose of 20 mg were examined. The therapy resulted in increase of NO-synthase activity, decrease in content of nitrites, increase in content of nitrates. Another group of patients who didn't take statins had increase in NO-synthase activity in the blood plasma.

**Key words:** statins, NO-synthase, nitrites, nitrates, ischemic heart disease.

### Вступ

Сьогодні інгібітори β-гідрокси-β-метилглутарил-коензим-А-редуктази — статины — одна з основних груп препаратів для лікування, а також первинної та вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС) й атеросклерозу. Холестерин-

знижувальний ефект дії статинів приводить до зниження рівня загального холестерину й головних ліпідних фракцій, що сприяє покращанню функції ендотелію та зменшує ступінь оксидантного стресу [1].

Відомо, що, крім холестеринзнижувальних, статины мають плейотропні властивості, а саме:

протизапальні й антитромботичні. Більшість плейотропних ефектів статинів здійснюється через зниження синтезу мевалонату та більшості ізопреноїдних сполук проміжних метаболітів, які мають різні біологічні функції. Зниження продукції ізопреноїдів посилює активність ендотеліальної NO-синтази, зменшує продукцію супероксиданіон-радикала та пероксинітриду, який посилює дію лейкоцитів [2].

Як уже давно відомо, оксид азоту є важливим регулятором тону судин, що спричинює спазм або дилатацію судинного русла. Невеликий розмір газоподібної речовини оксиду азоту дозволяє йому легко проникати крізь мембрани клітин і виконувати широкий діапазон функцій: регулювання тону судин, міжклітинні комунікації, модуляцію нейротрансмісії, імунну цитотоксичність, секрецію медіаторів і гормонів [3; 4]. Синтез NO каталізується гемвмісним ферментом — NO-синтазою (КФ 1.14.13.19). Синтез NO-синтази у різних клітинах (макро- і мікрофагах, фібробластах, гепатоцитах тощо) індукують такі фактори, як інтерлейкін-1, ендотоксини, активні форми кисню, бактеріальні компоненти [5; 6].

Продуктами окиснення оксиду азоту є нітриди (NO<sub>2</sub>) та нітрати (NO<sub>3</sub>), які, у свою чергу, піддаються відновленню нітрид- і нітратредуктазами з утворенням оксиду азоту.

Усіх факторів регуляції синтезу оксиду азоту вірогідно не виявлено. Встановлено, що в умовах гіпоксії утворення оксиду азоту збільшується в окисних (синтазних) реакціях за рахунок NO<sub>2</sub> та NO<sub>3</sub> [5]. Вплив статинів на дані реакції не вивчався.

**Метою** даної роботи є вивчення стану NO-синтазної системи у крові хворих на ІХС після лікування статинами.

#### Матеріали та методи дослідження

Обстежено 40 пацієнтів зі стенокардією напруження II–III ФК, із них 20 пацієнтів на фоні стандартної терапії приймали холестеринзнижувальні препарати групи статинів (аторвастатин добовою дозою 20 мг), тому що у цих пацієнтів була виявлена атерогенна гіперліпопротеїнемія (за Фредриксоном — II В тип: підвищення ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), загального

холестерину, тригліцеридів). У пацієнтів, які не приймали аторвастатин (n=20), показники ліпідограми (загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПДНЩ, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності) були підвищені незначно на фоні похибок у дієті.

Середній вік пацієнтів становив (62,7±3,9) року. Тривалість прийому — більше ніж півроку.

Біохімічні дослідження плазми крові проводили до та після стандартного лікування, включаючи прийом статинів. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб.

Активність синтази оксиду азоту визначали спектрофотометрично в плазмі крові [7], при довжині хвилі 340 нм і наявності аргініну як субстрату, за зниженням вмісту в реакційному середовищі НАДФН [8].

Рівень вмісту нітритів виявляли діазореакцією з реактивом Гріса, вміст нітратів визначали після відновлення їх до нітритів у присутності металевого цинку [9].

Отримані матеріали оброблялися статистично на комп'ютері за допомогою програми Excel. Були використані параметричні критерії відмінностей: середня арифметична (X) та похибка середньої (SX). Оцінку значущості відмінностей визначали за допомогою критерію Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

У плазмі крові хворих на ІХС до лікування спостерігали збільшення активності синтази оксиду азоту порівняно з контрольною групою (таблиця).

Вміст у плазмі крові нітратів у хворих на ІХС до лікування суттєво не відрізнявся від контрольних показників.

У хворих на ІХС після стандартного лікування без застосування статинів, порівняно з контрольною групою практично здорових осіб, активність синтази оксиду азоту залишається підвищеною, але порівняно з групою хворих на ІХС до лікування даний показник знижується. Вміст у плазмі крові нітритів значно знижений порівняно з контрольною групою (у 10 разів), а нітратів — збільшений (у 4,5 рази) (див. таблицю).

У хворих на ІХС після лікування статинами спостерігається нормалізація активності NO-син-

Таблиця

Активність NO-синтази (нмоль/с·мл) і вміст нітратів та нітритів (мкмоль/мл) у плазмі крові хворих на ішемічну хворобу серця

Показники	Контроль	Хворі на ІХС до лікування	Хворі на ІХС після стандартного лікування	Хворі на ІХС після лікування зі статинами
NO-синтаза	0,053±0,014	1,350±0,120*	0,3100±0,0259*, **	0,070±0,020**
NO <sub>3</sub> , нітрати	0,640±0,085	0,496±0,051	2,180±0,272*, **	2,880±0,320*, **
NO <sub>2</sub> , нітриди	0,418±0,022	0,264±0,066*	0,033±0,007*, **	0,044±0,007*, **

Примітка. \* — вірогідні відмінності показників із контролем; \*\* — вірогідні відмінності у групах до та після лікування, P<0,05–0,001.

тази у плазмі крові (див. таблицю). Після лікування статинами вміст нітритів знижується, а кількість нітратів збільшується, як і після стандартного лікування (приблизно у 4,5 рази).

В умовах дефіциту кисню при гіпоксії потік електронів у дихальному ланцюзі переноситься замість кисню, з утворенням кінцевого продукту обміну речовин — води, на інші акцептори кисню — нітрати і нітрити, що призводить до збільшення вмісту нітратів у плазмі крові хворих на ІХС [3].

### Висновки

1. Лікування хворих із включенням статинів і без їх застосування по-різному впливає на обмін оксиду азоту й активність NO-синтази у плазмі крові.

2. У хворих до та після лікування без застосування статинів оксид азоту утворюється переважно в окисних NO-синтазних реакціях, про що свідчать активація NO-синтази, зниження вмісту нітритів (у 8 разів) і збільшення кількості нітратів (у 4 рази) у плазмі крові.

3. Після лікування статинами у плазмі крові хворих спостерігаються «нормалізація» активності синтази оксиду азоту, зменшення вмісту нітритів (у 6 разів) і збільшення кількості нітратів (у 5,8 разу).

### ЛІТЕРАТУРА

1. *Иммунореактивность* у хворих на стабільну стенокардію в динаміці комплексного лікування із застосуванням сим-вастатину / О. М. Ломаковський, Т. І. Гавриленко, К. С.

Архіпенко та ін. // *Укр. кардіол. журнал.* — 2007. — № 2. — С. 54-59.

2. *Nitroxyl (HNO): Chemistry, Biochemistry and Pharmacology* / Jon M. Fukuto, I. Christopher, R. Switzer et al. // *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* — 2005. — Vol. 45. — P. 335-355.

3. *Оксид азота как регулятор клеточных функций* // *Биохимические основы патологических процессов* / Под ред. чл.-кор. РАН Е. С. Северина. — М.: Медицина, 2000. — С. 267-290.

4. *Ashfaq S., Abramson J. L., Jones D. P. The Relationship Between Plasma Levels of Oxidized and Reduced Thiols and Early Atherosclerosis in Healthy Adults* // *J. Am. Coll. Cardiol.* — March 7. — 2006. — Vol. 47 (5). — P. 1005-1011.

5. *Реутов В. П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота* // *Биохимия.* — 2002. — Т. 64, вып. 5. — P. 634-651.

6. *Cell-surface protein disulfide isomerase catalyzes transnitrosation and regulates intracellular transfer of nitric oxide* / A. Zai, M. A. Rudd, A. W. Scribner, J. Loscalzo // *J. Clin. Invest.* — 2003. — Vol. 103. — P. 393-399.

7. *Human polymorphonuclear leukocytes back detectable nitric oxide synthase activity* / L. Yan, A. M. Portman, B. O. Buschart // *J. Immunol.* — 1994. — Vol. 153 (7). — P. 1825-1834.

8. *Сумбаев В. В., Ясинская И. М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс* // *Совр. пробл. токсикологии.* — 2000. — № 3. — С. 3-7.

9. *Киселик І. О., Луцук М. Д., Шевченко Л. Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології* // *Лабор. діагностика.* — 2001. — № 3. — С. 43-45.

*Передплатуйте  
і читайте  
журнал*

## ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та геріатрії
- ◆ Дискусії

Передплатні індекси:

— для підприємств  
та організацій — 08210;

— для індивідуальних  
передплатників — 08207

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті