

дегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии. — М.: Медицина, 1997. — С. 66-68.

13. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической химии. — Минск: Беларусь, 1982. — С. 281-283; 268-272.

14. Скиба В. Я. Патогенетичні принципи терапії ерозивно-виразкових уражень слизової оболонки ротової порожнини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1996. — 48 с.

15. Барабаш Р. Д. Энзимологические механизмы в патогенезе воспали-

тельно-дистрофического поражения пародонта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1981. — 40 с.

16. Воскресенский О. Н., Ткаченко Е. К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита // Стоматология. — 1991. — № 4. — С. 5-10.

УДК 616.831-616.311-03.055.2

В. М. Почтар, О. А. Макаренко

#### ВПЛИВ ЗУБНОГО ЕЛІКСИРУ З ІЗОФЛАВОНАМИ НА САЛІВАЦІЮ І БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СЛИНИ ПРИ СТОМАТИТІ

У 10 здорових і 28 хворих на стоматит (червоний плесканий лишай) було вивчено стан салівації та біохімічні показники слини до і після комплексного лікування з застосуванням зубного еліксиру, який містить соєві ізофлавонони («Ексодент-1»). Встановлено, що при стоматиті збільшуються нестимульована салівація, загальна протеолітична активність, вміст білка і МДА. Одночасно знижується стимульована салівація, активність лужної фосфатази, вміст кальцію. Застосування еліксиру з ізофлавононами значною мірою нормалізує показники салівації та слини.

**Ключові слова:** стоматит, слина, білок, протеази, фосфатаза, пероксидація, ізофлавонони, зубний еліксир.

UDC 616.831-616.311-03.055.2

V. M. Pochtar, O. A. Makarenko

#### THE INFLUENCE OF DENTIFRICE WATER WITH ISOFLAVONES ON SALIVATION AND BIOCHEMICAL INDICES OF SALIVA UNDER STOMATITIS

The state of salivation and biochemical indices of saliva before and after the complex treatment with the use of dentifrice water, containing soy isoflavones ("Efsodent-1"), was studied in 10 healthy people and 28 patients with stomatitis (lichen ruber planus). Unstimulated salivation, general proteolytic activity, contents of protein and MDA were to increase under stomatitis. At the same time stimulated salivation, activity of alkaline phosphatase, contents of calcium reduce. The use of the dentifrice water with isoflavones normalizes substantially the mentioned indices of salivation and saliva.

**Key words:** stomatitis, saliva, protein, proteases, phosphatase, peroxidation, isoflavones, dentifrice water.

УДК 616.12-008.331.1:616.127

С. А. Тихонова, канд. мед. наук

## СТАН NO-СИСТЕМИ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Одеський державний медичний університет

### Вступ

При артеріальній гіпертензії (АГ) багато патогенетичних механізмів її розвитку та прогресування зумовлені ендотеліальною дисфункцією (ЕД), насамперед порушеннями NO-системи [1; 2]. Проте дотепер залишається без відповіді питання, що має бути першочерговим — підвищення артеріального тиску (АТ) чи ушкодження ендотеліальної регуляції судинного тону. Відомо, що підвищення АТ призводить до

змін ендотеліальної функції. В ендотелії є рецептори, які здатні перетворювати механічні стимули (напругу зсуву на ендотелії) та регулювати рівень ендотеліальної NO-синтази [2; 3]. Вважається, що ЕД відіграє важливу роль у формуванні АГ у дітей та підлітків [4]. Відомо також, що порушення L-аргінінзалежної продукції NO може бути зареєстроване у нормотензивних осіб. Це, можливо, є проявом первинного генетичного дефекту, який лежить в основі

формування та закріплення АГ [5]. Отже, вивчення порушень метаболізму NO та оцінка їхньої прогностичної значущості в осіб молодого віку з ризиком виникнення АГ є цілком актуальними [1; 2; 5].

**Мета** дослідження — оцінка вмісту стабільних метаболітів NO ( $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ ) у плазмі та еритроцитах, активності NO-синтази (NOS) еритроцитів у нормотензивних та гіпертензивних чоловіків молодого віку залежно від успадкованої схильності до АГ (УСАГ).

## Матеріали та методи дослідження

Обстежено 82 чоловіки віком від 20 до 35 років із зафіксованими епізодами підвищення АТ більше 130/80 мм рт. ст. та менше 160/100 мм рт. ст. при двох вимірюваннях з інтервалом 2–4 тиж. У дослідження не залучали пацієнтів із симптоматичним підвищенням АТ, яким застосовують або застосовували антигіпертензивну терапію, із захворюваннями, які спричиняють порушення функції ендотелію. Всім пацієнтам в амбулаторних умовах було проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за стандартним протоколом з оцінкою рівнів АТ за критеріями O'Brien [6] та з урахуванням «навантаження тиском» [7]. За результатами ДМАТ обстежені були розподілені на 2 групи: 1-ша — нормотензивні, 2-га — гіпертензивні пацієнти. В кожній групі були виділені підгрупи: підгрупа А — особи без УСАГ та підгрупа Б — пацієнти з УСАГ. Позитивною вважалася УСАГ, якщо пацієнт мав двох або більше родичів першого ступеня спорідненості з АГ і/або родича, який переніс інсульт у віці до 45 років. Групи та підгрупи були зіставленими за віком, індексом ма-

си тіла, частотою тютюнопаління, а підгрупи гіпертензивних пацієнтів (2А та 2Б) — також за рівнями АТ, отриманими при ДМАТ, та тривалістю періоду підвищення АТ.

Взяття крові для дослідження проводили вранці після нічного сну та перерви в прийомі їжі в 10–12 год. Стан NO-системи аналізували шляхом визначення вмісту стабільних метаболітів NO ( $\text{NO}_2^-$  і  $\text{NO}_3^-$ ) в плазмі та гемолізаті еритроцитів [8]. Активність NOS визначали в реакційній суміші методом спектрофотометрії при 340 нм за зменшенням вмісту  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  [9]. Реакцію запускали внесенням у суміш 0,1 мл гемолізату еритроцитів.

Результати дослідження обробляли статистично із розрахунком середнього значення (М) та стандартного відхилення ( $\pm\text{SD}$ ), а також довірчого інтервалу, що використовувався для оцінки ступеня вірогідності відмінностей (Р) за допомогою t-критерію Стьюдента. Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $P<0,05$ . Для оцінки зв'язку між показниками використовували коефіцієнт кореляції r. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel-2003.

## Результати дослідження та їх обговорення

Наведені в таблиці дані демонструють, що у нормотензивних чоловіків з УСАГ (підгр. 1Б) порівняно з пацієнтами без УСАГ (підгр. 1А) вміст  $\text{NO}_2^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ , їхня сумарна концентрація в плазмі та еритроцитах, а також активність NOS були вірогідно нижчими.

У гіпертензивних пацієнтів з УСАГ (підгр. 2Б) порівняно з особами без УСАГ (підгр. 2А) зареєстроване невірогідне зниження  $\text{NO}_2^-$  в плазмі, а в еритроцитах — вірогідне зниження вмісту  $\text{NO}_3^-$ , сумарної концентрації  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$  й активності NOS. Для пацієнтів підгрупи 2Б виявлена вірогідна негативна кореляційна залежність між сумарною концентрацією метаболітів NO в плазмі та еритроцитах і рівнем середньодобового систолічного АТ ( $r = -0,681$ ,  $P<0,05$  і  $r = -0,614$ ,  $P<0,05$  відповідно), а також середньодобовими значеннями АТ середнього ( $r = -0,541$ ,  $P<0,05$ ). Активність NOS залежала від рівня середньодобового діастолічного АТ ( $r = -0,549$ ,  $P<0,05$ ) та варіабельності пульсового середньодобового АТ ( $r = -0,623$ ,  $P<0,05$ ). Виявлена слабка, але вірогідна пряма кореляційна залеж-

Таблиця

Вміст стабільних метаболітів NO в плазмі та еритроцитах і активність NO-синтази еритроцитів у нормотензивних та гіпертензивних чоловіків залежно від успадкованої схильності до АГ

Показник	1-ша група		2-га група	
	1А підгрупа, n = 12	1Б підгрупа, n = 14	2А підгрупа, n = 26	2Б підгрупа, n = 30
Плазма крові				
$\text{NO}_2^-$ , г/л	0,004 $\pm$ 0,001	0,001 $\pm$ 0,001*	0,032 $\pm$ 0,024	0,004 $\pm$ 0,003
$\text{NO}_3^-$ , г/л	0,594 $\pm$ 0,030	0,060 $\pm$ 0,030*	0,127 $\pm$ 0,003 <sup>Δ</sup>	0,129 $\pm$ 0,016 <sup>Δ</sup>
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ , г/л	0,598 $\pm$ 0,031	0,061 $\pm$ 0,031*	0,159 $\pm$ 0,027 <sup>Δ</sup>	0,133 $\pm$ 0,019 <sup>Δ</sup>
Еритроцити				
$\text{NO}_2^-$ , г/л	0,013 $\pm$ 0,002	0,003 $\pm$ 0,002*	0,043 $\pm$ 0,027	0,016 $\pm$ 0,013
$\text{NO}_3^-$ , г/л	0,049 $\pm$ 0,039	0,003 $\pm$ 0,002*	0,259 $\pm$ 0,035 <sup>Δ</sup>	0,035 $\pm$ 0,027**
$\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ , г/л	0,062 $\pm$ 0,040	0,006 $\pm$ 0,004*	0,302 $\pm$ 0,062 <sup>Δ</sup>	0,051 $\pm$ 0,040*** <sup>Δ</sup>
NOS, ммоль/с · мл	4,13 $\pm$ 0,32	2,93 $\pm$ 0,28*	4,75 $\pm$ 0,31	3,01 $\pm$ 0,19**

Примітка. \* — вірогідність відмінностей у підгрупах 1А і 1Б (нормотензивні); \*\* — у підгрупах 2А і 2Б (гіпертензивні); <sup>Δ</sup> — у підгрупах 1А і 2А, 1Б і 2Б.

ність між активністю NOS та рівнем середньодобового пульсового АТ ( $r = 0,273$ ,  $P = 0,002$ ). В підгрупі 2А найбільш значуща негативна кореляційна залежність встановлена між рівнями середньодобового діастолічного АТ та сумарною концентрацією метаболітів NO в еритроцитах ( $r = -0,643$ ,  $P < 0,05$ ), між рівнями середньодобового пульсового АТ і сумарною концентрацією метаболітів NO в плазмі ( $r = -0,564$ ,  $P < 0,05$ ).

Отримані результати збігаються з даними літератури щодо ролі порушень NO-системи у формуванні АГ [1; 2; 4; 5]. Разом з цим зниження концентрації стабільних метаболітів NO та активності NOS виявлено у нормотензивних осіб з УСАГ, що підтримує припущення щодо генетично детермінованого порушення NO-синтазної активності у цієї категорії пацієнтів.

Порівняння змін у стані NO-системи у нормотензивних (підгр. 1А) та гіпертензивних осіб (підгр. 2А) без УСАГ виявило деякі вірогідні відмінності. При підвищенні АТ у пацієнтів підгрупи 2А відбувається зменшення в плазмі сумарної концентрації метаболітів NO (в 3,8 разу) за рахунок зменшення концентрації  $\text{NO}_3^-$  (в 4,7 разу). Разом з цим концентрація цих компонентів вірогідно збільшується в еритроцитах, що призводить до збільшення співвідношення вмісту  $\text{NO}_3^-$  в еритроцитах відносно плазми вдвічі порівняно з нормотензивними пацієнтами ( $P < 0,05$ ). Така динаміка показників супроводжується тенденцією до зростання активності NOS.

У гіпертензивних пацієнтів (підгр. 2Б) порівняно з нормотензивними (підгр. 1Б) з УСАГ були виявлені протилежні зміни. Так, було зареєстроване вірогідне збільшення сумарної концентрації метаболітів NO в плазмі (в 2,2 разу) та в еритроцитах (в 8,5 разу), збільшен-

ня співвідношення вмісту  $\text{NO}_3^-$  в еритроцитах відносно плазми в 5,4 разу,  $\text{NO}_2^-$  — в 1,3 разу. Вірогідної динаміки активності NOS не виявлено.

Для пояснення отриманих результатів слід підкреслити, що в нашому дослідженні у гіпертензивних пацієнтів, за даними ДМАТ, була виявлена лабільна АГ. Пацієнти з УСАГ (2Б підгрупа) в 69,3 % випадків мали індекс «навантаження тиском» для середньодобового систолічного та діастолічного АТ в межах 25–50 %, а особи без УСАГ (2А підгрупа) — в 80 %. У зв'язку з цим, збільшення у них концентрації стабільних метаболітів NO може пояснюватися значними резервними можливостями системи синтезу оксиду азоту. Тобто першою реакцією на підвищення судинного тону є збільшення продукції NO та його депонування в еритроцитах. Еритроцити як донори NO відіграють важливу роль у забезпеченні судинного тону при АГ [1; 2]. Стабілізація NO відбувається шляхом його включення в динітрозольні комплекси заліза, які утворюють фізіологічно активні депо та в подальшому, коли зростає потреба, вивільнюють NO [1; 2; 10].

Вважається, що збільшення продукції NO може запобігати підвищенню внутрішньоклітинної концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  при АГ та обмежувати його ушкоджуючу дію на серце та судини [1; 2; 5]. Деякі автори вважають, що еритроцити містять кальційзалежну ендотеліальну ізоформу NOS [10]. Активність ендотеліальної NOS також регулюється концентрацією  $\text{Ca}^{2+}$  [1; 2], що, можливо, зумовлює значне збільшення метаболітів NO в еритроцитах гіпертензивних пацієнтів обох підгруп.

У спонтанно гіпертензивних щурів (модель первинної гіпертензії) виявлені генетично детерміновані ушкодження біохімічного гомеостазу, внаслідок яких активується неокис-

ний (аргіназний) та пригнічується окисний (NO-синтазний) шлях метаболізму L-аргініну — основного субстрата NO [11]. Недостатня активність NOS у гіпертензивних осіб з УСАГ (2Б підгрупа) і разом з цим підвищення концентрації метаболітів NO в плазмі порівняно з пацієнтами без УСАГ (2А підгрупа), можливо, є відображенням цього біохімічного дисбалансу. Зменшення вмісту нітритів / нітратів у плазмі осіб без УСАГ (2А підгрупа) може бути також обумовлене його конкурентним зв'язуванням в умовах підвищеного утворення вільних радикалів та пригнічення індукцйбельної NOS [1; 2; 5].

Таким чином, отримані в нашому дослідженні дані свідчать про порушення функціонування NO-системи у чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ. Характер цих змін залежить від УСАГ. Все це диктує необхідність детального вивчення механізмів формування порушень NO-системи й оцінки їхньої прогностичної значущості щодо подальшої стабілізації АГ.

## Висновки

1. Встановлено знижений базальний рівень стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та еритроцитах, а також зменшення NO-синтазної активності еритроцитів у нормотензивних чоловіків молодого віку з успадкованою схильністю до АГ.

2. При підвищенні АТ в осіб з успадкованою схильністю до АГ не відбувається достатньої активації NO-синтази, а стабільні метаболіти оксиду азоту депонуються в еритроцитах більшою мірою, ніж у гіпертензивних осіб без сімейного анамнезу АГ.

3. У чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ і з успадкованою схильністю до АГ неокисна активація

системи оксиду азоту в плазмі може бути одним із перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до зростання вазоконстрикції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Визир А. Д., Визир В. А., Березин А. Е. Дисфункция эндотелия и ремоделирование сосудов при артериальной гипертензии: прогностическое значение и перспективы лечения (обзор литературы) // Журн. АМН України. — 2001. — Т. 7, № 3. — С. 524-535.
2. Коркушко О. В., Лишнева В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы // Кровообіг та гемостаз. — 2003. — № 2. — С. 4-15.
3. Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells / T. Ziegler, K. Bouzourune, V. J. Harrison et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1998. — Vol. 18, Suppl. 5. — P. 686-692.
4. Goonaskera C. D., Dillon M. J. Vascular endothelium and nitric oxide in childhood hypertension // *Pediatr. Nephrol.* — 1998. — N 12 (8). — P. 676-689.
5. The role of endothelium in human hypertension / S. Taddei, A. Viridis, L. Chiadoni, A. Salvetti // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1998. — N 7, Suppl. 2. — P. 203-209.
6. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Метод. рекомендації / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, В. М. Граніч та ін. — К., 2001. — 15 с.
7. Котовская Ю. В., Кобалава Ж. Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // *Артериальная гипертензия.* — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 5-12.
8. Analysis of nitrate, nitrite and [<sup>15</sup>N] nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, J. Glogowski et al. // *Anal. Biochem.* — 1982. — Vol. 32, N 1. — P. 57-61.
9. 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.
10. Chen L. J., Mehta J. L. Evidence for presence of L-arginin-nitric oxide pathway in human red blood cells: relevance in effect of red blood cells on platelet function // *Cardiovasc. Pharmacology.* — 1998. — Vol. 32, N 1. — P. 57-61.
11. *Порушення* ендотелій залежних судинних реакцій, аргіназного та NO-синтазного шляхів обміну L-аргініну при артеріальній гіпертензії / В. Ф. Сагач, О. В. Базілюк, А. В. Коцюрба, О. М. Буханевич // *Фізіол. журнал.* — 2000. — Т. 46, № 3. — С. 3-12.

УДК 616.12-008.331.1:616.127

С. А. Тихонова

СТАТУС NO-СИСТЕМИ У НОРМОТЕНЗИВНИХ І ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗАЛЕЖНО ВІД УСПАДКОВАНОЇ СХИЛЬНОСТІ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Оцінена концентрація стабільних метаболітів NO (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> і NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) в плазмі та еритроцитах, активність NO-синтази еритроцитів у 26 нормотензивних та 56 гіпертензивних (за даними добового моніторингу АТ) чоловіків віком від 20 до 35 років залежно від успадкованої схильності до АГ. Встановлено зниження базального рівня стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі та еритроцитах, а також зменшення NO-синтазної активності еритроцитів у нормотензивних пацієнтів із успадкованою схильністю до АГ. При підвищенні АТ у цих пацієнтів не відбувається достатньої активації NO-синтази, а стабільні метаболіти оксиду азоту депонуються в еритроцитах більшою мірою, ніж у гіпертензивних осіб без сімейного анамнезу АГ. У чоловіків молодого віку з лабільним підвищенням АТ та з успадкованою схильністю до АГ неокисна активація системи оксиду азоту в плазмі може бути одним із перших механізмів адаптації серцево-судинної системи до зростання вазоконстрикції.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, оксид азоту, спадковість.

UDC 616.12-008.331.1:616.127

S. A. Tykhonova

THE STATUS OF NO-SYSTEM IN NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE YOUNG AGE MALES IN DEPENDENCE ON HEREDITARY PREDISPOSITION TO ESSENTIAL HYPERTENSION

The concentrations of stable metabolites of NO (NO<sub>2</sub><sup>-</sup> і NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) in plasma and in erythrocytes, activity of NO-synthase in erythrocytes were estimated in 26 normotensive and in 56 hypertensive (by data of 24-hour monitoring of blood pressure) males at the age from 20 to 35 years old in dependence on hereditary predisposition to essential hypertension. It was shown decreasing of basal level of stable metabolites of NO in plasma and in erythrocytes, and decreasing of NO-synthase activity in erythrocytes in normotensive patients with hereditary predisposition to essential hypertension. The elevation of blood pressure in the patients does not result in significant activation of NO-synthase, but results in the more significant deposition of stable metabolites of NO in erythrocytes than in hypertensive males without family anamnesis of essential hypertension. In young age men with labile elevation of blood pressure and hereditary predisposition to essential hypertension non-oxide activation of NO-system might be first mechanism of cardiovascular system adaptation to increasing vasoconstriction.

**Key words:** essential hypertension, endothelium dysfunction, nitric oxide, heredity.