

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІЮ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Дисфункція ендотелію (ДЕ) є предиктором підвищеного ризику розвитку серцево-судинних захворювань і важливою ланкою в патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [1]. Складна і різноманітна участь ендотелію в регуляції судинного тонуусу визначає його роль як медіатора й одночасно мішені в розвитку АГ. Вважається, що ДЕ відіграє важливу роль у формуванні АГ в молодому віці [2]. Експериментальні дослідження підтверджують роль NO в регуляції артеріального тиску (АТ), а зменшення його рівня може сприяти виникненню АГ [3]. Результати досліджень вказують, що спадкова обтяженість до АГ і ДЕ, незалежно від інших факторів ризику (ФР), прогнозують розвиток АГ у молодих чоловіків [4].

Зміни ендотеліальної регуляції судинного тонуусу при АГ неоднозначні [5]. Не вирішене питання про первинність порушень функціонального стану ендотелію при АГ, тому що вона може включатися в патогенез захворювання на самих ранніх етапах [6]. Перспективним є розшифрування механізмів, які лежать в основі ДЕ.

Мета дослідження — визначити особливості функціонального стану ендотелію за параметрами ендотеліозалежної вазодилатації (ЕЗВД) плечової артерії (ПА), показників системи оксиду азоту (NO), активності NO-синтази в плазмі й ерит-

роцитах у чоловіків молодого віку залежно від рівнів АТ і стану функції ендотелію.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 118 чоловіків віком від 18 до 40 років із зафіксованими епізодами підвищення офісного АТ від 130/80 мм рт. ст. до 160/100 мм рт. ст. Розподілення пацієнтів за рівнем АТ проводили згідно з рекомендаціями ЄСГ/ЄСК (2003) та Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2004): 1-ша група (n=43) — пацієнти з високим нормальним АТ (ВНАТ) (АТ — 130–139/85–89 мм рт. ст.), 2-га група (n=75) — пацієнти з АГ 1-го ступеня (АТ — 140–159/90–99 мм рт. ст.). Критеріями включення стало документоване в трьох незалежних вимірюваннях підвищення АТ протягом не менше 1 міс з моменту виявлення підвищеного АТ вперше.

Дослідження ЕЗВД ПА проводили вранці натще в положенні лежачи протягом 15 хв при температурі повітря в приміщенні (+20...+22) °С. У день дослідження пацієнтам виключали паління, прийом тонізуючих напоїв, алкоголю. Реактивну гіперемію спричинювали за стандартною методикою [7]. Розширення діаметра ПА через 60 с на фоні реактивної гіперемії на 10 % і більше вважали нормальною реакцією. Менший ступінь дилатації чи вазоконстрикцію оцінювали як патологічну реакцію.

Після дослідження функціонального стану ендотелію за параметрами ЕЗВД ПА, пацієнти були розподілені на підгрупи: 1-А, 2-А — пацієнти з нормальною ЕЗВД; 1-В, 2-В — пацієнти з порушенням ЕЗВД ПА.

Стан оксиду азоту визначали за вмістом стабільних метаболітів NO (NO₂ і NO₃) в плазмі та гемолізаті еритроцитів [8]. Активність NO-синтази (NOS) визначали в реакційній суміші методом спектрофотометрії СФ-46 при довжині хвилі 340 нм за зниженням вмісту NADPH + H⁺ [9].

Результати обробляли статистичними методами. Розбіжності вважали вірогідними при P<0,05. Розрахунки проводили за допомогою програми Microsoft Office Excel'2003.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження клініко-анамнестичних особливостей у молодих чоловіків із різним рівнем АТ дозволило встановити деякі відмінності. У пацієнтів з АГ 1-го ступеня встановлено вірогідне збільшення кількості ФР у одного пацієнта (надлишкова маса тіла, кількість викурених сигарет, спадкова обтяженість з АГ). У групі пацієнтів із високим нормальним АТ було більше курців. Термін підвищення офісного АТ у 2-й групі був у 1,5 рази вищим, ніж у 1-й групі та становив 2,6 року проти 1,7 року (P<0,05).

Результати дослідження ЕЗВД встановили збільшення діаметра ішемізованої плечової

Стан NO-системи й активність NO-синтази плазми крові та еритроцитів у чоловіків молодого віку з високим нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією 1-го ступеня

| Група | NO ₂ ⁻ , г/л | NO ₃ ⁻ , г/л | NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ | NOS, нмоль/(с·мл) |
|------------|------------------------------------|------------------------------------|---|-------------------|
| Плазма | | | | |
| 1-ша, n=43 | 0,006±0,003 | 0,28±0,25 | 0,28±0,23 | 0,18±0,17 |
| 2-га, n=75 | 0,011±0,007* | 0,16±0,11 | 0,16±0,11 | 0,41±0,27 |
| Еритроцити | | | | |
| 1-ша, n=43 | 0,027±0,011 | 0,27±0,17 | 0,27±0,20 | 2,43±1,45 |
| 2-га, n=75 | 0,018±0,012 | 0,13±0,11 | 0,13±0,11 | 1,67±1,18 |

Примітка: * — відмінності показників вірогідні (P<0,05) між 1-ю та 2-ю групами.

артерії після накладання манжетки в осіб із АГ 1-го ступеня на 16,6 % (P<0,05) порівняно з пацієнтами з ВНАТ, що свідчить про порушення її тону та еластичності у міру підвищення АТ. Це супроводжується підвищенням швидкості кровотоку в плечовій артерії в пацієнтів з АГ 1-го ступеня на 17 % порівняно з пацієнтами з ВНАТ (P<0,05). З однаковою частотою визначається ДЕ у пацієнтів із ВНАТ і АГ 1-го ступеня (у 1-й групі — у 30,2 % пацієнтів, у 2-й групі — у 29,3 % хворих).

Таким чином, результати дослідження ЕЗВД ПА в осіб молодого віку з ВНАТ і АГ 1-го ступеня виявили порушення ендотеліальної функції на етапі становлення АГ, не зважаючи на малий термін підвищення АТ. Виявлені зміни ендотеліальної функції супроводжуються підвищенням швидкості кровотоку, що свідчить про порушення еластичних властивостей стінки судин на етапі становлення АГ.

Вивчення стану NO-системи й активності NO-синтази в плазмі крові у пацієнтів із ВНАТ (1-ша група) та АГ 1-го ступеня (2-га група) встановило вірогідне збільшення рівня NO₂⁻ у пацієнтів із АГ 1-го ступеня в 1,83 разу порівняно з пацієнтами з ВНАТ і тенденцію до збільшення NO-синтазної активності плазми. Вірогідних змін показників, які вивчаються, в еритроцитах у пацієнтів із ВНАТ і АГ 1-го ступеня не визначено (табл. 1). Результати експериментальних досліджень вказують, що саме нітрити плазми відображають синтез NO у судинах [5]. Отже, адаптаційною реакцією на підвищення АТ в молодому віці є збільшення продукції NO₂⁻ в плазмі. За даними літератури, ЕЗВД обумовлена викидом NO клітинами ендотелію у відповідь на підвищене напруження стінки судини на реактивну гіперемію [7].

При аналізі дослідження ЕЗВД (табл. 2) у пацієнтів із ВНАТ і АГ 1-го ступеня залежно від стану функції ендотелію були визначені такі особливості. В осіб із нормальною ЕЗВД ПА підвищення АТ до рівня АГ 1-го

ступеня (2-А група) супроводжується збільшенням швидкості кровотоку порівняно з пацієнтами з ВНАТ (1-А група) на 36,4 % (P<0,05) за відсутності вірогідних змін інших показників. У групі пацієнтів із ДЕ при АГ 1-го ступеня (2-В група) спостерігається зменшення діаметра ішемії ПА після накладання манжети на 8,9 % (P<0,05) порівняно з пацієнтами з ВНАТ (1-В група). Виявляється тенденція до зменшення вихідного діаметра та діаметра ішемії ПА, а також збільшення приросту швидкості кровотоку на реактивну гіперемію

в осіб молодого віку з АГ 1-го ступеня.

Результати дослідження тесту ЕЗВД ПА у пацієнтів із ВНАТ залежно від стану функції ендотелію (з нормальною ЕЗВД ПА (1-А група) та ДЕ (1-В група)) визначили такі особливості. Дисфункція ендотелію у молодих чоловіків із ВНАТ асоціюється з вірогідним збільшенням вихідного діаметра ПА на 16,7 % (P<0,05) і збільшенням діаметра ішемії ПА на 45,2 % (P<0,05). Спостерігається тенденція до зменшення приросту швидкості кровотоку в 1-В групі. Приріст діаметра ПА на реактивну гіпер-

Результати тесту Целермайєра — Соренсена у чоловіків молодого віку з високим нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією 1-го ступеня залежно від функціонального стану ендотелію і рівня артеріального тиску

| Показник | Група | | | |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | 1-А | 2-А | 1-В | 2-В |
| d вих., мм | 4,2 ± 0,4 | 4,1 ± 0,6 | 4,9 ± 0,1** | 4,7 ± 0,3 |
| d іш., мм | 3,1 ± 0,5 | 3,2 ± 0,5 | 4,5 ± 0,3** | 4,2 ± 0,4** |
| d 60 с., мм | 4,4 ± 0,4 | 4,5 ± 0,7 | 4,6 ± 0,2 | 4,2 ± 0,4* |
| V вих., с | 1,1 ± 0,3 | 1,2 ± 0,2 | 1,02 ± 0,06 | 1,09 ± 0,16 |
| V 15 с | 1,1 ± 0,2 | 1,5 ± 0,3* | 1,12 ± 0,13 | 1,32 ± 0,23 |
| Δ вазодилатації плечової артерії, % | 34,0 ± 5,4 | 34,0 ± 10,9 | 4,0 ± 1,3** | 5,2 ± 2,2** |
| Δ швидкості кровотоку, % | 23,2 ± 11,5 | 25,2 ± 11,6 | 14,0 ± 9,6 | 21,9 ± 12,6 |

Примітка. У табл. 2 і 3: * — відмінності показників вірогідні (P<0,05) порівняно з аналогічною підгрупою іншої групи; ** — відмінності показників вірогідні (P<0,05) між підгрупами однієї групи.

емію в осіб із ВНАТ із нормальною реакцією ЕЗВД був у 8,5 рази вищим, ніж у осіб із ДЕ (P<0,05).

При АГ 1-го ступеня пацієнти з ДЕ (2-В група) порівняно з нормальною реакцією ЕЗВД (2-А група) мали вірогідне збільшення діаметра ішемії ПА після накачування пневматичної манжети на 31,25 % (P<0,05), зменшення діаметра ПА після здування манжети на 7,1 % (P<0,05) і тенденцію до збільшення вихідного діаметра ПА. Виявляється тенденція до зменшення приросту швидкості кровотоку в осіб 2-В групи. Рівень приросту діаметра ПА у гіпертензивних пацієнтів із нормальною ЕЗВД (2-А група) був у 6,5 рази вищим (P<0,05), ніж у осіб із ДЕ (2-В група).

Таким чином, виявлено, що пацієнти з ДЕ мають підвищення вихідного діаметра ПА, збільшення діаметра ішемії та зменшення приросту швидкості кровотоку; ДЕ в осіб із ВНАТ і АГ 1-го ступеня асоціюється зі зменшенням діаметра після здування пневматичної манжети порівняно з вихідним її рівнем проти збільшення діаметра в осіб із нормальною ЕЗВД ПА. Найменший діаметр ПА у відповідь на реактивну гіперемію встановлений у пацієнтів із АГ 1-го ступеня з ДЕ. Отже, формування АГ у молодому віці не

тільки пов'язане з втратою адекватного контролю за станом судинного тону, але й асоціюється з порушенням релаксацийних властивостей ендотелію судин.

Дослідження показників NO-системи в плазмі крові у пацієнтів молодого віку з ВНАТ і АГ 1-го ступеня залежно від функціонального стану ендотелію при проведенні проби з реактивною гіперемією виявило суттєві відмінності між групами дослідження (табл. 3). При нормальній реакції ЕЗВД ПА в осіб із АГ 1-го ступеня (2-А група) порівняно з пацієнтами з ВНАТ (1-А група) відмічається збільшення сумарного вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові в 2,5 рази (P<0,05) за рахунок збільшення вмісту NO₃⁻ в 2,3 рази (P<0,05) і NO₂⁻ в 1,7 рази (P<0,05). Існує тенденція до зменшення депонування метаболітів NO в еритроцитах і підвищення активності NO-синтази еритроцитів у гіпертензивних осіб із нормальною ЕЗВД ПА (2-А група).

У чоловіків з АГ 1-го ступеня (2-В група) ДЕ асоціюється зі збільшенням рівня NO₂⁻ в плазмі в 16,7 рази (P<0,05) і зменшенням активності NO-синтази в плазмі крові в 2,9 рази (P<0,05) порівняно з пацієнтами з ВНАТ із ДЕ (1-В група). Порушення ЕЗВД ПА у пацієнтів із ВНАТ (1-В група) порівняно з пацієн-

тами з нормальною реакцією ЕЗВД (1-А група) супроводжується зменшенням вмісту NO₂⁻ в плазмі крові в 10 разів (P<0,05) та в 8,25 рази в еритроцитах (P<0,05), зменшенням вмісту NO₃⁻ в 650 разів у еритроцитах і зменшенням сумарного вмісту стабільних метаболітів NO в еритроцитах у 40 разів (P<0,05). Така динаміка показників супроводжується вірогідним збільшенням активності NO-синтази еритроцитів у 4,83 рази (P<0,05).

При АГ 1-го ступеня у пацієнтів із ДЕ (2-В група) порівняно з пацієнтами з нормальною реакцією ЕЗВД ПА (2-А група) встановлено вірогідне зменшення сумарного вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові в 4,6 рази (P<0,05), NO₃⁻ — у 9,5 рази (P<0,05). Визначається тенденція до збільшення депонування стабільних метаболітів NO в еритроцитах, зменшення активності NO-синтази в плазмі крові у пацієнтів із АГ 1-го ступеня та ДЕ (2-В група) порівняно з пацієнтами з АГ 1-го ступеня з нормальною реакцією ЕЗВД ПА (2-А група).

Отже, у пацієнтів молодого віку ДЕ розвивається як у пацієнтів з АГ, так і при ВНАТ з однаковою частотою; при ВНАТ і АГ 1-го ступеня ДЕ, що асоційована з порушенням реакції судин до розширення у відповідь на реактивну гіперемію, су-

Таблиця 3

Особливості стану NO-системи в плазмі крові й еритроцитах у молодих чоловіків із високим нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією 1-го ступеня залежно від функціонального стану ендотелію та рівня артеріального тиску

| Показник | Група | | | |
|---|-------------|--------------|-----------------|---------------|
| | 1-А | 2-А | 1-В | 2-В |
| Плазма | | | | |
| NO ₂ ⁻ , г/л | 0,003±0,002 | 0,005±0,002* | 0,0003±0,0001** | 0,005±0,001* |
| NO ₃ ⁻ , г/л | 0,088±0,062 | 0,20±0,11* | 0,074±0,044 | 0,021±0,006** |
| NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ | 0,077±0,063 | 0,19±0,11* | 0,074±0,044 | 0,041±0,017** |
| NOS, нмоль/(с·мл) | 0,2±0,1 | 0,18±0,13 | 0,35±0,11 | 0,12±0,01* |
| Еритроцити | | | | |
| NO ₂ ⁻ , г/л | 0,033±0,010 | 0,026±0,011 | 0,004±0,003** | 0,032±0,004* |
| NO ₃ ⁻ , г/л | 0,13±0,09 | 0,09±0,06 | 0,0002±0,0001** | 0,19±0,13* |
| NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻ | 0,16±0,09 | 0,09±0,06 | 0,004±0,003** | 0,22±0,13* |
| NOS, нмоль/(с·мл) | 1,00±0,66 | 1,60±1,12 | 4,83±0,64** | 1,89±1,09* |

проводжується порушенням стану системи NO. Виявлені порушення зареєстровані в більшій мірі у пацієнтів із ВНАТ, ніж у гіпертензивних осіб.

Таким чином, порушення ЕЗВД у пацієнтів із ВНАТ супроводжується зменшенням продукції NO₂ у плазмі крові й еритроцитах, зменшенням депонування стабільних метаболітів NO в еритроцитах і збільшенням активності NO-синтази еритроцитів. У пацієнтів із АГ 1-го ступеня порушення ЕЗВД ПА супроводжується змінами іншого характеру. Спостерігається зменшення вмісту стабільних метаболітів NO у плазмі крові та недостатня активність NO-синтази. Деякі автори вважають, що порушення ЕЗВД у хворих на АГ обумовлено кількома механізмами: зниженням продукції NO, прискороною його інактивацією та зміною цитоархітектоніки судин. Найбільше значення в порушенні ЕЗВД приділяється внутрішньоклітинному окисному стресу [10].

Висновки

1. Порушення ЕЗВД плечової артерії визначено у 30,2 % молодих чоловіків із ВНАТ та у 29,4 % пацієнтів з АГ 1-го ступеня.

2. Дисфункція ендотелію у пацієнтів із ВНАТ супроводжується вірогідним зменшенням вмісту NO₂ в плазмі крові й ерит-

роцитах при збільшенні активності NO-синтази еритроцитів, зменшенням депонування стабільних метаболітів NO в еритроцитах.

3. Дисфункція ендотелію у пацієнтів з АГ 1-го ступеня в молодому віці асоціюється зі зменшенням стабільних метаболітів NO в плазмі за рахунок NO₃, тенденцією до збільшення депонування стабільних метаболітів NO в еритроцитах, тенденцією до збільшення NO-синтазної активності еритроцитів і до зменшення активності NO-синтази в плазмі крові.

4. Дисфункція ендотелію при АГ 1-го ступеня в молодому віці супроводжується вірогідним збільшенням NO₂ в плазмі крові в 16,7 разу та зменшенням NO-синтазної активності в плазмі в 2,9 разу порівняно з чоловіками з ВНАТ з ендотеліальною дисфункцією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Намаканов Б. А. Роль ендотелію в формуванні артеріальної гіпертензії // Кардиолог. — 2005. — № 12. — С. 62-66.
2. Тихонова С. А. Состояние функции эндотелия у молодых мужчин с нормальным, высоким нормальным АД и артериальной гипертензией 1 степени в зависимости от наследственной предрасположенности к гипертонической болезни // Укр. терап. журнал. — 2006. — № 1. — С. 18-23.
3. Паришина С. С. Современные представления о биологических эффектах оксида азота и его роли в развитии сердечно-сосудистой патологии

// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2006. — № 5 (1). — С. 88-93.

4. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers / T. Neunteufl, S. Heher, K. Kostner et al. // JACC. — 2002. — № 39 (2). — P. 251-256.

5. Яновская Г. Р., Белов В. В., Болотов А. А. Функция эндотелия у молодых мужчин с эссенциальной гипертензией // Рос. кардиол. журнал. — 2004. — № 3 (47). — С. 21-25.

6. Нижнегородцева О. А. Особенности эндотелий-зависимой вазодилатации у пациентов с феноменом гипертензии белого халата и стабильно повышенным уровнем артериального давления // Врачебная практика. — 2003. — № 2. — С. 13-17.

7. Вивчення вираженості дисфункції ендотелію у пацієнтів з факторами ризику ішемічної хвороби серця, стабільною стенокардією напруження та артеріальною гіпертензією за допомогою нового атравматичного методу дослідження — тесту Целермаєра — Соренсена / М. І. Лутай, В. А. Слободський, О. О. Немчина та ін. // Укр. кардиол. журнал. — 2003. — № 2. — С. 33-37.

8. Analysis of naturale, nitrite and nitrate in biological fluids / L. C. Green, D. A. Wagner, G. Hogowsk et al. // Analyt. Biochem. — 1982. — N 126. — P. 131-138.

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. Состояние сосудистого, тромбозитарного гомеостаза и микроциркуляции у больных артериальной гипертензией / Л. Л. Кириченко, А. П. Шарандак, О. С. Цека и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — № 4 (4). — С. 21-27.

УДК 616.12-008.331.1-055.1-053.81:546.172.6

Т. В. Волковинська, О. В. Лонде

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ У ЧОЛОВІКІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ВИСОКИМ НОРМАЛЬНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗИЄЮ ПЕРШОГО СТУПЕНЯ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАНУ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ

У 118 молодих чоловіків віком 18–40 лет із високим нормальним рівнем АТ і АГ 1-го ступеня вивчали стан NO-системи шляхом визначення вмісту стабільних метаболітів NO (NO₂, NO₃) і активності NO-синтази в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів. Проводили вивчення ендотелію-залежної вазодилатації плечової артерії. Порушення ендотеліальної функції виявляється у 30,2 % молодих чоловіків із ВНАТ і у 29,4 % чоловіків із АГ 1-го ступеня. Дисфункція ендотелію у пацієнтів із ВНАТ супроводжується зменшенням депонування стабільних метаболітів NO в еритроцитах, зменшенням рівня NO₂ в плазмі й еритроцитах і збільшенням NO-синтазної активності еритроцитів. Порушення ендотеліальної функції у пацієнтів із АГ 1-го ступеня супроводжується зменшенням вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі за рахунок NO₃ і тенденцією до зменшення активності NO-синтази в плазмі крові.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, молодий вік, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція.

UDC 616.12-008.331.1-055.1-053.81:546.172.6

T. V. Volkovinska, O. V. Londhe

PECULIARITIES OF NITRIC OXIDE SYSTEM PARAMETERS IN YOUNG MEN WITH HIGH NORMAL BLOOD PRESSURE AND 1ST DEGREE ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON ENDOTHELIUM FUNCTIONAL STATE

In 118 young men of 18-40 years old with high normal BP and the 1st grade arterial hypertension the concentrations of stable metabolites of NO (NO₂, NO₃) and NO-synthase activity in plasma and in erythrocytes were studied. Endothelium-dependant vasodilatation in brachial artery was observed in all patients. Presence of endothelial dysfunction is seen in 30.2 % patients with high normal BP and 29.4 % patients with 1st degree arterial hypertension. Endothelium dysfunction in patients with high normal BP is accompanied with decreased deposition of stable metabolites of NO in erythrocytes, decreased level of NO₂ in plasma and erythrocytes and increased NO-synthase activity in erythrocytes. Endothelium dysfunction in patients with 1st degree arterial hypertension is accompanied with decrease in stable metabolites of NO in plasma as NO₃ decreases and tendency to decrease NO-synthase activity in plasma.

Key words: arterial hypertension, young age, nitric oxide, endothelium dysfunction.