

6-20-2019

PREVENTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR DISEASE

M. A. Treschinskaya

*National Medical academy of postgraduate education of named P.I.Shupyk Ministry of Health the Ukraine,
Kiev., ndm2@mail.ru*

Follow this and additional works at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics>

Recommended Citation

Treschinskaya, M. A. (2019) "PREVENTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR DISEASE," *Central Asian Journal of Pediatrics*: Vol. 2 : Iss. 2 , Article 2.

Available at: <https://uzjournals.edu.uz/pediatrics/vol2/iss2/2>

This Article is brought to you for free and open access by 2030 Uzbekistan Research Online. It has been accepted for inclusion in Central Asian Journal of Pediatrics by an authorized editor of 2030 Uzbekistan Research Online. For more information, please contact brownman91@mail.ru.

PREVENTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR DISEASE

Cover Page Footnote

National Medical academy of postgraduate education of named P.I.Shupyk Ministry of Health the Ukraine, Kiev.

1. A statistical valuable accumulation of such biologic markers as III (B) of ABO system blood groups, MM phenotypes, *haptoglobin Hp 2-2 and ceruloplasmin Cp AB α2 of protein globulin fraction has been revealed.*

2. A negative type of determination of P1 antigen, MN phenotypes, *haptoglobins Hp 1-1 and Hp 2-1* carry out a protection function.

3. Associations revealed between biologic markers

and primary glaucoma constant hereditary predisposition of disease in conditions of panmixia.

4. Analysis of distribution of biomarkers in different populations, potentiality of their association with diseases, determination of their contribution into exposing a disease helps, to our mind, to study genetic structure of predisposition to disease and establish concrete mechanisms of genetic disturbances, as well as determine risk factors in panmixia medium.

LITERATURE:

1. Bochkov N.P. Prevention of hereditary disease. – M., 1987. – P. 5-15.
2. Budakova K.A. Aggravation of hereditary pathology of populations with positive marriage genealogy associativity. Abstract of thesis... for competition of academic degree of PhD. – 1981. – P.9.
3. Volkov V.V. Glaucoma in pseudonormal blood pressure. – M.: Medicine, 2001. – P. 352.
4. Galkina V.A. Prevalence of hereditary diseases among population in Krasnodar territory and medico-genetic consultation.- Abstract of thesis... for competition of academic degree of PhD. - 1991.- P.134.
5. Garykavtseva R.F., Ginter E.K., Revazov A.A. Regional features of prevalence of hereditary pathology in Uzbekistan //Bulletin of Academy of Medical Sciences. – 1984. – №7. – P. 14-18.
6. Yeroshevsky T.I., Shikunova R.P. – In a book: All-Russia Congress of Ophthalmologists, theses of reports, M., 1982, P. 195-196.
7. Kadoshnikova M.Yu., Golubtsov V.I., Elchinova G.I. Marriage-migration structure and inbred ratio in Adygeya population // Genetics – 1991. – Vol.27. №2. – P. 327-334.
8. Rafikov H.S. Establishing hereditary types of ceruloplasmin and haptoglobin in human blood serum on a phoreogram // Laboratory Science. – 1980. – №4. – P. 253.
9. Shikunova R.P. Hereditary factors in diagnosis and prevention of glaucoma. – 1991. – P.144.
10. Brooks AM, Gillies WE. Blood groups as genetic markers in glaucoma. // Br J Ophthalmol. 1988 Apr; 72(4): 270-3.
11. Lin HJ, Tsai FJ, Chen WC, Shi YR, Hsu Y, Tsai SW. Association of tumour necrosis factor alpha -308 gene polymorphism with primary open-angle glaucoma in Chinese. Eye. 2003 Jan;17(1):31-4.
12. Mitchell P, Rohtchina E, Lee AJ, Wang JJ. Bias in self-reported family history and relationship to glaucoma: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmic Epidemiol. 2002 Dec;9(5):333-45
13. Smith Ch. Statistical resolution of genetic heterogeneity in Familial disease // Ann. Hum. Genet.- 1970. – Vol. 39. – P. 281-291.
14. Sriprya S, Uthra S, Sangeetha R, George RJ, Hemamalini A, Paul PG, Amali J, Vijaya L, Kumaramanickavel G. Low frequency of myocilin mutations in Indian primary open-angle glaucoma patients. // Clin Genet. 2004 Apr; 65(4): 333-7.

УДК: 616.831-092-08(477.4)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРЕВЕНТИВНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

М.А. Терещенская,

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.И. Шупика МЗ Украины, Киев.

✓ Резюме

В статье представлена клинично-экспериментальная оценка влияния препарата L-аргинина (Тивортин) на процесс апоптоза и функциональное состояние эндотелия по поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с цереброваскулярной патологией на ранних стадиях развития процесса. Обследовано 20 больных с начальными проявлениями хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Статистически значимое влияние Тивортин в дозе аналогичной суточной дозе L-аргинина 4 г в сутки на индекс индуцированного апоптоза позволяет говорить о цитопротективных свойствах препарата. Увеличение дозы вдвое не оказывало дополнительного положительного влияния. Применение Тивортин в комплексе превентивного лечения у пациентов с сосудистыми факторами риска и признаками эндотелиальной дисфункции говорит о патогенетической направленности его действия.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, спонтанный апоптоз, индуцированный апоптоз, цереброваскулярная патология, патогенетическая направленность, превентивное лечение.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР ПАТОЛОГИЯНИ БОШЛАНҒИЧ БОСҚИЧДА ДАВОЛАШГА ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАНГАН ЁНДАШУВ

М.А. Терешченская,

Украина Соғлиқни сақлаш вазирлигининг П.И.Шупик номидаги дипломдан кейинги таълим миллий тиббиёт академияси, Киев.

✓ Резюме

Мақолада цереброваскуляр патологиянинг биринчи босқичларида беморларда оқимга боғлиқ елка артерияси вазодилатсияси бўйича L-аргинин (тивортин) препаратининг апоптоз жараёнига ва эндотелийнинг функционал ҳолатига таъсирининг клиник-экспериментал баҳолаш натижалари тақдим қилинган. Бош миёя қон айланиши тизимидаги сурункали етишмовчиликнинг аломатлари бўлган 20 нафар бемор кўриқдан ўтказилган. L-аргининнинг 4 гр суткалик дозасига мос тиворитиннинг индукцияланган апоптоз кўрсаткичига катта статистик таъсири препаратнинг цитопротектив хусусиятлари ҳақида гапиришга имкон беради. Дозанинг икки марта кўпайтирилиши қўшимча ижобий таъсир кўрсатмади. Тиворитиннинг қон айланиши тизими касаллигига чалинган ва эндотелиал бузилиши аломатлари бўлган беморларни бошланғич босқичда даволаш комплексида қўллаш унинг патогенетик йўналганлиги ҳақида далолат беради.

Калит сўзлар: эндотелиал фаолиятнинг бузилиши, тўсатдан пайдо бўлган апоптоз, индукцияланган апоптоз, цереброваскуляр патология, патогенетик йўналганлик, бошланғич босқичда даволаш.

PREVENTIVE THERAPY OF CEREBROVASCULAR DISEASE

M. A. Treschinskaya,

National Medical academy of postgraduate education of named P.I.Shupyk Ministry of Health the Ukraine, Kiev.

✓ Resu me

The article presents the clinical and experimental evaluation of the influence of the drug L - arginine (Tivortin) on the process of apoptosis and endothelial function by flow-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with cerebrovascular disease in the early stages of the process. A total of 20 patients with early manifestations of chronic cerebrovascular insufficiency. Statistically significant impact Tivortin dose equivalent daily dose of L - arginine 4 grams a day on the index induced apoptosis suggests the cytoprotective properties of the drug.

Increasing the dose by half did not have an additional positive effect. Tivortin application of preventive treatment in patients with cardiovascular risk factors and signs of endothelial dysfunction suggests pathogenic focus of its activities.

Keywords: endothelial dysfunction, spontaneous apoptosis, induced apoptosis, cerebrovascular pathology, pathogenetic oriented, preventive treatment.

Введение

В последние десятилетия в мире отмечается тенденция к увеличению продолжительности жизни, что неизбежно повышает долю лиц зрелого, пожилого и старческого возраста. В связи с этим увеличивается актуальность охраны их здоровья с целью длительного сохранения качества жизни и трудоспособности.

торы риска ССЗ индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является предстадией морфологических изменений при атеросклеротическом процессе (АС). Выявлено, что ЭД присутствует у пациентов с традиционными факторами риска АС, а именно с гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и курящих до того, как процесс проявит себя клинически.

Следует отметить, что ЭД очевидна у пациентов с АС различной локализации (ССЗ), а так же с септическим шоком, застойной сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и преэклампсией.

В то же время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются доминирующей причиной инвалидности и смерти населения в большинстве стран мира.

В последнее время все больше внимания уделяется целостности и функционированию эндотелия сосудов, как основе сердечно-сосудистого здоровья. Эндотелиальная функция находится под влиянием сосудистых факторов риска и отражает степень их повреждающего влияния. До тех пор, пока физиологическая функция эндотелия остается интактной и срабатывают компенсаторные механизмы, влияние факторов риска не приводит к развитию сосудистого заболевания. Нарушение физиологической функции сосудистого эндотелия является ранним признаком и независимым предиктором неблагоприятного прогноза при большинстве форм ССЗ [9]. Известные фак-

торы риска ССЗ индуцируют развитие эндотелиальной дисфункции (ЭД), которая является предстадией морфологических изменений при атеросклеротическом процессе (АС). Выявлено, что ЭД присутствует у пациентов с традиционными факторами риска АС, а именно с гиперхолестеринемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и курящих до того, как процесс проявит себя клинически. Следует отметить, что ЭД очевидна у пациентов с АС различной локализации (ССЗ), а так же с септическим шоком, застойной сердечной недостаточностью, легочной гипертензией и преэклампсией. Эндотелий сосудов представляет собой слой клеток на базальной мембране, которые обладают аутокринной, паракринной и эндокринной функцией. Эндотелий обеспечивает delicate баланс контррегулирующих путей, которые обеспечивают вазомоторные реакции, пролиферацию клеток, коагуляцию, воспаление и иммунные реакции. Так же эндотелиальные клетки вовлечены в процесс модулирования активности лейкоцитов и тромбоцитов, ингибируют адгезию лейкоцитов и диапезис, поддерживают непроницаемость сосудистого барьера для клеток крови и плазменных белков [3]. Оксид азот (NO), ранее известный как эндотелиальный фактор релакса-

ции, вероятно наиболее важная субстанция, продуцируемая сосудистым эндотелием для регуляции сосудистого тонуса. NO образуется в эндотелии путем преобразованием частично незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитрулин при участии конституционального фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Эндотелиальная NOS локализуется в эндотелиальных клетках и отвечает за синтез базального уровня NO и за быстрые изменения уровня NO в ответ на физические (напряжение сдвига) и химические стимулы (брадикинин). **Только L-аргинин является субстратом eNOS для синтеза NO, но не только для NO синтазы L-аргинин является субстратом.** L-аргинин используется для синтеза белков, мочевины, креатина, вазопрессина и агматина. Таким образом, активация метаболизма L-аргинина альтернативными путями может быть одним из механизмов недостаточного синтеза NO, а следовательно и ЭД. Самым активным ферментом альтернативного пути метаболизма L-аргинина является аргиназа. L-аргинин не метаболизирующийся с помощью аргиназы до орнитина, используется одним из 4 ферментов: NOS (до образования NO), аргинил tRNA-синтетазой (до образования arginyl-tRNA, предшественника в синтезе белков), аргининдекарбоксилазой (до агматина), аргинин глицин амидинотрансферазой (до креатина). Есть данные, что окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) повышают активность аргиназы и соответственно снижается продукция NO в эндотелиальных клетках аорты человека [4]. Было продемонстрировано, что у мышей на питании с высоким содержанием холестерина и животных, содержащих атерогенный аполипопротеин E активность аргиназы в сосудистом эндотелии повышена. Выборочное ингибирование аргиназы 2 или гена аргиназы 2 предотвращает снижение синтеза NO сосудистым эндотелием связанного с повышением содержания в плазме диета зависимого холестерина, уменьшает окисление ЛПНП и сосудистую жесткость. Кроме того, ингибирование аргиназы статистически значимо уменьшает тяжесть АС процесса. Эти данные показывают, что аргиназа 2 играет критическую роль в патофизиологии холестерин обусловленной ЭД и представляет новую мишень для терапии АС [4].

Так же активность NOS ингибируется аналогами L-аргинина, в которых замещен атом азота, такими как NG monomethyl L-arginine или MGnitro L-arginine [36]. Интересно, что блокирующее влияние этих молекул на NOS может быть преодолено избытком L-аргинина, что указывает на наличие конкуренции за фермент между L-аргином и его аналогами. Снижение активности eNOS доказано и при повышении концентрации в плазме крови ЛПНП; что так же можно преодолеть путем дополнительного введения L-аргинина. Эти данные указывают на то, что в определенных условиях L-аргинин участвует в регуляции активности NOS в эндотелиальных клетках. Доступные данные показывают, что ЭД широко распространена, если не повсеместно, у пожилых людей и развивается по мере старения даже при отсутствии сосудистых факторов риска или сосудистых заболеваний. Другими словами, ЭД может рассматриваться как первое проявление старения у здоровых людей. Полагают, что такая первичная чувствительность сосуди-

стой стенки является «виновницей» повышения риска ССЗ по мере старения. СЭД ассоциируется возраст обусловленное снижение когнитивных функций (потеря памяти) и физической активности (снижение активности в течение дня). Кроме того, ЭД берет участие в патогенезе многих заболеваний, таких как АГ, инсульт, эректильная дисфункция и почечная недостаточность, которые так же ассоциируются с процессом старения [8]. Нарушение функции эндотелия является прогностическим фактором ССЗ, а фармакологическая коррекция персистирующей ЭД может снизить риск АС [8]. Вмешательства, которые благоприятно влияют на эндотелиальную функцию, улучшают клинические исходы. Данные оценки эндотелиальной функции артерий предплечья являются маркером долгосрочного прогноза ССЗ у пациентов с АГ. Пациенты с нарушенной эндотелиальной функцией по данным ряда исследований, имеют относительный больший риск ССЗ, в связи с чем, можно предположить, что ЭД является предиктором необходимости более агрессивной или комбинированной медикаментозной терапии для снижения риска ССЗ. Наблюдение за эндотелиальной функцией в динамике в ответ на различные формы лечения, может помочь титровать препараты и принимать решение о необходимости дополнительной терапии. Путь L-аргинин NO играет критическую роль в поддержании нормальной эндотелиальной функции, что отражается на оптимальном функционировании миокарда, АД, сбалансированности воспалительного ответа, апоптоза [7] и защите от оксидативного повреждения. Ряд экспериментальных и клинических исследований показали, что введение субстрата для синтеза NO, L-аргинина, уменьшает проявления ЭД. L-аргинин может потенцировать синтез NO и уменьшать проявления ЭД за счет восстановления активности eNOS. L-аргинин препятствует окислению BH₄ — основного кофактора NOS. Так же L-аргинин тормозит окисление ЛПНП, которые, в свою очередь, понижают уровень NO; разрывает потенцированный окисленными ЛПНП комплекс eNOS с кавеоломином, подавляющий активность фермента; восстанавливает нарушенные ЛПНП функции и биомембран, в том числе мембрано связанных рецепторов, опосредующих стимулирующее действие eNOS влияние ряда биологически активных соединений, зависимых от NO вазодилаторов. Препарат препятствует вызываемому супероксид-анионом и ЛПНП разобщению eNOS, в результате чего она начинает поставлять электроны молекулярному кислороду и увеличивать количество супероксид аниона, способствуя нарушению равновесия NO/O₂ — в сторону последнего. Кроме того, L-аргинин повышает биоактивность NO посредством прямой антиоксидантной активности, стимулирует выделение гистамина из основных клеток, что дополняет сосудорасширяющий эффект, снижает активность норэпинефрина, что способствует действию эндогенных вазодилаторов, таких как NO [5]. In vivo применение L-аргинина снижает уровень NOS-опосредованного супероксида. L-аргинин, поступающий в виде соли гидрохлорной кислоты может влиять на внутриклеточный pH, что улучшает транспорт кальция и активацию eNOS, способствует ферментному превращению нитрита в NO.

L-аргинин помогает преодолеть блокаду экспрессии eNOS, вызываемую эндогенными ингибиторами eNOS (асимметричный диметиларгинин АДМА и L-*N*ММА), а так же повышенную активность аргиназы при АС. Так же, L-аргинин восполняет увеличенный расход АК, обусловленный повышенной экспрессией iNOS в клетках иммунной системы и сосудов при АС. Препарат снижает активность лимфоцитов и уровень антител к окисленным ЛПНП. L-аргинин уменьшает концентрацию эндотелина₁, потенциального вазоконстриктора и важного модулятора ЭД (даже может быть более важного, чем NO) по мере старения. L-аргинин показал многообещающие результаты как средство профилактики ЭД при остром стрессе. К примеру, курение и употребление жирной пищи являются достоверными причинами ухудшения эндотелиальной функции. Пероральное применение L-аргинина перед курением или употреблением жирной пищи предупреждает вредное воздействие этих факторов на эндотелиальную функцию. Доза зависящая клиническая эффективность L-аргинина по данным исследований на людях заключается в том, что в небольших концентрациях в плазме от 80 до 800 ммоль/л L-аргинин обладает

селективным влиянием на эндотелиальную функцию (у пациентов с повышенным содержанием АДМА). В более высокой концентрации (в плазме 800–8000 ммоль/л) препарат оказывает прямое вазодилатирующее действие (вероятно благодаря плеотропному эндокринному влиянию на синтез инсулина и гормона роста). В больших концентрациях (в плазме больше 8000 ммоль/л) как L-аргинин, так и D-аргинин оказывают неспецифическое вазодилатирующее влияние, за счет осмотического эффекта, ацидоза и влияния на эндокринную систему.

Мета-регрессивный анализ результатов исследований показал, что гетерогенность влияния L-аргинина на ЭД (судя по показателю потоко-зависимой вазодилатации *a. brachialis* (ПЗВ)) определяется базисным показателем ПЗВ, то есть наличием дисфункции эндотелия. Анализ по подгруппам выявил, что эффект от приема L-аргинина был положительным, когда ПЗВ была ниже, и отрицательным, когда ПЗВ была выше базисной линии. Эти данные показывают, что вышеупомянутое вмешательство способно восстановить эндотелиальную функцию, но не могут ее увеличить или истощать. Статистическая обработка результатов выявила обратную зависимость между ПЗВ и степенью эффективности L-аргинина [6]. Взаимосвязь между сосудистыми факторами риска, ЭД, АС и его осложнениями в виде ССЗ, является основой для формирования стратегии терапии при поражении сосудов. Традиционное направление включает влияние на основные факторы риска, а именно контроль АД, гликемии, коррекцию дислипидемии, отказа от курения, ограничение употребления алкоголя, снижение избыточной массы тела. В то же время, перспективным является направление, основанное на восстановлении баланса между продукцией и катаболизмом оксида азота — терапия L-аргинином может оказывать дополнительную защиту сосудов от повреждающих факторов риска. Эффект L-аргинина на ЭД не является универсальным феноменом. Действие препарата зависит от изучаемого участка

артерии, наличия или отсутствия ЭД, морфологических АС и изменений, наличия ССЗ и достигаемой концентрации L-аргинина. Вероятно, такая стратегия могла бы быть наиболее эффективной на доклиническом этапе у пациентов с сосудистыми факторами риска (АГ, СД, курящих, особенно в сочетании с гиперхолестеринемией).

С другой стороны, практически всегда повреждение эндотелия сопровождается процессом перекисного окисления липидов, что усугубляет дефицит эндогенного NO за счет его ускоренной деградации активными формами кислорода. Кроме того, взаимодействие NO с супероксидом (и другими кислородными радикалами) приводит не только к утрате вазодилатирующего потенциала NO, но и к образованию высокотоксичного пероксинитрита (ONOO⁻) [1]. Известно, что при высоких концентрациях пероксинитрит индуцирует апоптоз, а так же блокирует синтез простаглицина, усиливая при этом продукцию тромбоксана и лейкотриенов. [1].

Другими словами, ЭД и активация процесса апоптоза могут являться ключевыми звеньями сосудистого повреждения.

Апоптоз играет важную роль в реализации механизмов адаптации организма к воздействию внешней среды. Это генетически регулируемый процесс, участвующий в дифференцировке, морфогенезе, а так же в поддержании клеточного гомеостаза [2]. В наиболее общей форме назначение апоптоза (в сочетании с его альтернативой — пролиферацией) состоит в определении размеров и «архитектуры» организма: поддержание численности клеток в популяции на заданном уровне; определение этого уровня и его изменение под влиянием внешних (по отношению к клетке) сигналов вплоть до полной элиминации данного типа клеток; в обеспечении правильного соотношения численности клеток различных типов; селекция разновидностей клеток внутри популяции (в том числе элиминация клеток с генетическими дефектами). На основании знаний о роли апоптоза в поддержании гомеостаза в организме можно предположить, что недостаточная активность апоптоза может отразиться на процессах морфогенеза, элиминации клеток с генетическими поломками, становлении аутоиммунных заболеваний и проявляться в форме разного рода дефектов развития, аутоиммунных процессов и злокачественных опухолях.

С другой стороны, заболеваний основой которых является усиление апоптоза клеток организма, не меньше. Наиболее выраженные формы такого рода нарушений, при которых в процесс апоптоза тотально вовлекаются клетки любых типов, обычно несовместимы с развитием плода и приводят к внутриутробной гибели. Наиболее распространенными вариантами патологии такого рода в сформировавшемся организме являются разного рода аплазии и дегенеративные процессы. Наиболее разнообразные их формы описаны в области патологии системы крови. Другим примером болезней, связанных с усилением апоптоза, являются заболевания нервной системы, вызываемые атрофией определенных ее участков. Как правило, эта атрофия является следствием индукции апоптоза. К таким заболеваниям относятся боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спи-

нальная мышечная атрофия и другие заболевания нервной системы [2].

Существует ряд других состояний, при которых в реализации основного поражения решающая роль принадлежит апоптозу. Их примером может служить инфаркт миокарда (апоптоз является преобладающей формой гибели миоцитов в ранний период развития инфаркта), инсульт, токсический (в частности, алкогольный) гепатит и т. д. Со временем увеличивается доля патологических процессов, основывающихся на усилении апоптоза, которое вызвано действием внешних апоптогенных факторов. На первом месте среди них находится ионизирующая радиация. Аналогичный эффект дают многие химиотерапевтические препараты, используемые при лечении опухолей, а также гормоны, прежде всего глюкокортикоиды, широко применяемые при лечении различных заболеваний. Источником апоптогенных факторов служит внешняя среда. Нормальное окружение человека практически не является источником апоптогенных воздействий, однако при формировании экологического неблагополучия во внешней среде накапливаются факторы, моделирующие или вызывающие активацию апоптоза [2]. Таким образом, сбалансированная коррекция процесса апоптоза, наряду с защитой сосудистого эндотелия могут оказаться наиболее патогенетически обоснованным подходом на ранних этапах патологических процессов, чаще всего связанных с возрастом, наиболее ярким примером которых является хроническая сосудисто-мозговая недостаточность. Поскольку сердечно-сосудистая, и в частности цереброваскулярная патология значительно снижают качество жизни людей с возрастом на наш взгляд профилактика состояний развивающихся на фоне эндотелиальной дисфункции является одним из наиболее перспективных направлений современной медицины. Кроме того, нам показалось уместным изучить какое влияние на процесс апоптоза оказывает препарат, благоприятно влияющий на эндотелиальную функцию (по данным литературы и наших собственных исследований). Таким образом, целью нашего исследования явилась клинико-экспериментальная оценка влияния препарата L-аргинина (Тивортина) на процесс апоптоза у пациентов с цереброваскулярной патологией на ранних стадиях развития процесса

Объект и метод исследования:

В исследование было включено 20 больных с начальными проявлениями хронической сосудисто-мозговой недостаточности (начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (НПНМК) и дисциркуляторной энцефалопатией 1-й стадии (ДЭП 1) согласно классификации Е. В. Шмидта) в возрасте от 40 до 63 лет (средний возраст — $53,8 \pm 6,2$ года). Среди обследованных пациентов было 11 женщин и 9 мужчин. АГ 1-2 ст. была диагностирована у 18 (90 %) обследованных пациентов.

Диагноз «начальные проявления недостаточности кровоснабжения головного мозга» устанавливается при наличии у больного факторов риска сосудистого заболевания и не менее двух из следующих жалоб: головная боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности, нарушение сна, которые отмечаются пациентом не менее 1 раза в неделю на протяжении 3 последних

месяцев, при отсутствии признаков органического дефицита, а также отсутствии в анамнезе черепно-мозговой травмы, преходящего нарушения мозгового кровообращения, инфекционных заболеваний головного мозга. В исследование не включали лиц, перенесших нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также тяжелые соматические заболевания. Всем пациентам проводилась ядерная магнитно-резонансная томография с целью исключения значимого повреждения головного мозга (для исключения немых инфарктов и другого очагового повреждения головного мозга и таким образом подтверждения диагноза НПНМК и ДЭП 1 стадии).

Всем пациентам проводились общеклиническое и клинико-неврологическое обследования, на основании которых пациенты рандомизировались для исследования. Клинико-лабораторные обследования позволяли исключить тяжелую соматическую патологию и помогли выявить сосудистые факторы риска (гипергликемия, дислипидемия). Клинико-инструментальные методы обследования помимо МРТ включали дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных сосудов головного мозга, с помощью которого исключались гемодинамически значимые стенозы и деформации сосудов головы и шеи, а также выявлялись пациенты с атеросклеротическим поражением сосудов головы. Функциональное состояние эндотелия оценивали по величине прироста диаметра, или поток зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии с помощью теста реактивной гиперемии (Celermajer D.S. et al., 2002). Плечевую артерию визуализировали с помощью ультразвукового сканера «SimensG_50» (Medical Inc., США, 2002 г) линейным датчиком с частотой 7 МГц. С помощью компрессионной манжеты блокировали кровоток в плечевой артерии на 5 минут, а затем вызывали быструю декомпрессию. В режиме двухмерного ультразвукового сканирования датчиком высокого разрешения определяли изменение диаметра плечевой артерии в ответ на увеличивающийся поток крови, что сопровождается повышением напряжения сдвига, активацией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и выделением оксида азота (NO). **Принято считать нормальной реакцией плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией ее дилатацию более чем на 10 % от исходного диаметра.**

Сосудистая реакция рассматривается как патологическая в случаях, когда прирост диаметра составляет менее 10 % от исходного уровня либо когда наблюдается вазоконстрикция. Всем пациентам до проводимого лечения производился забор крови натощак с целью исследования показателей апоптоза (спонтанный, индуцированный апоптоз и расчет индекса индуцированного апоптоза) и их изменения на фоне введения *in vitro* препарата L-аргинина — Тивортина («Юрия_Фарм», Украина) в дозе аналогичной суточной дозе 4 и 8 г L-аргинина методом проточной цитофлуориметрии. Изучался индекс индуцированного апоптоза (ИИА) лимфоцитов периферической крови, который отражает не просто количество клеток, имеющих морфологические признаки апоптоза при микроскопическом исследовании ткани как индекс апоптоза, а степень стойкости клеток к повреждающим стимулам (в качестве индуктора апоптоза использовались глюкокортикостероиды). Данный индекс позволяет оценить соотношение показателей спонтанного

и индуцированного апоптоза и таким образом приблизить лабораторные данные к клинике. Важным моментом явилась оценка ИИА на фоне L-аргинина в дозе аналогичной внутривенному введению 4 и 8 г Тивортина в сутки. Все пациенты в ходе лечения, которое включало терапию, направленную на коррекцию факторов риска, прежде всего артериальной гипертензии и дислипидемии, при необходимости, получали курс Тивортина в течение 10 дней в дозе 100 мг (4 г L-аргинина) внутривенно капельно. Для статистического анализа данных применялась программа Statistica 6,0. Количественные показатели представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения. Статистически значимая разница между показателями принималась при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения

Все пациенты до лечения предъявляли ряд жалоб: на головную боль ($n=16$ (80 %)), чаще всего тупого характера, без четкой локализации, не связанной с повышением артериального давления, возникающую при переутомлении, перемене погоды; головокружение ($n = 9$ (45 %)), как правило, несистемного характера, усиливающееся при перемене положения тела; шум в голове диффузного характера ($n = 11$ (55 %)), постоянный или преходящий; а так же нарушение памяти ($n = 18$ (90 %)) связанное, прежде всего, с повышенной отвлекаемостью, трудностью фокусировки внимания, что приводило к снижению памяти на текущие события, нарушению механической памяти, логическая память оставалась интактной; нарушения сна ($n = 6$ (30 %)) у обследованных пациентов чаще всего были связаны с повышенной лабильностью и встречалось преимущественно у мужчин ($n = 4$ (20 %)). После курса лечения большинство пациентов отметили повышение работоспособности (17 человек из 20 до лечения), снизилась интенсивность и частота жалоб. Частота жалоб после курса Тивортина изменилась следующим образом: головная боль наблюдалась

у 60 % пациентов, ($n = 12$); головокружение - у 20 % больных ($n = 4$); шум в голове диффузного характера наблюдался у 85 % обследованных ($n = 17$); нарушение памяти или точнее рассеянность была выявлена у 35 % пациентов ($n = 7$); нарушения сна - у 15 % ($n=3$) обследованных мужчин. Следует отметить, что Тивортин переносился хорошо, побочные явления при внутривенном введении отмечены не были. Данные оценки эндотелиальной функции представлены в таблице 1, где показано, что до лечения (оценка потоко - зависимой вазодилатации проводилась до и после курса лечения Тивортином) ЭД наблюдалась у 18 пациентов (90 %), в то время как после лечения признаки ЭД выявлялись лишь у 3 больных (15 %). Ключевым моментом исследования было выявление положительного влияния Тивортина на индекс индуцированного апоптоза, причем в дозе 4 г в сутки, что только подтверждает гипотезу о дозозависимости эффекта и, в данном случае, регулирующем влиянии доз, приближающихся к суточной потребности в частности незаменимой аминокислоте (табл. 2). Показатель спонтанного апоптоза не отличался в зависимости от введения Тивортина, что только подтверждает генетическую детерминированность данного процесса. Статистически значимое влияние Тивортина в дозе аналогичной суточной дозе L-аргинина 4 г в сутки на ИИА позволяет говорить о потенциально протективных свойствах препарата в данной дозе относительно внешних проапоптогенных воздействий. При этом абсолютные показатели спонтанного и индуцированного апоптоза значимо не отличались, что подтверждает регулируемую, сбалансированную направленность действия препарата. Следует отметить, что увеличенные дозы вдвое не оказывало дополнительного положительного влияния.

Таким образом, применение Тивортина в комплексе превентивного лечения у пациентов с сосудистыми факторами риска и признаками эндотелиальной дисфункции позволяет говорить о его патогенетической направленности действия.

Таблица 1

Динамика показателей потоко-зависимой вазодилатации

Показатель	До лечения ($n = 20$)	После лечения ($n = 20$)
УЭД < 10 %, количество больных	18 (90 %)	3 (15 %)*
Находится диаметр плечевой артерии, мм	4,03 ± 0,41	4,15 ± 0,76
Диаметр на 10 сек, мм	4,76 ± 0,38	4,78 ± 0,27
Диаметр на 60-й сек, мм	4,83 ± 0,25	5,21 ± 0,37
УЭД на 1-й сек, мм %	9,20 ± 1,45	1,04 ± 3,98
УЭД на 60-й сек, мм %	10,15 ± 7,80	70,10 ± 9,84*
Время застоявления	4,09 ± 0,07	4,10 ± 0,97*

Таблица 2

Доза Тивортина	Спонтанный апоптоз	Индуцированный апоптоз	ИИА
Без препарата	0,14 ± 8,2	23,53 ± 7,7	0,538 ± 0,2
4 мг/сут	17,29 ± 5,74	23,64 ± 7,2	0,736 ± 0,18
8 мг/сут	16,87 ± 5,13	21,50 ± 7,3	0,801 ± 0,03

Примечание. * - статистически значимое отличие по указанному в шапке колонки показателю между образцами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биленко М. В., Ладькина М. В., Федосова С. В., Сравнительная оценка цитотоксического эффекта перекиси водорода и фактора некроза опухолей альфа на ишемизированные и ишемизированные эндотелиальные клетки // Вопр. мед. химии. – 1999. – №5. – С. 2–7.
2. Программированная клеточная гибель / Под ред. В. С. Новикова. – СПб., 1996.
3. Anderson, T. J. (1999) Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J. Am. Coll. Cardiol.* 34: 631–638.
4. Arginine and Arginase: Endothelial NO Synthase Double Crossed— *VanhoutteCirc Res.*2008; 102: 866_868.
5. Buger RH, Bode_Buger SM, Mugge A, Kienke S, Brandes R, et al. 1995. Supplementation of hypercholesterolaemic rabbits with L - arginine reduces the vascular release of superoxide anions and restores NO production. *Atherosclerosis* 117:273–84.
6. Buger RH, Bode_Buger SM, Szuba A, Tangphao O, Tsao PS, et al. 1998. ADMA: a novel risk factor for endothelial dysfunction. Its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 98:1842–47.
7. Brune B, Messmer UK, Sandau K. The role of nitric oxide in cell injury. *Toxicol Lett* 1995;82_83:233_237.
8. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005. – 23(2).