

Проект SWorld



При поддержке:



Научно-исследовательский проектно-конструкторский
институт морского флота Украины

Одесский национальный морской университет

Украинская государственная академия
железнодорожного транспорта

Институт морехозяйства и предпринимательства

Входит в международную наукометрическую базу

РИНЦ SCIENCE INDEX

Импакт-Фактор > 0

Научный журнал

Сборник научных трудов SWorld

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ В НАУКЕ,
ТРАНСПОРТЕ, ПРОИЗВОДСТВЕ И ОБРАЗОВАНИИ 2012

*Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and
education* 2012*

*Сучасні проблеми та шляхи їх вирішення в науці, транспорті, виробництві та
освіті 2012*

международная научно-практическая конференция
www.sworld.com.ua 18-27 декабря 2012 года

Том 42

Медицина, ветеринария и фармацевтика

Одесса 2012

Кутриченко СВ



ЦИТ:412-0231

УДК 616-008.9:616.441]-092-08

Абрамова Н.О., Пашковская Н.В.

ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ ТИРЕОИДНОГО ГОМЕОСТАЗА НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы, Театральная пл., 2.

В данном докладе изучена зависимость уровней стабильных метаболитов оксида азота у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от показателей углеводного обмена, степени и типа ожирения, а также зависимость тиреоидного обеспечения организма от уровня стабильных метаболитов оксида азота. Выявлено достоверное возрастание стабильных метаболитов оксида азота в обследуемых группах по сравнению с группой здоровых лиц. Получены положительные корреляционные связи нитрит-аниона с ОТ / ОБ, индексами НОМА, CARO, иммунореактивным инсулином (ИРИ) и уровнем глюкозы ($p < 0,05$). Также получены положительные корреляционные связи суммарного значения нитриты / нитраты с ОТ / ОБ, ИРИ, с-пептидом ($p < 0,05$). Выявлены положительные корреляционные связи содержания нитрит-аниона и суммарного значения нитриты / нитраты в сыворотке крови с ТТГ, ТТГ/Т₃, ТТГ/Т₄ ($p < 0,05$).

Ключевые слова: метаболиты оксида азота, метаболический синдром, тиреоидный гомеостаз.

Введение. Оксид азота (NO) синтезируется в организме человека путем отщепления от L-аргинина. Эта реакция катализируется ферментами NO-синтазами. Известно три типа NO-синтаз (NOS): две из них объединяются под названием конститутивных NOS, к ним относятся нейрональная (nNOS) и эндотелиальная (eNOS), которые являются кальций зависимыми и индуцибельная (iNOS), активируется цитокинами [1].

NO выполняет в организме множество различных функций. Так, он известен как эндотелиальный релаксирующий фактор, улучшает реологические свойства крови путем угнетения агрегации и адгезии тромбоцитов. Однако данное соединение является свободным радикалом, поэтому обладает токсическим воздействием на клетки организма, регулируя апоптоз, а также бактерицидным действием, способствуя элиминации паразитов из организма путем разрушения железосодержащих протеинов посторонних организмов, так как производится активированными макрофагами в значительных количествах [4].

Под влиянием интерферона γ (ИФН γ) и провоспалительных цитокинов растет поступление L-аргинина в клетки и стимулируется iNOS, которая обеспечивает продукцию NO в количествах, в 1000 раз превышающих продукцию этого соединения конститутивными NOS [1, 8]. Под влиянием роста активности iNOS в сосудистой стенке активируется продукция

провоспалительных эйкозаноидов, а именно простагландинов E₂, F_{2α} и простаглицина, что еще больше усугубляет воспалительный процесс в ней [5]. Такое интенсивное образование NO происходит в течение нескольких дней. У пациентов с сахарным диабетом (СД) обнаружено повышенную продукцию эндотелиальной НАД (Ф) Н-оксидазы, под воздействием которой происходит образование супероксидного анион-радикала (O₂⁻) в токсичных для клеток количествах [3]. Нарастание окислительного стресса, вызванного воспалительным процессом и интенсивной продукцией NO, сопровождается угнетением активности eNOS. O₂⁻ подавляет активность eNOS, уменьшая продукцию NO эндотелиальными клетками, а также обладает способностью связывать и инактивировать NO, тем самым уменьшая его количество в эндотелиоцитах, что наряду со стимуляцией выделения эндотелина приводит к вазоконстрикции. Данные процессы характерны для СД, артериальной гипертензии (АГ) и другой сосудистой патологии [7]. У пациентов с СД происходит образование гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), который связывает NO с образованием нитрозотиолов, поэтому NO не может выделиться из эритроцитов, из-за чего его сосудорасширяющее влияние становится невозможным. [10]. Однако получены положительные корреляционные связи между уровнем HbA_{1c} и стабильными метаболитами NO (нитриты (NO₂⁻) и нитраты (NO₃⁻) у пациентов с диабетической нефропатией [13]. В исследовании Izumi N. выявлено значительно более высокие уровни метаболитов оксида азота у пациентов с СД типа 2 по сравнению с группой здоровых лиц [12].

Выявлено, что гипергликемия сопровождается ростом экспрессии гена и продукции фермента eNOS, что приводит к росту уровня NO на 40% на фоне роста O₂⁻, который инактивирует NO с образованием прооксиданта пероксинитрита, приводя к дисфункции эндотелия [13].

Рост продукции эндогенного ингибитора NOS диметиларгинина при СД снижает биодоступность NO [11]. Известно, что возрастание продукции асимметричного диметиларгинина (АДМА) происходит при СД, АГ, атеросклерозе, гиперхолестеринемии, ведь окисленные липопротеиды низкой плотности повышают активность протеин-аргинин-N-метилтрансферазы (ПАМТ) в эндотелиальных клетках, с образованием S-аденозингомоцистенина, следующий протеолиз которого сопровождается высвобождением АДМА [9].

Итак, на фоне атеросклероза уменьшается продукция функционирующего NO, который является вазодилатором и возрастает продукция токсических метаболитов его, в том числе пероксинитрита, который имеет повреждающее влияние на сосуды [3].

В то же время, несмотря на убедительные доказательства зависимости уровней стабильных метаболитов оксида азота от наличия окислительного стресса, воспаления, нарушения углеводного обмена и дислипидемии, вопреки нарушения метаболизма NO у пациентов с метаболическим синдромом (МС) остается недостаточно изученным. И совсем не изучена зависимость тиреоидного обеспечения организма от уровня стабильных метаболитов оксида азота на фоне МС.

Цель исследования. Изучить зависимость уровней стабильных



метаболитов оксида азота у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от показателей углеводного обмена, степени и типа ожирения. А также зависимость тиреоидного обеспечения организма от уровня стабильных метаболитов оксида азота.

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов с МС (48 больных с ожирением и 20 больных без ожирения), которые находились на стационарном лечении в Черновицком областном эндокринологическом центре и Черновицком областном госпитале инвалидов Отечественной войны и 20 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу.

Больные были разделены на группы следующим образом: I - я группа - 21 пациент с МС, индекс массы тела в пределах 25-29 кг/м², II - я группа - 16 больных с МС, индекс массы тела в пределах 30-34 кг / м², III - я группа - 11 больных с МС, индекс массы тела более 35 кг/м², IV - 20 больных с МС, индекс массы тела ниже 25 кг/м².

Диагноз МС устанавливался согласно критериям Всемирной федерации сахарного диабета (IDF), на основании антропометрических и клинико-лабораторных методов исследования [2].

Нарушение углеводного обмена диагностировали согласно критериям ВОЗ (1999). Для оценки степени резистентности к инсулину использовали малую модель гомеостаза (Homeostasis model assessment - HOMA) и индекс CARO. Синдром инсулинорезистентности устанавливали при росте HOMA-IP > 2 и снижении индекса CARO < 0,33.

С целью установления степени компенсации МС определяли уровни HbA_{1c} в сыворотке венозной крови методом микроколлонковой хроматографии, уровень гликемии натощак глюкозооксидазным методом, иммунореактивного инсулина (ИРИ) и С-пептида с помощью иммуноферментного метода.

Степень ожирения определялся с помощью расчета индекса массы тела (ИМТ), для диагностики типа ожирения рассчитывалось соотношение объема талии к объему бедер (ОТ / ОБ). Для установления провоспалительной активности адипоцитов определялся уровень лептина в сыворотке венозной крови натощак.

Для изучения особенностей тиреоидного гомеостаза нами определялись уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина (сТ₄) и свободного трийодтиронина (сТ₃). Для изучения функционального состояния системы гипофиз-щитовидная железа вычисляли коэффициенты сТ₃/сТ₄, ТТГ/сТ₄, ТТГ/сТ₃, тиреоидный индекс (ТИ) [Кандор В.И., 1996]. Периферическую активность тиреоидных гормонов оценивали с помощью суммарного тиреоидного индекса (СТИ) [Старкова Н.Т., 1991].

Стабильные метаболиты NO определяли по содержанию нитрит-аниона (NO₂) и сумме NO₂ и нитрат-аниона (NO₃) в сыворотке венозной крови фотоколориметрическим методом с помощью реактива Гриса [6].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием t-критерия Стьюдента и коэффициента ранговой корреляции Пирсона с помощью программного комплекса Statistica 6.0 for Windows.

Результаты исследования и их обсуждение. В результате проведенного

исследования нами выявлен более высокий уровень NO_2 в группе II по сравнению с группами I, IV и группой здоровых лиц на 39,3%, 74,5% и 98,8% соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1). Значение данного показателя также было выше в группах I, II, III и IV по сравнению с группой здоровых лиц в 1,98, 2,76, 2,52 и 1,59 раза соответственно ($p < 0,05$).

Уровень метаболитов NO (NO_2 , NO_3) в группе III оказался выше по сравнению с группой IV на 50,1% ($p < 0,05$). Также рост данных соединений обнаружен у лиц из групп I, II, III и IV относительно группы здоровых лиц в 1,57, в 1,96, 2,1 и на 1,39 раза соответственно ($p < 0,05$).

Такие результаты подтверждают данные о росте образования метаболитов монооксида азота у пациентов на фоне усиленной экспрессии цитокинов, что в нашем исследовании происходит за счет адипоцитов, и характерно для пациентов с ожирением. Однако выявлено незначительное снижение уровня NO_2 в пациентах из группы III, что может быть связано с тем, что на фоне окислительного стресса, характерного для воспалительного процесса, повышенная продукция O_2^- вероятно привела к дальнейшей трансформации NO_2 в другие активные формы кислорода (АФК). Кроме того, такие результаты объясняются сниженной продукцией NO из-за угнетения всех типов NOS диметилглианином, как следствие углубления атеросклеротических процессов, гликированием сосудистой стенки [7].

В результате проведенного корреляционного анализа выявлены положительные корреляционные связи между значением NO_2 и ОТ / ОБ, индексом НОМА, CARO , ИРИ и уровнем гликемии ($p < 0,05$) (табл. 2).

Получены положительные корреляционные связи суммарного значения нитриты / нитраты с ОТ / ОБ, ИРИ и С-пептидом ($p < 0,05$).

Итак, на фоне увеличения массы тела по абдоминальному типу, роста уровня лептинемии и углубления степени инсулинорезистентности происходит рост продукции метаболитов NO . С возрастанием уровня гипергликемии, вызванной инсулинорезистентностью, провоцируется развитие асептического воспаления и повышается уровень наиболее активного метаболита монооксида азота - NO_2 [5].

Для оценки тиреоидного гомеостаза на фоне дисфункции эндотелия, проведен корреляционный анализ показателей тиреоидного обеспечения организма с уровнями метаболитов монооксида азота (табл. 3). Выявлены положительные корреляционные связи NO_2 и суммарного значения нитриты / нитраты с ТТГ, ТТГ/сТ₃, ТТГ/сТ₄ ($p < 0,05$).

Известно, что 80% тиреоидных гормонов образуются в тканях периферических органов и только 20% производится щитовидной железой, поэтому для адекватного тиреоидного обеспечения организма необходимо адекватное кровоснабжение. Как выше отмечалось, рост образования NO у пациентов с признаками МС происходит в ответ на стимуляцию iNOS цитокинами, поэтому рост продукции ТТГ вероятно происходит в ответ на подавление синтеза тиреоидных гормонов на периферии, что является следствием эндотелиальной дисфункции.



Таблица 1

Уровни стабильных метаболитов оксида азота (NO₂+NO₃) ти нитрит-аниона (NO₂) у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от степени ожирения

Показатели	Группа I ИМТ 25-29 n=21	Группа II ИМТ 30-34 n=16	Группа III ИМТ>35 n=11	Группа IV ИМТ<25 n=20	Здоровые n=20
Нитрит-анион, мкмоль/л	19,02±2,431 ****/*	26,49±1,681 **/*	24,12±1,482 *	15,18±2,362 *	9,57±1,68 2
Стабильные метаболиты NO (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л	29,71±1,472 *	37,08±3,542 *	39,52±3,753 **/*	26,24±2,423 *	18,89±1,5 64

Примечания:

* - $p < 0,05$ по отношению к группе здоровых лиц

** - $p < 0,05$ по отношению к группе лиц с ИМТ <25

*** - $p < 0,05$ по отношению к группе лиц с ИМТ >35

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между показателями углеводного обмена, индекса массы тела, коэффициентом ОТ / ОБ, уровнем лептина и уровнем метаболитов оксида азота

Показатели	Нитрит-анион, мкмоль/л	Стабильные метаболиты NO (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л
НОМА-IR	0,365*	0,042
CARO	0,342*	0,084
Лептин	0,042	0,142
ИРИ	0,472*	0,464*
НЬА1С	0,121	0,096
С-пептид	0,165	0,392*
Глюкоза натощак	0,363*	0,162
ИМТ	0,213	0,214
ОТ/ОБ	0,341*	0,453*

Примечания: * - $p < 0,05$ - достоверные связи.

Выводы.

1. У больных с абдоминальным типом ожирения увеличивается продукция стабильных метаболитов монооксида азота пропорционально росту индекса массы тела.

2. Рост в сыворотке крови уровней стабильных метаболитов монооксида азота возрастает по мере ухудшения компенсации углеводного обмена.

3. Эндотелиальная дисфункция усиливается с ростом уровня

тиреотропного гормона.

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції между показателями обмена тиреоидных гормонов и уровнем метаболитов оксида азота

Показатели	Нитрит-анион, мкмоль/л	Стабильные метаболиты NO (NO ₂ +NO ₃), мкмоль/л
ТТГ	0,342*	0,492*
T ₄	-0,143	-0,173
T ₃	-0,214	-0,192
T ₃ /T ₄	-0,141	-0,124
ТТГ/T ₃	0,481*	0,551*
ТТГ/T ₄	0,322*	0,483*
ТИ	-0,183	-0,233
СИ	-0,172	-0,162

Примечания: * - $p < 0,05$ - достоверные связи.

Литература:

1. Блинецова Г.Н. Оксидативный стресс и система оксида азота при постнатальной адаптации и развитии заболеваний у сельскохозяйственных животных: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биологических наук: спец. 03.01.04 биохимия / Г.Н. Блинецова. – Воронеж, 2010. – 46с.
2. Зарецкий М.М. Метаболический синдром в клинической практике / М.М. Зарецкий, Н.М. Черникова, Т.В. Лобачевская // Нов. мед. и фармации – 2010. – №17(340). – С. 9 – 15.
3. Зотова И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология. – 2002. – Т.42, № 4. – С. 58 – 67.
4. Каменир В.М. Динамика изменений уровня метаболитов оксида азота у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / В.М. Каменир // Сучасна гастроентерологія – 2010. – Т. 52, № 2. – С.10 – 14.
5. Качмарська М.О. NO – залежні процеси в печінці та їх зв'язок з моноцитарно-ендотеліальними асоціаціями при хронічній гіперімунокомплексемії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук: спец. 14.03.04 – Патологічна фізіологія / М.О. Качмарська. – Тернопіль, 2005. – 21с.
6. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота (NO) в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л. Б. Лазебник, В. Н. Дроздов, Е. Н. Барышников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2005. – №2. – С. 4 – 11.
7. Проблема оксиду азоту в неврології: Монографія / [Малахов В.О., Завгородня Г.М., Личко В.С., Джанелідзе Т.Т., Волох Ф.О.]. – Суми: Видавництво СумДПУ ім. А.С.Макаренка, 2009 р. – 242 с. (російською мовою).
8. Мещеряков К.Л. Цитокины и оксид азота при хронической патологии лимфоидного кольца глотки у детей: автореф. дис. на соискание



степени кандидата медицинских наук: спец. 14.01.08 – Педиатрия / К.Л. Мещеряков – Москва, 2010. – 16с.

9. Родионов Р.Н. Асимметричный диметиларгинин и его роль в этиологии и патогенезе сердечно – сосудистых заболеваний / Р.Н. Родионов, И.О. Блохин, М.М. Галагудза и соавт. // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 4. – 306 – 314с.

10. Burke T. Nitric oxide and its role in health and diabetes / T. Burke // Diabetes in control.com. – 2009. – Режим доступа до журн.: <http://www.diabetesincontrol.com/burkearchive/nitricoxide5.shtml>

11. Ghosh A. Serum nitric oxide status in patients with type 2 diabetes mellitus in Sikkim / A. Ghosh, M. L. Sherpa, Y. Bhutia at al. // International Journal of Applied & Basic Medical Research. – 2011. – Vol. 1, №1. – P.31 – 35.

12. Izumi N. Relation between plasma nitric oxide levels and diabetic retinopathy / N. Izumi, T. Nagaoka, E. Sato at al. // Jpn J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 50, №5. – P. 465 – 468.

13. Santilli F. The role of nitric oxide in the development of diabetic angiopathy / F. Santilli, F. Cipollone, F. Chiarelli // Horm Metab Res. – 2004. – Vol. 36, №5. – P. 319 – 335.

ЦИТ: 412-0476

Макеева И.М., Полякова М. А., Хон Я.А. **СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕТСКИХ ЗУБНЫХ** **ПАСТ, СОДЕРЖАЩИХ ФТОРИДЫ И ГИДРОКСИАПАТИТЫ**

ПМГМУ им. И.М. Сеченова (ул. Трубецкая, д.8)

В данной статье рассматривается вопрос об актуальности гигиены полости рта в детском возрасте, так как именно в этот период происходит окончательное формирование твердых тканей зубов, что в будущем определяет их здоровье и красоту.

Ключевые слова: фториды, гидроксиапатиты, значение гигиены полости рта детей, правильный выбор детской зубной пасты.

Вопрос о сильных и крепких зубах особенно актуален в детском возрасте, т.к. именно в этот период происходит окончательная минерализация твердых тканей зубов, что в будущем определяет их здоровье и красоту. Традиционно здоровье зубов ассоциировалось с содержанием в зубной пасте фторида.

Однако недавно была выпущена новая серия зубных паст для детей без содержания фторида, в состав которых входят гидроксиапатиты (Splat, серия Junior). Безусловно, гидроксиапатит является основным структурным элементом эмали, участвующим в реминерализации зуба. Но, оценивая эффективность зубных паст, необходимо сравнивать не только их влияние на состояние твердых тканей зубов, но и на индекс гигиенического состояния полости рта.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Сравнительная оценка эффективности действия детских лечебно-профилактических зубных паст на основе фторида и на основе гидроксиапатита.