

Зміни в системі асиметричний диметиларгінін – NO-синтаза у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

Д. В. Мінухіна, В. Д. Бабаджан, П. Г. Кравчун, В. В. Мінухін

Харківський національний медичний університет, Україна

Ключові слова: інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу, асиметричний диметиларгінін, синтаза азоту окису, ендотеліальний судинний, вуглеводний обмін, ліпідний обмін.

Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 746–751

DOI: 10.14739/2310-1210.2018.6.146524

E-mail: minukhinadv@ukr.net

Мета роботи – визначити особливості дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів АДМА і NOs.

Матеріали та методи. Обстежили 73 хворих на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та цукровий діабет (ЦД) 2 типу, 57 хворих на ГІМ без ЦД 2 типу та 20 умовно здорових осіб. Вміст АДМА та NO-синтази встановлено імуноферментним методом з використанням комерційних систем тестування Immunodiagnostik компанії ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія) та Bender MedSystem (Австрія) відповідно. Параметри вуглеводного та ліпідного обмінів визначали стандартним біохімічним методом.

Результати. У хворих на ГІМ та ЦД 2 типу виявили істотне збільшення рівня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) ($0,47 \pm 0,05$ мкмоль/л) – у 2,64 раза, а щодо хворих без ЦД 2 типу – у 2,53 раза ($p < 0,05$). За наявності ЦД 2 типу визначили зменшення рівня NOs ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл та $5,21 \pm 0,19$ нг/мл відповідно) на 40,1 % ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою та на 26,1 % щодо хворих на ГІМ без ЦД 2 типу ($p < 0,05$). Визначили прямий кореляційний зв'язок між АДМА та загальним холестерином ($r = 0,47$; $p < 0,05$); ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ХЛПВП ($r = -0,39$; $p < 0,05$), тригліцидами ($r = 0,35$; $p < 0,05$), глюкозою ($r = 0,46$; $p < 0,05$), інсуліном = 0,49; $p < 0,05$), глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Кореляційний аналіз показав зворотний зв'язок між рівнем АДМА та NO синтази ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

Висновки. Встановлена асоціація високих рівнів асиметричного диметиларгініну з патологічною зміною параметрів вуглеводного, ліпідного обмінів, ендотеліальної дисфункції, що посилює ішемію в судинній стінці та негативно впливає на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Изменения в системе асимметричный диметиларгинин – NO-синтаза у больных с острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа

Д. В. Минухина, В. Д. Бабаджан, П. Г. Кравчун, В. В. Минухин

Ключевые слова: инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа, асимметричный диметиларгинин, азота окиси синтаза, эндотелий сосудистый, углеводный обмен, липидный обмен.

Запорожский медицинский журнал. – 2018. – Т. 20, № 6(111). – С. 746–751

Цель работы – определить особенности дисфункции эндотелия у больных острым инфарктом миокарда и сахарным диабетом 2 типа на основании определения уровней АДМА и NOs.

Материалы и методы. Обследовали 73 больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) и сахарным диабетом (СД) 2 типа, 57 больных с ОИМ без СД 2 типа и 20 условно здоровых лиц. Содержание АДМА и NO-синтазы установлено иммуноферментным методом с использованием коммерческих систем тестирования Immunodiagnostik компании ADMA Xpress ELISA Kit (Австрия) и Bender MedSystem (Австрия) соответственно. Показатели углеводного и липидного обменов определяли стандартным биохимическим методом.

Результаты. У больных ОИМ и СД 2 типа установлено значительное увеличение уровня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л) по сравнению с практически здоровыми лицами (контрольная группа) ($0,47 \pm 0,05$ мкмоль/л) – в 2,64 раза, а по сравнению с больными без СД 2 типа – в 2,53 раза ($p < 0,05$). При наличии СД 2 типа отмечено уменьшение уровня NOs по сравнению с контрольной группой ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл и $5,21 \pm 0,19$ нг/мл соответственно) на 40,1 % ($P < 0,05$) и на 26,1 % по сравнению с больными ОИМ без СД 2 типа ($p < 0,05$). Установлена прямая корреляционная связь между АДМА и общим холестерином ($r = 0,47$; $p < 0,05$) ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$), ХЛПВП ($r = -0,39$; $p < 0,05$), триглицеридами ($r = 0,35$; $p < 0,05$), глюкозой ($r = 0,46$; $p < 0,05$), инсулином = 0,49; $p < 0,05$), гликозилированным гемоглобином ($r = 0,39$; $p < 0,05$). Корреляционный анализ показал обратную связь между уровнем АДМА и NO синтазы ($r = -0,67$; $p < 0,05$).

Выводы. Установлена ассоциация высоких уровней асимметричного диметиларгинина с патологическим изменением параметров углеводного, липидного обменов, эндотелиальной дисфункции, что усиливает ишемию в сосудистой стенке и негативно влияет на течение и прогноз острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа.

Key words: myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus, asymmetric dimethylarginine, NO synthase, endothelium vascular, carbohydrate metabolism, lipid metabolism.

Changes in the system of asymmetric dimethylarginine – endothelial NO-synthase in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus

D. V. Minukhina, V. D. Babadzhan, P. H. Kravchun, V. V. Minukhin

The purpose of this study was the assessment of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and its links with carbohydrate and lipid metabolism parameters in patients with acute myocardial infarction (AMI) and type 2 diabetes mellitus following determination of asymmetric dimethylarginine and NO synthase plasma levels.

Materials and methods. The study included examination of 73 patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus, 57 patients with AMI without type 2 diabetes and 20 conditionally healthy individuals. The content of ADMA and NO synthase was measured by using an enzyme-linked immunosorbent assay kit (ADMA Xpress ELISA kit; Immunodiagnostik,

Austria) and Bender MedSystem (Austria), respectively. The parameters of carbohydrate and lipid metabolism were determined by a standard biochemical method.

Results. A significant 2.64 times increased level of ADMA ($1.24 \pm 0.04 \mu\text{mol/L}$) was found in the patients with AMI and type 2 diabetes compared to the practically healthy persons (control group) ($0.47 \pm 0.05 \mu\text{mol/L}$), and 2.53 times increased ($P < 0.05$) in comparison with the patients without type 2 diabetes. In the presence of type 2 diabetes the 40.1 % ($P < 0.05$) decrease in NOs level was noted compared to the control group ($3.12 \pm 0.11 \text{ ng/ml}$ and $5.21 \pm 0.19 \text{ ng/ml}$, respectively) and the 26.1 % ($P < 0.05$) decrease compared to the patients with AMI without type 2 diabetes. The study provided a possibility to determine a direct correlation between ADMA and total cholesterol ($r = 0.47$; $P < 0.05$); LDL cholesterol ($r = 0.28$; $P < 0.05$), HDL cholesterol ($r = -0.39$; $P < 0.05$), triglycerides ($P = 0.35$; $P < 0.05$), glucose ($P = 0.46$; $P < 0.05$), insulin ($r = 0.49$; $P < 0.05$), glycosylated hemoglobin ($r = 0.39$; $P < 0.05$). Correlation analysis showed an inverse correlation between ADMA and NO synthase levels ($r = -0.67$; $P < 0.05$).

Conclusions. The association between asymmetric dimethylarginine high levels and pathological changes in the parameters of carbohydrate, lipid metabolism and endothelial dysfunction has been established, which increases ischemia in the vessel wall and adversely affects the course and prognosis of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus.

Ішемічна хвороба серця, зокрема одна з найпоширеніших її гострих форм – гострий інфаркт міокарда (ГІМ), – одна з найчастіших причин смерті. Одним із факторів ризику розвитку ГІМ є цукровий діабет (ЦД), що може ускладнювати перебіг ГІМ [1].

Ендотелій, який покриває судинну стінку, відомий як ключовий регулятор судинного гомеостазу. У нормі судинної фізіології оксид азоту (NO) відіграє вирішальну роль у підтримці судинної стінки у стані виникнення через гальмування запалення, проліферації клітин і тромбозу [2]. Дисфункція ендотеліальної судинорозширювальної системи, що супроводжується зниженням рівнів NO, є характерною рисою пацієнтів, котрі мають ризик захворювання коронарних артерій, тому коронарна вазодилататорна дисфункція може передбачати тривале прогресування атеросклерозу, частоту серцево-судинних подій [3,4].

Дефект продукції чи активності NO – основний механізм дисфункції ендотелію, що зумовлює ураження судин та ішемії міокарда. NO синтезується з L-аргініну різними ізоформами синтази оксиду азоту (NOS), включаючи nNOS (нейронний), iNOS (індуцибельний) та eNOS (ендотеліальний). Інгібітори NO синтази, як-от L-NMMA (N-монометил-L-аргінін) та L-ADMA, є природними сполуками, які виявляють у дуже невеликих кількостях. Вони можуть бути наявні в більших концентраціях у специфічних тканинах і при окремих захворюваннях, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією [5], що становить дискусійне питання та досі вивчається [6].

Мета роботи

Визначення особливостей дисфункції ендотелію у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу на підставі визначення рівнів АДМА і NOs.

Матеріали і методи дослідження

Обстежили 130 пацієнтів – 44 (33,8 %) жінки та 86 (66,2 %) чоловіків, – які перебували на стаціонарному лікуванні в інфарктному відділенні Харківської міської клінічної лікарні № 27 (клінічна база кафедри внутрішньої медицини № 2 та клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету МОЗ України) і в кардіологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф».

Усіх пацієнтів поділили на групи: основна – 73 хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (43 чоловіки, 30 жінок, середній вік хворих – $62,73 \pm 1,39$ року); порівняння – 57 хворих на ГІМ без ЦД 2 типу (43 чоловіки і 14 жінок, середній вік – $63,98 \pm 1,47$ року). Контрольна група – 20 практично здорових осіб (10 чоловіків і 10 жінок віком $60,85 \pm 1,37$ року).

Діагноз ГІМ встановили відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 455 від 02.07.2014 р. «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST, базуючись на клінічних, електрокардіографічних і біохімічних критеріях» [7].

Тривалість ЦД 2 типу – від 1 до 30 років. Діагноз ЦД 2 типу визначали відповідно до спільних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA – American Diabetes Association) та Європейської асоціації з вивчення ЦД (EASD – European Association for the Study of Diabetes).

Критерії виключення хворих: ревматологічні, онкологічні хвороби, дифузні захворювання сполучної тканини, захворювання гіпофіза та гіпоталамуса, захворювання щитоподібної залози, наявність симптоматичних гіпертензій.

Асиметричний диметиларгінін (ADMA) визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Immunodiagnostik ADMA Xpress ELISA Kit (Австрія) на першу добу інфаркту міокарда. Рівень NO-синтази визначали імуноферментним методом із використанням комерційної тест-системи виробництва фірми Bender MedSystem (Австрія) на першу добу інфаркту міокарда. Біохімічне дослідження передбачало визначення рівня загального холестерину (ЗХС) і ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), низької (ХЛПНЩ) та дуже низької щільності (ХЛДНЩ), виконали пероксидазним методом із використанням набору реактивів «Cholesterol Liqicolor» фірми «Human» (ФРН) у сироватці крові, стабілізованій гепарином. Рівень тригліцеридів (ТГ) визначали ферментативним колориметричним методом із використанням набору реактивів «Triglycerides GPO» фірми «Human» (ФРН).

Дизайн дослідження узгоджено з комісією з біоетики Харківського національного медичного університету. Усі пацієнти, які залучені в дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Таблиця 1. Рівні АДМА, NOs і показників вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда за наявності цукрового діабету 2 типу та без нього, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	Хворі на ГІМ		Контрольна група, n = 20
	з ЦД 2 типу, n = 73	без ЦД 2 типу, n = 57	
АДМА, мкмоль/л	1,24 ± 0,04*	0,49 ± 0,02*	0,47 ± 0,05
NOs, нг/мл	3,12 ± 0,13*	4,22 ± 0,11*	5,21 ± 0,19
Глюкоза, ммоль/л	12,70 ± 0,35*	4,56 ± 0,11*	4,38 ± 0,07
Глікозильований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	11,60 ± 0,30*	5,80 ± 0,13*	5,17 ± 0,06
Інсулін, мкМЕ/мл	68,95 ± 1,66*	20,21 ± 0,69*	17,35 ± 1,15
Загальний холестерин, ммоль/л	6,38 ± 0,14*	5,05 ± 0,10*	4,55 ± 0,12
ХЛПНЩ, ммоль/л	4,44 ± 0,12*	3,27 ± 0,06*	2,51 ± 0,17
ХЛПДНЩ, ммоль/л	1,82 ± 0,08*	0,98 ± 0,04*	0,85 ± 0,06
ХЛПВЩ, ммоль/л	1,08 ± 0,04*	1,41 ± 0,03*	1,36 ± 0,03
ТГ, ммоль/л	2,68 ± 0,10*	1,97 ± 0,08*	1,87 ± 0,13

*: вірогідність розбіжностей порівняно з контрольною групою $p < 0,05$.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між АДМА та NOs, показниками вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу

АДМА, мкмоль/л	Кореляційний зв'язок	
Показник, одиниці вимірювання	Кореляційний зв'язок	p
NOs, нг/мл	$r = -0,67$	$p < 0,05$
Глюкоза, ммоль/л	$r = 0,46$	$p < 0,05$
Глікозильований гемоглобін, кмоль фруктози/г Hb	$r = 0,39$	$p < 0,05$
Інсулін, мкМЕ/мл	$r = 0,49$	$p < 0,05$
Загальний холестерин, ммоль/л	$r = 0,47$	$p < 0,05$
ХЛПНЩ, ммоль/л	$r = 0,28$	$p < 0,05$
ХЛПДНЩ, ммоль/л	$r = 0,55$	$p < 0,05$
ХЛПВЩ, ммоль/л	$r = -0,39$	$p < 0,05$
ТГ, ммоль/л	$r = 0,35$	$p < 0,05$

p: вірогідність отриманих відмінностей ($p < 0,05$).

Статистичне комп'ютерне опрацювання результатів виконали за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Office Excel 2003 та програмного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для порівняльного аналізу вибірок здійснювали розрахунок середнього арифметичного та статистичної похибки середнього арифметичного ($M \pm m$). Розбіжності між групами при розподілі, близькому до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$. Різницю частот у двох незалежних вибірках аналізували за допомогою критерію Пірсона.

Результати та їх обговорення

У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу порівняно з нормативом виявили вірогідні відмінності за рівнем усіх досліджуваних показників (табл. 1). У групі хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявили суттєве збільшення рівня АДМА (1,24 ± 0,04 мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) (0,47 ± 0,05 мкмоль/л) – у 2,64 раза ($p < 0,05$); зменшення рівня NOs (3,12 ± 0,13 нг/мл) щодо практично здорових осіб (контрольна група) (5,21 ± 0,19 нг/мл) – на 26,1 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Те, що на тлі ГІМ за наявності ЦД 2 типу спостерігають різкі зміни показників, котрі характеризують функцію ендотелію (різке збільшення рівня АДМА й відповідне

зниження рівня NOs), свідчить: ЦД 2 типу істотно посилює дисфункцію ендотелію у хворих на ГІМ.

Привертає увагу різке збільшення рівня глюкози (12,70 ± 0,35 ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну (11,60 ± 0,30 кмоль фруктози/г Hb) та інсуліну (68,95 ± 1,66 мкМЕ/мл) у хворих на 1 добу ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,38 ± 0,07 ммоль/л та 5,17 ± 0,06 мкмоль фруктози/г Hb) відповідно у 2,9 ($p < 0,001$), 2,24 ($p < 0,001$) та 3,49 ($p < 0,001$) раза, що може бути зумовлене стресовим впливом коморбідної патології на вуглеводний обмін при розвитку ГІМ.

Розвиток ГІМ у хворих на ЦД 2 типу негативно впливав на показники ліпідного профілю, спостерігали підвищення загального холестерину (6,38 ± 0,14 ммоль/л), ХЛПНЩ (4,44 ± 0,12 ммоль/л), ХЛПДНЩ (1,82 ± 0,08 ммоль/л), тригліцеридів (2,68 ± 0,10 ммоль/л) та зниження ХЛПВЩ (1,08 ± 0,04 ммоль/л) у хворих на 1 добу ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,55 ± 0,12 ммоль/л, 2,51 ± 0,17 ммоль/л, 0,85 ± 0,06 ммоль/л, 1,87 ± 0,13 ммоль/л та 1,36 ± 0,03 ммоль/л) відповідно в 1,4 ($p < 0,005$), 1,77 ($p < 0,005$), 2,14 % ($p < 0,001$), 1,43 ($p < 0,005$) раза та 20,6 % ($p < 0,05$). Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ і ЦД 2 типу може потенціювати підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію.

У групі хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу на 1 добу виявлено тенденцію до збільшення рівня АДМА (0,49 ± 0,02 мкмоль/л) порівняно з практично здоровими особами (контрольна група) (0,47 ± 0,05 мкмоль/л) на 21,3 % ($p < 0,05$) та зменшення рівня NOs (4,22 ± 0,11 нг/мл) щодо практично здорових осіб (контрольна група) (5,21 ± 0,19 нг/мл) на 19,6 % ($p < 0,05$) (табл. 1). На тлі ГІМ без ЦД 2 типу спостерігають вірогідні зміни показників, які характеризують функцію ендотелію: збільшення рівня АДМА та відповідне зниження рівня NOs; це свідчить, що розвиток ГІМ призводить до суттєвої дисфункції ендотелію судин.

Рівень глюкози (4,56 ± 0,11 ммоль/л) і глікозильованого гемоглобіну (5,80 ± 0,13 кмоль фруктози/г Hb) у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими людьми (4,38 ± 0,07 ммоль/л та 5,17 ± 0,06 кмоль фруктози/г Hb) мав тенденцію до невірогідного підвищення на 14 % ($p > 0,05$) та 11,9 % ($p > 0,05$) відповідно, що може бути зумовлено стресовим впливом коморбідної патології на вуглеводний обмін при розвитку ГІМ.

Розвиток ГІМ у хворих без ЦД 2 типу негативно впливав на показники ліпідного профілю, спостерігали підвищення загального холестерину (6,38 ± 0,14 ммоль/л), ХЛПНЩ (4,44 ± 0,12 ммоль/л), ХЛПДНЩ (1,82 ± 0,08 ммоль/л) та тенденцію до підвищення ХЛПВЩ (1,41 ± 0,03 ммоль/л) і тригліцеридів (2,68 ± 0,10 ммоль/л) у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу до лікування порівняно з практично здоровими людьми (4,55 ± 0,12 ммоль/л, 2,51 ± 0,17 ммоль/л, 0,85 ± 0,06 ммоль/л, 1,87 ± 0,13 ммоль/л та 1,36 ± 0,03 ммоль/л) – на 10 % ($p < 0,05$), 13,3 % ($p < 0,05$), 14,1 % ($p < 0,05$), 3,5 % ($p > 0,05$) та 5,1 % ($p > 0,05$) відповідно. Динаміка показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ без ЦД 2 типу може потенціювати

підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію.

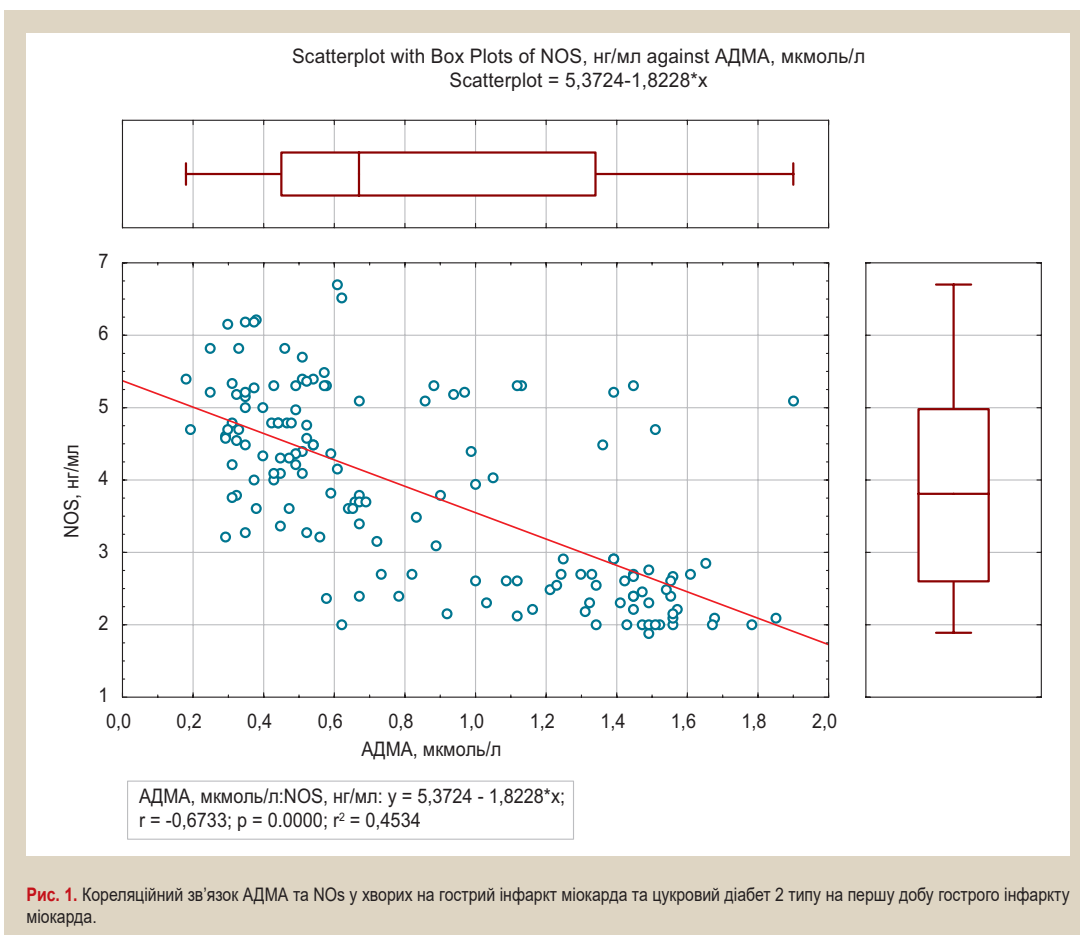
У хворих на гострий інфаркт міокарда наявність цукрового діабету 2 типу негативно впливала на рівні показників, які вивчали. У групі хворих на ГІМ та ЦД 2 типу порівняно хворими на ГІМ без ЦД 2 типу виявлено суттєве збільшення рівня АДМА ($1,24 \pm 0,04$ мкмоль/л і $0,49 \pm 0,02$ мкмоль/л відповідно) – у 2,1 раза ($p < 0,05$) та зменшення рівня NOs ($3,12 \pm 0,13$ нг/мл і $4,22 \pm 0,11$ нг/мл відповідно) – на 11,6 % ($p < 0,05$) (табл. 1). Отже, наявність ЦД 2 типу в гострий період інфаркту міокарда значно посилює дисфункцію ендотелію, що проявляється збільшенням рівня АДМА та зниженням рівня NOs.

Привертає увагу різке збільшення рівня глюкози ($12,70 \pm 0,35$ ммоль/л), глікозильованого гемоглобіну ($11,60 \pm 0,30$ мкмоль фруктози/г Hb) та інсуліну ($68,95 \pm 1,66$ мкМЕ/мл) у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу до лікування порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($4,56 \pm 0,11$ ммоль/л, $5,80 \pm 0,13$ мкмоль фруктози/г Hb, $20,21 \pm 0,69$ мкМЕ/мл) – у 2,79 ($p < 0,001$), 2,00 ($p < 0,001$) та 3,40 раза ($p < 0,001$) відповідно, що є особливістю перебігу ЦД 2 типу.

Наявність такої коморбідної патології, як ЦД 2 типу у хворих на ГІМ порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу негативно впливала на показники ліпідного профілю. Спостерігали додаткове підвищення загального холестерину ($6,38 \pm 0,14$ ммоль/л), ХЛПНЩ ($4,44 \pm 0,12$ ммоль/л), ХЛПДНЩ ($1,82 \pm 0,08$ ммоль/л), тригліцеридів ($2,68 \pm 0,10$ ммоль/л) і зниження

ХЛПВЩ ($1,08 \pm 0,04$ ммоль/л) у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу ($5,05 \pm 0,10$ ммоль/л, $3,27 \pm 0,06$ ммоль/л, $0,98 \pm 0,04$ ммоль/л, $1,97 \pm 0,08$ ммоль/л та $1,41 \pm 0,03$ ммоль/л) – на 19,9 % ($p < 0,05$), 16,4 % ($p > 0,05$), 46,6 % ($p < 0,005$), 16,5 % ($p < 0,05$) та 23,5 % ($p < 0,01$) відповідно. Негативні зміни показників ліпідного профілю у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу порівняно з хворими на ГІМ та ЦД 2 типу, очевидно, можуть мати небажаний метаболічний вплив на АДМА та NOs і потенціювати розвиток дисфункції ендотелію.

Для встановлення зв'язків АДМА, NOs і показників вуглеводного та ліпідного обміну виконали кореляційний аналіз у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу на першу добу ГІМ (табл. 2). Кореляційний аналіз засвідчив наявність середнього за силою зворотного зв'язку між рівнем АДМА та NOs ($r = -0,67$; $p < 0,05$) на першу добу ГІМ у хворих із супутнім цукровим діабетом 2 типу, що підтверджує здатність АДМА пригнічувати активність NOs (рис. 1). Визначили наявність помірних за силою прямих кореляційних зв'язків між АДМА та рівнем глюкози ($r = 0,46$; $p < 0,05$); глікозильованим гемоглобіном ($r = 0,39$; $p < 0,05$), що свідчить про потенціювання продукції АДМА під впливом гіперглікемії. Наявність помірної за силою прямої кореляції між АДМА та рівнем інсуліну у крові ($r = 0,49$; $p < 0,05$) свідчить, що інсулінорезистентність здатна підсилювати продукцію АДМА, що призводить до суттєвої дисфункції ендотелію. Середня пряма кореляція між АДМА та рівнем ХЛДНЩ



($r = 0,55$; $p < 0,05$), помірна за силою пряма кореляція із ЗХ ($r = 0,47$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,35$; $p < 0,05$) та слабка пряма кореляція з ХЛПНЦ ($r = 0,28$; $p < 0,05$) свідчать, що гіперхолестеринемія також здатна посилювати виділення АДМА й залучати його в патогенез ІХС та її ускладненого перебігу – розвитку ГІМ.

Отже, у хворих на ГІМ та ЦД 2 типу спостерігають підвищення рівня АДМА та зниження NOs на першу добу ГІМ; це дає можливість вважати АДМА фактором ризику, що асоційований із захворюваннями, котрі супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції.

За наявності ЦД 2 типу зростають рівні параметрів вуглеводного обміну та атерогенних фракцій ліпідного спектра за рахунок ЗХ, ХЛПНЦ, ХЛДНЦ, ТГ у хворих на ГІМ пропорційно підвищеному вмісту АДМА. Зменшення NOs у хворих на ГІМ із ЦД 2 типу й без ЦД 2 типу свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції у хворих із гострим ішемічним пошкодженням міокарда.

Результати не суперечать відомостям фахової літератури, за якими відбуваються зміни ліпідного обміну атерогенного характеру, що супроводжуються підвищенням АДМА [5].

У хворих на ГІМ і ЦД 2 типу виявлено зворотні кореляційні зв'язки середньої сили між АДМА і NOs, що підтверджує залучення АДМА в патогенез ендотеліальної дисфункції та дає можливість вважати її потенційним маркером.

Висновки

1. У хворих на гострий інфаркт міокарда та цукровий діабет 2 типу виявлено збільшення рівня АДМА у 2,64 раза порівняно з практично здоровими особами та вірогідно вищий рівень (у 2,53 раза) щодо хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу.

2. Асиметричний диметиларгінін зворотно корелює з ендотеліальною синтазою оксиду азоту – NOs ($r = -0,67$; $p < 0,05$); це дає змогу вважати АДМА маркером ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

3. Підвищення загального холестерину, ХЛПНЦ, ХЛПДНЦ, тригліцеридів і зниження ХЛПВЦ у хворих на ГІМ за наявності ЦД 2 типу порівняно з практично здоровими особами та хворими на ГІМ без ЦД 2 типу може потенціювати підвищення АДМА та зниження NOs, тобто негативно впливати на розвиток дисфункції ендотелію при ГІМ і ЦД 2 типу.

4. Асоціація високих рівнів асиметричного диметиларгініну з патологічною зміною параметрів вуглеводного, ліпідного обміну, ендотеліальної дисфункції, що посилює ішемію у судинній стінці, негативно впливає на перебіг і прогноз гострого інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Планується визначити прогностичну цінність системи АДМА-NOs щодо перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих на гострий інфаркт міокарда із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Мінухіна Д. В., аспірант каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Бабаджан В. Д., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини № 2 і клінічної імунології та алергології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Мінухін В. В., д-р мед. наук, професор каф. мікробіології, вірусології та імунології, Харківський національний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Минухина Д. В., аспирант каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Кравчун П. Г., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Бабаджан В. Д., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины № 2 и клинической иммунологии и алергологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Минухин В. В., д-р мед. наук, профессор каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Minukhina D. V., MD, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine.

Kravchun P. H., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Babadzhan V. D., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Medicine № 2 and Clinical Immunology and Allergology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Minukhin V. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 26.02.2018

Після доопрацювання / Revised: 06.03.2018

Прийнято до друку / Accepted: 16.03.2018

Список літератури

- [1] Сахарный диабет у больных острым инфарктом миокарда: клинико-биохимические и функциональные характеристики / В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, Л.П. Терешкевич и др. // Украинский кардиологический журнал. – 2013. – №6. – С. 28–32.
- [2] Diabetic Endothelium Dysfunction, Cardiovascular Complications, and Therapeutics / Yunzhou Dong, Yong Wu, Hyoung Chul Choi, Shuangxi Wang // Journal of Diabetes Research. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–2.
- [3] Bohlen H.G. Nitric oxide and cardiovascular system / H.G. Bohlen // Compr Physiol. – 2015. – Vol. 5(2). – P. 808–823.
- [4] Gaiz A. Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity / A. Gaiz, S. Mosawy, N. Colson, I. Singh // Biomed Pharmacother. – 2017. – Vol. 94. – P. 679–686.
- [5] Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes / D. Tsikas, A. Bollenbach, E. Haff, A.A. Kayacelebi // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 7. – Issue 1. – P. 1.
- [6] A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction / H. He, S. Wang, X. Li, et al. // Metabolism. – 2013. – Vol. 62(10). – P. 1357–1366.
- [7] Наказ Міністерства охорони здоров'я України «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворих на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» від 02.07.2014 р. №455. – К., 2014.

References

- [1] Shumakov, V. A., Malinovskaya, I. E., Tereshkevych, L. P., Voloshina, O. V., Kryachok, T. A., Gotenko, I. A., & Kisilevych, L. F. (2014).

- Sakharnyj diabet u bol'nykh ostrym infarktom miokarda: kliniko-bio-khimiicheskie i funkcional'nye kharakteristiki [Diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction: clinical, biochemical and functional characteristics]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, 6, 28–32. [in Russian].
- [2] Yunzhou Dong, Yong Wu, Hyoung Chul Choi, and Shuangxi Wang (2016). Diabetic Endothelium Dysfunction, Cardiovascular Complications, and Therapeutics. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 1–2. doi:10.1155/2016/5349801.
- [3] Bohlen, H. G. (2015). Nitric oxide and cardiovascular system. *Compr Physiol.*, 5(2), 808–823. doi: 10.1002/cphy.c140052.
- [4] Gaiz, A., Mosawy, S., Colson, N., & Singh, I. (2017). Thrombotic and cardiovascular risks in type two diabetes; Role of platelet hyperactivity. *Biomed Pharmacother*, 94, 679–686. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.121.
- [5] Tsikas, D., Bollenbach, A., Hanff, E., & Kayacelebi, A. A. (2018). Asymmetric dimethylarginine (ADMA), symmetric dimethylarginine (SDMA) and homoarginine (hArg): the ADMA, SDMA and hArg paradoxes. *Cardiovasc Diabetol*, 17(1), 1. doi: 10.1186/s12933-017-0656-x.
- [6] He, H., Wang, S., Li, X., Wang, H., Zhang, W., Yuan, L., & Liu, X. (2013). A novel metabolic balance model for describing the metabolic disruption of and interactions between cardiovascular-related markers during acute myocardial infarction. *Metabolism*, 62(10), 1357–1366. doi: 10.1016/j.metabol.2013.04.011.
- [7] (2014) *Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy «Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsii khvorykh na hostryi koronarnyi syndrom z elevatsiieiu sehmenta ST» vid 02.07.2014 r. №455* [Order of the Ministry of Health of Ukraine «Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation of patients with acute coronary syndrome with elevation of segment ST» from July 02, 2014 №455]. Kyiv.