

3. Guss, K. A., Nelson, C. E., Hudson, A., Kraus, M. E., Carroll, S. B. (2001). Control of a Genetic Regulatory Network by a Selector Gene. *Science*, 292 (5519), 1164–1167. doi: 10.1126/science.1058312
4. Arbuzov, S. B., Averianov, A. I., Krasnov, V. V., Glazkova, I. V., Burjachenko, O. I. (2012). Diagnosis of congenital heart disease in conditions beswick genetic screening. *Archive klynichnoyi and Experimental Medicine*, 21 (2), 126–128.
5. Grechanina, E. Ya., Grechanina, Yu., Gussar, V. A. (2008). Phenotypes associated with polymorphic genes of folate cycle, as a manifestation of epigenetic modifications of the genome. *Mat. IV Congress of medical geneticists of Ukraine with international participation. Lviv*, 39–40.
6. Kalashnikov, E. A., Kokarovtseva, S. N. (2006). Association of hereditary factors of thrombophilia with pregnancy loss in women in the Russian population. *Mathematica*, 8, 386–391.
7. Lebedev, I. N. (2008). Epigenetic modifications of the genome in the embryonic period of human ontogenesis. *Novosibirsk*, 40.
8. Ashfield-Watt, P. A., Pullin, C. H., Whiting, J. M., Clark, Z. E., Moat, S. J., Newcombe, R. G., Burr, M. L. et. al. (2006). Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76, 180–186.
9. Surani, M. A. (2001). Reprogramming of genome function through epigenetic inheritance. *Nature*, 414 (6859), 122–128. doi: 10.1038/35102186
10. Shmelev, V. M., Papayan, L. P., Saltykov, N. B., Kargin V. D. (2010). Clinical and laboratory diagnosis and treatment of thrombophilia due to hyperhomocysteinemia. *Saint Petersburg: «SPB MAPO»*, 34.

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук Гречанина Ю. Б.
Дата надходження рукопису 17.10.2016*

Алієва Тарана Джафар кизи, аспірант, кафедра медичної генетики, Харківський національний медичний університет, пр. Науки, 4, м. Харків, Україна, 61022
E-mail: alieva.tarana@mail.ru

УДК 616.133.33-004.6-07:577.112

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЗМІН ВМІСТУ БІОМАРКЕРІВ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОТИЧНОМУ УРАЖЕННІ БРАХІОЦЕФАЛЬНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ІШЕМІЮ МОЗКУ

© А. В. Демченко

Досліджені зміни вмісту біомаркерів в плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у хворих на хронічну ішемію мозку з атеросклеротичним ураженням брахіоцефальних артерій. У хворих з наявністю атеросклеротичних бляшок виявлені достовірні відмінності щодо вмісту вивчених біомаркерів порівняно з пацієнтами, які не мали атеросклеротичних бляшок. Встановлено зниження концентрації стабільних метаболітів оксиду азоту за мірою збільшення кількості атеросклеротичних бляшок

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, атеросклеротична бляшка, система глутатіону, оксид азоту, го-моцистеїн

Aim: to establish the diagnostic value of biomarkers content at atherosclerotic involvement of brachiocephalic vessels for optimization of diagnostic arrangements in patients with chronic cerebral ischemia (CCI).

Material and methods of research. 355 patients with CCI (among them 230 women and 125 men, mean age – 55,30±7,91 years) were examined using clinical-neuropsychological, biochemical, immune-enzyme and ultrasound methods of examination. Atherosclerotic plaques (AP) of brachiocephalic vessels are visualized in 155 (43,7 %) patients.

Results. According to the results of research, the reliably lower concentrations of cholesterol of lipoproteins of the high density, stable metabolites NO, catalases and increased contents of fibrinogen, homocysteine and ketodin nitrofenol hydrzones were established in the blood serum of patients with CCI at AP and also the essential changes in concentration of renewed glutathione in both plasma and hemolysate of erythrocytes and increase of activity of glutathione reductase in hemolysate of erythrocytes and glutathione peroxidase in the blood plasma were registered. The decrease of concentration of stable metabolites of nitrogen oxide at increase of AP number was established.

Conclusions. The correlations were revealed between AP and the content of spontaneous ketodin nitrofenol hydrzones, homocysteine, cholesterol of lipoproteins of the high density, triglycerides, stable metabolites NO, and also activity of glutathione peroxidase in the blood plasma that testifies to the joint participation of studied biomarkers in atherosclerotic involvement of brachiocephalic vessels

Keywords: chronic cerebral ischemia, atherosclerotic plaque, glutathione system, nitrogen oxide, homocysteine

1. Вступ

Провідним чинником виникнення небезпечних серцево-судинних ускладнень, таких як інсульт, інфаркт міокарда, раптова смерть, є кінцева точка атеросклеротичного процесу – дестабілізація та розрив атеросклеротичної бляшки (АБ). В основі розвитку та прогресування атеросклерозу лежать ендотеліальна дисфункція (ЕД), оксидативний стрес та неспецифічне системне запалення [1–4].

За сучасними уявленнями, дисфункцію ендотелію визначають як аномальну, переважно вазоконстрикторну, аутопаракринну реакцію судинної стінки у відповідь на вплив різних, за своїм походженням потенційно вазодилатуючих, як механічних, так і гуморальних факторів [5]. Встановлено, що дисфункція ендотелію має велике прогностичне значення щодо ризику загальної смерті та серйозних судинних ускладнень для широкої категорії пацієнтів незалежно від їх віку, статі, відношення до паління та зловживання алкоголем [1]. А своєчасно фармакологічна корекція ЕД може сприяти уповільненню розвитку судинних захворювань та зниженню ризику ускладнень [1, 6, 7].

Привертати до формування ЕД можуть гемодинамічні причини, вікові зміни, вільно-радикальне окислення, дисліпопротеїнемія, гіпергомоцистеїнемія, екзогенні та ендогенні інтоксикації [7, 8]. Дисфункція ендотелію може привести до структурних пошкоджень в організмі: прискорення апоптозу, некрозу, десквамації ендотеліоцитів. Однак функціональні зміни ендотелію, як правило, передують морфологічним змінам у судинній стінці [9].

Науковими дослідженнями доведено, що ключову роль у формуванні ЕД грає зниження утворення і біодоступності оксиду азоту (NO) [1, 2]. У хворих на ДЕ у міру прогресування захворювання функціональний стан ендотелію характеризується порушенням рівноваги в системі NO в бік деградації. Це призводить до активації реакцій перекисного окислення макромолекул і розгортання оксидативного стресу в ендотеліоцитах. Розвиток оксидативного стресу є результатом порушення рівноваги між продукцією вільних радикалів та активністю антиоксидантних ферментів. У системі антиоксидантного захисту та редокс-залежній регуляції клітини значна роль належить системі глутатіону: відновленому глутатіону (ВГ) та глутатіонзалежним ферментам. За останнє десятиріччя виявлені принципово нові особливості участі глутатіонзалежних ферментів: глутатіонтрансферази (ГТ), глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) в процесах проліферації, апоптозу, фолдингу білка, клітинного сигналіну [2, 10, 11]. Оксидативний стрес, в свою чергу, підсилює запальні процеси, спотворює характер NO-залежної регуляції, модифікує білки та ліпіди, які легко окислюються, впливаючи на свою функціональну активність. Відомо, що саме зміни з боку тіольної

ланки антиоксидантної системи, які проявляються в зниженні відновлених та підвищенні окислених форм, є ранніми ознаками ішемії мозку [12]. Однак є дослідження, які довели, що у першу чергу окислювальній модифікації піддаються молекули білків, що призводить до втрати їх біологічної активності. Білкові молекули, які піддалися окислювальній деструкції, мають тривалий період розпаду порівняно із продуктами перекисного окислення ліпідів, що робить їх маркерами інтенсивності вільно-радикального окислення [13].

Одним із сучасних методів діагностики ЕД є оцінка вмісту в крові біологічних маркерів, які відображають функціональний стан епітелію [6] та поряд із традиційними факторами ризику атеросклерозу дозволяють оцінити ризик розвитку серцево-судинних захворювань [14].

2. Обґрунтування дослідження

Враховуючи те, що атеросклеротичне ураження брахіоцефальних артерій на стадії сформованих АБ погано піддається терапевтичній корекції, на сьогодні особлива увага приділяється пошуку нових, більш інформативних маркерів, які сприяють прогресуванню атеросклерозу [15]. Крім того, не викликає сумніву, що виникнення всього спектру цереброваскулярної патології вже не можна пояснити лише наявністю загальновідомих чинників ризику, особливо у молодих осіб. Тому, виникає необхідність пошуку нових предикторів судинної патології та методів їх корекції [14, 15]. Однак сучасна лабораторна діагностика дозволяє встановити патологічні зміни не тільки на клітинному, а й навіть на молекулярному рівнях.

Важлива роль системи глутатіону в патогенезі ХІМ доведена рядом клінічних досліджень [16, 17], але на сьогодні не досліджені її зміни в залежності від наявності АБ у брахіоцефальних артеріях. Попередніми дослідженнями було встановлено, що у хворих із потовщенням комплексу інтима-медіа (КІМ) сонних артерій понад 0,09 см виявлена достовірно ($p=0,005$) нижча активність ГПО – 1,90 (1,71–2,16) ммоль/(хв*г білка) та вірогідне ($p=0,002$) підвищення вмісту ВГ до 28,70 (25,40–31,90) мкмоль/л у плазмі крові [18], а також встановлена достовірно нижча концентрація ВГ у гемолізаті еритроцитів – 1,85 (1,60–2,10) ммоль/л [19].

3. Мета дослідження

Встановити діагностичне значення змін вмісту біомаркерів при атеросклеротичному ураженні брахіоцефальних артерій у хворих на ХІМ для оптимізації діагностичних заходів.

4. Матеріал і методи обстеження

Дослідження проведено на базі неврологічного відділення Університетської клініки Запорізького державного медичного університету, в якому взяли участь 355 хворих на ХІМ, серед них 230 жінок та 125 чоловіків. Етіологічними чинни-

ками захворювання були атеросклероз церебральних судин та його поєднання з артеріальною гіпертензією. Середній вік пацієнтів склав $55,30 \pm 7,91$ років. Діагноз формувався у відповідності до класифікації судинних уражень головного мозку МКХ-X та підтверджувався даними інструментального і лабораторного обстеження (комп'ютерної томографії/магнітно-резонансної томографії головного мозку, дуплексного сканування брахіоцефальних судин, обстеження очного дна, ліпідного спектру, коагулограми). Серед обстежених пацієнтів: хворих на дисциркуляторну енцефалопатію (ДЕ) I ст. було 115 (32,4 %), ДЕ II ст. – 158 (44,5 %) та ДЕ III ст., внаслідок перенесеного інфаркту мозку, – 82 (23,1 %) осіб.

Для проведення лабораторних досліджень забір крові проводився з ліктьової вени з 8.00 до 9.00 години ранку натщесерце після 12-годинного утримання від їжі. Біохімічне дослідження проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige-24i (Японія) з визначенням рівня загального холестерину (ХС) та ліпідних фракцій ХС – ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС – ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), тригліцеридів. Сироватку крові відокремлювали методом центрифугування та негайно заморожували при температурі -70 °C до моменту проведення аналізу. Концентрацію ВГ у плазмі обстежених осіб основної та контрольної груп визначали флуориметрично. Вміст тіолових груп та активність глутатіонзалежних ферментів (ГТ, ГР і ГПО) у плазмі хворих визначали спектрофотометрично [20]. Активність всіх досліджуваних ферментів у плазмі перераховували на грам білка плазми крові. Активність всіх досліджуваних ферментів гемолізату еритроцитів перераховували на грам гемоглобіну (Hb). Вміст гомоцистеїну визначали імуноферментним методом за допомогою діагностичних наборів "Axis Homocysteine EIA" (United Kingdom). Активність каталази у сироватці крові визначали спектрофотометрично за методом Королюка М. А. [20]. Визначення активності супероксиддисмутази проводили за методикою Чеварі з нітросинім тетразолієм [20], стабільних метаболітів NO колориметричним методом з реактивом Гресса [20]. Ступінь окислювальної модифікації білків відображався рівнем альдегідних та карбоксильних продуктів за методом Halliwell В. [20]. Вивчали ступені спонтанної окислювальної модифікації білків та стимульованої середовищем Фентона [20]. Осадження білків сироватки крові здійснювали 20 % розчином трихлоруксусної кислоти. Оптичну щільність утворених комплексів динітрофенілгідразонів реєстрували на спектрофотометрі Biochrom за наступними довжинами хвиль: 270 нм – альдегідфенілгідразони (АФГ), 363 нм – кетондінитрофенілгідразони (КФГ).

Дослідження стану брахіоцефальних судин здійснювали дуплексно-триплексним сканером LOGIQ C-5 Premium (США). Ехолокацію екстракраніальних

артерій проводили лінійним датчиком з частотою 10 МГц. Під час дослідження брахіоцефальних артерій оцінювали товщину КІМ сонних артерій та наявність, кількість і характеристики АБ.

Результати дослідження оброблені із застосуванням статистичного пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoftInc., США, № AXXR712D833214FAN5), а також «Microsoft Excel 2010». Нормальність розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення – $M \pm SD$ або медіани та міжквартильного інтервалу – $Me (Q1-Q3)$ залежно від розподілу ознаки. Порівняння показників трьох і більш незв'язаних вибірок проводили за допомогою непараметричного метода Краскелу-Уоллісу з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою критерія Спірмена. Відмінності вважали значимими при $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

За результатами дуплексного сканування брахіоцефальних артерій АБ діагностовано у 155 (43,7 %) пацієнтів на ХІМ. У більшості пацієнтів з АБ останні реєструвались у біфуркації правої загальної сонної артерії – у 87 (56,1 %) та лівої – 75 (48,4 %); в лівій загальній сонній артерії у 27 (17,4 %) та правій – у 22 (14,2 %) хворих; у лівій внутрішній сонній артерії – у 16 (10,3 %) та правій – у 14 (9,0 %) пацієнтів, а також лише 7 (4,5 %) у правій зовнішній сонній артерії. За кількістю виявлених АБ пацієнти розподілились наступним чином: 1 АБ зареєстрована – у 74 (47,7 %), 2 АБ – у 56 (36,1 %), 3 і більш АБ – у 25 (16,2 %); за структурою АБ – у 123 (79,4 %) пацієнтів візуалізовані гіперехогенні та у 32 (20,6 %) – гіпоехогенні.

За результатами дослідження вмісту біомаркерів у крові хворих на ХІМ (табл. 1) з наявністю АБ у сонних артеріях встановлено вірогідно нижча концентрація ХС ЛПВЩ, стабільних метаболітів NO, каталази та підвищений вміст фібриногену, гомоцистеїну і пізніх маркерів деструкції білкової молекули – КФГ. У хворих на ХІМ з АБ встановлені суттєві зміни у концентрації ВГ як у плазмі, так і у гемолізаті еритроцитів, а також виявлено зниження активності ГР у гемолізаті еритроцитів та ГПО у плазмі крові.

У міру збільшення кількості АБ вірогідно знижувалась концентрація стабільних метаболітів NO ($p=0,008$ за Краскелу-Уоллісом). Так, у хворих з наявністю 1 АБ вміст останніх склав – $8,29 (5,64-10,28)$ мкмоль/л, з 2 АБ – $6,14 (4,64-8,13)$ мкмоль/л та з 3 і більш АБ – $5,97 (5,30-7,30)$ мкмоль/л.

Таким чином, були досліджені зміни вмісту біомаркерів у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів у хворих на ХІМ в залежності від наявності АБ у брахіоцефальних артеріях.

Таблиця 1

Показники вмісту біомаркерів крові в залежності від наявності атеросклеротичних бляшок у брахіоцефальних судинах хворих на ХІМ

Біомаркери	Без АБ		З АБ		p	
	Показники	n	Показники	n		
Загальний ХС, ммоль/л	5,62 (4,88–6,50)	77	5,57 (4,85–6,65)	155	>0,05	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,70 (3,00–4,40)	74	3,90 (3,00–4,56)	150	>0,05	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32 (1,17–1,62)	74	1,24 (1,06–1,42)	151	0,021	
ТГ, ммоль/л	1,40 (0,90–1,90)	73	1,50 (1,15–2,20)	148	0,007	
Фібриноген, г/л	3,80 (3,26–4,20)	77	3,90 (3,51–4,50)	152	0,048	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,09 (7,36–13,67)	34	13,78 (9,22–18,03)	64	0,021	
Стабільні метаболіти NO, мкмоль/л	8,63 (6,64–11,28)	43	6,97 (5,31–9,29)	87	0,002	
Каталаза, мкат/(мг білка)*хв	4,32 (2,31–5,68)	20	2,26 (1,41–3,74)	36	0,025	
Супероксиддисмутаза, у. о./ (мг білка)*хв	2,51 (1,70–2,94)	15	2,18 (1,64–2,96)	29	>0,05	
АФГ спонтанна, у. о./г білка	0,079 (0,066–0,086)	33	0,081 (0,075–0,089)	57	>0,05	
АФГ стимульована, у. о./г білка	0,144 (0,126–0,158)	33	0,152 (0,137–0,162)	57	>0,05	
КФГ спонтанна, у. о./г білка	0,050 (0,044–0,057)	33	0,057 (0,051–0,062)	57	0,003	
КФГ стимульована, у. о./г білка	0,078 (0,072–0,084)	33	0,081 (0,075–0,090)	57	0,044	
Тіолові групи, мкмоль/г білка	18,36 (15,46–21,88)	60	20,41 (16,04–23,38)	116	0,054	
ВГ	Плазми, ммоль/л	24,95 (21,60–29,95)	60	28,45 (23,20–31,40)	116	0,046
	Гемолізату, мкмоль/л	2,00 (1,80–2,30)	60	1,90 (1,60–2,10)	131	0,011
ГТ	Плазми, мкмоль/(хв*г білка)	1,72 (1,47–2,18)	60	1,87 (1,30–2,28)	116	>0,05
	Гемолізату, мкмоль/(хв* г Hb)	2,82 (1,82–5,33)	59	3,83 (2,46–5,12)	128	>0,05
ГР	Плазми, мкмоль/(хв*г білка)	0,57 (0,40–0,75)	60	0,50 (0,39–0,69)	116	>0,05
	Гемолізату, мкмоль/(хв* г Hb)	1,77 (1,59–2,17)	59	1,65 (1,21–1,97)	124	0,016
ГПО	Плазми, мкмоль/(хв*г білка)	2,08 (1,85–2,27)	60	1,90 (1,65–2,19)	116	0,015
	Гемолізату, мкмоль/(хв* г Hb)	16,58 (13,70–19,92)	58	16,47 (13,35–19,15)	128	>0,05

6. Обговорення результатів дослідження

У науковій літературі наводяться вірогідні дані щодо впливу високих рівнів гомоцистеїну на розвиток ЕД, супресію антикоагулянтної системи та ризик розвитку інфарктів мозку [12]. Гомоцистеїн є потенційним прокоагулянтом завдяки здатності пригнічувати антитромбін III, протеїн С та активувати V і XII фактори, що має особливо важливе значення для розвитку атеротромботичних і кардіогенних ішемічних інсультів [12, 21]. Враховуюче те, що гомоцистеїн впливає на тканинне дихання та викликає окислення ХС ЛПНЩ та інших компонентів АБ, провокуючи

оксидативний стрес в ендотеліальних клітинах і призводячи до ЕД, тому і вважається потенційним маркером прогресування атеросклерозу [22]. Так, за нашими даними у хворих на ХІМ з наявністю АБ встановлені достовірно вищий рівень вмісту гомоцистеїну і фібриногену та нижча концентрація ХС ЛПВЩ. Гомоцистеїн також інгібує NO-синтетазу, що призводить до блокування синтезу NO – потужного ендogenous вазодилатора [23]. Достовірно нижчий вміст стабільних метаболітів NO у хворих з АБ встановлено і за результатами іншого дослідження [24]. Крім того, проведеним дослідження встанов-

лено вірогідне зниження концентрація стабільних метаболітів NO у міру збільшення кількості АБ, що свідчить про прогресування ЕД та атеросклеротичного процесу у судинах в цілому.

Виявлені вірогідні зміни у стані системи глутатіону (в концентрації ВГ та активності глутатіонзалежних ферментів). Так, у хворих на ХІМ за наявності АБ встановлено достовірно нижчий вміст ВГ у гемолізаті еритроцитів та навпаки вищий – у плазмі крові, а також значимо нижчі активності ГР у гемолізаті еритроцитів та ГПО у плазмі крові, але активність ГТ у плазмі крові та гемолізаті еритроцитів мала лише тенденцію до підвищення. Відомо, що глутатіон є головним відновником у клітині та сприяє протидії гіперпродукції вільних радикалів [10]. ГР та ГПО грають провідну роль у захисті клітини від оксидативного стресу: ГР відновлює окислювальний глутатіон у ВГ, який потрібен для функціонування ГПО, яка відновлює перекис кисню та перекиси нуклеїнових кислот, ліпідів та білків [25]. ГТ також має антиоксидантну функцію та використовує глутатіон для кон'югації з метаболітами перекисного окислення [11, 25]. Крім того, у хворих на ХІМ за наявності АБ, цим дослідженням встановлено вірогідне зниження активності й іншого антиоксидантного ферменту – каталази, але активність супероксиддисмутази мала лише тенденцію до зниження.

В умовах антиоксидантної недостатності відбувається гіперпродукція активних форм кисню (АФК), що призводить до розвитку оксидативного стресу, одного з найбільш вивчених механізмів ЕД [26]. В умовах оксидативного стресу АФК атакують макромолекули клітинної мембрани, що призводить до їх окислювальної модифікації та деструкції. Процеси ушкодження білків і нуклеїнових кислот під дією АФК відбуваються поряд з окислювальним пошкодженням ліпідів. Однак є дослідження, які свідчать, що у першу чергу окислювальній модифікації піддаються молекули білків з втратою їх біологічної активності [4, 13]. За результатами проведеного дослідження спостерігається достовірне підвищення КФГ, як при спонтанній, так і при стимульованій окислювальній модифікації білка, що свідчить про виснаження резервно-адаптаційних можливостей ендотелію.

Шляхом проведення кореляційного аналізу встановлено позитивний кореляційний зв'язок між наявністю АБ у брахіоцефальних артеріях та віком пацієнтів ($r=+0,39$, $p<0,001$), стадією ДЕ ($r=+0,37$, $p<0,001$), вмістом спонтанних КФГ ($r=+0,31$, $p<0,01$), гомоцистеїну ($r=+0,23$, $p<0,01$) і тригліцеридів ($r=+0,18$, $p<0,01$), а також негативний кореляційний зв'язок із вмістом стабільних метаболітів NO ($r=-0,27$, $p<0,01$), ХС ЛПВЩ ($r=-0,16$, $p<0,05$) та активністю ГПО плазми крові ($r=-0,18$, $p<0,05$).

7. Висновки

1. За результатами проведеного дослідження вмісту біомаркерів у крові хворих на ХІМ з наявністю АБ у брахіоцефальних артеріях встановлено вірогідно нижча концентрація ХС ЛПВЩ, стабіль-

них метаболітів NO, каталази та підвищений вміст фібриногену, гомоцистеїну і КФГ.

2. У хворих на ХІМ з АБ виявлені суттєві зміни у концентрації ВГ як у плазмі, так і у гемолізаті еритроцитів, а також виявлено зниження активності ГР у гемолізаті еритроцитів та ГПО у плазмі крові.

3. Встановлено зниження концентрації стабільних метаболітів NO за мірою збільшення кількості АБ.

4. Виявлені кореляційні взаємозв'язки між наявністю АБ і вмістом спонтанних КФГ, гомоцистеїну, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів, стабільних метаболітів NO та активністю ГПО плазми крові, що свідчить про спільну участь вивчених біомаркерів у атеросклеротичному ураженні брахіоцефальних артерій.

Література

1. Березин, А. Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота [Текст] / А. Е. Березин // Украинский медицинский часопис. – 2015. – № 5. – С. 50–55.
2. Беленичев, И. Ф. Нейропротекция и нейропластичность [Текст]: монография / И. Ф. Беленичев, В. И. Черный, Е. А. Нагорная и др. – К.: Логос, 2015. – 510 с.
3. Weisberg, P. L. Coronary disease: Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma [Text] / P. L. Weisberg // Heart. – 2000. – Vol. 83, Issue 2. – P. 247–252. doi: 10.1136/heart.83.2.247
4. Chrissobolis, S. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease [Text] / S. Chrissobolis, A. A. Miller, G. R. Drummond, B. K. Kemp-Harper, C. G. Sobey // Frontiers in Bioscience. – 2011. – Vol. 16, Issue 1. – P. 1733–1745. doi: 10.2741/3816
5. Hirata, Y. Diagnosis and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease [Text] / Y. Hirata, D. Nagata, E. Suzuki, H. Nishimatsu, J. Suzuki, R. Nagai // International Heart Journal. – 2010. – Vol. 51, Issue 1. – P. 1–6. doi: 10.1536/ihj.51.1
6. Федин, А. И. Эндотелиальная дисфункция у больных с хронической ишемией мозга и возможности ее фармакологической коррекции [Текст] / А. И. Федин, Е. П. Старых, М. В. Путилина, Е. В. Старых, О. П. Миронова, К. Р. Бадалян // Лечащий врач. – 2015. – № 5. – С. 15–20.
7. Товажнянская, Е. Л. Эндотелиальная дисфункция и цереброваскулярная патология у больных сахарным диабетом [Текст] / Е. Л. Товажнянская, И. О. Безуглова, О. И. Дубинская, О. И. Каук, Е. К. Резниченко, В. В. Коряк // Международный медицинский журнал. – 2014. – Т. 20, № 3. – С. 26–30.
8. Филимонов, Д. А. Гипергомоцистеинемия как прокоагулянтный фактор риска у пациентов с атеротромботическим ишемическим инсультом и возможности лечебной коррекции [Текст] / Д. А. Филимонов // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2012. – Т. 2, № 8. – С. 204–208.
9. Головченко, Ю. И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции [Текст] / Ю. И. Головченко, М. А. Трещинская // Consilium medicum Ukraina. – 2010. – № 11. – С. 38–39.
10. Galano, A. Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals [Text] /

A. Galano, J. R. Alvarez-Idaboy // RSC Advances. – 2011. – Vol. 1, Issue 9. – P. 1763–1771. doi: 10.1039/c1ra00474c

11. Wu, B. Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery [Text] / B. Wu, D. Dong // Trends in Pharmacological Sciences. – 2012. – Vol. 33, Issue 12. – P. 656–668. doi: 10.1016/j.tips.2012.09.007

12. Горожанская, Э. Г. Содержание глутатиона и активность глутатион-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии [Текст] / Э. Г. Горожанская, В. Б. Ларионова, Г. Н. Зубрихина, К. Л. Чимишкян, К. П. Лактионов, Т. В. Давыдова, Н. Г. Кормош // Российский онкологический журнал. – 2002. – № 5. – С. 29–32.

13. Занозина, О. В. «Порочный круг» взаимосвязи перекисного окисления липидов и окислительной модификации белков у больных сахарным диабетом 2-го типа [Текст] / О. В. Занозина, Ю. А. Сорокина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 6, № 30. – С. 167–170.

14. Міщенко, Л. А. Зв'язок нетрадиційних чинників серцево-судинного ризику з ознаками атеросклерозу у хворих на гіпертонічну хворобу [Текст] / Л. А. Міщенко // Український кардіологічний журнал. – 2012. – № 2. – С. 54–59.

15. Евтушенко, С. К. Основные и новые факторы риска, способствующие развитию ишемических инсультов у лиц молодого возраста [Текст] / С. К. Евтушенко, Д. А. Филимонов, В. А. Симонян, И. С. Луцкий, Е. П. Шестова, Т. М. Морозова // Международный неврологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 60. – С. 92–100.

16. Верлан, Н. В. Фармакологическая коррекция мексидолом свободно-радикальных процессов у больных дисциркуляторной энцефалопатией [Текст] / Н. В. Верлан, Т. В. Бараховская, Л. С. Колесниченко // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010. – № 12. – С. 11–14.

17. Лемешко, Е. Х. Система глутатиона и ее коррекция у больных хронической ишемией мозга и сахарным диабетом второго типа легкой и средней степени тяжести [Текст] / Е. Х. Лемешко, Л. С. Колесниченко, Н. В. Верлан, Л. П. Губина, Г. А. Пенсионерова, М. П. Сергеева, Л. М. Станевич и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 96, № 6. – С. 72–74.

18. Демченко, А. В. Система глутатиону плазми крові при хронічній ішемії мозку [Текст] / А. В. Демченко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 1, № 131. – С. 86–90.

19. Демченко, А. В. Стан системи глутатиону у гемолізаті еритроцитів хворих на хронічну ішемію мозку [Текст] / А. В. Демченко // Східно-Європейський неврологічний журнал. – 2016. – Т. 4, № 10. – С. 37–43.

20. Чекман, И. С. Доклиническое изучение специфической активности потенциальных лекарственных средств первичной и вторичной нейропротекции [Текст]: метод. рек. / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Е. А. Нагорная и др. – К.: ООО «Издательство «Юстон», 2016. – 82 с.

21. Meng, R. Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke [Text] / R. Meng, Z. Y. Li, X. Ji, Y. Ding, S. Meng, X. Wang // Clinical Neurology and Neurosurgery. – 2011. – Vol. 113, Issue 5. – P. 380–386. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.12.016

22. Sreckovic, B. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis [Text] / B. Sreckovic, V. D. Sre-

ckovic, I. Soldatovic, E. Colak, M. Sumarac-Dumanovic, H. Janeski et. al. // Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. – 2016. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026

23. Раваєва, М. Ю. Роль оксиду азоту в розвитку ендотеліальної дисфункції [Текст] / М. Ю. Раваєва, О. М. Чуян, Н. А. Древетняк // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В. І. Вернадського. Серія «Біологія, хімія». – 2013. – Т. 26, № 4. – С. 147–157.

24. Яркова, С. В. Роль маркерів прогресування атеросклерозу та ендотеліальної дисфункції в діагностиці хронічної ішемії мозку [Текст] / С. В. Яркова // Український неврологічний журнал. – 2015. – № 2. – С. 42–46.

25. Кулинский, В. И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы [Текст] / В. И. Кулинский, Л. С. Колесниченко // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 255–277.

26. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases [Text] / Y. Higashi, K. Noma, M. Yoshizumi, Y. Kihara // Circulation Journal. – 2009. – Vol. 73, Issue 3. – P. 411–418. doi: 10.1253/circj.08-1102

References

1. Berezin, A. E. (2015). Rol endotelialnoy disfunktsii v razvitiy kardiiovaskulyarnykh zabolovaniy: perspektivy farmakologicheskoy korrektsii donatorami oksida azota [The role of endothelial dysfunction in cardiovascular disease: Prospects pharmacological correction of nitric oxide donors]. Ukrainskyi medychnyi chasopys, 5, 50–55.

2. Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Nagornaya, E. A. et al. (2015). Neuroproteksiya i neyroplastichnost [Neuroprotection and neuroplasticity]. Kyiv: Logos, 510.

3. Weissberg, P. L. (2000). Coronary disease: Atherogenesis: current understanding of the causes of atheroma. Heart, 83 (2), 247–252. doi: 10.1136/heart.83.2.247

4. Chrissobolis, S., Miller, A. A., Drummond, G. R., Kemp-Harper, B. K., Sobey, C. G. (2011). Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. Frontiers in Bioscience, 16 (1), 1733–1775. doi: 10.2741/3816

5. Hirata, Y., Nagata, D., Suzuki, E., Nishimatsu, H., Suzuki, J., Nagai, R. (2010). Diagnosis and Treatment of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Disease. International Heart Journal, 51 (1), 1–6. doi: 10.1536/ihj.51.1

6. Fedin, A. I., Staryih, E. P., Putilina, M. V., Staryih, E. V., Mironova, O. P., Badalyan, K. R. (2015). Endotelialnaya disfunktsiya u bolnykh s hronicheskoy ishemiey mozga i vozmozhnosti ee farmakologicheskoy korrektsii [Endothelial dysfunction in patients with chronic cerebral ischemia and the possibilities of its pharmacological correction]. Lechaschiy vrach, 5, 15–20.

7. Tovazhnyanskaya, E. L., Bezuglova, I. O., Dubinskaya, O. I., Kauk, O. I., Reznichenko, E. K., Koryak, V. V. (2014). Endotelialnaya disfunktsiya i tserebrovaskulyarnaya patologiya u bolnykh saharnym diabetom [Endothelial dysfunction and cerebrovascular pathology in patients with diabetes mellitus]. Mezhdunarodnyiy meditsinskiy zhurnal, 20 (3), 26–30.

8. Filimonov, D. A. (2012). Gipergomotsisteinemiya kak prokoagulyantnyy faktor riska u patsientov s aterotromboticheskimi ishemicheskimi insultami i vozmozhnosti lechebnoy korrektsii [Hyperhomocysteinemia as a procoagulant risk factor in patients with atherothrombotic ischemic stroke and the possibil-

ity of medical correction]. *Neuronauky: teoretychni ta klinichni aspekty*, 2 (8), 204–208.

9. Golovchenko, Yu. I., Treschinskaya, M. A. (2010). *Obzor sovremennykh pred-stavleniy ob endotelialnoy disfunktsii* [The review of modern concepts of endothelial dysfunction]. *Consilium medicum Ukraina*, 11, 38–39.

10. Galano, A., Alvarez-Idaboy, J. R. (2011). Glutathione: mechanism and kinetics of its non-enzymatic defense action against free radicals. *RSC Advances*, 1 (9), 1763–1771. doi: 10.1039/c1ra00474c

11. Wu, B., Dong, D. (2012). Human cytosolic glutathione transferases: structure, function, and drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33 (12), 656–668. doi: 10.1016/j.tips.2012.09.007

12. Gorozhanskaya, E. G., Larionova, V. B., Zubrihina, G. N., Chimishkjan, K. L., Laktionov, K. P., Davydova, T. V., Kormosh, N. G. (2002). Soderzhanie glutatona i aktivnost glutatona-S-transferazy kak faktor prognoza effektivnosti lekarstvennoy terapii [Content of glutathione and activity of glutathione-S-transferase as prognostic factors of the effectiveness of medicine therapy]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*, 5, 29–32.

13. Zanozina, O. V., Sorokina, Yu. A., Borovkov, N. N., Scherbatyuk, T. G. (2013). «Porochnyy krug» vzaimosvyazi perekisnogo okislennya lipidov i oksidativnoy modifikatsii belkov u bolnykh saharnym diabetom 2-go tipa [«Vicious circle» of intercommunication peroxidation of lipids and oxidative modification of proteins for patients by the diabetes mellitus of 2th type]. *Meditinskiy almanah*, 6 (30), 167–170.

14. Mishchenko, L. A. (2012). Zv'iazok netradytsiynykh chynnykiv sertsevo-sudynnoho ryzyku z oznakamy aterosklerozy u khvorykh na hipertnichnu khvorobu [Interaction of non-traditional cardiovascular risk factors with signs of atherosclerotic artery damage in essential hypertensive patients]. *Ukrainskiy kardiologichnyi zhurnal*, 2, 54–59.

15. Evtushenko, S. K., Filimonov, D. A., Simonyan, V. A., Lutskiy, I. S., Shestova, E. P., Morozova, T. M. (2013). Osnovnyie i novyye faktory riska, sposobstvuyushchie razvitiyu ishemicheskikh insultov u lits molodogo vozrasta [The main and new risk factors that contribute to the development of ischemic strokes in young adults]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal*, 6 (60), 92–100.

16. Verlan, N. V., Barahovskaya, T. V., Kolesnichenko, L. S. (2010). Farmakologicheskaya korrektsiya meksidolom svobodno-radikalnykh protsessov u bolnykh distsirkulyatornoy entsefalopatiey [Pharmacological correction of free radical processes in patients with discirculatory encephalopathy]. *Vestnik Buryatskogo gosuniversiteta*, 12, 11–14.

17. Lemeshko, E. H., Kolesnichenko, L. S., Verlan, N. V., Gubina, L. P., Pensionerova, G. A., Sergeeva, M. P., Stanovich, L. M. et al. (2010). Sistema glutatona i ee korrektsiya

u bolnykh hronicheskoy ishemiey mozga i saharnym diabetom vtorogo tipa legkoy i sredney stepeni tyazhesti [Glutathione system and its correction in patients with chronic ischemia of brain and diabetes mellitus of the second type of light and average degree of severity]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, 96 (6), 72–74.

18. Demchenko, A. V. (2016). Systema hlutationu plazmy krovi pry khronichnii ishemii mozku [Glutathione system in blood plasma in case of chronic cerebral ischemia]. *Visnyk problem biolohii*, 1 (131), 86–90.

19. Demchenko, A. V. (2016). Stan systemy hlutationu u hemolizati erytrotsytyv khvorykh na khronichnu ishemiiu mozku [Glutathione system state in a hemolysate of erythrocytes among the patients with chronic cerebral ischemia]. *Skhidno-Ievropeyskiy nevroloichnyi zhurnal*, 4 (10), 37–43.

20. Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Nagornaya, E. A. et al. (2016). Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnykh lekarstvennykh sredstv pervichnoy i vtorichnoy neyroproteksii [Preclinical study of the specific activity of potential drugs and secondary primary neuroprotection]. Kyiv: OOO «Izdatelstvo «Yuston», 82.

21. Meng, R., Li, Z.-Y., Ji, X., Ding, Y., Meng, S., Wang, X. (2011). Antithrombin III associated with fibrinogen predicts the risk of cerebral ischemic stroke. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 113 (5), 380–386. doi: 10.1016/j.clineuro.2010.12.016

22. Sreckovic, B., Sreckovic, V. D., Soldatovic, I., Colak, E., Sumarac-Dumanovic, M., Janeski, H. et al. (2016). Homocysteine is a Marker for Metabolic syndrome and Atherosclerosis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi: 10.1016/j.dsx.2016.08.026

23. Ravaieva, M. Iu., Chuian, O. M., Drevetniak, N. A. (2013). Rol oksydu azotu v rozvytku endotelialnoi dysfunktsii [The role of nitric oxide in endothelial dysfunction]. *Vcheni zapysky Tavriiskoho natsionalnoho universytetu im. V. I. Vernadskoho. Seriya «Biolohiia, khimiia»*, 26 (4), 147–157.

24. Yarkova, S. V. (2015). Rol markeriv prohresuvannia aterosklerozy ta endotelialnoi dysfunktsii v diahnostytsi khronichnoi ishemii mozku [A role of atherosclerosis advance and endothelial dysfunction markers in diagnostics of chronic cerebral ischemia]. *Ukrainskiy nevroloichnyi zhurnal*, 2, 42–46.

25. Kulinskiy, V. I., Kolesnichenko, L. S. (2009). Sistema glutatona 1. Sintez, transport glutationtransferazy, glutationperoksidazy [A glutathione system 1. Synthesis and transport of glutathione transferase, glutathione peroxidase]. *Biomeditsinskaia himija*, 55 (3), 255–277.

26. Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., Kihara, Y. (2009). Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*, 73 (3), 411–418. doi: 10.1253/circj.cj-08-1102

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Кривенко В. І.
Дата надходження рукопису 04.10.2016*

Демченко Аліна Вікторівна, кандидат медичних наук, асистент, заступник директора, кафедра сімейної медицини, терапії і кардіології ФПО, Університетська клініка Запорізького державного медичного університету, вул. Академіка Амосова, 83, м. Запоріжжя, Україна, 69063
E-mail: alina.dem@ukr.net