

УДК 616.12-008.331.1-009.7-06-074

*С.В. Білецький, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

## ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА ВМІСТ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ У КРОВІ ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** Обстежено 104 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) I-III стадій, у т.ч. 60 – у поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС). Вивчали показники пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ), стан ендотеліальної функції за сумарним рівнем кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (NO) у плазмі крові. Встановлено, що у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС має місце вірогідне зростання вмісту в крові продуктів ПОЛ, що поглиблюється із прогресуванням ГХ та за наявності ІХС. Вказані по-

рушення супроводжуються пригніченням системи АОЗ, зменшенням рівня кінцевих метаболітів NO у крові хворих на ГХ. У разі поєднання ГХ з ІХС надмірна активація процесів ПОЛ супроводжується підвищеною активністю глутатіонпероксидази (ГП) і каталази (КТ) та підвищеним вмістом кінцевих метаболітів NO.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, метаболіти NO.

**Вступ.** Однією з найважливіших медичних та соціально-економічних проблем у кардіології є артеріальна гіпертензія (АГ). В Україні у структурі розповсюдженості хвороб системи кровообігу АГ посідає перше місце. За даними офіційної статистики, 2011 році в Україні зареєстровано більше 12 млн хворих на АГ, що становить близько 30 % дорослого населення [3]. Перебіг АГ та ризик виникнення ускладнень (ІХС, мозкових інсультів, серцевої та ниркової недостатності) тісно пов'язані з наявністю чинників ризику – абдомінальним ожирінням, дисліпідемією, мікроальбумінурією, гіперінсулінемією чи цукровим діабетом 2-го типу. АГ супроводжується різними ендокринними та метаболічними порушеннями, серед яких підвищена активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи РААС, гіперінсулінемія, дисліпідемія, абдомінальне ожиріння та ін. Зв'язок метаболічних порушень із серцево-судинними захворюваннями доведений у багатьох дослідженнях. Останнім часом увага дослідників прикута до пошуку метаболічних порушень, властивих АГ, та їх медикаментозної корекції [6].

Патогенез АГ пов'язаний з інтенсифікацією генерування активних форм кисню (АФК) та NO, з наступним розвитком ендотеліальної дисфункції та різнорівневих пошкоджень судини, адгезії активованих запальних клітин до артеріальної стінки, активації прозапальних процесів [9]. Взаємозв'язок між інтенсифікацією генерування АФК і NO та патофізіологією артеріальної гіпертензії доведено багатьма авторами. Вивчення змін, що розвиваються в стінках судин внаслідок неадекватного продукування АФК та NO, необхідні для розробки принципів діагностики та лікування АГ.

**Мета дослідження.** Вивчити стан ПОЛ й АОЗ, ендотеліальної функції (за сумарним рівнем кінцевих метаболітів NO) та їх взаємозв'язок із показниками антропометрії у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) та в поєднанні з ішемічною хворобою серця (ІХС).

**Матеріал і методи.** Обстежено 104 хворих на ГХ I-III стадій 1-3-х ступенів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Чернівецькому обласному клінічному кардіологічному диспансері у 2012-2013 рр., а також зверталися амбулаторно до комунальної медичної установи «Міська поліклініка № 3» м. Чернівці. У 60 осіб ГХ поєднувалася з ІХС. Отримані результати порівнювалися з даними 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю.

Пацієнтам проводилося клінічне та лабораторно-інструментальні обстеження. Антропометричні показники (маса тіла та ріст) визначали за допомогою медичної ваги та ростоміру. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (кг) до росту (м) у квадраті. Нормальним вважали ІМТ 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>. Показники ІМТ 25-29,9 кг/м<sup>2</sup> розцінювали як надлишкову масу тіла, більше 30 кг/м<sup>2</sup> – як ожиріння. Також визначали співвідношення окружності талії (ОТ) до окружності стегон (ОТ/ОСт). Про наявність ожиріння за абдомінальним типом свідчило ОТ/ОСт більше 0,9 у чоловіків та 0,85 у жінок (ВНО, 1999) [49].

Вивчали вміст у крові продуктів ПОЛ – малонового альдегіду (МА) плазми та еритроцитів – за методом Ю.А.Владимирова, А.І.Арчакова [1]. Активність глутатіону відновленого (ГВ) досліджували титраційним методом за О.В.Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена [8], ГП – за методом І.Ф. Мещишена [8], КТ – за методом М.А.Королюка та співавт. [7]. Стан ендотеліальної функції оцінювали шляхом визначення продукції NO в організмі за сумарним рівнем його кінцевих метаболітів (нітритів та нітратів) у плазмі крові [12].

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за учас-

тню людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта були схвалені комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету МОЗ України (м. Чернівці).

Математична обробка отриманих даних проводилася з використанням пакетів прикладних програм „Microsoft® Excel® 2000”, „STATISTICA® 6.0”, „BioStat®” на персональному комп'ютері AMD Athlon XP-1800.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС наведені в таблиці 1.

За результатами дослідження у всіх обстежуваних групах виявлено вірогідне зростання порівняно з контролем рівнів МА в еритроцитах та плазмі крові, що вказує на активацію ПОЛ у хворих на ГХ та в поєднанні з ІХС й збігається з результатами інших досліджень [2, 9].

Високий рівень МА свідчить не лише про інтенсивний метаболізм первинних продуктів ПОЛ, що добре відомо в клініці багатьох хвороб, але також про сповільнене виведення токсичних речовин з організму.

Більш виражена інтенсивність вільнорадикальних процесів спостерігалася у хворих на ГХ II ст. порівняно з хворими на ГХ I ст., та у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС порівняно з хворими на ГХ II ст. без ІХС, про що свідчать вірогідно вищі показники МА в еритроцитах у хворих за наявності ІХС.

Стан оксидативного стресу (ОС) виникає як через посилення утворення вільнорадикальних субстратів, так і внаслідок зниження механізмів АОЗ. Як видно з таблиці 1, вміст ГВ у пацієнтів всіх обстежених груп був вірогідно нижчим порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ I-II

ст. також спостерігали пригнічення ферментативної ланки АОЗ, що виявлялося вірогідним зменшенням активності ГП та КТ порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС активність ГП та КТ, навпаки, була вищою, ніж у контролі та у хворих на ГХ II.

Показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на ГХ II та III ст. у поєднанні з ІХС вірогідно не відрізнялися між собою.

Відомо [5], що концентрація нітрит- та нітрат-аніонів у крові відображає генерацію NO в організмі. У нашому дослідженні концентрація кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ I-II ст. була вірогідно нижчою ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою. Зниження вмісту кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ можливо зумовлено руйнуванням чи захопленням NO вільними радикалами внаслідок посилення процесів ПОЛ, що було встановлено в обстежених пацієнтах.

У хворих на ГХ II-III ст. у поєднанні з ІХС вміст кінцевих метаболітів NO практично не відрізнявся від показника контрольної групи.

З метою дослідження показників залежно від ІМТ, хворих на ГХ II ст. та ГХ II ст. у поєднанні з ІХС розподілили на дві підгрупи: з надлишковою масою тіла (ІМТ 25-29  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) та з ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) (табл. 2). Аналізуючи дані табл. 2, встановлено, що у хворих на ГХ II ст. з ІХС і надлишковою масою тіла (ІМТ = 25-29  $\text{кг}/\text{м}^2$ ) спостерігалася вірогідне зростання вмісту МА в еритроцитах порівняно з пацієнтами на ГХ II ст. із надлишковою масою тіла без ІХС. Вміст МА плазми виявився вірогідно вищим у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС і ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) порівняно з пацієнтами на ГХ II ст. з ожирінням без ІХС.

Активність ГП була вищою тільки у хворих на ГХ II ст. з ожирінням (ІМТ  $> 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ) порівняно з контролем та хворими на ГХ II ст. з ІМТ

Таблиця 1

**Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену в крові хворих на гіпертонічну хворобу залежно від її стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця ( $M \pm m$ )**

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ			
		ГХ I ст. n=8	ГХ II ст. n=36	ГХ II ст. +ІХС n=15	ГХ III ст. +ІХС n=45
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53±0,38	7,70±0,35	9,12±0,31*/**	12,3±0,65*/***	11,24±0,22*
МА плазми, мкмоль/л	2,89±0,36	4,74±0,45*	4,83±0,21*	6,26±0,43 */***	5,78±0,18*
ГВ, ммоль/л	0,76±0,02	0,70±0,07	0,67±0,02*	0,73± 0,04	0,72± 0,02
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49±8,57	158,02±2,86	162,50±4,12	237,7±8,41 */***	232,4±2,87*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50±0,78	14,88±0,40	14,25±0,56	21,38± 1,03*/***	19,3±0,50*
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62±0,40	18,29±0,67	15,64±0,35*/**	22,20± 1,54***	20,41±0,96

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ I стадії ( $p < 0,05$ ). \*\*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на ГХ II стадії

Таблиця 2

**Показники пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та рівень кінцевих метаболітів монооксиду азоту в крові хворих на гіпертонічну хворобу II стадії та в поєднанні з ішемічною хворобою серця залежно від індексу маси тіла ( $M \pm m$ )**

Показник	Контрольна група, n=20	Хворі на ГХ II		Хворі на ГХ II стадії з ІХС	
		ІМТ 25-29 кг/м <sup>2</sup> , n=12	ІМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n=19	ІМТ 25-29 кг/м <sup>2</sup> , n=7	ІМТ $\geq$ 30 кг/м <sup>2</sup> , n=7
1	2	3	4	5	6
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,68 $\pm$ 0,35	27,96 $\pm$ 0,41*	34,35 $\pm$ 0,85*/°	27,71 $\pm$ 0,43*	35,61 $\pm$ 1,33*/□
МА еритроцитів, мкмоль/л	6,53 $\pm$ 0,38	7,78 $\pm$ 0,19*	8,79 $\pm$ 0,44*	13,68 $\pm$ 1,13*/**	10,23 $\pm$ 0,61*/□
МА плазми, мкмоль/л	2,89 $\pm$ 0,36	5,03 $\pm$ 0,42*	4,62 $\pm$ 0,32*	5,42 $\pm$ 0,7*	7,15 $\pm$ 0,45*/#
ГВ, ммоль/л	0,76 $\pm$ 0,02	0,66 $\pm$ 0,02*	0,66 $\pm$ 0,02*	0,71 $\pm$ 0,04	0,72 $\pm$ 0,05
ГП, нмоль ГВ за 1 хв на 1г Нв	176,49 $\pm$ 8,57	177,2 $\pm$ 6,62	208,3 $\pm$ 10,61*/°	242,2 $\pm$ 12,17*/**	223,5 $\pm$ 6,18*
КТ, мкмоль за 1 хв на 1г Нв	15,50 $\pm$ 0,78	17,15 $\pm$ 0,72	15,05 $\pm$ 0,69	22,36 $\pm$ 1,04*	18,69 $\pm$ 0,69*/□
Кінцеві метаболіти NO, мкмоль/л	19,62 $\pm$ 0,40	14,36 $\pm$ 0,86*	16,96 $\pm$ 1,26*	21,55 $\pm$ 0,55*/**	22,84 $\pm$ 3,35

Примітка. \* – різниця вірогідна порівняно з показником у групі контролю ( $p < 0,05$ ); \*\* - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; # - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ  $\geq$  30; ° - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІМТ 25-29; □ - різниця вірогідна порівняно з показником у групі хворих на ГХ II стадії з ІХС з ІМТ 25-29

25-29 кг/м<sup>2</sup>. У хворих на ГХ II ст. з ІХС обох підгруп спостерігалось достовірне збільшення активності ГП порівняно з контрольною групою та вірогідне в першій підгрупі (ІМТ 25-29 кг/м<sup>2</sup>) порівняно з хворими на ГХ II ст. без ІХС.

Вміст кінцевих метаболітів NO виявився достовірно зниженим тільки у хворих на ГХ II ст. (обох підгруп) порівняно з контрольною групою. У хворих на ГХ II ст. з ІХС в обох підгрупах отримано вірогідне збільшення рівнів кінцевих метаболітів NO. Наведені результати можна трактувати, виходячи з позиції, що при подальшому прогресуванні ГХ та приєднанні такої супутньої патології, як ІХС в організмі формується компенсаторна реакція, яка проявляється в надлишковому синтезі нітрит-аніона. Проте підвищення рівня сумарних метаболітів оксиду азоту є свідченням того, що ендотелій судин не здатний адекватно реагувати на ефекти молекули оксиду азоту, що цілком ймовірно при ІХС, оскільки при даній патології відбувається ішемічне ураження судин, яке у свою чергу зменшує їхній функціональний потенціал.

Підвищена активність ГП і КТ та підвищений вміст кінцевих метаболітів NO у хворих на ГХ II ст. у поєднанні з ІХС пов'язані з надмірною активацією ПОЛ порівняно із ГХ II ст. без ІХС. При цьому активація ферментативної ланки АОЗ частково нівелює процеси руйнування і захоплення NO вільними радикалами. Підвищений синтез оксиду азоту або нормальний його вміст за наявності гіперпродукції компонентів ПОЛ, що і спостерігається в нашому дослідженні, може проявляти цитотоксичну дію, пов'язану з утво-

ренням пероксинітритів [10], що може мати і негативні наслідки.

Як відомо, за умов активації процесів ПОЛ на фоні зниження функціонування системи АОЗ відбувається накопичення супероксид-радикала. У результаті взаємодії  $O_2^-$  з NO утворюється високоактивний сильний окисник – пероксинітрит (ONOO)<sup>-</sup> [11]. Пероксинітрит може взаємодіяти з білками, ліпідами, вуглеводами та ДНК і через механізми окиснення та нітрозилювання змінювати структуру та функції цих компонентів, що призводить до оксидативного пошкодження тканин [4].

### Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з ішемічною хворобою серця встановлено вірогідне зростання в крові продуктів пероксидного окиснення ліпідів (малонового альдегіду плазми та еритроцитів), що поглиблюється із прогресуванням гіпертонічної хвороби та за наявності ішемічної хвороби серця.

2. Вказані порушення супроводжуються пригніченням системи антиоксидантного захисту: у крові знижуються вміст глутатіону відновленого (гіпертонічна хвороба, гіпертонічна хвороба з ішемічною хворобою серця), активність глутатіонпероксидази та каталази (гіпертонічна хвороба I-II ст.), зменшення рівня кінцевих метаболітів монооксиду нітрогену (гіпертонічна хвороба I-II ст.).

У хворих на гіпертонічну хворобу II ст. у поєднанні з ішемічною хворобою серця підвищена активність глутатіонпероксидази і каталази та підвищений вміст кінцевих метаболітів моноок-

сиду нітрогену, що відображає надмірну активацію процесів пероксидного окиснення ліпідів порівняно із гіпертонічною хворобою II ст. без ішемічної хвороби серця.

**Перспективи подальших досліджень.** У подальшій нашій роботі будуть вивчені показники прооксидантно-антиоксидантної системи та функції ендотелію у хворих на ГХ у поєднанні з ІХС у процесі лікування з використанням метаболіто-тропної та вазоактивної терапії.

#### Література

1. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Гетьман О.И. Динамика показателей содержания оксида азота и продуктов перекисного окисления липидов у больных с артериальной гипертензией / О.И. Гетьман, В.В. Гирин // Укр. терапевт. ж. – 2011. – № 3. – С. 89-91.
3. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості (Аналітично-статистичний посібник) / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2012. – 211 с.
4. Кіселик І.О. Особливості визначення нітратів та нітритів в периферичній крові у хворих на вірусні гепатити та при синдромі жовтяниці іншої етіології / І.О. Кіселик, М.Д. Луцик, Л.Ю. Шевченко // Лаб. діагност. – 2001. – № 3. – С. 43-45.
5. Меньщикова Е.Б. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях / Е.Б. Меньщикова // Биохимия. – 2000. – Т. 65, № 4. – С. 485-503.
6. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів / Ю.М.Сіренко, О.Л. Рековець, С.Ю. Савицький [та ін.] // Артериал. гипертензия. – 2010. – № 4 (12). – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13618> (24.01.2013).
7. Метод определения активности каталазы / М.А. Королук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
8. Мещишен И.Ф. Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, додекония и их производных) на обмен веществ в норме и патологии / И.Ф. Мещишен // Дис. докт. биол. наук. – Черновцы, 1991. – 254 с.
9. Петринич О.А. Пероксидне окиснення ліпідів й антиоксидантний захист у хворих на гіпертонічну хворобу та у поєднанні з цукровим діабетом типу 2 / О.А. Петринич // Клін. та експерим. патол. – 2009. – Т. 8, № 3 (29). – С. 74-78.
10. Channon K.M. Nitric oxide synthase in atherosclerosis and vascular injury / K.M. Channon, H. Qian, S.E. George // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20, № 8. – P. 1873-1881.
11. Lamarque D. Role of oxygen-derived metabolites in the rat gastric mucosal injury induced by nitric oxide donors / D. Lamarque, B.J.R. Whittle // Eur. J. of Pharmacology. – 1995. – Vol. 277. – P. 187-194.
12. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation / H. Moshage, B. Kok, R. Huzenga [et al.] // Clin. Chem. – 1995. – Vol. 41. – P. 892-896.

### ПОКАЗАТЕЛИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И СОДЕРЖАНИЕ МОНООКСИДА НИТРОГЕНА В КРОВИ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*С.В. Билецкий, Л.Ю. Ковальчук, О.А. Петринич, Т.В. Казанцева*

**Резюме.** Обследовано 104 больных гипертонической болезнью (ГБ) I-III стадий, в т.ч. 60 – в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС). Изучали показатели пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), состояние эндотелиальной функции по данным суммарного уровня конечных метаболитов монооксида азота (NO) в крови. Установлено, что у больных ГБ и в сочетании с ИБС имеет место достоверное увеличение содержания в крови продуктов ПОЛ, что углубляется по мере прогрессирования ГБ и при наличии ИБС. Указанные нарушения сопровождаются угнетением системы АОЗ, уменьшением уровня конечных метаболитов NO в крови больных ГБ. В случае сочетания ГБ с ИБС чрезмерная активация процессов ПОЛ сопровождается повышенной активностью глутатионпероксидазы и каталазы, нормальным содержанием конечных метаболитов NO.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, пероксидное окисление липидов, антиоксидантная защита, метаболиты NO.

### INDICES OF PROOXIDANT – ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS AND THE CONTENT OF MONOXIDE – NITROGEN IN THE BLOOD OF PATIENTS, SAFFERING FROM ESSENTIAL HYPERTENSION COMBINED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

*S.V. Bilets'kyi, L.Ya. Koval'chuk, O.A. Petrynych, T.V. Kazanseva*

**Abstract.** The authors have examined 104 patients with essential hypertension (EH) of stage I-III, including 60-in combination with ischemic heart disease (IHD). The indices of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defence (AOD), the state of the endothelial function based on the data of the total level of the terminal metabolites of blood plasma monoxide nitrogen have been studied. It has been established that there occurs a significant increase of the blood content of the LPO products in the EH patients and combined with IHD that is intensified as EH progresses and in the presence of IHD. The above – mentioned disturbances are accompanied with an inhibition of the AOD system, a decrease of the level of NO terminal metabolites in the blood of the EH patients. In case of the combination of EH and IHD an excessive activation of the LPO processes is accompanied with an elevated activity of glutathione peroxidase and catalase, a normal content of terminal NO metabolites.

**Key words:** essential hypertension, ischemic heart disease, lipid peroxidation, antioxidant defense, NO metabolites.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)