

ЛИТЕРАТУРА

1. Базарный В. В., Тихонина Е. А., Шилко Ю. В. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 8. – С. 48–49.
2. Меньшикова В. В. Клиническая лабораторная аналитика. Т. 2. – М., 1999. – С. 53–62.
3. Alpert J. S., Thygesen K., Antman E., Bassand J. P. // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1502–1513.
4. Asselbergs F. W., Tervaert J. W., Tio R. A. // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 350, N 5. – P. 516–518.
5. French J. K., White H. D. // Heart. – 2004. – Vol. 90. – P. 99–106.
6. Hansson G. K. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 14. – P. 1685–1695.
7. Meuwese M. C., Stroes E. S., Hazen S. L. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – P. 159–165.
8. Schindhelm R. K., Zwan L. P., Teerlink T. // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55. – P. 1462–1470.

Поступила 22.04.11

© Е. В. ОЛЕМПИЕВА, 2012

УДК 616.12-008.331.1-055.2-074

Е. В. Олемпиева

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Межведомственный учебно-методический центр медико-психологической реабилитации УФСБ России по Ростовской области, Ростов-на-Дону

В ходе проведенного исследования установлено, что начальные стадии формирования гипертонической болезни у женщин репродуктивного возраста сопровождаются дисбалансом работы ферментативных антиоксидантов, что приводит к усилению процессов свободнорадикального окисления. Такие изменения способствуют окислительной модификации белкового и липидного компонентов циркулирующих липопротеинов, активации процессов ферментативной деградации соединительной ткани, а вследствие этого формированию эндотелиальной дисфункции и ангиопатий.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, антиоксидантный статус, липопротеины, перекисное окисление

Ye. V. Olempiyeva

THE METABOLIC CHANGES IN BLOOD OF WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE UNDER HYPERTENSION DISEASE

The study established that the initial stages of formation of hypertension disease in women of reproductive age is characterized by concomitant imbalance of functioning of enzymatic antioxidants. This process results in the intensification of free radical oxidation. These changes contribute into oxidative modification of protein and lipid components of circulating lipoproteins, activation of enzymatic degradation of connective tissue and formation of endothelial dysfunction and antipathies.

Key words: hypertension disease, antioxidant status, lipoproteins, peroxidation

Основной причиной формирования сердечно-сосудистой патологии и сердечной недостаточности на сегодняшний день является гипертоническая болезнь (ГБ). По данным программы NHANES, среди людей старше 20 лет ее распространенность достигает более 30%. В целях повышения эффективности лечебных мероприятий была принята федеральная целевая комплексная программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации» [8]. Несомненным достижением последних лет в рамках разрабатываемых программ является формирование концептуального подхода к пониманию патогенеза артериальных гипертензий разного генеза. Комплексный анализ характера взаимосвязей между нарушениями гемодинамики, молекулярными механизмами транспорта кислорода, состоянием внутриклеточных обменных процессов позволил отнести ГБ к болезням несовершенной адаптации. В связи с этим анализ особенностей возникновения ГБ в сопоставлении с оценкой состояния физиологических и молекулярно-приспособительных

реакций при разных функциональных состояниях организма является неотъемлемой частью мониторинга, необходимого для разработки профилактических и лечебных мероприятий.

Целью данного исследования явилось выяснение особенностей антиоксидантного статуса, процессов свободнорадикального окисления в сочетании с оценкой состояния липопротеиновых комплексов и параметров целостности соединительной ткани как показателей состояния молекулярных адаптивно-приспособительных механизмов крови женщин репродуктивного возраста при ГБ I стадии I степени.

Материалы и методы. На основании данных осмотра, анамнеза жизни, ультразвукового и электрофизиологического исследования были выделены 2 основные группы обследуемых женщин. Контрольная группа представлена 35 практически здоровыми женщинами репродуктивного возраста (средний возраст $22,3 \pm 1,2$ года) без признаков сердечно-сосудистой патологии. Клиническая группа представлена 55 женщинами репродуктивного возраста с верифицированной ГБ I стадии I степени (средний возраст $25,6 \pm 2,4$ года). Материалом для исследования выбраны эритроциты, сыворотка и плазма венозной крови, взятой натощак из кубитальной вены. В эритроцитах определяли активность супероксиддисмутазы (СОД) по Н. Misra и J. Fridovich [15], каталазы по Н. А. Королюк [2], глутатионпероксидазы (ГПО) по методу В. М. Моина [4], концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) по методу G. L. Ellman [14]. В плазме крови определя-

Для корреспонденции:

Олемпиева Елена Владимировна, д-р мед. наук, врач клин. лаб. диагн.

Адрес: 344082, Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 31

Телефон: 8(863)249-59-30

E-mail: olempieva@yandex.ru

ли активность миелопероксидазы (МПО) по методу, описанному М. Г. Шафран [13], концентрацию внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) по А. В. Каракшеву [1]. В сыворотке крови оценивали количество молекул средней массы (МСМ) по А. А. Николаеву [6], малонового диальдегида (МДА) по И. Д. Стальной [11], количество гепариносаждаемой фракции β-липопротеинов (β-ЛП) в описании Й. Тодорова [12], окисленных ЛП по Г. И. Музы и соавт. [5] и резистентных к окислению ЛП по методу Ю.Н. Рагино [10], активность калликрина (КК) по методу Т. С. Пасхиной [9], а также концентрацию оксипролина по М. П. Кузнецовой и соавт. [3]. Статистическую обработку полученных результатов проводили по определению средней арифметической (\bar{X}), ошибки средней (m). О достоверности показателей контрольной и клинической групп судили по величине *t*-критерия Стьюдента после проверки распределения на нормальность. Статистически достоверными считали отличия, соответствующие оценке ошибки вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного клинико-лабораторного исследования установлено, что активность СОД эритроцитов у больных статистически достоверно превышает значения в контрольной группе на 35,9% ($p < 0,05$) при синхронной активации каталазы на 21,4% ($p < 0,05$). Данные изменения предполагают усиление продукции супероксидного анион-радикала и пероксида водорода в начальных стадиях формирования ГБ. Вклад данных форм активных кислородных метаболитов в механизм формирования гипертензионного синдрома неоднозначен. Так, избыточная продукция супероксидного анион-радикала способствует росту артериального давления (АД) как за счет инактивации нитроксильного радикала, так и за счет избыточной продукции эндотелина I. Однако накопление пероксида водорода – эндотелий-независимого фактора релаксации – может рассматриваться как компенсаторно-приспособительный механизм, направленный на снижение уровня АД. Метаболическим синергистом каталазы в обезвреживании перекиси водорода является ГПО. В ходе исследования у больных не было зарегистрировано статистически значимых отличий у больных от значений контрольной группы. Оценивая защитную эффективность антиоксидантных ферментов по соотношению активностей СОД/ГПО, выявлен его достоверный рост на 39,2% ($p < 0,05$) относительно контрольной группы (табл. 1), что свидетельствует о большем вкладе в защиту от АФК при ГБ ферментов первой линии антиоксидантной защиты.

Необходимо отметить, что у пациенток клинической группы имеет место значительное достоверное снижение концентрации восстановленного глутатиона на 43,3% ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о наличии выраженной эндогенной интоксикации уже на ранних стадиях формирования ГБ. Кроме того, установлена значительная активация миелопероксидазы (МПО) плазмы у женщин репродуктивного возраста на

Таблица 1

Показатели антиоксидантной защиты крови у женщин репродуктивного возраста в норме и при гипертонической болезни ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 33)	Клиническая группа (n = 35)
ОД, усл. ед. на 1 г Нв	4,68 ± 0,23	6,36 ± 0,191 ($p < 0,05$)
Каталаза, мкат на 1 г Нв	2,43 ± 0,097	2,95 ± 0,106 ($p < 0,05$)
ГПО, усл. ед. на 1 г Нв	2,02 ± 0,0081	1,97 ± 0,177 ($p > 0,05$)
Глутатион восстановленный, мкмоль на 1 г Нв	5,82 ± 0,349	3,30 ± 0,29 ($p < 0,05$)
МПО, мкмоль на 1 мг белка	11,63 ± 0,461	24,9 ± 1,27 ($p < 0,05$)
Коэффициент СОД/ГПО	2,32 ± 0,225	3,23 ± 0,251 ($p < 0,05$)

114,1% ($p < 0,05$). Такие изменения МПО-активности плазмы свидетельствуют об избыточной продукции гипогалоидов, обладающих выраженными прооксидантными свойствами. Это обусловлено тем, что индукция процессов свободнорадикального окисления осуществляется как за счет образования гидроксильного радикала, так и за счет образования синглетного кислорода.

Можно полагать, что на начальных стадиях развития ГБ имеет место дисрегуляция работы ферментов первой и второй линий АОЗ и сопровождается активацией свободнорадикального окисления (СРО), что позволяет отнести ГБ к свободнорадикальной патологии. Свидетельством значительной активации процессов СРО в начальных стадиях развития ГБ является фактический материал об изменении концентрации малонового диальдегида (МДА) и молекул средней массы (МСМ) сыворотки, а также концентрации внеэритроцитарного гемоглобина (ВЭГ) плазмы крови. Так, обнаружено, что концентрация МДА у больных превышает значения у контрольной группы на 94,3% ($p < 0,05$). Такие изменения концентрации МДА (табл. 2) как вазоконстриктанта способствуют развитию спазма гладкомышечных клеток сосудистой стенки и росту АД.

Необходимо отметить тот факт, что у женщин с ГБ отмечается значительный статистически достоверный рост концентрации МСМ на 53,3% ($p < 0,05$), что является документальным свидетельством развития эндогенной интоксикации за счет активации процессов СРО не только липидных, но и белковых компонентов сыворотки крови. Принимая во внимание данные литературы о деструктивном влиянии синглетного кислорода [7] на белки и нуклеиновые кислоты, а также собственные результаты об избыточной продукции гипогалоидов, можно полагать, что рост концентрации МСМ является результатом взаимодействия синглетного кислорода с полипептидными цепями белковых молекул. В условиях начальной стадии формирования гипертензионного синдрома нами зарегистрировано значительное достоверное увеличение активности калликрина сыворотки крови на 196,2% ($p < 0,005$) относительно контроля. Данные изменения можно считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на усиление процессов образования мощного вазодилататора – брадикинина. С другой стороны, калликреин является активатором тканевой коллагеназы, расщепляющей пептидные связи в спирализованных областях коллагена – важного компонента соединительной ткани, в том числе и сосудистой стенки. Учитывая данные о том, что под действием синглетного кислорода повышается

Таблица 2

Деструктивные показатели крови у женщин репродуктивного возраста в норме и при ГБ ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 33)	Клиническая группа (n = 35)
ВЭГ, моль/л	29,4 ± 1,13	44,6 ± 1,56 ($p < 0,05$)
МСМ, г/л	2,1 ± 0,126	3,22 ± 0,300 ($p < 0,05$)
МДА, нмоль/г белка	14,02 ± 0,560	27,24 ± 0,827 ($p < 0,05$)
Свободный оксипролин, мкг/мл	9,59 ± 0,83	14,74 ± 0,74 ($p < 0,05$)
β-липопротеины, г/л	3,76 ± 0,312	6,70 ± 0,453 ($p > 0,05$)
Окисленно модифицированные липопротеины, нмоль/г белка	5,35 ± 0,221	8,81 ± 0,47 ($p < 0,05$)
Резистентные к окислению липопротеины, нмоль на 1 г белка	4,21 ± 0,336	0,63 ± 0,05 ($p < 0,01$)
Калликреин, мкмоль/мин	15,36 ± 6,38	45,49 ± 1,36 ($p < 0,005$)

экспрессия мРНК коллагеназы, можно полагать, что начальная стадия развития ГБ сопровождается значительным повреждением структуры соединительной ткани сосудистой стенки. Данное предположение подтверждается достоверным ростом концентрации свободного оксипролина сыворотки крови на 53,7% ($p < 0,05$) относительно показателей контрольной группы как маркера целостности соединительной ткани.

Известно, что синглетный кислород способен ингибировать Ca^{2+} -АТФазу [7]. Возможно, что у женщин репродуктивного возраста в начальной стадии формирования гипертензионного синдрома нарушается работа кальциевого насоса. Такие изменения обеспечивают рост концентрации внутриклеточного кальция, а это в свою очередь повышает тонус мышечной стенки и усиливает сокращение гладкомышечных клеток сосудов, что способствует клинической манифестации заболевания.

Ферментативная деградация компонентов соединительной ткани у пациенток с начальной стадией ГБ формируется на фоне выраженной дислипидемии, о чем свидетельствует статистически достоверный рост концентрации общего количества гепариносаждаемой фракции β -липопротеинов (β -ЛП) на 78,2% ($p < 0,05$), сочетающийся с ростом количества окисленных форм ЛП на 64,7% ($p < 0,05$) при более выраженном уменьшении количества резистентных к окислению форм ЛП на 85,0% ($p < 0,05$). Очевидно, что выраженный рост окисленно-модифицированных форм ЛП обусловлен усилением их окислительной модификации за счет гипогалоидов на фоне синхронного роста активности МПО плазмы крови. Снижение же резистентных к окислению форм ЛП можно расценивать как неблагоприятный прогностический признак, так как он обусловлен уменьшением субстратов для процессов СРО и свидетельствует об истощении их резерва. Очевидно, данные изменения являются молекулярной основой развития ГБ, а особая роль в этом принадлежит окисленным ЛП, так как они повышают тонус сосудистой стенки за счет роста концентрации цитозольного кальция в эндотелиальных клетках, подавляют действие эндотелиальных факторов релаксации за счет угнетения синтеза нитроксильного радикала, повышают экспрессию эндотелина I. Одним из важных механизмов снижения уровня NO и формирования дисфункции эндотелия, вызываемых окисленными ЛП, является нарушение ими сопряжения L-аргинина и eNOS (эндотелиальная синтаза оксида азота), заключающееся в нарушении транспорта L-аргинина в эндотелиальные клетки вследствие повышения ригидности клеточных мембран. Принимая во внимание данные, свидетельствующие о статистическом росте концентрации ВЭГ плазмы на 51,7% ($p < 0,05$), можно утверждать, что окислительная модификация циркулирующих в кровотоке липопротеиновых комплексов при ГБ осуществляется не только активными кислородными метаболитами, но и металлами переменной валентности. Очевидно, в данном случае рост концентрации МДА и МСМ свидетельствует о повреждении как липидной, так и белковой части ЛП-комплекса, что подтверждает наше предположение о развитии эндогенной интоксикации уже на ранних стадиях развития ГБ и обеспечивает пептидную основу формирования вазоконстрикторных реакций.

Заключение. На основе проведенного исследования можно выделить следующие молекулярные механизмы развития вазоконстрикторных реакций уже на ранних стадиях формирования гипертензионного синдрома:

1. ГБ у женщин репродуктивного возраста формируется на фоне выраженной дислипидемии и сопровождается активацией процессов СРО, что способствует росту концентрации МДА, МСМ и ВЭГ.

2. ГБ протекает на фоне значительной эндогенной интоксикации, что документируется уменьшением концентрации восстановленного глутатиона при одновременном росте концентрации МСМ.

3. Основным механизмом, способствующим развитию деструктивных изменений в начальных стадиях ГБ у женщин репродуктивного возраста является избыточная продукция супероксидного анион-радикала, гипогалоидов и синглетного кислорода.

4. В ответ на рост АФК и молекулярных продуктов деструкции белковых и липидных компонентов формируются компенсаторно-приспособительные механизмы в виде роста концентрации пероксида водорода и увеличения активности калликрейна, что обеспечивает вазодилатационный эффект и направлено на снижение уровня АД.

5. Выявленные на молекулярном уровне изменения метаболизма способствуют нарушению архитектоники сосудистой стенки, которые влекут за собой развитие эндотелиальной дисфункции и нарушают гемодинамику.

Таким образом, в развитии и становлении гипертензионного синдрома у женщин репродуктивного возраста принимают участие множественные нарушения метаболических процессов. В связи с этим для проведения этиопатогенетически обоснованной медикаментозной коррекции имеющихся нарушений наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и Ca^{2+} -АТФазы для снижения уровня эндогенной интоксикации и активации глутатионзависимого звена АОЗ рекомендуется назначение тиоловых антиоксидантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Каракшеев А. В., Вячев Е. П.* Микрометоды в клинической лаборатории. – София, 1973.
2. *Королюк Н. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г.* и др. // Лаб. дело. – 1981. – № 1. – С. 16–19.
3. *Кузнецова М. П., Прошина Л. Я., Приваленко М. Н.* // Лаб. дело. – 1982. – № 8. – С. 8–10.
4. *Моин В. М.* // Лаб. дело. – 1986. – № 12. – С. 724–727.
5. *Музя Г. И., Куликов В. И., Пономарева И. В.* и др. // Клини. лаб. диагн. – 1999. – № 3. – С. 8–10.
6. *Николаев А. А., Поринев Д. В., Меснянкин А. П.* и др. // Клини. лаб. диагн. – 1999. – № 6. – С. 41–45.
7. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Меньщикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К. и др. – М., 2006.
8. *Ощепкова Е. В.* // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 58–59.
9. *Пасхина Т. С., Кринская А. В.* // Вопр. мед. химии. – 1974. – № 6. – С. 660–663.
10. *Рагино Ю. Н., Дудкин М. И.* // Клини. лаб. диагн. – 1998. – № 11. – С. 3–5.
11. *Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г.* // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66–68.
12. *Тодоров Й.* Клинические лабораторные исследования в педиатрии. – София, 1963. – С. 726–728.
13. *Шафран М. Г., Лызлова С. Н.* // Вопр. мед. химии. – 1975. – № 6. – С. 629–633.
14. *Ellman G. L.* // Arch. Biochem. – 1959. – Vol. 82. – P. 70–77.
15. *Misra H. P., Fridovich J.* // J. Biol. Chem. – 1972. – Vol. 247, N 1. – P. 188–192.

Поступила 06.05.11