

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ И ПРО- И АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Антонов А.Р., Васькина Е.А., Чернякин Ю.Д.

Новосибирский государственный медицинский университет

Резюме

Обследовано 90 больных с артериальной гипертензией (АГ), разделенных на 3 группы в зависимости от степени тяжести. Исследовали Mg, Ca, Cu, Zn, Fe, про(ПОА) — и антиоксидантную(АОА) активность крови. Выявлены разнонаправленные изменения, определенные как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов». Степень изменения ПОА, АОА коррелировала с МЭ. Гипоцинкемия объясняется истощением запасов с перераспределением в миокард. Повышение Fe в зависимости от степени АГ подтверждает кумуляционную теорию его обмена.

Исследование выявило значимую роль МЭ в системе антиоксидантной защиты и патогенезе АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, микроэлементы, про- и антиоксидантная активность крови.

Артериальная гипертензия (АГ) в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний. У 30–40% взрослого населения России артериальное давление (АД) превышает норму, и этот показатель значительно выше такового в западных странах [5]. Несмотря на некоторые успехи в лечении и профилактике АГ, этого недостаточно для прекращения пандемии [8]. Изучение механизмов патогенеза АГ, особенно на ранних стадиях, является чрезвычайно важным для разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению и профилактике заболевания.

Рассматриваются несколько возможных механизмов становления АГ: центральный — нервный механизм, изменения ионного обмена, нарушение эндотелиальной функции, окислительный стресс [1]. Однако нет ясности в понимании триггерных механизмов формирования гипертензивного статуса. Имеющиеся сведения зачастую носят противоречивый характер, либо абсолютизируют значимость одного из механизмов.

Наряду с изучением значимости электролитного обмена в патогенезе АГ, растет интерес к роли микроэлементов (МЭ) в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Есть немногочисленные сведения о том, что медь (Cu), цинк (Zn), железо (Fe), являясь неотъемлемыми частями различных ферментов, могут оказывать существенное влияние на развитие АГ, при этом точкой приложения действия МЭ считается их влияние на функционирование про- и антиоксидантных систем [1, 6, 7].

Несмотря на активное изучение роли МЭ в пато-

генезе АГ, ряд аспектов данной проблемы остается недостаточно исследованным, поэтому целью нашего исследования явилось изучение особенностей обмена микроэлементов (Mg, Ca, Cu, Zn, Fe) и про- и антиоксидантной активности крови у больных с различной степенью АГ в сравнении с нормотензивными донорами и обсуждении возможных механизмы формирования гипертензивного статуса.

Материал и методы

В работе исследовано 90 больных АГ, поступивших в кардиологическое отделение МУЗ ГКБ № 1. Из них мужчин было 62, женщин — 28 в возрасте от 36 до 68 лет. Средний возраст составил $44 \pm 5,3$ года. Давность заболевания зависела от степени тяжести АГ и варьировала от 1 года до 34 лет, в среднем — 9,3 года. У 78% больных выявлен отягощенный сердечно-сосудистый анамнез. Все пациенты были разделены на 3 группы, согласно степеням тяжести АГ по классификации ВОЗ, 1999.

Микроэлементы сыворотки крови определялись атомно-абсорбционным методом на спектрофотометре «Unicum - 939». Результаты выражали в мг/л. Прооксидантную активность сыворотки крови оценивали по действию тестируемых сывороток на интенсивность биохемилюминесценции нейтрофилов лейкоконцентратов доноров с люминалом. Результат выражали в виде индекса стимуляции, т.е. соотношения количества хемилюминесцентных импульсов в пробе с добавлением тестируемой сыворотки к пробе без тестируемой сыворотки.

Таблица 1

Характеристика больных

Степень тяжести	Количество больных (n)	Средний возраст (лет)	Давность заболевания (лет)	Систолическое АД, мм рт.ст.	Диастолическое АД, мм рт.ст.
I	9 (10%)	$26,7 \pm 2,1$	$1,8 \pm 0,3$	$138 \pm 1,4$	$91,2 \pm 0,8$
II	52 (58%)	$49,2 \pm 2,6$	$11,4 \pm 1,4$	$165 \pm 1,2$	$101 \pm 0,8$
III	29 (32%)	$52,3 \pm 1,9$	$17 \pm 1,5$	$181 \pm 1,4$	$112 \pm 0,7$

Таблица 2

Содержание микроэлементов в плазме крови доноров и больных АГ (мг/л)

Группы больных	Микроэлементы				
	Mg	Ca	Cu	Zn	Fe
Здоровые доноры (n=30)	25±1,63	195,6±20,5	3,78±0,83	2,26±0,28	10,4±2,18
АГ I степени (n=9)	28,1±1,42	144,4±8,3	4,0±0,51*	1,47±0,14*	1,58±2,14*
АГ II степени (n=52)	44,2±3,32*	132,3±6,2*	4,1±0,42*	1,1±0,32*	18,3±3,21*
АГ III степени (n=29)	49,3±5,14*	129,3±7,3*	3,8±0,54	0,9±0,11*	19,8±2,31*

Примечание: * - достоверные различия с донорами (p < 0,05).

Таблица 3

Про- и антиоксидантная активность сыворотки крови у больных АГ разной степени тяжести

Группы больных АГ	ПОА (усл. ед.)		АОА (усл. ед)	v АОА (усл. ед)
	J max	ИС		
Контроль (n=30)	0,17±0,01	0,5±0,06	3,289±0,13	0,299±0,01
I степень (n=9)	0,04±0,004	0,7±0,1	3,054±0,59	0,342±0,09*
II степень (n=52)	0,03±0,003	1,53±0,06*	3,406±0,68	0,199±0,02
III степень (n=52)	0,04±0,01	1,85±0,14*	3,536±0,7	0,392±0,03

Примечание: * - величины, достоверно отличающиеся от контрольных (p<0,05).

Таблица 4

Соотношение про – и антиоксидантной активности сыворотки крови у больных разной степени тяжести АГ

Степень тяжести	Коэффициент (К)
Контроль	1,10
I степень	1,94
II степень	5,11
III степень	6,36

Примечание: $K = \frac{\text{ПОА больных}}{\text{АОА больных}}$.

Антиоксидантную активность сыворотки крови определяли биохемилюминесцентным методом с перекисью водорода. Результаты выражали в условных единицах, которые соответствовали кратности подавления хемолюминесценции, индуцируемой перекисью водорода в присутствии плазмы крови больного за все время исследования. Результаты АОА выражали в условных единицах и в виде скорости снижения хемолюминесценции, индуцированной перекисью водорода — vОА.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета компьютерных программ (SSPS version 9: Release 7.0 – Inc. Chicago).

Результаты

Из табл. 2 видно, что в сравнении с группой доноров найдено достоверное повышение концентрации Mg и снижение Ca при II и III степенях тяжести АГ. Повышение уровня Cu было достоверным у больных с I и II степенью тяжести, а при III степени уровень Cu был сравним с нормальными показателями. При исследовании Fe во всех группах было достоверное повышение, особенно выраженное при III степени тяжести АГ, превышая показатели контрольной группы в 2 раза.

Гипоцинкемия в зависимости от степени тяжести нарастала. Наиболее выраженное снижение было выявлено при III степени тяжести АГ, когда уровень Zn ниже нормы почти в 2,5 раза.

Из табл. 3 видно, что максимальные значения прооксидантной активности сыворотки крови были отмечены у больных с III степенью тяжести АГ, превышающие контроль более чем в 3 раза. Антиоксидантная активность во всех группах больных АГ практически не отличалась от показателей контрольной группы.

Из табл. 4 видно, что соотношение ПОА/АОА значительно меняется в зависимости от степени тяжести АГ. Уже при I степени АГ K = 1,94, что значительно отличается от контрольного коэффициента в сторону преобладания ПОА, а при III степени тяжести коэффициент увеличивается более чем в 6 раз. При корреляционном анализе содержания МЭ от АОА выявлена сильная положительная связь с Zn (r = +0,66), отрицательная — с Fe (r = -0,62). С Cu и Mg выявлена слабая положительная связь (r = +0,14 и r = +0,11 соответственно).

Обсуждение

Таким образом, показано, что в целой гамме метаболических нарушений при АГ нарушения обмена МЭ занимают не последнее место и особенно ярко проявляются при тяжелом течении АГ, вскрывая серьезные нарушения деятельности антиоксидантных систем. Изменения МЭ имели разнонаправленный характер, и с патофизиологической точки зрения эти нарушения можно определить как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов» [3, 4].

Нарастание Mg в зависимости от тяжести АГ является защитно-приспособительной реакцией, направ-

ленной на предотвращение вазоспастических реакций. Гипомагниемия, особенно в сочетании со снижением калия, создает угрозу возникновения кардиальных аритмий [2]. Осложнения АГ в виде аритмии (экстрасистолия, мерцательная аритмия) наблюдались у больных с низким уровнем Mg.

Выявленные повышения Fe сыворотки крови, особо значимые при тяжелых степенях АГ, подтверждают кумуляционную теорию нарушений обмена Fe и подтверждают клинические и экспериментальные данные о повышенном содержании Fe, как фактора риска развития ИБС [12]. По-видимому, это объясняется тем, что Fe играет большую роль в интенсификации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижает активность глутатионпероксидазы, являющейся одним из основных ферментов — антиоксидантов. С другой стороны, Fe входит в активный центр фермента 5-липооксигеназы, катализирующего метаболизм арахидоновой кислоты до лейкотриенов. Лейкотриены — мощные провоспалительные агенты, и использование их ингибиторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы патогенетически оправдано. В любом случае, повышенный уровень железа плазмы крови можно расценивать, как отягчающий фактор, участвующий в патогенезе АГ и утяжеляющий ее течение.

Выраженная гипопинкмеия, нарастающая параллельно тяжести АГ, на наш взгляд может объясняться следующими причинами: будучи активным центром фермента супероксиддисмутазы, Zn принимает участие в реакции дисмутации O_2 в перекиси водорода, выступая в качестве мощного антиоксиданта, повышает функционирование оксидантных систем, что и выявлено в исследовании, особенно при III степени тяжести АГ. С другой стороны, описано «гипотензивное» действие Zn, благодаря стимуляции им превращения незаменимых жирных кислот в простагландины, которые являются важной частью депрессорной системы организма, снижающей АД [9]. Выявленная гипопинкмеия, видимо, обусловлена истощением запаса биометаллов в крови и перераспределением Zn в миокард и может, наряду с другими факторами, быть патогенетическим участником прогрессирования АГ.

При исследовании Cu имеется тенденция к снижению этого биометалла, однако относительное снижение выявлено только у больных III степенью АГ. При I и II степени достоверных различий от групп контроля не найдено. Надо отметить, что клинические данные о содержании Cu при АГ и ИБС противоречивы: по мнению одних авторов, уровень Cu повышается [11], а другие считают, что снижается. В наших исследованиях дефицит меди при тяжелой сте-

пени АГ, видимо, связан с истощением МЭ в крови, за счет перераспределения его в миокард, так как, по данным литературы, отмечается избыточное накопление меди в миокарде, что является неблагоприятным фактором, так как ионы Cu принимают участие в активации синтеза оксида азота — одного из основных регуляторов сосудистого тонуса [10].

Выявленная динамика обмена МЭ в зависимости от тяжести АГ имеет значение и для деятельности про- и антиоксидантных систем организма, т.к. МЭ являются активными участниками этих процессов.

Установлен факт практически не отличающейся ПОА сыворотки крови у пациентов с АГ всех групп от показателей контрольной группы. При анализе баланса про- и антиоксидантных систем получены результаты, свидетельствующие о преобладании прооксидантного потенциала у больных с тяжелым течением АГ.

Полученные данные подтверждают описанные в литературе нарушения в системе антиоксидантной защиты больных АГ, которые при I степени тяжести АГ носят функциональный характер, а при II и III степени тяжести нарушения АОА могут являться фактором стабилизации АГ [1]. Можно сделать вывод, что при I степени тяжести АГ, когда окислительно-восстановительные процессы сбалансированы, при создании определенных условий (психоэмоциональное равновесие, рациональное питание и т.д.) прогрессирование АГ можно предупредить.

Положительная корреляционная связь с Zn и отрицательная — с Fe показателей АОА свидетельствует о заинтересованности МЭ в процессе антиоксидантной защиты. Наши данные по исследованию последней подтверждают результаты экспериментальных и клинических изысканий о снижении активности ферментных антиоксидантов (каталазы, глутатионпероксидазы), которые являются основой внутриклеточной защиты от окислительного поражения. Снижение активности ферментных систем нарушает действие систем, обеспечивающих сохранность окислительного равновесия организма, эндотелиальной функции и способствует прогрессированию заболевания.

Выводы

1. Изменения МЭ при АГ имели разнонаправленный характер, что можно оценить как «синдром комбинированного дисбаланса биометаллов».

2. Изменения МЭ при АГ развиваются как защитно-приспособительная реакция, направленная на предотвращение вазоспастических реакций.

3. В механизмах снижения АОА участвуют МЭ, что подтверждается корреляционными связями.

Литература

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: Автореф. дис.... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2004. — 34 с.
2. Громова О.А. Физиологическая роль и значение магния в терапии (обзор) // Тер. Архив. — 2004. — № 10. — С. 58-62.
3. Новиков В.С., Горанчук В.В., Шустов Е.Б. Физиология экстремальных состояний. — СПб.: Наука, 1998. — 247 с.
4. Титов В.Н. Эндогенное воспаление и биохимические аспекты онтогенеза артериальной гипертензии / В.Н. Титов, Е.В. Ощепкова, В.А. Дмитриев // Клин. лаб. диагностика. — 2005. — № 5. — С. 3-10.
5. Харченко В.Н., Какорина Е.Т., Корякин Н.М. Смертность от болезней системы кровообращения в России и в экономически развитых странах. Необходимость усиления кардиологической службы и модернизации медицинской статистики в Российской Федерации (аналитический обзор официальных данных Госкомстата, МЗ и СР России, ВОЗ и экспертных оценок по проблеме) // Росс. кард. журнал. — 2005. — Т. 52, № 2. — С. 5-17.
6. Якобсон М.Г. Особенности эндокринно-метаболического профиля в динамике инфаркта миокарда на фоне артериальной гипертензии (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Новосибирск, 2000. — 43 с.
7. Gemici K., Agaogullary N., Cordan J. et al. Do trace elements play a role in the development of acute coronary syndromes? // Trace Elem. and Elec. — 1998. — Vol. 15, N 3. — P. 151-154.
8. Kromhout D. Epidemiology of cardiovascular diseases in Europe // Publ. Hlth. Nutr. — 2001; 4(2B): 441-457.
9. Peczkowska M., Kabat M., Sitkowska H. et al. Zinc metabolism in essential hypertension and during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy // Trace Elem. and Elec. — 1997. — Vol. 14, N 2. — P. 82-86.
10. Plane F., Wigmore S., Angelini G.D. et al. Effect of copper on nitric oxide synthase and guanylyl cyclase activity in the rat isolated aorta // British J. of Pharmacol. — 1997. — Vol. 121, N 2. — P. 345-350.
11. Singh R.B., Niaz M.A., Ahmad S. et al. Dietary and serum levels of antioxidant minerals in patients with acute myocardial infarction // Trace Elem. in Med. — 1995. — Vol. 12, N 3. — P. 148-152.
12. Tuomainen T.P., Punnonen K., Nyyssonen K. et al. Association between body iron stores and the risk of acute myocardial infarction in men // Circulation — 1998. — Vol. 97, N 15. — P. 1461-1466.

Abstract

Ninety arterial hypertension (AH) patients were divided into three groups, by AH severity. Levels of Mg, Ca, Cu, Zn, Fe, pro- and anti-oxidant blood activity (POA, AOA) were measured. Various disturbances, defined as «combined biometal dysbalance syndrome» were diagnosed. POA and AOA dynamics correlated with microelement (ME) status. Hypozincemia was caused by Zn reserve deficiency and myocardial accumulation. Increased Fe levels, correlating with AH stage, confirmed Fe metabolism cumulative theory. Active ME role in AO defense and AH pathogenesis was observed.

Keywords: Arterial hypertension, microelements, pro- and anti-oxidant blood activity.

Поступила 10/07-2006