

УДК 616.12-008.331.1-06: 616.61-036.1

## ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРООКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕНОКАРДИАЛЬНОМ СИНДРОМЕ НА ФОНЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

*Власенко Е. М., Демикова Н. В. \**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
ул. Корчагинцев, 58, Харьков, Украина, 61176  
(получено 26.08.2013, опубликовано 03.10.2013)*

Проведено определение изменений активности прооксидантной системы и индикаторов воспаления у больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно у 33 пациентов с артериальной гипертензией при хронической болезни почек: хроническом гломерулонефрите, а также под влиянием антигипертензивной терапии (фозиноприл, дилтиазем). Сравнительная оценка изменения основных показателей про- и антиоксидантной системы у больных с хроническим ренокардиальным синдромом ассоциирована с уменьшением активности прооксидантной системы и снижением ее активности при лечении антигипертензивными препаратами, уменьшающими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

**Ключевые слова:** прооксидантная система, хронический ренокардиальный синдром, хронический гломерулонефрит, фозиноприл, дилтиазем.

\* nadezhda-sumy@mail.ru

### **Введение.**

Одним из начальных иницирующих механизмов повреждения тканей является активация окислительных тканевых механизмов как составляющая стресс-реализующей системы в патогенезе как хронических сердечно-сосудистых заболеваний, так и болезней почек [1; 2; 3], что является актуальным при хроническом ренокардиальном синдроме [4]. Этот процесс заключается в избыточной генерации активных форм кислорода, что и приводит к развитию окислительного стресса, участие которого необходимо как для разрушения вредоносных агентов, развития апоптоза, так и формирования воспалительных, ишемических и рефузионных поражений [5].

Свободные радикалы защищают клеточный апоптоз, способствуют структурной модификации липидных мембран клеток, что приводит к нарушению их функции. При взаимодействия с липидами мембран образуются липидные радикалы, пероксиды и гидроперекиси липидов, под влиянием которых увеличивается проницаемость мембран нефрона и стимулируются процессы фиброобразования [6; 7]. В противовес этим процессам существует антиоксидантная система, одной из звеньев которой является супероксидсмутаза, играющая ключевую роль в утилизации свободных радикалов. Таким образом,

активация процессов перекисного окисления представляет один из системных ответов организма на стресс. Показателем, характеризующим состояние прооксидантной системы, является уровень в крови малонового диальдегида и диеновых конъюгатов.

Доказана эффективность ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) по воздействию на сердечно-сосудистую летальность и заболеваемость (CAPPP, STOP-2). У больных, входивших в исследование EUCLID, продемонстрировано нефропротекторное действие ингибитора АПФ, который уменьшал проявления микроальбуминурии. Доказан ренопротекторный эффект ингибиторов АПФ, благодаря чему их применяют как препараты выбора у больных с поражением почек [1, 8, 9].

**Цель работы** – определить изменения активности прооксидантной системы и индикаторов воспаления у больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно с артериальной гипертензией (АГ) при хронической болезни почек (ХБП), а также под влиянием антигипертензивной терапии.

### **Материалы и методы**

Обследовано 33 больных с хроническим ренокардиальным синдромом, а именно с АГ при ХБП: хроническом гломерулонефрите (ГН), мужчин 21 (63,6 %) и женщин 12 (36,4 %). Контрольная группа составила 25 человек,

мужчин 15, и женщин 10 в возрасте 18–64 года. Из 33 больных ХБП у 14 диагностирована I стадия, у 11 – II стадия, у 8 – III стадия.

В программу исследований вошли тесты, которые позволяют определить состояние оксидантной и антиоксидантной систем. О состоянии этих систем и активности окислительно-восстановительных процессов в организме судили по определению соотношения сульфгидрильных групп (-SH) групп, белков и особенно ферментных белков (Ю. А. Бахшев, 1971). Содержание сульфгидрильных групп в крови определяли методом амперометрического титрования (В. С. Асатиани, 1969). Интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови изучалась по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА) (Ю. А. Владимиров, И. А. Арчаков, 1972). Перекисное окисление белков (ПОБ) изучалось по Е. Е. Дубининой и соавт., (1996). В качестве продуктов ПОБ в крови изучали содержание 2,4-динитрофенил альдогидразонов – (2,4-ДНФ-АГ) – (ед. опт. плотности на 1,0 г белка  $\lambda = 380$  нм).

Больные были распределены на группы согласно проводимой терапии. Больным первой группы (n=17) был назначен фозиноприл (ИАПФ) в дозе 10-20 мг однократно, больным второй группы (n=16) была назначена комбинация (ИАПФ+ДТ): фозиноприл в дозе 10-20 мг в сутки однократно и дилтиазем в дозе 180 мг в сутки. Повторное обследование проводилось через 2 месяца лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Данные приведены в виде медианы 25 и 75 % квартилей (Me[Me(n)-Me(v)]). Для оценки межгрупповых различий параметров с правильным распределением применяли параметрический t-критерий.

#### Результаты и их обсуждение

Исследование уровня МДА подтвердило наличие его прогрессирующего повышения у больных с хроническим ренокардиальным синдромом, начиная с I стадии ХБП (табл. 1). Лечение иАПФ и ИАПФ+ДТ приводило к уменьшению содержания МДА по сравнению с исходным на 16,2–40,0 %, что зависело от синдрома и стадии заболевания. Так, при ХБП I это снижение составило 60 %, при ХБП III –

8,7 %, при ХБП III и нефротическом синдроме – 20 %.

Таблица 1

Содержание ПОЛ и ПОБ у больных с хроническим ренокардиальным синдромом (M±m)

Показатель	После лечения			1	2
	до лечения	фозиноприл	фозиноприл+дилтиазем		
ХБП I: ГН и АГ					
МДА (нмоль/л)	4,0 ± 0,10	2,4 ± 0,14 -60 %	2,4 ± 0,10	< 0,01	g
ДК (нмоль/л)	173,0 ± 0,60	14,9 ± 1,29	15,2 ± 1,20	< 0,05	g
2.4 –ДНФ-АГ ед.	40,1 ± 1,40	34,6 ± 0,67	35,5 ± 0,61	< 0,05	g
2.4 –ДНФ-КГ ед.	40,0 ± 2,80	35,3 ± 0,58	35,0 ± 0,70	< 0,05	g
ХБП I: ГН					
МДА (нмоль/л)	2,4 ± 0,42	2,0 ± 0,20 -16,3 %	1,6 ± 0,20	< 0,05	g
ДК (нмоль/л)	15,4 ± 0,68	13,8 ± 0,62 -10,4 %	12,8 ± 0,71	< 0,1	g
2.4 –ДНФ-АГ ед.	35,2 ± 2,80	30,7 ± 0,61	31,5 ± 0,81	< 0,15	g
2.4 –ДНФ-КГ ед.	32,5 ± 2,00	31,0 ± 0,58	31,5 ± 0,63	ng	g
ХБП III: ГН и АГ					
n	2	14	8		
МДА (нмоль/л)	4,6 ± 0,10	4,2 ± 1,24	4,1 ± 1,11	0,05	g
ДК (нмоль/л)	19,3 ± 1,00	15,7 ± 1,13	16,0 ± 0,91	< 0,05	g
2.4 –ДНФ-АГ ед.	45,5 ± 1,52	15,7 ± 1,18	15,7 ± 0,91	< 0,001	g
2.4 –ДНФ-КГ ед.	44,0 ± 2,51	37,6 ± 0,71	40,2 ± 0,84	< 0,05	g
ХБП III: ГН нефротический синдром					
n	4	1	13		
МДА (нмоль/л)	5,0 ± 0,21	4,0 ± 1,10 -20,0 %	4,5 ± 0,20	< 0,05	g
ДК (нмоль/л)	19,6 ± 1,02	17,0 ± 2,10 -13,3 %	17,3 ± 1,10	< 0,1	g
2.4 –ДНФ-АГ ед.	46,9 ± 1,70	44,6 ± 0,91	46,0 ± 0,71	< 0,1	g
2.4 –ДНФ-КГ ед.	9,2 ± 2,10	43,8 ± 1,00	46,1 ± 0,82	< 0,05	g

Аналогичная закономерность наблюдалась при изменении диеновых конъюгатов: при ХБП I это снижение составило 13,9 %, при ХБП III – 18,7 %, при ХБП III и нефротическом синдроме – 13,3 %.

**Таблица 2**  
Индикаторы воспаления у больных с хроническим ренокардиальным синдромом, М (В-квартиль; Н-квартиль)

Показатель	После лечения		
	до лечения	после 2 месяцев лечения	P
ХБП I: ГН			
Альфа-2-макроглобулин (г/л)			
ГН			
Латентное течение	5,3 (4,9; 5,5)	2,2 (2,5; 3,4) - 39,6 %	< 0,01
Гипертензивный синдром	6,4 (5,8; 6,7)	4,3 (3,9; 4,5) - 32,8 %	< 0,001
Контроль	3,6 (3,24; 4,17)		
ХБП III: ГН			
Гипертензивный синдром	7,2 (6,9; 7,4)	4,4 (3,6; 4,9) - 39,9 %	< 0,001
Нефротический синдром	8,1 (8,3; 5,1)	5,1 (4,2; 5,9) - 46 %	< 0,001
Церулоплазмин (мг/л)			
ХБП I: ГН			
Латентное течение	604,0 (594,0; 612,0)	465,0 (398,0; 491,0) - 23 %	< 0,001
Гипертензивный синдром	645,0 (638,0; 670,0)	574,0 (532,0; 598,0) - 21 %	< 0,01
Контроль			
ХБП III: ГН			
Гипертензивный синдром	760,0 (730,0; 814,0)	472,0 (617,0; 713,0) - 11,6 %	< 0,05
Нефротический синдром	919,0 (903,0; 935,0)	722,0 (689,0; 805,0) - 11,2 %	< 0,01
Контроль	447,0 (350,0; 570,0)		
ХБП I: ГН			
Латентное течение	1,9 (0,97; 8,1)	1,1 (1,3; 1,8)	< 0,01
Гипертензивный синдром	2,4 (1,6; 2,6)	0,67 (0,85; 1,2)	< 0,01
ХБП III: ГН			
Гипертензивный синдром	3,7 (2,6; 3,9)	1,13 (1,9; 3,18)	< 0,01
Нефротический синдром	4,15 (3,0; 4,3)	1,6 (2,6; 3,7)	< 0,01
Контроль	1,7 (1,4; 1,8)		

Снижение активности перекисного окисления липидов сопровождалось

уменьшением активности провоспалительных механизмов, о чем свидетельствовало уменьшение содержания индикаторов воспаления альфа-2-макроглобулина на 39,6 % и на 32,8 % при латентном течении и гипертензивном синдроме, на 39,9 % и на 46,0 % при ХБП III, гипертензивном и нефротическом синдромах соответственно (табл. 2). Аналогичная динамика имела место и при использовании других показателей: церулоплазмина и гаптоглобина. Содержание церулоплазмина уменьшилось при ХБП I на 23 % при латентном течении ГН и на 21 % – при гипертензивном синдроме. При ХБП III: при ГН гипертензивном синдроме это снижение составило 11,6 и 11,2 % соответственно. При проведении антигипертензивной терапии особенно показательным было снижение содержания гаптоглобина, содержание которого уменьшилось под влиянием лечения на 42,1 % у больных ХБП: при ГН латентном течении, на 72,1 % при гипертензивном синдроме и ХБП III: ГН гипертензивном – на 69,5 % и нефротическом синдроме – 61,5 %.

#### Выводы

Таким образом, сравнительная оценка изменения основных показателей про- и антиоксидантной системы у больных с хроническим ренокардиальным синдромом ассоциирована с уменьшением активности прооксидантной системы и снижением ее активности при лечении антигипертензивными препаратами, уменьшающими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

#### Список литературы

1. Палій І. Артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром, ускладнені патологією нирок: вибір гіпотензивного препарату / І. Палій, І. Шіфріс // Ліки України. – 2004. – № 1. – С. 40–42.
2. McCullough P. A. Cardiovascular disease in chronic kidney disease from cardiologist's perspective / P. A. McCullough // Curr Opin Nephrol Hypertens. – 2004. – Vol. 13. – P. 591–600.
3. Sarnak M. J. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease : a statement from the American Heart Councils in kidney and cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention / M. J. Sarnak,

- A. S. Levey, Schoolwerth [et al.] // *Circulation*. – 2003. – Vol. 108. – P. 2154–2169.
4. Bagshaw S. M., Cruz D. N., Aspromonte N. [et al.] Epidemiology of cardiorenal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 25. – P. 1406–1616.
  5. Deardorff R. Cytokines and matrix metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F. G. Spinale // *Biomark Med*. – 2009. – Vol. 3 (5) – P. 513–523.
  6. Chitra U. Role of lifestyle variables on the lipid profile of selected South Indian subjects / U. Chitra, N. Krishna Reddy, N. Balakrishna // *Ind. Heart J*. – 2012. – Vol. 64 (1). – P. 28–34.
  7. Coll B. Cardiovascular risk factors underestimate atherosclerotic burden in chronic kidney disease: usefulness of non-invasive tests in cardiovascular assessment / B. Coll, A. Betriu, M. Martinez-Alonso [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2010. – Vol. 20. – P. 3017–3025.
  8. Riediger N. D. Cardiovascular risk according to plasma apolipoprotein and lipid profiles in a Canadian First Nation / N. D. Riediger, S. G. Bruce, T. K. Young // *Prev. Chronic Dis*. – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 1–8.
  9. Bernal J. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in diastolic heart failure: potential for pharmacologic intervention / J. Bernal, S. R. Pitta, D. Thatai // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. – 2006. – Vol. 6 (6). – P. 373–381.
  10. Nobria A. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial / A. Nobria, V. Hosselblad, A. Stebbins [et al.] // *J. A. Coll. Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 1264–1268.

### **ЗМІНА АКТИВНОСТІ ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РЕНОКАРДІАЛЬНОМУ СИНДРОМІ НА ТЛІ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ**

*Власенко О. М., Деміхова Н. В.  
Харківська медична академія  
вул. Корчагинців, 58, Харків, Україна, 61176*

Проведено визначення змін активності прооксидантної системи та індикаторів запалення у хворих на хронічний ренокардіальний синдром, а саме у 33 пацієнтів з артеріальною гіпертензією при хронічній хворобі нирок: хронічному гломерулонефриті, а також під впливом антигіпертензивної терапії (фозиноприл, дилтіазем). Порівняльна оцінка зміни основних показників про-та антиоксидантної системи у хворих на хронічний ренокардіальний синдром асоційована зі зменшенням активності прооксидантної системи і зниженням її активності при лікуванні антигіпертензивними препаратами, що зменшують активність ренін-ангіотензин-альдостеронової системи.

**Ключові слова:** прооксидантна система, хронічний ренокардіальний синдром, хронічний гломерулонефрит, фозиноприл, дилтіазем.

### **CHANGE OF PROOXIDANT ACTIVITY IN CHRONIC RENOCARDIAC SYNDROME AND ANTYHYPERTENSIVE THERAPY**

*Vlasenko E. M., Demikhova N. V.  
Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education  
58 Korchagintsev St., Sumy, Ukraine, 61176*

We determined changes in activity of the prooxidant systems and indicators of inflammation in patients with chronic renocardiac syndrome. Thus, namely 33 patients with arterial hypertension and chronic kidney disease were examined for changes during chronic glomerulonephritis, as well as under the influence of antihypertensive therapy (fosinopril, diltiazem). Comparative evaluation of key indicators (pro-and antioxidant system) was associated with decrease of the prooxidant systems activity and reduction of its activity due to treating with antihypertensive drugs, which reduced the activity of rennin-angiotensin-aldosterone system.

**Key words:** prooxidant system, chronic renocardiac syndrome, chronic glomerulonephritis, fosinopril, diltiazem.