

Л.В. Натяганова<sup>1</sup>, Е.В. Осипова<sup>2</sup>, О.А. Гаврилова<sup>1</sup>, М.И. Долгих<sup>1</sup>, Л.Р. Колесникова<sup>1</sup>

## ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет», Иркутск, Россия

Обследовано 48 мальчиков-подростков, в том числе 23 подростка из группы контроля и 25 подростков со стабильной артериальной гипертензией. Сравнивали следующие показатели антиоксидантного статуса: общая антиокислительная активность (АОА), активность супероксиддисмутазы (СОД), ретинола и  $\alpha$ -токоферола, системы глутатиона. Общая АОА пациентов с артериальной гипертензией на 29 % ( $p = 0,01$ ) превышает контрольные показатели, активность ретинола – в 2 раза ( $p = 0,00$ ), активность СОД снижена на 11 %. Приведенные данные позволяют предположить нарастание напряжения в системе антиоксидантной защиты.

**Ключевые слова:** подростки, артериальная гипертензия, антиоксидантный статус

## PECULIARITIES OF THE ANTIOXIDANT STATUS OF ADOLESCENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

L.V. Natyaganova<sup>1</sup>, E.V. Osipova<sup>2</sup>, O.A. Gavrilova<sup>1</sup>, M.I. Dolgikh<sup>1</sup>, L.R. Kolesnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

<sup>2</sup> Irkutsk State University, Irkutsk, Russia

One of the most topical problems in the field of healthcare is to solve the issues of an early diagnosis, timely prevention and effective treatment of cardiovascular diseases, which include arterial hypertension (the AH). Prevalence of EAH in the pediatric population in Russia amounts to 20 %. Despite the fact that the mechanisms of the disease were studied in detail, metabolic changes that led to its early development in teenagers were still not entirely clear. In the Clinic of FSBSI Scientific Center for Family Health Problems and Human Reproduction (Irkutsk), clinical and functional examination of 48 male adolescents aged 14–17 years, of which 25 patients with stable arterial hypertension and 23 adolescents without somatic pathology with normal blood pressure, was conducted. Antioxidant status was studied in blood plasma and hemolysate. A comparative analysis of the following indicators was conducted: total antioxidant activity, superoxide dismutase activity, level of retinol and  $\alpha$ -tocopherol, glutathione system parameters. Patients with stable arterial hypertension were recorded with level of overall antioxidant activity in blood 29 % higher than the benchmark, decreased superoxide dismutase activity by 11 % and content of  $\alpha$ -tocopherol by 44 %. Retinol concentration in teenagers with hypertension was two times higher than the content of this indicator in the control group ( $p = 0.00$ ). Decrease in the antioxidant levels was found in adolescents with arterial hypertension that can be the cause of the oxidative stress development.

**Key words:** adolescents, arterial hypertension, antioxidant status

Последние десятилетия характеризуются существенным изменением структуры кардиоваскулярной патологии в детской популяции России. Возраст начала многих заболеваний ССС значительно снизился, изменилась клиническая картина и прогноз ряда патологических состояний. Это в полной мере касается артериальной гипертензии (АГ), истоки которой лежат в детском и подростковом возрасте [6]. Многие патологические состояния и заболевания, в том числе и АГ, сопровождаются активацией перекисного окисления липидов и снижением антиоксидантной защиты, что свидетельствует о формировании окислительного стресса в организме. Одним из основных способов неспецифической защиты жизнеспособности органов и тканей является антиоксидантная система, активность которой обеспечивает устойчивость живых клеток к свободно-радикальному повреждению [5, 7]. Повреждающему эффекту активных форм кислорода противостоит система защиты, главным действующим звеном которой являются антиоксиданты – соединения, способные тормозить, уменьшать интенсивность свободнорадикального окисления (СРО), нейтрали-

зовывать свободные радикалы путем обмена своего атома водорода (в большинстве случаев) на кислород свободных радикалов [4].

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск) проведено клинико-функциональное обследование 48 подростков мужского пола в возрасте 14–17 лет. Группу со стабильной артериальной гипертензией составили 25 пациентов. Диагнозы вынесены в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Ассоциацией детских кардиологов России, утвержденной ВНОК и съездом кардиологов в 2003 году. Контрольную группу составили 23 подростка без соматической патологии, имеющие нормальное АД при трехкратном офисном измерении. В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 ред.)).

**Клинические методы**

Обследование включало: клинико-anamnestическое исследование, электрокардиографию, эхокардиографию (Megas, Италия), суточное мониторирование АД (Oxford, UK), микроскопию мочевого осадка, исследование уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови, ультразвуковое исследование почек и надпочечников, доплерографию почечных артерий, МРТ надпочечников и гипофиза по показаниям.

**Биохимические методы исследования**

В качестве материала для биохимических исследований использовали плазму крови и гемолизат. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак, с 8 до 9 часов утра в соответствии с общепринятыми требованиями. Оценивали общую антиокислительную активность (АОА) крови [3], ферментативное звено (СОД) [12], компоненты глутатионовой системы (GSH, GSSG) [11] и жирорастворимые витамины ( $\alpha$ -токоферол, ретинол) [10].

Статистический анализ проводили с помощью пакета комплексной обработки данных Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Использовались следующие методы статистического анализа: проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова – Смирнова; проверка равенства дисперсий с помощью F-критерия Фишера; проверка равенства средних значений в группах с помощью t-критерия Стьюдента. Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения: *M* – среднее;  $\sigma$  – стандартное (среднеквадратичное) отклонение; *n* – численность анализируемой группы; *p* – уровень значимости.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

В группе пациентов со стабильной артериальной гипертензией зарегистрирован более высокий уровень общей АОА крови, который на 29 % ( $p = 0,01$ ) превышает контрольные показатели. У этих же подростков активность СОД была ниже на 11 % ( $p = 0,00$ ) (табл. 1). Концентрация  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови также оказалась ниже, чем у здоровых детей, на 44 % ( $p = 0,00$ ). В то же время концентрация ретинола у подростков с АГ превышала в 2 раза ( $p = 0,00$ ) контрольные показатели (табл. 1). Все вышперечисленные факты могут позволять утверждать, что в системе АОЗ нарастает напряжение.

**Таблица 1**

**Содержание компонентов антиоксидантной системы у пациентов со стабильной артериальной гипертензией (*M*  $\pm$   $\sigma$ )**

Показатели	Контроль ( <i>n</i> = 23)	САГ ( <i>n</i> = 25)	<i>p</i>
АОА, усл. ед.	15,73 $\pm$ 3,52	20,29 $\pm$ 7,16	0,01
СОД, усл. ед.	1,69 $\pm$ 0,10	1,50 $\pm$ 0,23	0,00
$\alpha$ -токоферол, мкмоль/л	8,15 $\pm$ 2,80	5,67 $\pm$ 1,27	0,00
Ретинол, мкмоль/л	0,68 $\pm$ 0,21	1,40 $\pm$ 0,83	0,00
GSH, ммоль/л	2,29 $\pm$ 0,22	2,17 $\pm$ 0,30	0,13
GSSG, ммоль/л	1,94 $\pm$ 0,22	1,88 $\pm$ 0,30	0,44
GSH / GSSG	1,20 $\pm$ 0,04	1,22 $\pm$ 0,07	0,61

Значимое снижение активности СОД у пациентов, по сравнению с контрольными показателями, позволяет предположить, что увеличение расхода СОД обусловлено более интенсивной нейтрализацией первичных продуктов ПОЛ у подростков с артериальной гипертензией на первых этапах процессов липопероксидации. СОД и восстановленный глутатион (GSH) могут образовывать своеобразную антиоксидантную систему, которая препятствует реакции образования перекиси водорода.

У пациентов со стабильной гипертензией уровень исследованных форм глутатиона в крови пациентов сопоставим с показателями контрольной группы (табл. 1).

Восстановленный глутатион (GSH) – один из основных антиоксидантов эритроцитов, служащий коферментом при восстановлении метгемоглобина в функционально активный гемоглобин. С помощью восстановленного глутатиона осуществляется детоксикация гидроперекисей, которые образуются при реакции активных радикалов кислорода с ненасыщенными жирными кислотами мембраны эритроцитов. Проведенные исследования содержания глутатионов в крови пациентов свидетельствуют об активации процессов биорегенерации восстановленного глутатиона у пациентов с артериальной гипертензией, его содержание сопоставимо с контрольными показателями. Запасов восстановленного глутатиона (GSH), выполняющего основные антиоксидантные функции в этой системе, в крови пациентов с артериальной гипертензией вполне достаточно. По соотношению восстановленного глутатиона к окисленному (GSH / GSSG) можно оценить скорость его биорегенерации и, косвенно, активность глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы на уровне нормы. Статистически значимое уменьшение содержания  $\alpha$ -токоферола в крови у пациентов регистрируется на фоне увеличения содержания ретинола. В литературе обсуждается возможность изменения активности  $\alpha$ -токоферола, одного из наиболее важных антиоксидантов в клетке, за счет участия ретинола в процессах его восстановления [1, 2, 7]. В свою очередь установлено, что антиоксиданты, особенно токоферол, оказывают положительное влияние на эффективность биотрансформации каротина в ретинол [9]. Однако до настоящего времени нет ясности в решении этого вопроса. Снижение концентрации  $\alpha$ -токоферола в крови пациентов служит доказательством его повышенного расхода в блокировке процессов липопероксидации.

У подростков со стабильной гипертензией содержание ретинола в плазме крови выше в 2,1 раза ( $p = 0,00$ ), в сравнении с контролем (табл. 1). Существует мнение, что сохранение базального уровня  $\alpha$ -токоферола, одного из наиболее активных антиоксидантов в клетке, возможно благодаря участию ретинола, участвующего в его восстановлении. Кроме того, есть данные, что ретиноевая кислота (гормональный гомолог ретинола), связываясь с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, находящимися постоянно в ядре в режиме «stand by», активирует соответствующую

щие области ДНК с образованием адреномедуллина, индуцирующего гипертензивный эффект [8].

Выявленные нами закономерности свидетельствуют о нарушении баланса между ферментативными и неферментативными элементами АОЗ и ее низкой буферной емкости у пациентов с ЭАГ. Совокупность наблюдаемых изменений в процессах АОЗ у пациентов с артериальной гипертензией вследствие недостаточности антиоксидантных ресурсов, не дает возможности организму регулировать физиологичное течение процессов ПОЛ. Истощение антиоксидантных компонентов выражается в значимом снижении активности СОД и уменьшении в плазме крови пациентов, по сравнению с контрольными показателями, в 1,3–1,4 раза концентрации  $\alpha$ -токоферола, что может свидетельствовать о развитии окислительного стресса.

#### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.  
Vladimirov YA (2000). Free radicals in biological systems [Svobodnye radikaly v biologicheskikh sistemakh]. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*, (12), 3-19.
2. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // Русский медицинский журнал: Клиническая фармакология. – 2003. – Т. 11, № 21. – С. 1185–1188.  
Kapelko VI (2003). Reactive oxygen species, antioxidants and heart disease prevention [Aktivnye formy kisloroda, antioksidanty i profilaktika zabolevaniy serdtsa]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal: Klinicheskaya farmakologiya*, (11), 1185-1188.
3. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. Оценка АОА плазмы крови с применением желточных липопротеидов // Лаб. дело. – 1988. – № 5. – С. 59–60.  
Klebanov GI, Babenkova IV, Teselkin YO (1988). Evaluation of AOA of blood plasma with the use of egg yolk lipoproteins [Otsenka AOA plazmy krovi s primeneniem zheltochnykh lipoproteidov]. *Laboratornoe delo*, (5), 59-60.
4. Колесникова Л.И., Гребёнкина Л.А., Даренская М.А., Власов Б.Я. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) // Сибирский научный медицинский журнал. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.  
Kolesnikova LI, Grebyonkina LA, Darenskaya MA, Vlasov BY (2012). Oxidative stress as nonspecific pathogenetic link of reproductive disorders (systematic review) [Okislitel'nyy stress kak nespetsificheskoe patogeneticheskoe zveno reproduktivnykh narusheniy (obzor)]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 32 (1), 58-66.
5. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В., Мадаева И.М., Погодина А.В., Протопопова О.Н. Психофизиологические взаимоотношения при артериальной гипертензии в онтогенезе // Сибирский научный медицинский журнал. – 2009. – Т. 29, № 5. – С. 79–85.  
Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV, Madaeva IM, Pogodina AV, Protopopova ON (2009). Psychophysiological relationship with hypertension in ontogeny [Psikhofiziologicheskie vzaimootnosheniya pri arterial'noy gipertenzii v ontogeneze]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 29, (5), 79-85.
6. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. – М.: Слово, 2006. – 553 с.  
Menshchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar IA, Krugovykh NF, Trufakin VA (2006) Oxidative stress. Pro-oxidants and antioxidants [Okislitel'nyy stress. Prooksidanty i antioksidanty], 553.
7. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.  
Menshchikova EB, Lankin VZ, Zenkov NK, Bondar IA, Trufakin VA (2008). Oxidative stress: Pathological conditions and diseases [Okislitel'nyy stress: Patologicheskie sostoyaniya i zabolevaniya], 284.
8. Никитенко Л.Л., Колесников С.И. Роль адреномедуллина в биологии эндотелиальной клетки человека. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 160 с.  
Nikitenko LL, Kolesnikov SI (2007). Adrenomedullin role in the biology of endothelial cells of human [Rol' adrenomedullina v biologii endotelial'noy kletki cheloveka], 160.
9. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 968 с.  
Rebrov VG, Gromova OA (2008). Vitamins, macro- and microelements [Vitamins, makro- i mikroelementy], 986.
10. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови // Лаб. дело. – 1984. – № 6. – С. 362–365.  
Chernyauskene RC, Varshkyavichene ZZ, Gribauskas PS (1984). Simultaneous determination of the vitamins E and A concentrations in serum [Odnovremennoe opredelenie kontsentratsiy vitaminov E i A v syvorotke krovi]. *Laboratornoe delo*, (6), 362-365.
11. Hissin HY, Hilf R (1976). Fluometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Analytical Biochemistry*, 74 (1), 214-226.
12. Misra HP, Fridovich I (1972). The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biological Chemistry*, (247), 3170-3073.

#### Сведения об авторах Information about the authors

**Натяганова Лариса Викторовна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел.: 8 (3952) 20-73-67; e-mail: irklara@yandex.ru)

**Natyaganova Larisa Viktorovna** – Candidate of Biological Sciences, Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, Timiryazev str., 16; tel.: +7 (3952) 20-76-36; e-mail: irklara@yandex.ru)

**Осипова Елена Владимировна** – доктор биологических наук, профессор кафедры естественнонаучных дисциплин Педагогического института ФГБОУ ВПО «Иркутский государственный университет» (664025, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; тел.: 8 (3952) 24-03-99; e-mail: evosipova2010@yandex.ru)

**Osipova Elena Vladimirovna** – Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Natural Sciences of Pedagogical Institute of Irkutsk State University (664025, Irkutsk, Karl Marx str., 1; tel.: +7 (3952) 24-03-99; e-mail: evosipova2010@yandex.ru)

**Гаврилова Оксана Александровна** – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Gavrilova Oksana Aleksandrovna** – Junior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

**Долгих Мария Игоревна** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

**Dolgikh Maria Igorevna** – Candidate of Biological Sciences, Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

**Колесникова Лариса Романовна** – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru)

**Kolesnikova Larisa Romanovna** – Candidate of Medical Sciences, Research Officer of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: l.kolesnikova2010@yandex.ru)