

© Коллектив авторов, 2013
УДК 616.12-008.331.1:616.13-616.14-071

В. В. Никитина
докт. мед. наук

А. А. Жлоба

Е. Р. Баранцевич
докт. мед. наук

Л. А. Белякова

I Государственный медицинский университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург

Биохимические маркеры для диагностики эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций у больных с гипертонической болезнью

Обследованы 26 больных с гипертонической болезнью, контрольная группа — 20 здоровых человек. Предложена методика диагностики эндотелиальных расстройств, митохондриальных дисфункций у пациентов с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, диагностика эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций

Распространенность гипертонической болезни (ГБ) в развитых странах высока, ее частота у лиц старше 40 лет достигает там 20–25 % при относительно равномерном распределении среди мужчин и женщин.

В настоящее время весьма распространенным является представление о развитии ГБ в результате генерализованного дефекта клеточных мембран эндотелиоцитов, проявляющегося в нарушении их структуры и катионотранспортных функций. Следствием этих процессов является нарушение функционирования митохондрий клеток организма, продуцирование ими свободных радикалов, снижение продукции АТФ в результате окислительного фосфорилирования разных субстратов. Гамма-глутаминтранспептидаза (ГГТП) поддерживает клеточную концентрацию глутатиона, может быть маркером оксидативного стресса [1]. ГГТП представляет собой независимый фактор риска развития сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии [2]. По данным нескольких исследований, уровень ГГТП в плазме крови представлял собой независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний [3]. ГГТП представляется «скромным» фактором риска развития артериальной гипертензии [4].

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 26 пациентов, страдающих ГБ (11 мужчин и 15 женщин). Средний возраст — 72,4±7,9 года. Распределение больных было пропорциональным тяжести

заболевания: I стадия — 8 человек, II — 11, III — 7. Контрольную группу представляли 20 здоровых людей (2/3 — женщины), средний возраст — 26±5,7 года. Диагнозы заболеваний у пациентов были верифицированы клинически и с помощью методов нейровизуализации — магнитно-резонансной и/или компьютерной томографии головного мозга. Дополнительно выполняли электрокардиографию, были проведены осмотр окулистом глазного дна с помощью офтальмоскопа, ультразвуковая диагностика брахиоцефальных артерий, транскраниальная доплерография.

Статистическую обработку данных проводили с помощью лицензированной статистической программы SPSS 16. Применяли параметрический, непараметрический статистические анализы, в частности использовали методику Манна-Уитни [5]. Для статистического анализа, позволяющего разделить выборку по степени тяжести заболевания, использовали следующие клинические и биохимические показатели плазмы крови пациентов: возраст, наличие сопутствующих хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем, наличие неврологических синдромов поражения пирамидной, экстрапирамидной систем, чувствительности, координации, высших мозговых функций, лактат, пируват, общий гомоцистеин, ГГТП, альфа-2-макроглобулин (АМГ), соотношение общего гомоцистеина и крупномолекулярной фракции гомоцистеина. Диагностику эндотелиальных расстройств (ЭР) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями выполняли с помощью биохимической методики определения количества в плазме крови общего АМГ [6]. В норме, у здоровых людей количество АМГ в плазме крови состав-

Вероника Владленовна Никитина
e-mail: nikitina_veronik@mail.ru

ляет $> 0,3$ мкмоль/л. Вместе с тем, данный способ диагностики не позволяет количественно оценить лактат-ацидоз, формирование митохондриальных дисфункций (МД) у пациентов с ГБ. Исследование МД осуществляли с помощью количественного определения в плазме крови содержания общего гомоцистеина метилмалоновой кислоты с помощью метода ВЭЖХ-анализа на хроматографе Agilent 1100 в отделе биохимии НИЦ [7, 8]. Уровень метилмалоновой кислоты в плазме крови в норме обычно составляет не более $0,2-0,4$ мкмоль/л, общего гомоцистеина — 10 мкмоль/л. У больных с МД уровень метилмалоновой кислоты достигает значения $> 0,5$ мкмоль/л, при патологическом повышении ее уровня в плазме крови устанавливается метилмалоновая ацидемия. Для определения в плазме крови уровня пирувата было использовано спектрофотометрическое оборудование [9].

Результаты и обсуждение

Статистический анализ показал наибольшую информативность двух показателей — содержания АМГ в плазме крови (коэффициент функции критерия Манна-Уитни — $0,3$, $p < 0,05$) и пирувата (коэффициент функции критерия Манна-Уитни — $0,4$, $p < 0,05$). Уровень содержания пирувата в совокупности с уровнем содержания АМГ в плазме крови позволяют с высокой точностью (до $99,3\%$) диагностировать как ЭР, так и МД у больного ГБ разной степени тяжести.

Способ биохимической диагностики осуществляют следующим образом. Для лабораторного

исследования используют плазму крови пациента. Для определения уровня содержания АМГ используют методику [6], определяют содержание пирувата. Для этого может быть использован известный способ, усовершенствованный авторами изобретения [9], который позволяет сократить число реагентов и время выполнения исследования. Диагностируют ЭР, МД у больных ГБ при изменении двух биохимических параметров — АМГ $0,4$ мкмоль/л, пирувата $0,2$ ммоль/л и более.

Заключение

Нами были исследованы лабораторные показатели у 26 пациентов с гипертонической болезнью. После статистической обработки материала с помощью параметрического, непараметрического анализов с использованием теста Манна-Уитни наиболее статистически значимыми для оценки тяжести течения заболевания у больных оказались два показателя — альфа-2-макроглобулин и пируват. В данном способе диагностики сформирован новый, доступный практическому здравоохранению метод выявления у пациентов с гипертонической болезнью биохимических маркеров эндотелиальных расстройств и митохондриальных дисфункций. Техническим результатом этого метода является простота, дешевизна и использование нетоксичных реагентов при лабораторном исследовании. Эту диагностическую методику можно использовать в неврологии, терапии и кардиологии.

Литература

1. Lee D. H., Jacobs D. R., Gross M. et al. γ -Glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. №. 8. P. 1358–1366.
2. Drozd R., Parmentier C., Hachad H. et al. γ -Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferring system // Free Radic. Biol Med. 1998. Vol. 25. P. 76–92.
3. Perry I. J., Wannamethee S. G., Shaper A. G. Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. P. 732–737.
4. Lee D. H., Ha M. N., Kim J. R. et al. γ -Glutamyltransferase, alcohol, and blood pressure: a four year follow-up study // Ann. Epidemiol. 2002. Vol. 12. P. 90–96.
5. Новиков Д. А. Статистические методы в педагогических исследованиях (типичные случаи). М.: МЗ-Пресс, 2004.
6. Erlanger B. F., Kokowsky N., Cohen W. The preparation and properties of two new chromogenic substrates of trypsin I // Arch. Biochem. Biophys. 1961. Vol. 95. P. 271–278.
7. Zhloba A. A., Blashko E. L. Liquid chromatographic determination of total homocysteine in blood plasma with photometric detection // J. Chrom. B. 2004. Vol. 800. P. 275–280.
8. Schmedes A., Brandslund I. Analysis of Methylmalonic Acid in Plasma by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry // Clin. Chem. 2006. Vol. 52. P. 754–757.
9. Маевская Е. Г. Системные метаболические признаки митохондриальных дисфункций у пациентов с гиперцистеинемией: Автореф. дис. канд. мед наук. СПб., 2012.

V. V. Nikitina, A. A. Zhloba, E. R. Barantsevich, L. A. Belyakova

I. P. Pavlov First State Medical University, St. Petersburg

Biochemical markers for the diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction in patients with essential hypertension

The research has been done in the I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University. There were examined 26 patients with essential hypertension and 20 healthy people. A method for diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction in patients with essential hypertension was proposed.

Key words: hypertension, diagnosis of endothelial disorders and mitochondrial dysfunction