

УДК 616. 12-008. 331.1- 092: 616. 61- 036.12

# ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС, ПОВЫШЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА И РАЗОБЩЕННОСТЬ NO-СИНТАЗ КАК ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*И.И. Топчий*

*ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков*

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, окислительный стресс, ренин-ангиотензиновая система, оксид азота, асимметричный диметиларгинин, S-нитрозотиол, NO-синтазы.

Каждый год во всем мире артериальная гипертензия (АГ) становится причиной преждевременной смерти 7,1 млн человек, еще у 64 млн пациентов — причиной потери трудоспособности [13]. Учитывая высокую степень гетерогенности гипертензивных нарушений, факторы, инициирующие заболевание, могут значительно меняться в зависимости от формы АГ. Например, окислительный стресс в почке и сосудистой ткани при воспалении может быть первичным медиатором в патогенезе индуцированной ангиотензином АГ и наоборот — повышенное артериальное давление (АД) является пусковым механизмом гипертензивной нефропатии. Хотя фактор инициации может быть разным при различных гипертензивных состояниях, три составляющие этого цикла в конечном счете есть во всех формах АГ.

В предлагаемом обзоре изложено современное видение проблемы с учетом последних литературных данных и результатов исследований, проведенных отделом нефрологии Института терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины. На основе анализа результатов обследования 532 пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), из которых у 183 был диагностирован хронический гломерулонефрит (ХГН), у 172 — хронический пиелонефрит (ХПН), у 177 — диабетическая нефропатия (ДН), 175 больных гипертензивной болезнью (ГБ) составили группу сравнения. Рассмотрены также перспективы лечения этих состояний. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. При установлении диагноза ХБП пользовались классификацией, принятой на II Национальном съезде нефрологов Украины (2005), диагноз ГБ устанавливали в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004). Для изучения мета-

болизма азота оксида в плазме крови определяли концентрацию L-аргинина, содержание асимметричного диметиларгинина (ADMA), стабильных метаболитов оксида азота (NO): S-нитрозотиола и (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>), активность индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) синтаз. Исследовали показатели липидного обмена, об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, состояние антиоксидантной системы оценивали по концентрации SH-групп, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы (К). В соответствии со стандартами лечения больных ХБП, применяли ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция, бета-блокаторы; гиполипидемические средства и антиоксиданты (глутаргин и ω-3-ненасыщенные жирные кислоты).

При анализе показателей про- и антиоксидантного статуса крови у обследованных нами больных было установлено, что уровень МДА был повышен во всех группах. Содержание МДА было увеличено при ХПН на 43,5%, при ХГН на 50,2% (P < 0,01), при ДН — на 32,2% (P < 0,05) по сравнению с контрольной группой. Активность антиоксидантных ферментов была угнетена во всех группах больных. Активность СОД, обеспечивающей инактивацию супероксидного анион-радикала, была снижена на 9,2% в группе с ГБ (P < 0,05), на 33,2% у больных с ХГН (P < 0,01) и на 25,9% у пациентов с ДН (P < 0,01). Активность ГПО, восстанавливающей различные органические пероксиды, включая гидропероксиды липидов, у больных всех групп также была снижена по сравнению с контролем (при ГБ — на 11,1%, P < 0,05; при ХГН —

на 14,9%,  $P < 0,05$ ; при ДН — на 19,3%,  $P < 0,05$ ; а при ХПН — на 17,3%,  $P < 0,05$ . Активність каталазы достовірно знизилась у всіх (на 19,0% — в групі хворих ГБ;  $P < 0,05$ ; на 33,8% — в групі ХГН,  $P < 0,05$ ; на 31,3% — в групі ХПН,  $P < 0,05$ , при ДН — на 29,3%). Виявлена отрицательная кореляційна зв'язь між концентраціями маркера окислювального стрессу — МДА і показателя стану антиоксидантної системи — SH-груп ( $r = -0,64$ ,  $P < 0,05$ ). Установлено отрицательная кореляційна зв'язь між плазмовою концентрацією S-нітрозотіола і активністю ГПО в крові ( $r = -0,58$ ;  $P < 0,05$ ). Ці результати дозволяють передположити, що зниження активності ГПО, забезпечуючої розщеплення нітрозотіолов з высвобождением NO, являється однією з причин підвищення плазмової концентрації нітрозотіолов, а також фактором зниження біодоступності азота оксиду у обстежених хворих [3].

Крім того, во всіх групах спостерігалося значне зниження по порівнянню з контрольною групою рівня субстрату NO-синтаз — L-аргініна: в 1,3 рази при ГБ ( $P < 0,05$ ), в 2,2 рази — при ХПН, в 2,3 рази — при ХГН ( $P < 0,01$ ), в 2,6 рази — при ДН ( $P < 0,01$ ). Вероятно, следствием ограничения доступності субстрату NO-синтаз являється обнаруженное нами зниження рівня маркера ендогенного синтезу NO — нітрита: на 21,5% при ХГН ( $P < 0,05$ ), на 23,1% при ДН ( $P < 0,05$ ) по порівнянню з контрольною групою. Рівень загального NO у хворих ГБ був знизено на 12,8%, у пацієнтів з ХГН відмічено зниження цього показателя на 36,8% ( $P < 0,05$ ), у хворих з ДН — на 27,1% ( $P < 0,05$ ). Значне зростання концентрації ADMA — потужного інгібітора NO-синтаз — виявлене як при ГБ (в 2,1 рази;  $P < 0,01$ ), так і при ХГН і ДН (в 3,6 і 3,7 рази відповідно,  $P < 0,01$ ) також являється значимим фактором зниження синтезу оксиду азота. Ці передположення підтверджують результати наших досліджень. Вони показали, що сумарна активність NO-синтаз більш знизилась у хворих з патологією нирок (257,66 пмоль / мин · мг білка) по порівнянню з пацієнтами, у яких була гіпертонічна хвороба (866,91 пмоль / мин · мг білка). По-видимому, на синтез ADMA велике впливає запальний процес в нирках, що приводить до зниження активності диметиларгінін диметиламіногідролази (DDAH), ключового фермента, регулюючого рівні ADMA в тканинах і клітинах. Крім того, окислювальний стрес і ADMA приводять до розбещенності NO-синтаз, о чому свідчать виявлене нами зміщення процентного вмісту NO-синтаз з збільшенням iNOS в разі запального процесу в нирках. Гіпотензивна терапія оказувала достатній по ефективності клінічний результат. Після лікування знизилась концентрація МДА в сировотці крові як у хворих ГБ (на 11,1%,  $P < 0,05$ ), так і у пацієнтів з ХБП (на 23,1% при стандартній терапії і на 25,5% при додатковому наз-

наченні глутаргіна,  $P < 0,05$ ). Відмічено позитивна динаміка практично всіх показателів антиоксидантної системи, хоча вони і залишалися нижче контрольних значень. Під впливом лікарської терапії, поряд з знизенням АД і зменшенням протеїнурії, відбувалося перебудова в співвідношенні стабільних метаболітів азота оксиду. Дисбаланс в метаболізмі NO під впливом терапії зменшився як за рахунок покращення показателів, що характеризують синтез (концентрація нітрита, нітрата, ADMA, мочевины), так і біодоступності NO (маркери стану про- і антиоксидантної системи). Ці зміни свідчать про покращення функціонального стану ендотелію на фоні терапії. Вона приводила до позитивної динаміки в співвідношенні NO-синтаз. Так, при ГБ активність iNOS до лікування складала 54,15%, eNOS — 51,87%, а після лікування — 45,48% і 54,52% відповідно. Назначене лікування у хворих з ХГН і ХПН змінювало співвідношення більш значно — активність iNOS з 43,00% знизилась до 38,36%, а активність eNOS з 56,47% збільшилась до 61,86%. Во всіх клінічних випадках відмічено тенденцію до знизення концентрації S-нітрозотіола як показателя стану депонування NO, тоді як знизення цього показателя в групі хворих з ДН, що приймали глутаргін додатково до базової терапії, оказалося статистично значимим ( $P < 0,05$ ). Під впливом терапії з використанням  $\omega$ -3-ненасичених жирних кислот у пацієнтів з ХБП зросла концентрація нітрита ( $P < 0,05$ ), сума (нітрит + нітрат) ( $P < 0,05$ ), знизилась концентрація мочевины ( $P < 0,05$ ), а також зменшилась концентрація ADMA ( $P < 0,01$ ). В кінці періоду спостереження виявлено позитивна кореляційна зв'язь між концентрацією S-нітрозотіола і рівнем АД ( $r = +0,52$ ,  $P < 0,05$ ). Зниження АД при зменшенні вмісту S-нітрозотіола може бути пов'язано з высвобождением NO з нітрозотіолов при зменшенні окислювального стрессу під впливом проводимої терапії.

Обобщая отримані дані можна передположити двохфазну регулюючу роль NO і його причастність до експресії iNOS. На початкових стадіях запальної реакції недостаток NO, обумовлений окислювальним стресом, сприяє активності NF- $\kappa$ B і збільшенню експресії iNOS, прискорюючи захист організму (наприклад, для боротьби з інфекцією). Після збільшення продукції NO його підвищені рівні оказують негативне вплив на активність NF- $\kappa$ B, виключають наступну транскрипцію iNOS, інгібують експресію і активність NO-синтаз. Інгібітор NO-синтаз ADMA в нинішній час відносять до нових факторів ризику ІБС при ХБП. Незважаючи на те, що цей біомаркер був тестований тільки в одному проспективному дослідженні, його розглядають не тільки як предиктор смерті і серцево-судинних подій, але і як ймовірний фактор пошкодження серцево-судинної

системы у пациентов с ХБП [14]. Этот метиларгинин участвует в регулировании сосудистого тонуса, воздействие субвазопрессорной дозы ADMA приводит к уменьшению мозговой перфузии у людей на 15% [6]. Параллелизм между изменениями ADMA и динамикой маркеров окислительного стресса у обследованных может свидетельствовать о том, что повышение уровня ADMA обусловлено, в основном, окислительным стрессом.

#### Роль воспаления и окислительного стресса в развитии АГ

Окислительный стресс и воспаление неразрывно связаны, каждый порождает другого с формированием замкнутой цепи — воспаление приводит к активации чувствительных к окислительно-восстановительному потенциалу путей трансдукции сигналов, таких как р38 митоген активированная протеинкиназа (МАРК) и факторы транскрипции AP-1 и NF-κB. NF-κB служит общим фактором транскрипции для нескольких провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул. Окислительный стресс стимулирует toll-like рецепторы, которые в свою очередь индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул: E-селектина, межклеточной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1) и сосудистой адгезивной молекулы-1 (VCAM-1). Эти события приводят к активации лейкоцитов, инфильтрации ткани этими клетками (то есть развитие воспаления), продукции кислородных радикалов лейкоцитами и резидентными клетками (нап-

ример, макрофагами, сосудистыми гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками и фибробластами) [11]. Таким образом, окислительный стресс вызывает воспаление, которое в свою очередь усиливает окислительный стресс. И наоборот, поскольку продукция кислородных радикалов является свойством активированных иммунных клеток и необходимым компонентом врожденного иммунитета, первичное воспаление вызывает окислительный стресс в поврежденных тканях, который усиливает воспаление, как описано выше.

В процессе выработки кислородных радикалов главными его участниками являются митохондрии и оксидазные ферменты, включая NAD(P)H оксидазу, ксантинооксидазу, липооксигеназу, циклооксигеназу, ферменты цитохрома P450 и разобщенные синтазы азота оксида [8]. Кислородные радикалы имеют много таких важных биологических функций как регулирование чувствительных к окислительно-восстановительному потенциалу факторов транскрипции, прямое взаимодействие с различными молекулами (рис. 1). В нормальных условиях кислородные радикалы, производимые в процессе метаболизма, нейтрализуются системой антиоксидантной защиты, которая состоит из многочисленных ферментов, эндогенных и пищевых антиоксидантов. Однако при многих патологических состояниях уровень продукции кислородных радикалов превышает нейтрализующую способность системы антиоксидантной защиты, что приводит к окислительному стрессу. При таких состо-

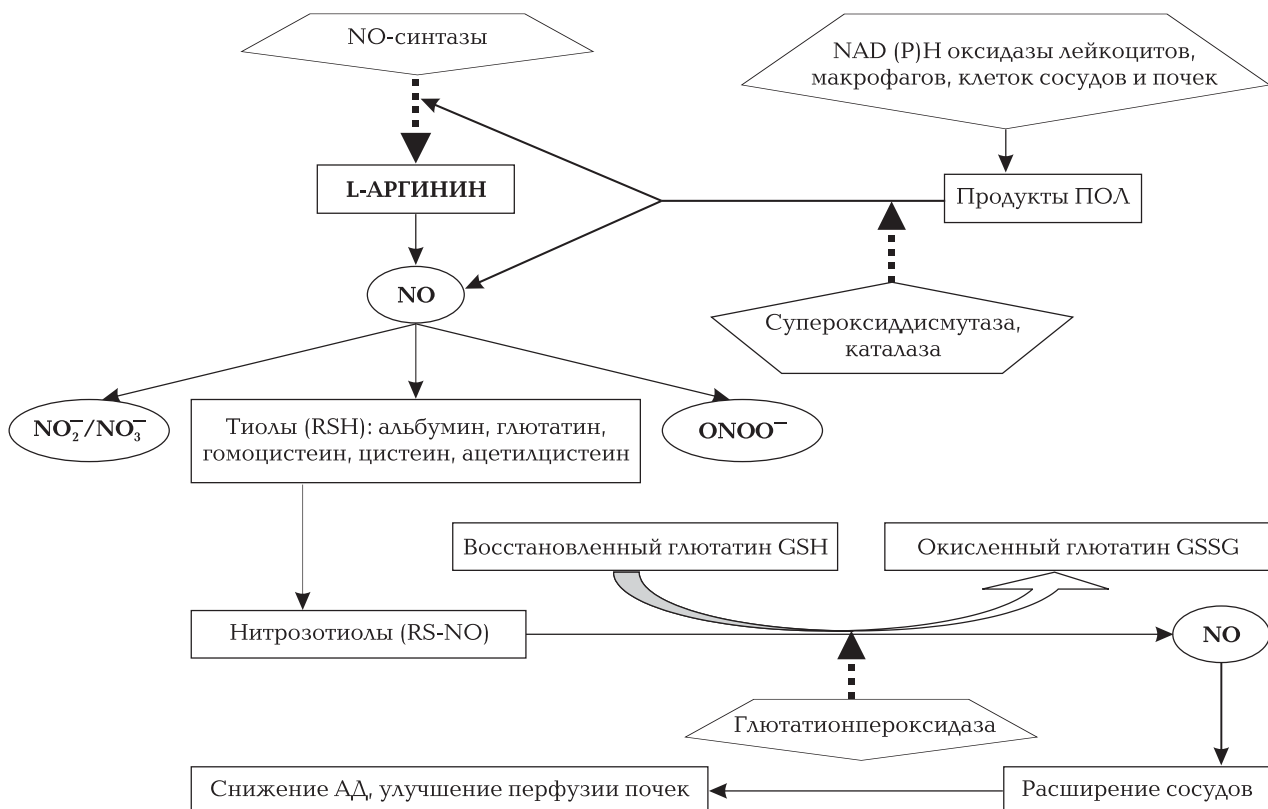


Рис. 1. Роль ферментов антиоксидантной системы в регуляции содержания NO и артериального давления при болезнях почек

яниях кислородные радикалы вызывают дисфункцию и повреждение клеток, атакуя биомолекулы и модулируя чувствительные к окислительно-восстановительному потенциалу пути трансдукции сигналов и факторы транскрипции. Провоспалительные цитокины, ангиотензин-II и механический стресс быстро активируют NAD(P)H оксидазы, усиливая таким образом продукцию кислородных радикалов, стимулируя эндоплазматические и связанные с мембраной подгруппы этих ферментов. Совсем недавно прототип фагоцитарной NAD(P)H — NOX2 и ее изоформы NOX1, NOX4 и NOX5 были признаны основными источниками кислородных радикалов в эндотелиальных клетках, сосудистых гладкомышечных клетках и клеточных компонентах почек. Долговременное воздействие этих стимулов приводит к выработке активных изоформ NOX и следовательно к увеличению продукции кислородных радикалов в почке и сосудистой ткани.

Окислительный стресс в почке и сосудистых тканях может увеличивать артериальное давление с помощью нескольких механизмов. Главный среди них — редуцирование биодоступности NO, который играет решающую роль в регулировании функции сердечно-сосудистой системы, ее структуры и объема крови. Например, при окислительном стрессе кислородные радикалы вступают в реакцию с NO и инактивируют его ( $NO + O_2^- = ONOO^-$ ). Окислительный стресс также нарушает продукцию NO путем снижения содержания кофактора NOS тетрагидробиоптерина-4 и разобщения изоформ NOS (которые в нормальных услови-

ях существуют как гомодимеры), ингибирует DDAH [4]. Последний фермент расщепляет эндогенный ADMA, который является мощным конкурентным ингибитором NOS; его накопление снижает продукцию NO.

Снижение биодоступности NO способствует развитию и поддержанию АГ с помощью приведенных ниже механизмов. Первый: увеличение системного сопротивления сосудов (ослабление NO-опосредованного расширения сосудов); увеличение адренергического тонуса (редуцирование NO-опосредованного ингибирования симпатической нервной системы); увеличение объема циркулирующей крови (ослабление NO-опосредованного диуреза и натрийуреза); усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, накопление матрикса и сосудистое ремоделирование (рис. 2). Второй механизм, с помощью которого окислительный стресс может вызывать АГ — неферментативное окисление арахидоновой кислоты с формированием изопростана, который обладает мощной вазоконстрикторной, провоспалительной и антинатрийуретической активностью. Как описано выше, имеющееся тубулоинтерстициальное воспаление усиливает интратенальную продукцию ангиотензина, который может в свою очередь повлиять на повышение артериального давления, поддерживая задержку натрия и почечную вазоконстрикцию. Кроме того, окислительный стресс увеличивает продукцию эндотелина и цитозольную концентрацию  $Ca^{2+}$ , увеличивая таким образом тонус гладкомышечных клеток сосудов, системное сопротивление сосудов и АД.

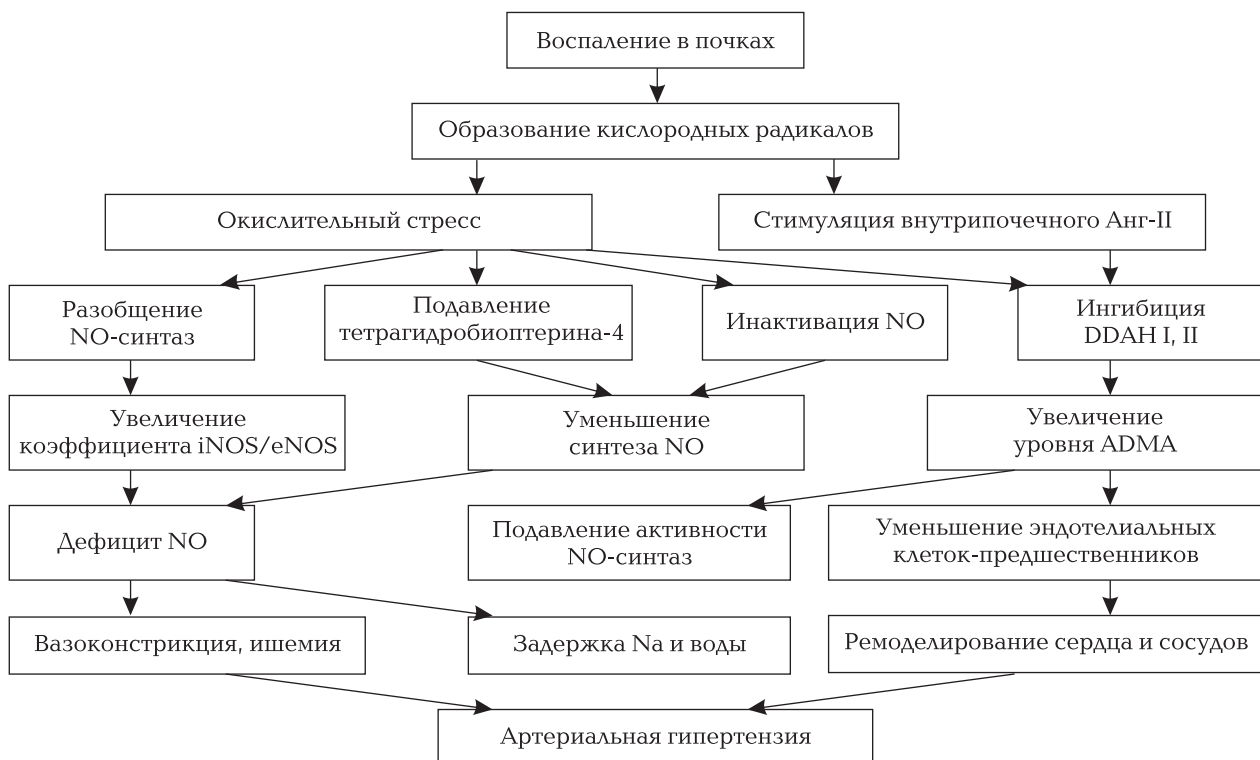


Рис. 2. Влияние воспаления на развитие окислительного стресса, содержание азота оксида и артериальное давление

### **Методы лечения окислительного стресса и его последствий при АГ**

Окислительный стресс и его постоянный спутник, воспаление, играют важную роль в патогенезе АГ и ее осложнений. Следовательно, стратегия на уменьшение окислительного стресса и воспаления является одной из основ лечения АГ. Ранее полагали, что устранение окислительного стресса заключается в назначении антиоксидантов, способных к нейтрализации кислородных радикалов. Поэтому не удивительно, что результаты клинических испытаний антиоксидантов были неоднозначными. Несколько небольших исследований показали снижение АД после назначения витаминов С и Е [10], но, по данным больших клинических испытаний, лечение антиоксидантами не приводило к снижению давления крови или заметному кардиопротекторному эффекту. В некоторых случаях вследствие долгосрочного использования некоторых антиоксидантов даже увеличивался риск развития рака и сердечно-сосудистых заболеваний. По-видимому, необходимо принимать во внимание несколько факторов, которые могли бы объяснить отсутствие эффективности или неблагоприятные побочные эффекты при приеме антиоксидантов. Во-первых, окислительный стресс при АГ, почечных и сердечно-сосудистых заболеваниях в связи с недостатком в организме антиоксидантов обусловлен прежде всего локальной продукцией избыточных кислородных радикалов, и назначение антиоксидантов не может оказать существенного влияния на окислительный стресс *in situ*. Во-вторых, часто антиоксиданты не могут проникать во внутриклеточное пространство, в котором эти кислородные радикалы синтезируются. Например, эффективность водорастворимых и жирорастворимых антиоксидантов в уменьшении окислительных реакций будет в значительной степени ограничена биохимическими свойствами мембран тех отделов клеточного пространства, где происходят соответствующие реакции. В третьих, скорость взаимодействия между такими мощными эндогенными оксидантами, как хлорноватистая кислота или пероксинитрит ( $\text{ONOO}^-$ ) и молекулами-мишенями часто превышает способность антиоксидантной системы предотвратить взаимодействия. Эти очень реактивные оксиданты производятся активированными фагоцитами и являются необходимым компонентом врожденного иммунитета против внедрившихся микроорганизмов. Поэтому их биохимические действия против структурных компонентов инфекционных организмов беспрепятственно пропускает антиоксидантная система. По-видимому, по этой же причине, окислительный стресс, вызванный неинфекционным воспалением, может быть устойчивым к терапии антиоксидантами. Кроме того, назначение антиоксидантов в дозах, превышающих физиологические значения, может индуцировать или усилить окислительный стресс. Это связано с тем, что взаимодействие между большинством антиоксидантов и кислородными радикалами ведет к формиро-

ванию окисленной или свободно-радикальной формы указанных антиоксидантов. Обычно они инактивируются с помощью сложных биохимических реакций, вовлекающих специфические антиоксидантные ферменты и другие молекулы. Поэтому назначение этих антиоксидантов в больших дозах может привести к образованию их реактивных метаболитов в количествах, которые превышают нейтрализующие возможности антиоксидантной системы. Такие наблюдения выдвигают на первый план соблюдение биологического баланса с системой антиоксидантной защиты. Необходимо помнить, что антиоксидантные средства не взаимозаменяемы. Каждый из многих известных эндогенных и пищевых антиоксидантов выполняет специфические функции, гармоничное взаимодействие между которыми является существенным фактором защиты против окислительного повреждения. Поскольку окислительный стресс при АГ и сердечно-сосудистых заболеваниях прежде всего обусловлен увеличенной продукцией кислородных радикалов в связи с недостатком антиоксидантов, лечение должно быть направлено на уменьшение их продукции в тканях-мишенях. Например, продукция кислородных радикалов повышается при артериальной гипертензии, увеличенной активности РАС, гипергликемии, гиперлипидемии, ожирении, курении и эмоциональном стрессе. Поэтому необходимы прежде всего специфические мероприятия, направленные на коррекцию этих состояний у отдельно взятого пациента. Употребление свежих плодов и овощей, которые содержат много природных антиоксидантов в почти совершенных соотношениях, является самой надежной и самой эффективной стратегией для поддержания антиоксидантного баланса. Кроме того, регулярная физическая нагрузка стимулирует продукцию антиоксидантных ферментов, увеличивает продукцию NO, повышает чувствительность к инсулину, улучшает эндотелиальную функцию и липидный профиль с увеличением плазменных уровней липопротеидов высокой плотности [8, 10]. Таким образом, диета и модификация образа жизни — необходимые компоненты любой стратегии по коррекции окислительного стресса и воспаления при АГ и ее осложнениях.

### **Лечение эндотелиальной дисфункции**

Эндотелиальная дисфункция сопровождает все хронические болезни почек и сердечно-сосудистой системы. Лечение основной болезни при некоторых условиях может восстановить функцию эндотелия — у больных с хронической почечной недостаточностью пересадка почки восстанавливает и азотовыделительную функцию и функцию эндотелия. Из фармакологических средств наиболее эффективными считаются блокаторы рецепторов ангиотензина и ингибиторы АПФ. Механизмы, посредством которых блокада ренин-ангиотензиновой системы может улучшить эндотелиальную функцию, включают редуцирование окислительного стресса и воспаления [7]. При сахар-

ном диабете стимулятори  $\gamma$ -рецепторів активірованих проліфераторів пероксисом (наприклад, глітазони) і активатори  $\gamma$ -рецепторів активірованих проліфераторів пероксисом (наприклад, фібрати) оказують протизапальне і антиоксидантне вплив і позитивно впливають на ендотеліальну функцію [9].

Другий підхід для лікування ендотеліальної дисфункції пов'язаний з коррекцією компонентів патогенеза хвороби, які викликають дисфункцію ендотеліа. Так, зменшення рівня гомоцистеїну призначенням фолієвої кислоти може покращити функцію ендотеліа; міметики тетрагідробіоптерина можуть покращити ендотеліальну функцію через збільшення біодоступності NO [5]. Недавно було показано, що ацетилсаліцилова кислота може зменшити окислювальний стрес і покращити ендотеліальну функцію, доведено позитивний вплив на ендотеліальну функцію статинів, який може бути обумовлений як зниженням вмісту ліпідів так і їх плейотропним протизапальним ефектом з збільшенням експресії eNOS в ендотеліальних клітинах. Потенціальну захисну роль антагоністів рецептора альдостерону досліджують тільки в останні роки. Цей інтерес пов'язаний з несподівано позитивним результатом Randomized Aldacton Evaluation Study, в якій брали участь пацієнти з важкою хронічною серцевою недостатністю і який показав зменшення летальності на 30% при призначенні антагоніста рецепторів альдостерону, спіронолактону в доповнення до стандартного лікування інгібіторами АПФ. Спіронолактон в поєднанні з інгібіторами АПФ знижував артеріальний тиск у хворих на цукровий діабет, нормалізуючи NO-опосередовану релаксацію судин шляхом зміни балансу між NO і формуваннями супероксидного аніона [12].

#### **Терапевтичні можливості корекції вмісту асиметричного диметиларгініну**

ADMA — речовина з низькою молекулярною масою, але її гемодіаліз, ні перитонеальний діаліз її не виводять. Інгібітори АПФ і блокатори ангіотензинових рецепторів призводять до скромного, але достовірного зменшення вмісту ADMA в плазмі пацієнтів без уремії, особливо в поєднанні з антагоністами кальцію [7]. ADMA може оказувати вплив, незалежний від інгібування азота оксиду, тому фармакологічні маніпуляції над біосинтезом і/або розщепленням ADMA представляють необхідність. Ряд факторів, які породжують окислювальний стрес, включаючи гіперхолестеринемію, гіперглікемію і куріння, інгібують активність DDAH і підвищують рівень ADMA в плазмі. Інгібування DDAH

in vitro індукують поступову вазоконстрикцію ізольованих судинистих сегментів, яка може бути реверсована доповненням L-аргініну до поживної середовища. Основне біологічне діяння ADMA — інгібування синтезу NO, і теоретично таке інгібування може бути подолено впливом великих доз L-аргініну, що є субстратом для NO-синтази. По даним поточного дослідження, L-аргінін в складі глітаргіну має антиоксидантні властивості, його введення призводить до зниження вмісту ADMA, однак протидія ADMA великими дозами L-аргініну, по-видимому, не є адекватним втручанням для обмеження кардіотоксичних впливів цієї речовини. Одними з найпотужніших модифікаторів ADMA виявилися такі агоністи  $\gamma$ -рецепторів активірованих проліфераторів пероксисом, як розіглітазон і  $\omega$ -3-ненасичені жирні кислоти [9]. Разом з тим розіглітазон може викликати затримку солі, що є обмеженням для застосування цих препаратів у пацієнтів з ХБП. Застосовувані  $\omega$ -3-ненасичені жирні кислоти такого впливу не оказували.

#### **Висновки**

Дослідження останніх років показали виражену зв'язок між окислювальним стресом, запаленням і артеріальною гіпертензією в моделях на тваринах, симптоматичною і генетичною АГ. Взаємодія між цими «трио» грає важливу роль в патогенезі і прогресуванні хвороби. Окислювальний стрес, запалення і підвищення артеріального тиску можуть самі по собі ініціювати розвиток АГ і сприяти її прогресуванню, доповняючи один одного в якості самопідтримувальної системи. Якщо цей цикл не зупинити, окислювальний стрес, запалення і АГ ведуть до прогресуючої васкулопатії, дисфункції і пошкодженню органів. Ці події часто відбуваються повільно і безсимптомно протягом багатьох років і навіть десятиліть після початку хвороби. Повільне розвиток захворювання — це в першу чергу результат активації декількох компенсаторних механізмів, які допомагають обмежувати тяжкість АГ, інтенсивність окислювального стресу і запалення. Найбільш суттєвими серед цих механізмів є натрійурез, індукована напруженням зміна активності ендотеліальних NO-синтази і стимуляція антиоксидантних ферментів. Оскільки окислювальний стрес при АГ обумовлений надмірною продукцією кисловодних радикалів, в зв'язі з недостатньою активністю антиоксидантної системи пацієнтів лікування повинно бути направлено і на корекцію цих порушень.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лечение артериальной гипертензии в особых клинических ситуациях / Под ред. В.Н. Коваленко, Е.П. Свищенко.— Кам'янець-Подільський: ГП Мошак М.І, 2005.— 504 с.
2. Нормализация артериального давления / Под ред. Передерия В.Г., Чернявского В.В., Безюк Н.Н., Скопиченко С.В.— К.: ААВ, 2007.— 250 с.
3. *Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н.* Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма оксида азота у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией // Серце і судини.— 2006.— № 1.— С. 89—94.
4. *Forstermann U., Munzel T.* Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace // Circulation.— 2006.— Vol. 113.— P. 1708—1714.
5. *Hyndman M.E., Verma S., Rosenfeld R.J. et al.* Interaction of 5-methyltetrahydrofolate and tetrahydrobiopterin on endothelial function // Am. J. Physiol.— Heart Circ Phys.— 2002.— Vol. 282.— P. 2167—2172.
6. *Kielstein J., Donnerstag F., Gasper S.* ADMA increases arterial stiffness and decreases cerebral blood flow in humans // Stroke.— 2006.— Vol. 37.— P. 2024—2029.
7. *Ridker P.M., Danielson E., Rifai N., Glynn R.J.* Valsartan, blood pressure reduction and C-reactive protein: primary report of the Val-MARC trial // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 48.— P. 73—79.
8. *Roberts C.K.* Oxidative stress and dysregulation of NAD(P)H oxidase and antioxidant enzymes in diet-induced metabolic syndrome // Metabolism.— 2006.— Vol. 55.— P. 928—934.
9. *Schiffrin E.L., Amiri F., Benkirane K. et al.* Perox-isomerase proliferator-activated receptors: Vascular and cardiac effects in hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 42.— P. 664—668.
10. *Tian N.* Antioxidant treatment prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial pressure in salt-sensitive hypertension // J. Hypertens.— 2005.— Vol. 45.— P. 934—939.
11. *Wilcox C.S.* Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? // Am. J. Physiol.— Regul Integr Comp Physiol.— 2005.— Vol. 289.— P. 913—935.
12. *White W.B., Duprez D., Hillaire R.* Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 42.— P. 1021—1026.
13. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J. Hypertens.— 2003.— Vol. 21.— P. 1983—1992.
14. *Zoccali C.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a cardiovascular and renal risk factor on the move // J. Hypertens.— 2006.— Vol. 24.— P. 611—619.

## ОКСИДАНТНИЙ СТРЕС, ПІДВИЩЕННЯ ВМІСТУ АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ І РОЗ'ЄДНАНІСТЬ NO-СИНТАЗ ЯК ЧИННИКИ РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК

І.І. Топчий

У статті розглянуто механізми розвитку артеріальної гіпертензії у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) з урахуванням літературних даних та аналізу результатів обстеження 532 хворих на ХХН, з яких у 183 був хронічний гломерулонефрит, у 172 — хронічний пієлонефрит, у 177 — діабетична нефропатія. 175 хворих на гіпертонічну хворобу склали групу порівняння. Показано, що розвиток артеріальної гіпертензії супроводжується оксидантним стресом і зменшенням вмісту NO внаслідок дефіциту L-аргініну, підвищенням концентрації ADMA, зменшенням синтезу NO у зв'язку з роз'єднаністю NO-синтаз і зменшенням біодоступності NO через посилення його депонування в S-нітрозотіолах.

## OXIDATIVE STRESS, INCREASE OF LEVEL OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE AND UNCOUPLED NITRIC OXIDE SYNTHASES AS RISK FACTORS OF ARTERIAL HYPERTENSION AND CHRONIC RENAL DISEASE

I.I. Topchiy

The article examines mechanisms of the development of arterial hypertension in patients with chronic renal diseases (CRD) with account of literature data and results of investigations of 532 patients with CRD from whom chronic glomerulonephritis has been diagnosed in 183 patients, chronic pyelonephritis in 172 subjects, diabetic nephropathy in 177 patients, and 175 patients with essential hypertension were included in the comparison group. It has been shown that arterial hypertension development was accompanied with oxidative stress and decrease of nitric oxide levels due to L-arginine deficiency, increase of ADMA concentrations, decrease of NO synthesis resulting from uncoupling of nitric oxide synthases and decrease of NO bioavailability due to its pooling in S-nitrosothiols.