

## ОСОБЕННОСТИ КАТАБОЛИЗМА ПУРИНОВ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Клюев Д.А., Муравлева Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Колесникова Е.А., Демидчик Л.А.

*Карагандинский государственный медицинский университет Караганда, Республика Казахстан (100008, Караганда, ул. Гоголя, 40), e-mail: [mythrandir79@mail.ru](mailto:mythrandir79@mail.ru), [muravlev@inbox.ru](mailto:muravlev@inbox.ru), [vilen53@mail.ru](mailto:vilen53@mail.ru)*

Проведено определение содержания продуктов катаболизма пуринов в плазме крови больных эссенциальной артериальной гипертензией. Полученные результаты позволили сформировать 2 кластера больных. В плазме крови 18 больных ЭАГ, объединенных в 1 кластер, содержание продуктов катаболизма пуринов не отличалось от физиологической нормы. В плазме крови 7 больных, объединенных во 2 кластер, отмечена тенденция к уменьшению содержания гуанина, гипоксантина, аденина и мочевой кислоты ниже физиологической нормы. Корреляционный анализ выявил сильные взаимодействия между содержанием продуктов катаболизма пуринов и между индексами, отражающими активность различных ферментативных звеньев этого процесса. При этом не было выявлено корреляций между содержанием катаболитов и активностью ферментов пуринового обмена. Высказано предположение о возможных причинах угнетения катаболизма пуринов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, катаболизм пуринов.

## THE CHARACTERISTIC OF PURINE CATABOLISM AT PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION

Kluyev D.A., Muravleva L.Y., Molotov-Luchanskiy V.B., Kolesnikova E.A., Demidchik L.A.

*Karaganda State Medical University, The Republic of Kazakhstan (100008, Karaganda, Gogol street,40) e-mail: [mythrandir79@mail.ru](mailto:mythrandir79@mail.ru), [muravlev@inbox.ru](mailto:muravlev@inbox.ru), [vilen53@mail.ru](mailto:vilen53@mail.ru)*

The testing of concentration of the purine catabolism products in plasma of patients with essential arterial hypertension was made. Based on results obtained 2 clusters of patients were formed. In plasma of the 18 patients combined in the first cluster concentration of the purine catabolism products did not differ from the healthy ones. The tendency to decrease of adenine, guanine, hypoxantine and uric acid contents in plasma of 7 patients combined in the second cluster was fixed. Correlation analysis revealed a strong interaction between the content of products and indicators of different purine catabolism enzymes activity. No correlation between content of intermediates and enzymes of purine catabolism observed. It was suggested the possible causes of the purine catabolism depression.

Key words: arterial hypertension, purine catabolism.

### Введение

В настоящее время в концепции формирования артериальной гипертензии (АГ) рассматривается ведущая роль эндотелиальной дисфункции [3]. Также установлено, что артериальная гипертензия сопровождается высоким риском сердечно-сосудистых последствий при наличии метаболического синдрома, включающего дислипотеинемию, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и гиперурикемию [6]. В этой связи можно предполагать вероятность вовлечения и других интермедиатов катаболизма пуринов в механизм формирования артериальной гипертензии.

**Цель исследования:** изучение продуктов катаболизма пуринов в плазме крови больных артериальной гипертензией.

### Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовалась венозная кровь 25 больных с эссенциальной артериальной гипертензией (эАГ) в возрасте от 37 до 60 лет, в том числе 11 мужчин и 14 женщин. В группу больных эАГ вошли те пациенты, у которых были исключены первичные заболевания почек, эндокринной системы, значимые для системной и локальной гемодинамики изменения сосудов брахиоцефального ствола, стенозирующие поражения почечных артерий. АГ у пациентов данной группы наблюдалась в течение многих лет. У 80% из них повышение артериального давления (АД) впервые отмечено в молодом возрасте (от 20 лет), у остальных больных АГ впервые зафиксирована в возрасте от 40 до 46 лет.

Гипертонические кризы отмечались в анамнезе у 15% пациентов на фоне подъемов АД до 140-165 мм рт.ст. (систолическое АД) и/или 90-100 мм рт.ст. (диастолическое АД). У 100% пациентов дебют АГ начинался с повышения систолического АД в среднем до  $145 \pm 3,2$  мм рт.ст. Дальнейшее развитие и прогрессирование АГ у 64% больных данной группы было медленным и постепенным с достижением максимального уровня систолического АД в пределах  $159-164 \pm 5,4$  мм рт.ст. в течение 10-15 лет. У 36% пациентов с эАГ величина систолического АД достигала максимума в  $155 \pm 6,5$  мм рт.ст. за период 3-5 лет. При этом диастолическое АД у пациентов данной группы достигало 100 мм рт.ст. только в период кризов. В остальное время наблюдения (анамнеза болезни) оно сохранялось в пределах  $78 \pm 8,5$  мм рт.ст. Критериями исключения пациентов из группы эАГ были патологические изменения в моче, ультразвуковые признаки микронефролитиаза, атеросклеротические стенозирующие изменения в сосудах почек, брахиоцефального ствола, признаки гиперплазии надпочечников или наличия феохромоцитомы. Не включались в данную группу лица с избыточной массой тела или ожирением. Курящие табак в данной группе составили 31%. При этом процент курящих среди женщин достигал 13, а у мужчин 58,7. Гипертриглицеридемия зафиксирована у 17%. Показатели общего анализа крови на момент нашего исследования были нормальными у всех пациентов.

Контрольную группу составили здоровые лица ( $n=25$ ) в возрасте от 35 до 58 лет.

Проводилось определение содержания интермедиатов пуринового обмена: гуанина, гипоксантина (ГКс), аденина, ксантина (Кс) и мочевой кислоты (МК) – в плазме крови. Метаболиты пуринового обмена исследовались по методу Е.В. Орешникова и соавторов [1]. Концентрацию продуктов катаболизма пуриновых оснований выражали в единицах экстинкции (ед. экст.), МК – в мкмоль/л. Для определения активности ксантинооксидазы на различных этапах её работы (окисление гипоксантина в ксантин и ксантина в МК) были рассчитаны индексы соотношения концентраций всех трех продуктов данной реакции.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 7.0 с учетом вычислительных методов, рекомендуемых для биологии и медицины. Анализ полученных данных включал расчет средней арифметической вариационного ряда ( $M$ ) и ее ошибки ( $m$ ). Достоверность наблюдаемых различий определяли методом парного  $t$ -теста с использованием  $t$ -коэффициента Стьюдента. Внутри групп был проведен кластерный анализ для определения однородности группы. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями и установления силы этих связей рассчитывались коэффициенты парной корреляции Пирсона ( $r$ ).

### Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания интермедиатов пуринового обмена в крови больных эссенциальной АГ представлены в таблице 1. При определении содержания продуктов катаболизма пуриновых оснований в крови больных эАГ не обнаружено существенных отличий от таковых контроля.

Анализ направленности изменения показателей пуринового обмена внутри группы больных эАГ позволил выявить два тренда и на этой основе сформировать два кластера. Результаты представлены в таблице 2.

Из данных таблицы 2 следует, что в плазме крови больных эАГ, объединенных в 1 кластер, интермедиаты пуринового обмена не отличались от физиологической нормы. Отношения Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс приближались к верхним пределам физиологической нормы для каждого указанного параметра.

В плазме крови больных, объединенных во 2 кластер, наблюдался иной характер изменения содержания интермедиатов пуринового обмена. В частности, отмечена тенденция к уменьшению содержания гуанина, гипоксантина, аденина и мочевой кислоты относительно нижнего предела физиологической нормы. Уровень ксантина в плазме крови больных этой группы не отличался от такового контроля. Отношения Кс/ГКс, МК/Кс и МК/ГКс были приближены к верхним пределам физиологической нормы для каждого указанного параметра.

**Таблица 1 – Содержание интермедиатов пуринового обмена в плазме крови больных эАГ ( $M+m$ )**

| Показатель | Референсные значения | Контроль (n=25) | эАГ (n=25)   |
|------------|----------------------|-----------------|--------------|
| Гуанин     | 130–260              | 146,85 ± 8,4    | 178,56±16,05 |
| ГКс        | 110–224              | 164,71 ± 27,06  | 149,00±14,50 |

|        |           |                |              |
|--------|-----------|----------------|--------------|
| Аденин | 90–180    | 122,86 ± 19,33 | 116,44±11,77 |
| Кс     | 90–190    | 142,93 ± 23,39 | 162,31±13,97 |
| МК     | 213–372   | 286,57 ± 28,35 | 191,31±18,12 |
| Кс/Г   | 0,80-1,18 | 0,97 ± 0,15    | 0,92±0,02    |
| Кс/ГКс | 0,86–1,16 | 0,89 ± 0,15    | 1,11±0,03    |
| МК/ГКс | 1,12–1,38 | 1,47 ± 0,2     | 1,33±0,07    |
| МК/Кс  | 0,61–1,26 | 1,22 ± 0,13    | 1,18±0,04    |

**Таблица 2 – Содержание интермедиатов катаболизма пуринов в плазме крови больных эАГ (M+m)**

| Показатель  | Референсные значения | Кластер 1 (n=18) | Кластер 2 (n=7) |
|-------------|----------------------|------------------|-----------------|
| Гуанин      | 130–260              | 222,6±43,51      | 122,0 ± 33,8    |
| Гипоксантин | 110–224              | 188,2±42,5       | 98,6 ± 26,91    |
| Аденин      | 90–180               | 147,4±35,98      | 76,6 ± 22,7*    |
| Ксантин     | 90–190               | 199,7±36,6       | 114,1 ± 34,7    |
| МК          | 213–372              | 233,3±62,9       | 137,3± 42,4*    |
| Кс/ГКс      | 0,86–1,16            | 1,08±0,156       | 1,15±0,094      |
| МК/ГКс      | 1,12–1,38            | 1,28±0,34        | 1,39±0,168      |
| МК/Кс       | 0,61–1,26            | 1,16±0,21        | 1,2±0,076       |

\* – достоверность по сравнению с группой контроля p<0,05.

Для определения взаимосвязи изучаемых показателей между собой был проведен парный корреляционный анализ. Результаты представлены в таблице 3.

Анализ результатов, представленных в таблице 3, показал, что у больных эАГ выявляются два кластера взаимозависимых величин показателей катаболизма пуринов. Во-первых, выявлены сильные корреляционные связи между показателями всех интермедиатов пуринового обмена. При этом наиболее сильные связи были обнаружены между величинами, напрямую друг от друга не зависящими (аденин-гуанин, гуанин-гипоксантин). Второй кластер был представлен рассчитанными индексами отношения величин между собой. В данном кластере также выявлялись сильные корреляционные связи с величиной коэффициента Пирсона от 0,76 до 0,97. При этом не отмечалось статистически значимых корреляционных связей между содержанием интермедиатов пуринового обмена и индексами, отражающими активность различных звеньев катаболизма пуриновых оснований.

**Таблица 3 – Результаты парного корреляционного анализа (r-коэффициенты Пирсона) показателей пуринового обмена больных эАГ с уровнем значимости  $p < 0,05$**

|        | Гуанин | ГКс  | Аденин | Кс   | МК   | Кс/Г | Кс/ГКс | МК/ГКс | МК/Кс |
|--------|--------|------|--------|------|------|------|--------|--------|-------|
| Гуанин |        | 0,99 | 0,98   | 0,95 | 0,77 |      |        |        |       |
| ГКс    | 0,99   |      | 0,99   | 0,90 | 0,68 |      |        |        |       |
| Аденин | 0,98   | 0,99 |        | 0,88 | 0,63 |      |        |        |       |
| Кс     | 0,95   | 0,90 | 0,88   |      | 0,92 |      |        |        |       |
| МК     | 0,77   | 0,68 | 0,63   | 0,92 |      |      |        |        |       |
| Кс/Г   |        |      |        |      |      |      | 0,97   | 0,90   | 0,76  |
| Кс/ГКс |        |      |        |      |      | 0,97 |        | 0,95   | 0,78  |
| МК/ГКс |        |      |        |      |      | 0,90 | 0,95   |        | 0,93  |
| МК/Кс  |        |      |        |      |      | 0,76 | 0,78   | 0,93   |       |

В наших исследованиях не было зафиксировано увеличения содержания мочевой кислоты в плазме крови больных эАГ выше пределов физиологической нормы. Также требует объяснения снижение содержания гуанина, гипоксантина, аденина в крови больных эАГ, объединенных во второй кластер.

Одной из причин, обуславливающих снижение концентрации аденозина в плазме крови больных, может быть развитие гипергомоцистеинемии [4]. Другой вероятной причиной снижения аденина в плазме крови больных может быть его усиленный захват клетками почек, где аденозин вовлечен в такие процессы, как регуляция высвобождения ренина, транспорт воды и электролитов [5].

Снижение гуанина и его производных может быть обусловлено опосредованным ингибирующим эффектом ангиотензина II, что следует из экспериментальных исследований F.R. Giachini et al. [2].

Следовательно, лишь дифференцированный подход с выделением кластеров внутри группы пациентов с эАГ позволил обнаружить тренд депрессии катаболизма пуриновых оснований. По всей вероятности, это связано с неоднородностью механизмов развития эАГ и неоднозначным вкладом метаболических изменений в прогрессирование артериальной гипертензии. Для проверки данной гипотезы было выполнено исследование этих же параметров в крови больных с вторичной артериальной гипертензией.

### **Список литературы**

1. Орешников Е.В., Гунин А.Г., Мадянов И.В., Орешникова С.Ф. // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 74-80.
2. Decreased cGMP level contributes to increased contraction in arteries from hypertensive rats: role of phosphodiesterase 1 / Giachini F.R., Lima V.V., Carneiro F.S., Tostes R.C., Webb R.C. // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, Issue: 3. – P. 655-663.
3. Panza J.A. Endotelial dysfunction in essential hypertension // Clin. Cardiol. – 1997. – Vol. 20, Suppl. 1. – P. 11-26.
4. Rixsen N.P. et al. Potential role for adenosine in the pathogenesis of the vascular complications of hyperhomocysteinemia // Cardiovasc Res. – 2003. – 59 (2). – P. 271-276.
5. Vallon V., Mühlbauer B., Osswald H. Adenosine and Kidney Function // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86, no. 3. – P. 901-940.
6. Yegutkin G.G., Samburski S.S., Jalkanen S. Soluble purine-converting enzymes circulate in human blood and regulate extracellular ATP level via counteracting pyrophosphatase and phosphotransfer reactions // The FASEB Journal. – 2003. – 17:1328-1330.

#### **Рецензенты**

Азизов И.С., д.м.н., проректор по научной работе РГП «Карагандинский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Караганда.

Джантозина Д.М., д.м.н., профессор кафедры фармацевтических дисциплин Казахстанского университета «Болашак» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, г. Караганда.