

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО И ЛАБИЛЬНОГО ЦИНКА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ПРИЕМА ПРЕПАРАТА «ЦИНКТЕРАЛ»

Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н., Болотских В.И., Красноручская О.Н., Страхова Н.В., Есина Е.Ю., Добрынина И.С.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, e-mail: kotova_u@inbox.ru

Данная статья посвящена артериальной гипертензии и факторам риска ее развития и течения – актуальной проблемы современной медицины. Кроме общепризнанных факторов риска артериальной гипертензии, существует еще ряд факторов, изучение и коррекция которых может повлиять на течение артериальной гипертензии. Одним из таких факторов является нарушение микроэлементного состава, в том числе цинка. Выявлено, что у пациентов с артериальной гипертензией снижается уровень общего цинка и повышается уровень лабильной фракции. Установлено, что цинк находится во взаимосвязи с показателями липидного профиля, уровнем АД, а также активностью супероксиддисмутазы. Особое внимание уделяется коррекции уровня артериального давления и показателей липидного профиля путем назначения к стандартной терапии препарата сульфата цинка, при добавлении которого отмечается регресс цифр артериального давления и улучшение показателей липидного обмена.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, цинк, супероксиддисмутаза, Цинктерал.

THE CHANGE IN THE CONCENTRATION OF TOTAL AND LABILE ZINC IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS RECEIVING THE DRUG “ZINCTERAL”

Kotova Ju.A., Zuikova A.A., Pashkov A.N., Bolotskih V.I., Krasnorutskaja O.N., Strahova N.V., Esina E.Ju., Dobrynina I.S.

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, e-mail:kotova_u@inbox.ru

This paper focuses on hypertension and risk factors of its development and current topical problems of modern medicine. In addition to the recognized risk factors of hypertension, there are a number of factors, the study and correction of which may affect the course of hypertension. One of these factors is a violation of the microelement composition, including zinc. Revealed that patients with hypertension reduces the level of total zinc and increased levels of labile fraction. Found that zinc is in correlation with lipid profile, BP levels and superoxide dismutase activity. Special attention is paid to correction of blood pressure and lipid profile by assigning to standard therapy drug zinc sulfate, adding which the regression of blood pressure and improvement in lipid metabolism.

Keywords: hypertension, zinc, superoxide dismutase.

Артериальная гипертензия (АГ) – актуальная проблема современной медицины. Актуальность данного заболевания обусловлена высокой распространенностью среди хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы [5].

На развитие и течение АГ оказывает влияние множество факторов [4], в том числе нарушение обмена таких микроэлементов, как медь и цинк [1,3]. По результатам некоторых исследований установлено, что дисбаланс гомеостаза цинка ассоциирован с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе и АГ [2,9,11]. По некоторым данным, цинк может участвовать в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии [7].

Важно отметить, что цинк принимает участие в антиоксидантной защите и

стабилизации клеточных мембран, играет важную роль в обеспечении целостности эндотелия [3,6].

Известно, что ионы цинка входят в состав супероксиддисмутазы (СОД). Сниженная активность антиокислительной системы, обуславливающая развитие хронического оксидативного стресса, играет важную роль в патогенезе артериальной гипертензии [8,10].

Цель исследования: определить влияние общего и лабильного цинка на течение артериальной гипертонии.

Задачи исследования:

1. Определить концентрацию катионов общего и лабильного цинка в сыворотке крови пациентов с артериальной гипертонией.
2. Выявить взаимосвязь цинка с показателями липидного профиля и активностью антиоксидантной системы.
3. Оценить эффективность назначения сульфата цинка у пациентов с артериальной гипертонией.

Материалы и методы исследования

Материалом для решения поставленных задач послужили результаты обследования 90 человек. В исследовании приняли участие 30 клинически здоровых лиц, студентов VI курса лечебного и педиатрического факультетов ВГМА им. Н. Н. Бурденко в 2014 г. и 120 пациентов с АГ 1–2 стадии, 2 степени, поступивших для обследования и лечения в кардиологическое отделение № 2 и терапевтическое отделение БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» в течение 2014–2015 гг. Диагноз АГ, стадия и степень устанавливались на основании национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии 2013 г. и в соответствии с положениями Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10).

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе осуществлялось распределение пациентов по группам: 1 группа – здоровые; 2 группа – пациенты с АГ.

На втором этапе исследования каждая группа больных подразделялись на 2 подгруппы: 1 подгруппа – получала стандартную терапию, 2 подгруппа – стандартную терапию + «Цинктерал».

«Цинктерал» – единственный сульфат цинка, зарегистрированный на территории РФ как лекарственный препарат (Скальный А.В. и соавт., 2011).

Критериями исключения клинически здоровых лиц являлись: наличие острых или хронических заболеваний, беременность, кормление грудью.

Критериями исключения больных с артериальной гипертонией, артериальной гипертонией и дислипидемией являлись: наличие сопутствующей патологии, для которой

уже установлена ассоциация с уровнем цинка в сыворотке крови или потенциально влияющей на его уровень (ИБС, сахарный диабет тип 2 и тип 1, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, ХОБЛ, бронхиальная астма, гинекологическая патология).

Всем обследуемым проводили стандартной клинико-диагностическое обследование. Также определяли показатели липидного профиля: общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ).

Для оценки уровня общей концентрации катионов цинка использовался вариант дитизонового метода: к 600 мкл сыворотки крови добавляли 40 мкл 10 % NaOH и 20 мкл раствора 1 % раствора дитизона в четыреххлористом углероде. В отрицательном контроле вместо сыворотки добавляли 600 мкл дистиллированной воды, в положительном контроле – 600 мкл раствора сульфата цинка. Пробы фотометрировали на приборе SPEKOL 210 при 566 нм. Расчет концентрации катионов цинка в пробе проводили по формуле:

$$C_{Zn} = 0,0001M * ОП_{566} \text{ Пробы} / ОП_{566} \text{ Стандарта}$$

Для определения концентрации несвязанных с белками катионов цинка проводили предварительное осаждение белков сыворотки крови равным объемом 15 % раствора трихлоруксусной кислоты.

Активность антиоксидантной системы оценивали по активности СОД. Ее определяли следующим способом: к 2,7 мл буфера добавляли 70 мкл люминола, 70 мкл метионина, 80 мкл рибофлавина 3 мкл сыворотки крови. В контроле вместо сыворотки крови добавляли 3 мкл дистиллированной воды. Оптическую плотность определяли на приборе SpekolCarlZeissEна с хемилюминисцентной приставкой.

Расчет производился по формуле: % гашения = $100 - \text{опыт} * 100 / \text{контроль}$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium III-500, с помощью пакетов программ Excel 2003, Statistica, SPSSforWindows. Включала в себя использование стандартных методов вариационной статистики (расчет средних значений (M), ошибки средних значений (m). При нормальном распределении различия между группами определялись с помощью t-критерия Стьюдента (достоверные различия при $p < 0,05$). Для оценки корреляционных связей между параметрами использовался критерий Пирсона (слабая связь – $r \leq 0,25$, умеренная – $r < 0,75$, сильная – $r \geq 0,75$).

Обсуждение результатов

Данные сравнительного анализа уровня АД и ЧСС в исследуемых группах лиц представлены в таблице 1. Как видно из представленных данных, по всем показателям выявлены достоверные различия.

Таблица 1

Средние значения уровня АД и ЧСС

| Показатель | Здоровые (n=30) | АГ (n=60) |
|------------------|-----------------|----------------|
| ЧСС (в 1 мин) | 67,65 ± 1,34 | 88,46 ± 1,21* |
| САД (мм рт. ст.) | 123,36 ± 2,32 | 161,04 ± 1,56* |
| ДАД (мм рт. ст.) | 69,56 ± 1,56 | 92,32 ± 0,93* |

* – $p < 0,01$ между группами здоровых и АГ.

При оценке показателей липидного профиля были определены достоверные различия между группой здоровых и группой пациентов с АГ. Важно отметить, что все показатели в обеих группах находились в пределах нормы (таблица 2).

Таблица 2

Показатели липидного профиля

| Показатель | Здоровые (n=30) | АГ (n=60) |
|------------------|-----------------|--------------|
| ОХС, ммоль/л | 4,34 ± 0,54 | 4,56 ± 0,69* |
| ХС ЛПНП, ммоль/л | 237 ± 0,18 | 2,91 ± 0,26* |
| ТГ, ммоль/л | 1,44 ± 0,14 | 1,65 ± 0,28* |
| ХС ЛПВП, ммоль/л | 1,29 ± 0,07 | 1,13 ± 0,07* |

* – $p < 0,01$ между группами здоровых и АГ.

При оценке общей концентрации катионов общего цинка были выявлены статистически значимые различия между группами. В группе пациентов с АГ общий цинк был снижен в 2,3 раза по сравнению со здоровыми (таблица 3). По уровню лабильного цинка также выявлены достоверные различия: в группе пациентов с АГ данный показатель выше, чем у здоровых. Что может свидетельствовать о пониженной связываемости цинка с белками крови и пониженном содержании в обменном пуле.

Таблица 3

Средние показатели общего и лабильного цинка

| Показатель | Здоровые n=30 | Больные АГ n=60 |
|-------------------------|------------------|--------------------|
| Цинкобщий мкмоль/л | 21,95 ± 0,49 | 9,57 ± 0,12* |
| Цинк лабильный мкмоль/л | 1,83 ± 0,74 | 2,70 ± 0,27* |

* – $p < 0,001$ между группами здоровых и АГ.

Далее оценивали активность антиоксидантной системы по показателю активности СОД. В группе здоровых данный показатель составил $50,7 \pm 8,2$ %, в группе пациентов с АГ – $46,08 \pm 5,12$ %. Между группами выявлена статистически значимая разница ($p < 0,05$).

При анализе корреляционных связей у пациентов с АГ выявлена сильная, статистически значимая, отрицательная связь между уровнем АД и уровнем общего цинка: между САД и общим цинком $r = -0,87$, $p < 0,05$, ДАД и общим цинком $r = -0,76$, $p < 0,05$. А также положительная – между активностью СОД и общей концентрацией катионов цинка ($r = 0,85$, $p < 0,05$). Показатели липидного профиля (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП) отрицательно коррелировали с общей концентрацией катионов цинка: достоверная сильная отрицательная связь ОХС $r = -0,81$, $p < 0,05$; ТГ $r = -0,76$, $p < 0,05$; достоверная умеренная связь ХС ЛПНП $r = -0,59$, $p < 0,05$. С показателем ХС ЛПВП определена умеренная положительная связь $r = 0,43$, $p < 0,05$, что также было подтверждено Reiterer и соавт.[10].

Далее оценивали эффективность назначения сульфата цинка у пациентов с АГ. У пациентов, получавших стандартную медикаментозную терапию, произошло достоверное снижение ХС ЛПНП и ТГ на 2,6 % и 1,7 % соответственно ($p < 0,01$ для ТГ и $p < 0,001$ для ХС ЛПНП), а также повышение ХС ЛПВП на 3,4 % ($p < 0,05$). ОХС практически не изменился на фоне стандартной терапии, а в группе с включением в схему лечения сульфата цинка произошло достоверное снижение ОХС на 1,5 % ($p < 0,001$). Так же у больных, пролеченных сульфатом цинка, было определено более выраженное снижение ХС ЛПНП и ТГ на 3,8 % и 5,5 % соответственно ($p < 0,001$ ТГ, ХС ЛПНП). ХС ЛПВП увеличились в меньшей степени (на 3 %, $p < 0,05$), чем в группе больных на стандартной медикаментозной терапии.

Снижение ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП было более выражено в группе больных, получавших сульфат цинка, по сравнению с лицами, получавшими стандартную медикаментозную терапию. Но достоверных различий достигли только изменения ОХС и ТГ (рисунок 1).

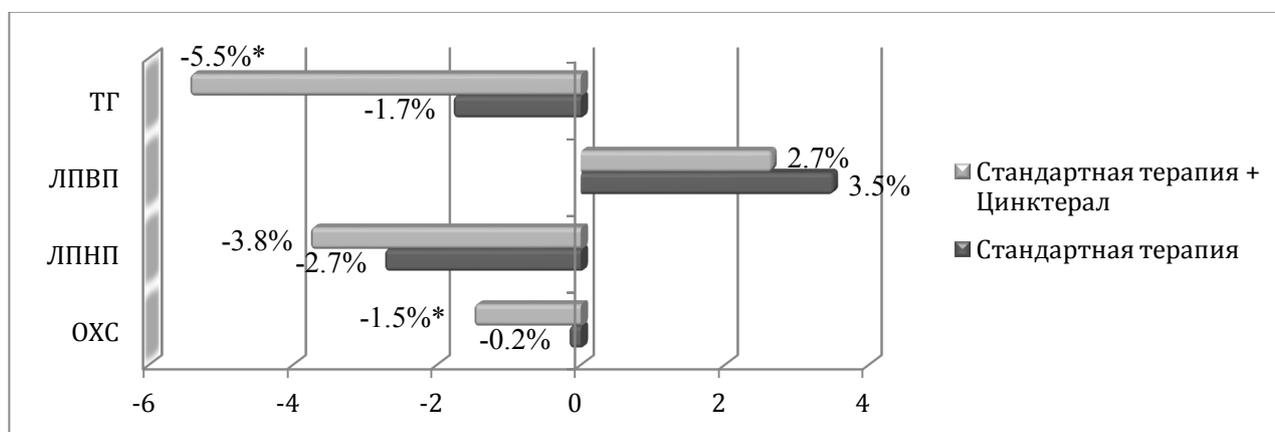
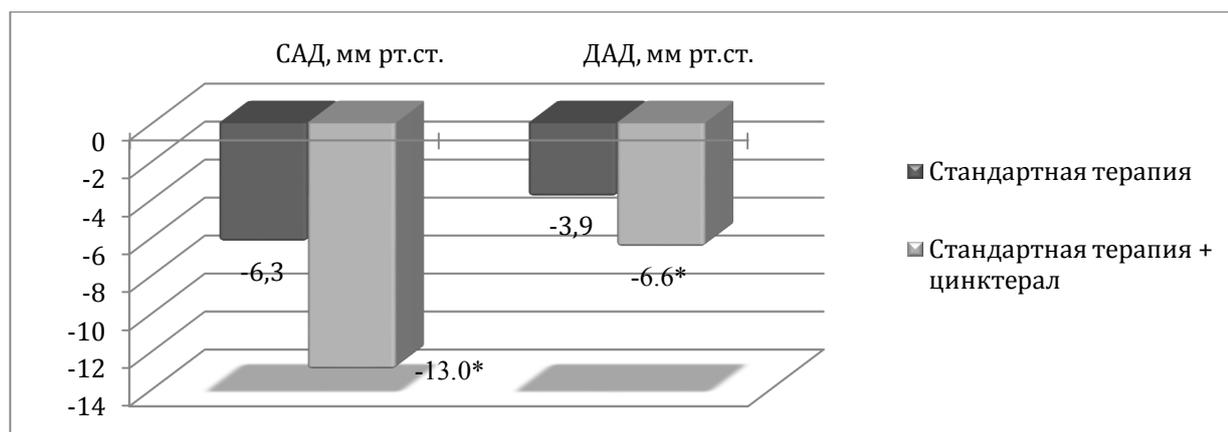


Рис. 1. Средние значения изменений показателей липидного обмена у больных артериальной гипертензией после лечения при различных схемах терапии

Концентрация цинка в крови оказалась достоверно выше после лечения в обеих подгруппах больных, независимо от терапии: в группе, получавших стандартную терапию, до лечения уровень общего цинка составлял $9,40 \pm 0,75$ мкмоль/л, после лечения – $9,61 \pm 0,68$ мкмоль/л, $p < 0,001$; в группе, получавших к стандартной терапии сульфат цинка, до лечения $9,74 \pm 1,06$ мкмоль/л, после лечения $10,31 \pm 0,77$ мкмоль/л, $p < 0,001$. Однако прирост концентрации цинка в крови на фоне назначения сульфата цинка оказался более выраженным и составил в среднем 6,4 % против 2,4 % в группе, получавшей только стандартную терапию $p < 0,05$. Активность СОД после лечения повысилась в среднем на 9,5 % у больных подгруппы стандартной терапии и 16,6 % у обследованных, получавших дополнительно к стандартной терапии цинктерал ($p < 0,001$). При сравнении относительных изменений различия между подгруппами оказались достоверны $p < 0,05$.

У всех обследованных после лечения произошло снижение уровня артериального давления: снижение САД и ДАД в 2 раза более выраженное было выявлено у больных, получавших сульфат цинка в сочетании со стандартной терапией, по сравнению с пациентами, получавших лишь стандартную терапию (рисунок 2).



* – $p < 0,001$.

Рис. 2. Снижение уровня АД у больных артериальной гипертонией после лечения в зависимости от схемы терапии

Далее оценивались корреляционные связи после проведенного лечения. Корреляционные связи между уровнем общего цинка и уровнем АД не изменились. Определено усиление связи между активностью СОД и общей концентрацией катионов цинка ($r = 0,89$, $p < 0,05$). Данную связь можно объяснить вхождением цинка в состав СОД. Показатели липидного профиля (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП) отрицательно коррелировали с общей концентрацией катионов цинка: достоверная сильная отрицательная связь ОХС $r = - 0,85$, $p < 0,05$; ТГ $r = - 0,76$, $p < 0,05$; достоверная умеренная связь ХС ЛПНП $r = - 0,59$, $p < 0,05$. С показателем ХС ЛПВП определена умеренная положительная связь $r = 0,43$, $p < 0,05$.

Выводы

1. У пациентов с АГ определено достоверное снижение уровня общего цинка и повышение уровня лабильного цинка.
2. Сильная отрицательная корреляционная связь между уровнем общего цинка и уровнем АД, показателями липидного профиля свидетельствует о тяжести повреждения сосудистой стенки при дефиците цинка.
3. У пациентов с АГ показана эффективность назначения сульфата цинка за счет более выраженного снижения АД и липидных показателей, а также повышения активности СОД.

Список литературы

1. Васькина Е.А. Артериальная гипертензия: окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция: дис. ... д-ра мед. наук: 14.05.05 / Е.А. Васькина. – Новосибирск, 2004. – С.25-27.
2. Котова Ю.А. Изменение концентрации катионов цинка в сыворотке крови у пациентов с дислипидемией на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 72, № 5.1. – С. 184-188.
3. Котова Ю.А. Опыт применения препарата “Цинктерал” у пациентов с артериальной гипертензией / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // Перспективы науки. – 2015. – №10 (73). – С. 207–209.
4. Орлова Е.В. Клиническая эффективность школ здоровья в первичной и вторичной профилактике артериальной гипертензии у работников железнодорожного транспорта / Е.В. Орлова, Н.В. Тишкина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 6, S 1. – С. 263–264.
5. Страхова Н.В. Возможности метода объемной компрессионной осциллометрии в прогнозировании кардиоваскулярного риска у больных артериальной гипертензией в общей врачебной практике / Н.В. Страхова, А.А. Зуйкова // Архивъ внутренней медицины. – 2013. – № 1 (9). – С. 64–68.
6. King, J.C. Zinc: an essential but elusive nutrient / J.C. King // Am J Clin Nutr. – 2011. – No. 8. – 94(2). – P.679S–684S.
7. Kim, J. Dietary zinc intake is inversely associated with systolic blood pressure in young obese women / J. Kim // Nutr Res Pract. – 2013. – No. 10. – 7(5). – P.380-384.
8. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling [Электронный ресурс] / Q. Chen, M. Jin, F. Yang [et al.] // Mediators Inflamm. – 2013; 928315. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3694547/>.
9. Short-term increase in particulate matter blunts nocturnal blood pressure dipping and daytime urinary sodium excretion / D.H. Tsai, M. Riediker, G. Wuerzner [et al.] // Hypertension. –

2012. – V.60. – P.1061-1069.

10. Over-expressed copper/zinc superoxide dismutase localizes to mitochondria in neurons inhibiting the angiotensin II-mediated increase in mitochondrial superoxide / L. Shumin, A.J. Case, R.F. Yang [et al.] // *Redox Biol.* – 2014. – № 2. – P.8–14.

11. Tubek, S. Role of zinc in regulation of arterial blood pressure and in the etiopathogenesis of arterial hypertension / S.Tubek // *Biol Trace Elem Res.* – 2007. – 117(1-3). – P.39-51.