

років, з резидуальним холедохолітіазом. Зовнішній дренаж холедоха мали 8 (34,8%) хворих, що надійшли до стаціонару. Діагностична програма включала в себе клінічно-лабораторні методи дослідження, ультразвукове сканування, фістулохолангіографію або ендоскопічну ретроградну холангіографію, ендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з візуалізацією великого дуоденального пиптика, бактеріологічне дослідження жовчі, гістологічне дослідження, холедохоманометрію. У всіх випадках резидуального холедохолітіазу визначено наявність гострого холангіту, в 14 (60,9%) випадках мав місце фібринозний холангіт, гнійний холангіт спостерігався в 9 (39,1%) випадках. При бактеріологічному дослідженні із жовчі виділено кишечну паличку, клебсієлу, ентерококк, неспорутворюючі анаероби. Таким чином, резидуальний холедохолітіаз супроводжується розвитком гострого холангіту різного ступеню тяжкості. Цей факт слід враховувати при плануванні лікувальної програми хворих з резидуальним холедохолітіазом.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** холангіт, холедохолітіаз, резидуальний холедохолітіаз, жовчні протоки, жовчнокам'яна хвороба

## CHOLANGITIS IN RESIDUAL CHOLEDOCHOLITHIASIS

*Yu.B. Zakharchenko, V.S. Shevchenko*

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

### SUMMARY

The acute cholangitis development rules in residual choledocholithiasis were studied. The task was set to identify dependence of acute cholangitis expression on bile ducts pathological lesions degree in residual choledocholithiasis. 23 patients with residual choledocholithiasis, 6 (26,1%) men and 18 (73,9%) women aged 37 to 69. 8 (34,8%) patients delivered to the hospital had external drainage of choledoch. Diagnostic program included clinical laboratory methods of investigation, ultrasound scanning, fistulocholangiography and retrograde cholangiography, endoscopic investigation of the upper portion of gastro-intestinal tract with Vater's papilla visualization, bacteriological examination of bile, histological investigation, choledochomanometry. In all cases of residual choledocholithiasis there were revealed evidence of acute cholangitis, in 14 (60,9%) cases – fibrinous cholangitis, acute purulent cholangitis – in 9 (39,1%) cases. The bacteriological investigation of bile revealed colon bacillus, Proteus, Klebsiella, enterococcus, anaerobes non-sporeformers. Thus, residual choledocholithiasis was attended by acute cholangitis of various degree of manifestation. It should be considered in planning of treatment program for patients with residual choledocholithiasis.

**KEY WORDS:** cholangitis, choledocholithiasis, residual choledocholithiasis, bile ducts, cholelithiasis

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

## ВЛИЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И АПОПТОЗ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТ<sub>1</sub>-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ

*П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Ибрагим Муса Маник, Т.В. Горбач*

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Городская клиническая больница № 27, г. Харьков, Украина

### РЕЗЮМЕ

Обследовано 45 больных с умеренной артериальной гипертензией, кандесартан назначали в дозе 16 мг/сут. в течение 3 недель. Установили, что проявлением эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии является не только повышенное образование эндотелина-1, но и включение NO в процессы свободно-радикального окисления белков. В результате терапии кандесартаном происходит торможение избыточного перекисного окисления белков, активация антиоксидантной защиты, нормализация активности eNO-синтазы, содержания S-нитрозотиолов и уменьшение активности эндотелина-1 в крови. Терапия кандесартаном способствует замедлению апоптоза, уменьшению концентрации FAS-лиганда в крови.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, кандесартан, свободно-радикальное окисление, антиоксидантная система, оксид азота, эндотелин

Свободно-радикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования организма [1]. СРО способствует уничтожению отживших клеток, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, модулирует энергетические процессы за счет

активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клееток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в разрушении поврежденных хромосом [2]. Регулирующие функции молекул активного кислорода у здорового человека могут трансформироваться в их повреждающее влияние. Оно существенно при воздействии свободных радикалов на конформацию структурных и функциональных белков, на процессы образования биологически активных соединений, в том числе гормонов, обмен липидов [3].

При артериальной гипертензии (АГ) обнаружена причинно-следственная связь между активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и белков в тканях и характером повреждений органов сердечно-сосудистой системы [4, 5].

Показано, что активация СРО оказывает повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов сердечно-сосудистой системы. Патологическое СРО нарушает синтез простагландинов, окисление катехоламинов, способствует нарушению регуляции АД и прогрессированию гиперто-

нической болезни [6].

Повышенное образование гидроксильных радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм белков, липопротеидов низкой и очень низкой плотности при гипертонической болезни (ГБ) способно оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий [7]. Патогенность СРО будет тем значительнее, чем меньше будет выработка липопротеидов высокой плотности как антиоксидантного соединения [8].

Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота – NO (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация). При АГ к дефициту NO приводит образование избыточного количества свободных радикалов, деградация брадикинина, сниженная активность NO-синтазы [9, 10, 11]. Окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз могут сами по себе способствовать прогрессированию АГ, дополняя друг друга в виде самоподдерживающейся системы. Если этот круг не прервать, то окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз, развивающиеся в течение многих лет, могут привести к прогрессирующему повреждению органов-мишеней (рис.) [12].

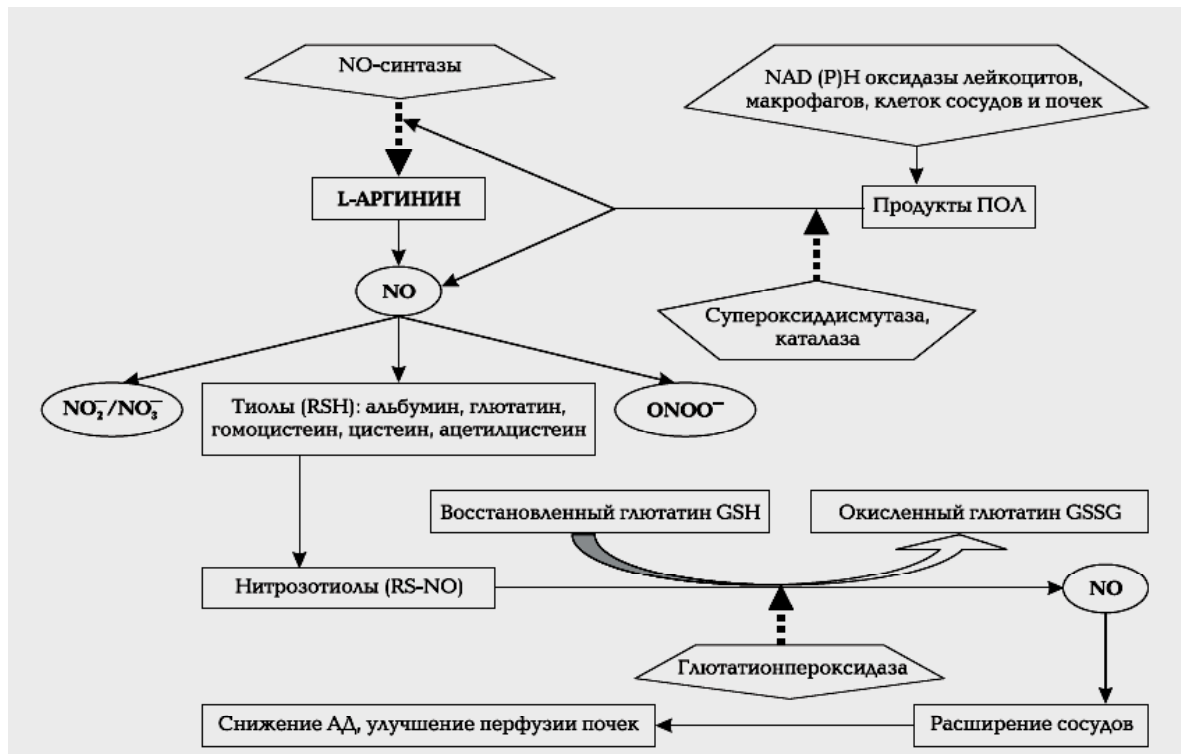


Рис. Роль ферментов антиоксидантной системы в регуляции содержания NO, артериального давления и функции почек при артериальной гипертензии

Основной механизм действия АТ<sub>1</sub>-блокаторов заключается в блокировании рецепторов ангиотензина II, через которые осуществляются основные отрицательные эффекты этого гормона [10]. При этом в отли-

чие от ингибиторов АПФ образование ангиотензина II не нарушается. К отрицательным эффектам ангиотензина II относятся вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция образования перекис-

ных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена I-го типа. Эти эффекты обеспечивают прогрессирующее повреждение сосудов при ГБ и потенцируют атерогенез [8]. В то же время стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов 2-го типа вызывает вазодилатацию, увеличение продукции NO, стимуляцию антипролиферативных процессов [10, 11]. Dominiczak A. и соавт. в 2001 г. [11] впервые в клинико-биохимическом исследовании показали, что при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II уменьшает образование перекисных радикалов в артериальной стенке. Данное исследование явилось обоснованием изучения влияния АТ<sub>1</sub>-блокатора кандесартана на показатели антиоксидантной защиты у больных ГБ, обсуждаемого в данной работе.

Цель работы – выяснение роли активации свободно-радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции, апоптоза у больных гипертонической болезнью и пути их медикаментозной коррекции кандесартаном.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 45 больных ГБ с умеренной АГ, средний возраст – (53±4) года. Лечение проводилось в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 27 (г. Харьков). В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

По уровню АД все больные были отнесены в группу с умеренной АГ, длительность заболевания составила (15,4±2,6) лет. ИБС наблюдалась у 91,1% больных (41 чел.). Среди них у 61% больных (25 чел.) диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ф. кл.; у 39% (16 чел.) стабильная стенокардия напряжения II ф. кл. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 4,3% больных (2 чел.). Явления хронической СН I ф. к. по классификации NYHA наблюдалась в 49,2% случаев (22 чел.), II ф. к. – в 50,6% (23 чел.).

Об активности перекисного окисления белков (ПОБ) судили по концентрации альдегид-фенилгидразона (АФГ) в сыворотке крови [13].

В качестве показателей свободно-радикального окисления липидов и белков использовали показатели общей антиоксидантной активности (ОАО) [14] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [15] в сыворотке крови.

Для выявления особенностей состояния

функции эндотелия определяли активность eNO-синтазы и S-нитрозотиолов в сыворотке крови [16]. Вышеперечисленные показатели определяли спектро-фотометрическим методом на фотометре СФ-46 [17, 18].

Количественное определение эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США). Концентрацию FAS-лиганда в крови (маркера апоптоза) определяли иммуно-ферментным методом также с помощью стандартных наборов реактивов фирмы DRG (США). Ход определения биохимических показателей проводился согласно инструкциям фирмы. Экстинкцию супернатанта определяли с помощью спектрофотометра «Statfax» (США), предназначенного для иммуно-ферментных исследований [17, 18].

Биохимические показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику и в конце курса терапии, через 3-4 недели. Полученные данные анализировали методами вариационной статистики, расчеты осуществляли с использованием программы для статистической обработки данных Excel [19].

Проводимая терапия: назначению лекарственных препаратов обследованным больным на амбулаторном этапе предшествовал 7 дневный период плацебо. В последующем больные АГ были включены в группу сравнения (n=45), которым назначалась терапия блокатором АТ<sub>1</sub>-рецепторов кандесартаном в дозе 16 мг/сут. В случае недостаточного клинического эффекта на 3-й неделе лечения дополнительно назначался диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/сут. В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект кандесартана у больных умеренной АГ развивался постепенно в течение 2-х недель и достигал максимума в конце 2-й недели лечения. Назначение терапии, включавшей АТ<sub>1</sub>-блокатор (кандесартан) и, в случае недостаточного клинического эффекта монотерапии, диуретик индапамид у обследованных больных ГБ приводило к уменьшению количества и выраженности субъективных проявлений, улучшению самочувствия и работоспособности, снижению уровня АД. САД и ДАД в группе до лечения составили (165±5) мм рт.ст. и (106±3) мм рт.ст., к концу 3-й недели – соответственно (131±4) мм рт.ст., (p<0,005) и (88±2) мм рт.ст., (p<0,005). Таким образом, у всех обследованных больных

зарегистрирован полный антигипертензивный эффект, заключающийся в снижении систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД – ниже 85 мм рт. ст. концу третьей недели терапии.

У больных АГ по сравнению с контролем была выявлена активация СРО белков (увеличение АФГ, СОД,  $p < 0,05$ ) в сочетании с резким снижением компенсаторных возможностей системы антиоксидантной защиты (уменьшение ОАО,  $p < 0,05$ ), что способствовало накоплению в органах и тканях токсичных продуктов ПОБ и явилось подтверждением активации оксидативного стресса у обследуемых больных АГ.

Особенности соотношений эндотелий-

зависимых показателей у больных АГ в сравнении с группой контроля характеризовались увеличением активности эндотелиальной NO-синтазы, снижением содержания S-нитрозотиолов на фоне повышения концентрации ЭТ-1 и носили достоверный характер ( $p < 0,05$ ). Установленная динамика эндотелий-зависимых показателей отражает проявления эндотелиальной дисфункции у обследованных больных умеренной АГ.

Нами установлено значительное, более, чем в 3 раза увеличение концентрации растворимого рецептора апоптоза (FAS-лиганда,  $p < 0,05$ ) в крови больных умеренной АГ по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1  
Динамика метаболических показателей, показателей функции эндотелия и апоптоза у больных умеренной артериальной гипертензией под влиянием терапии кандесартаном ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=11)	Группа сравнения	
		Кандесартан (+ нндапамид) (n=45)	
		До лечения	После лечения
<b>Метаболические показатели</b>			
Альдегид-фенилгидразон, мкмоль/л	0,052±0,021	0,109±0,016*	0,081±0,007
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	2,36±0,41	5,24±0,69*	3,99±0,69
Общая антиоксидантная активность, ЕД	58,3±1,8	33,7±1,4*	44,3±1,5**
<b>Эндотелий-зависимые показатели</b>			
Эндотелиальная NO-синтаза, пмоль/мин/мг белка	0,754±0,056	0,975±0,035*	0,796±0,048**
S-нитрозотиолы, ммоль/л	0,59±0,14	0,34±0,18*	0,48±0,15**
Эндотелин-1, пг/мл	4,89±0,26	8,14±0,18*	5,42±0,12
<b>Маркер апоптоза</b>			
FAS-лиганд, нг/мл	0,95±0,06	3,38±0,06*	2,41±0,04**

\* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении таковых между группой больных АГ и контролем.

\*\* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями до лечения.

Выявленный факт резкого увеличения концентрации растворимого рецептора апоптоза (FAS-лиганда) в крови больных АГ в сочетании с изменениями соотношений эндотелий-зависимых показателей свидетельствуют об активации апоптоза эндотелия у больных АГ в условиях активации оксидативного стресса, вызванного повышенным АД и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления [20].

Повреждение сосудистого эндотелия при АГ, по-видимому, являются следствием патогенного влияния гидроксильных радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм белков и липопротеидов [21]. Установлено, что избыточное количество NO подавляет активность eNO-синтазы в клетках за счет взаимодействия с супероксидом и, возможно, в результате десенситизации гуанилатциклазы, приводящей к снижению цГМФ в клетке и, как следствие, к повышению концентрации внутриклеточного кальция [22].

В результате приема больными умеренной АГ кандесартана отмечено снижение уровня продуктов ПОБ – концентрация альдегид-фенилгидразона в сыворотке крови

снизилась на 25,7% ( $p < 0,05$ ). Об активации ферментов антиоксидантной защиты в результате проведенной терапии свидетельствовало снижение активности (увеличение потребления субстратом) СОД на 23,8% ( $p < 0,05$ ). Общая антиоксидантная активность (результатирующий показатель) в конце лечения также увеличилась на 24% ( $p < 0,05$ ) (табл. 1.).

Динамика показателей активности перекисных и антиоксидантных процессов у больных умеренной АГ свидетельствует о том, что влияние терапии кандесартаном на состояние процессов перекисидации заключается в активации собственных защитных систем организма, а именно, в стимулировании ферментов антиоксидантной защиты, что способствует снижению содержания продуктов ПОБ у больных АГ. Однако, наблюдающиеся у обследованных больных умеренной АГ благоприятные сдвиги в активности ферментов антиоксидантной защиты, по-видимому, не могут полностью компенсировать оксидативный стресс, что проявляется в более низкой общей антиоксидантной активности сыворотки крови в данной группе больных по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

В результате терапии кандесартаном косвенным методом установлено увеличение продукции NO эндотелием (показано увеличение eNO-синтазы и S-нитрозотиолов,  $p < 0,05$ ), уменьшение активности ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о нормализующем действии препарата на показатели функции эндотелия и клинически сопровождалось стойким снижением уровня АД (табл. 1.). Однако, некоторые эндотелий-зависимые показатели у больных умеренной АГ, такие как концентрация ЭТ-1 в плазме крови после лечения не достигли значений группы контроля, что, очевидно, говорит о некотором сохранении патогенетического потенциала дисфункции эндотелия в обследуемой группе больных АГ, несмотря на клинически эффективную антигипертензивную терапию.

Антиоксидантные свойства антигипертензивной терапии кандесартаном можно объяснить ее прямым и непрямым действием, которое реализуется как через активацию антиоксидантных систем, так и путем нормализации функции эндотелия, способству-

ющим уменьшению свободно-радикального окисления в тканях сердечно-сосудистой системы [5, 6, 11].

В процессе терапии кандесартаном наблюдалось некоторое торможение апоптоза (снижение концентрации FAS-лиганда в сыворотке крови,  $p < 0,05$ ), что является потенциально благоприятным фактором, отражающим улучшение функционирования сосудистого эндотелия у больных АГ (табл. 1.). Полученные нами результаты согласуются с данными [32], которые установили наличие обратной корреляционной зависимости между FAS-лигандом и содержанием NO в эндотелии [23].

С целью уточнения роли оксидативного стресса в развитии дисфункции эндотелия, формировании процессов апоптоза мы разделили обследованных больных умеренной АГ по степени активности ЭТ-1 на имеющих дисфункцию эндотелия ( $ЭТ-1 > 5,5$  пг/мл) и не имеющих дисфункцию эндотелия ( $ЭТ-1 < 5,5$  пг/мл) (табл. 2).

Таблица 2

**Динамика метаболических показателей, эндотелиальных факторов и маркера апоптоза у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от функции эндотелия под влиянием терапии кандесартаном ( $M \pm m$ )**

Показатель	С дисфункцией эндотелия, ЭТ-1 > 5,5 пг/мл		Без дисфункции эндотелия, ЭТ-1 < 5,5 пг/мл	
	Кандесартан (+ индапамид) (n=33)		Кандесартан (+ индапамид) (n=12)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
<b>Метаболические показатели</b>				
Альдегид-фенилгидразон, мкмоль/л	0,139±0,012*	0,099±0,008**	0,101±0,006*	0,075±0,009**
Супероксиддисульфида, мкмоль/л	5,81±0,33	4,22±0,43**	5,03±0,48	3,79±0,26**
Общая антиоксидантная активность, ЕД	30,2±1,6*	41,7±1,4**	37,5±1,2*	48,6±1,3**
<b>Эндотелий-зависимые показатели</b>				
Эндотелиальная NO-синтаза, пмоль/мин/мг белка	1,253±0,046*	0,964±0,041**	0,936±0,032*	0,618±0,024**
S-нитрозотиолы, ммоль/л	0,25±0,09*	0,38±0,11**	0,39±0,08*	0,55±0,12**
Эндотелин-1, пг/мл	12,274±0,24*	7,34±0,17	5,49±0,16*	4,93±0,15
<b>Маркер апоптоза</b>				
FAS-лиганд, нг/мл	4,56±0,04*	3,93±0,06**	3,12±0,05*	2,06±0,07**

\* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,05$ ) при сравнении таковых между группами больных АГ с дисфункцией эндотелия и без дисфункции эндотелия до лечения.

\*\* - различия средних величин достоверны ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателями до лечения.

У больных АГ с нормальной (или близкой к ней) функцией эндотелия (12 человек), уровень ЭТ-1 в плазме крови до лечения составил  $5,49 \pm 0,16$  пг/мл, в группе больных АГ с эндотелиальной дисфункцией (33 человек) уровень ЭТ-1 в плазме крови до лечения составил  $12,274 \pm 0,24$  пг/мл,  $p < 0,05$ .

У больных АГ с дисфункцией эндотелия до лечения наблюдалась достоверно большая активация СРО белков, значения АФГ, СОД были больше, чем в группе больных умеренной АГ, не имеющих дисфункции эндотелия,  $p < 0,05$ . ОАО у больных АГ с эндотелиаль-

ной дисфункцией была достоверно меньше, чем у больных, не имеющих дисфункции эндотелия ( $p < 0,05$ ), что явилось признаком большей активности оксидативного стресса в данной категории больных АГ (табл. 2).

После лечения кандесартаном у больных умеренной АГ как с эндотелиальной дисфункцией, так и без нее наблюдалась благоприятная динамика показателей ПОБ – снижение концентрации альдегид-фенилгидразона в сыворотке крови, несколько более выраженное у больных, не имеющих дисфункции эндотелия ( $p < 0,05$ ). Об активации фер-

ментов антиоксидантной защиты у больных АГ результате проведенной терапии свидетельствовало достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение активности (увеличение потребления субстратом) СОД в обеих сравниваемых группах. Общая антиоксидантная активность (результатирующий показатель) в конце лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) увеличилась как у больных, не имеющих дисфункции эндотелия, так и у больных АГ с эндотелиальной дисфункцией (табл. 2). Необходимо отметить, что хотя численные значения величин метаболических показателей после лечения в группе больных АГ, не имеющих дисфункции эндотелия были меньше таковых в группе больных АГ с дисфункцией эндотелия, направленность и выраженность динамики указанных показателей в сравниваемых группах была примерно одинаковой, что говорит об эффективной коррекции кандесартаном показателей оксидативного стресса у больных умеренной АГ, как при отсутствии дисфункции эндотелия, так и при ее наличии.

Для соотношений эндотелий-зависимых показателей у больных АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее до лечения были характерны большие значения активности eNO-синтазы и концентрации ЭТ-1 в плазме крови в сочетании с более выраженным снижением содержания S-нитрозотиолов, носившие достоверный характер ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

В результате терапии кандесартаном в группе больных АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее наблюдались более высокие значения eNO-синтазы, ЭТ-1 ( $p < 0,05$ ) и сравнительно менее значительное повышение уровня S-нитрозотиолов ( $p < 0,05$ ), что, по-видимому, отражает ригидный характер патологических изменений в эндотелии сосудов, не поддающийся полной коррекции в результате непродолжительного приема АТ1-блокатора кандесартана (табл. 2). Таким образом, если в целом по группе больных АГ можно говорить о некотором сохранении патогенетического потенциала дисфункции эндотелия, несмотря на клинически эффективную антигипертензивную терапию АТ1-блокатором кандесартаном, то в группе больных с эндотелиальной дисфункцией ее патогенетическая роль более значительна, несмотря на благоприятные сдвиги в динамике терапии.

У больных умеренной АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее, как до, так и после лечения наблюдалось большее содержание FAS-лиганда ( $p < 0,05$ ) в крови (табл. 2), что

подтверждает высказанное предположение о стимулирующем влиянии оксидативного стресса и дисфункции эндотелия на процессы апоптоза у больных АГ.

Исследования последних лет показали значимую связь между окислительным стрессом и артериальной гипертензией [24]. Окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз могут сами по себе способствовать прогрессированию АГ, дополняя друг друга в виде самоподдерживающейся системы. Таким образом, взаимодействия между этим «трио» играет важную роль в патогенезе и прогрессировании ГБ. Если этот круг не прервать, окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз, развивающиеся медленно и бессимптомно на протяжении многих лет, ведут к прогрессирующему повреждению органов-мишеней [25].

Основным механизмом действия на систему NO блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных АГ является, по-видимому, блокада АТ1-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению [10]. Так как стимуляция АТ1-рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция АТ2-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта ангиотензина II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады АТ1-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных АТ2-рецепторов, что приводит к накоплению NO, стимуляции антипролиферативных процессов [11].

Результатом длительного приема АТ1-блокатора кандесартана является активация нескольких компенсаторных механизмов, которые помогают ограничивать тяжесть АГ, интенсивность окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и апоптоза. Наиболее существенными среди этих механизмов являются нормализация уровня эндотелиальной NO-синтазы и стимуляция антиоксидантных ферментов [26]. Поскольку окислительный стресс при АГ обусловлен избыточной продукцией кислородных радикалов и недостаточной активностью антиоксидантной системы пациентов прием АТ1-блокатора кандесартана способен скорректировать эти нарушения.

Тем не менее, данные экспериментальных исследований о влиянии блокаторов ангиотензиновых рецепторов на NO продолжают

оставаться во многом разноречивыми. Так, одни исследователи не обнаружили усиления синтеза NO на фоне назначения лозартана у крыс со спонтанной гипертензией (об интенсивности образования NO судили по содержанию его клеточного медиатора цГМФ в аорте) [27]. Другие авторы наблюдали увеличение уровня цГМФ в аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO [28]. На такой же модели АГ предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние ангиотензина II на образование супероксид аниона [29].

Установлено, что у крыс со спонтанной АГ повреждение синтеза NO в надпочечниках способствовало возникновению и поддержанию гипертензии. Доказано, что лозартан регулировал увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая таким образом синтез NO [30]. Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии кандесартаном за счет увеличения NO [31].

Таким образом, антиоксидантные свойства терапии кандесартаном можно объяснить ее действием, реализуемым как через активацию антиоксидантных систем, так и путем нормализации функции эндотелия, способствующим уменьшению свободно-радикального окисления в тканях сердечно-сосудистой системы. Результатом приема кандесартана явилась активация компенсаторных механизмов, которые помогают ограничивать

тяжесть АГ, интенсивность окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и апоптоза.

## ВЫВОДЫ

1. Проявлением эндотелиальной дисфункции при АГ является не только повышенное образование ЭТ-1, но и включение NO в процессы свободно-радикального окисления белков, что приводит к его относительному дефициту, снижению уровня S-нитрозотиолов в крови.
2. В результате терапии кандесартаном наблюдается торможение избыточного перекисного окисления белков, активация антиоксидантной защиты, увеличение продукции NO эндотелием (нормализация активности eNO-синтазы, S-нитрозотиолов) и уменьшение активности ЭТ-1 в крови, что клинически сопровождается стойким снижением АД.
3. Улучшение баланса оксидантно-антиоксидантных систем у больных ГБ под влиянием терапии кандесартаном способствует замедлению апоптоза, уменьшению концентрации FAS-лиганда в крови.

Перспективным является повышение эффективности лечения больных страдающих АГ, путем назначения препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы, улучшающих функцию эндотелия, косвенным эффектом которых является уменьшение активности свободно-радикального окисления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение. // *Врачевание и его методология*. - Саратов. - 1996. - 33 с.
2. Владимиров Ю.А. // *Вестник Российской медицинской академии*. - 1998. - № 7. - С. 43-47.
3. Чевари С., Андел Т., Шпрингер Я. // *Лабораторное дело*. - 1991. - № 10. - С. 9-13.
4. Визир А.Д., Башкина Н.Ф., Беленичев И.Ф., и др. // *Терапевт. архив*. - 1995. - № 12. - С. 18-19.
5. Ярема Н.И., Рудык Б.И. // *Украинский кардиологический журнал*. - 1995. - № 1. - С. 54-58.
6. Kumar K., Das U. // *Free radic Res Commun*. - 1993. - № 19. - P. 59-66.
7. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF. // *J Hypertens*. - 1998. - №1 6. - P. 1913-1919.
8. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. // *Вестн АМН СССР*. - 1998. - № 3. - С. 10-13.
9. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія. -К.:Здоров'я, 2002. - 210 с.
10. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (монография). -М.:Морион, 2001. - 200 с.
11. Dominiczak A., Berry C., Brosnan M. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries. // *International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism, 2-nd. Monte-Carlo*.- 2001.- Abstract Book. - P. 5-6.
12. Беленков Ю.Н. // *Серд. недостат.* - 2002. - № 1. - С. 5-11.
13. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. // *Вопросы медицинской химии*. - 1995. - № 1. - С. 24-26.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова Н.В. // *Лабораторное дело*. - 1998. - № 5. - С. 59-72.
15. Костюк В.А., Потапович А.Н., Ковалева Т.В. // *Вопросы медицинской химии*. - 1990. - № 2. - С. 88-91.
16. Marzinzin M., Nussler A., Stadler J. // *Nitric oxide*. - 1997. - Vol. 1. - P. 177-189.
17. Метельська В.А., Гуманова Н.Г. // *Клінічна лабораторна діагностика*. - 2005. - № 6. - С. 15-18.
18. Камишніков В. Довідник по клінічно-біохімічній лабораторній діагностиці // Мінск. Беларусь -

2000. - Т. 1. - 400 с.

19. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - М.:Морион, 2000. - 320 с.
20. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // Hypertension. - 2005. - Vol. 23. - № 1. - P. 7-17.
21. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение // Врчевание и его методология, Саратов. - 1996. - 33 с.
22. Gunett C., Lund D., McDowell A. // Arterioscler. Tromb. Vase. Biol. - 2005. - Vol. 25(8). - P. 1647-1622.
23. McCarthy N., Bennett M. // Cardiovasc Res. - 2000. - Vol. 45. - P.747-755.
24. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. -СПб.:РЕНКОР, 2001. - 382 с.
25. Stefanec T. // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P.841-854.
26. Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свищенко та ін. - Кам'янець-Подільський: ПП. Мошак М.І., 2005. - 504 с.
27. Chung O., Unger T.// Amer. J. Hypertension. - 1999. - Vol. 12. - P. 150-156
28. Gohlke P., Pees C., Unger T. // Hypertension. - 1998. - Vol. 3. - P. 349-355.
29. Tohru F., Martin S., Masuko F., et al. // J Clin Invest. - 2000. - Vol. 105. - № 11. - P. 1631-1639.
30. Qadri F., Arens T., Schwartz E., et al. // Jpn. J. Pharmacol. - 2001.- Vol. 85. - № 4. - P. 36-59.
31. Ghiadoni L., Virdis A., Magagna A., et al.// Hypertension. - 2000. - P. 501-508.

## ВПЛИВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ І АПОПТОЗ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ, МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ АТ1-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ

*П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Ібрагим Муса Маник, Т.В. Горбач*

Харківський національний медичний університет, Україна  
Міська клінічна лікарня № 27, м. Харків, Україна

### РЕЗЮМЕ

Обстежили 45 хворих з помірною артеріальною гіпертензією, кандесартан призначали в дозі 16 мг/доб. протягом 3 тижнів. Встановили, що проявом ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії є не тільки підвищене утворення ендотеліну-1, але і включення NO в процеси вільнорадикального окислення білків. В результаті терапії кандесартаном відбувається гальмування надмірного перекисного окислення білків, активація антиоксидантного захисту, нормалізація активності eNO-синтази, вмісту S-нітрозотіолів і зменшення активності ендотеліну-1 в крові. Терапія кандесартаном сприяє уповільненню апоптозу, зменшенню концентрації FAS-ліганда в крові.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, кандесартан, вільнорадикальне окислення, антиоксидантна система, оксид азоту, ендотелін

## INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON THE FUNCTION OF ENDOTHELIUM AND APOPTOSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION, POSSIBILITY OF THERAPY WITH AT1-BLOCKER CANDESARTAN

*P.G. Kravchun, V.D. Babadzhan, Ibrahim Moosa Manik, T.V. Gorbach*

Kharkov National Medical University, Ukraine  
City clinical hospital 27, Kharkov, Ukraine

### SUMMARY

45 patients with moderate hypertension were investigated and candesartan in the dose of 16 mg/d was prescribed during 3 weeks. It was determined, that sings of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension weren't only enhance formation of endothelin-1 but also included of NO in the processes of albumens freely-radical oxidization. As a result of therapy with candesartan there were braking of surplus albumens peroxide oxidization, activation of antioxidant defense, normalization of nitric oxide synthase, S-nitrosothiol activity and decrease activity of endothelin-1 in blood. Therapy with candesartan led to braking apoptosis, diminishing concentration of FAS-ligand in blood.

**KEY WORDS:** arterial hypertension, candesartan, free-radical oxidization, antioxidant system, nitric oxide, endothelin