

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБРАЗЦАХ ПОЧКИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Осипова О. А.¹, Шепель Р. Н.², Комисов А. А.¹, Осипов П. Г.¹, Плаксина К. Г.¹, Малай Н. В.¹

Цель. Изучить количественный макроэлементный состав ткани почки у больных с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. Методом прижизненной нефробиопсии у больных гипертонической болезнью (ГБ) (n=12, длительность АГ 6,3±1,5 года) подвергнутых хирургическому лечению верхних мочевых путей, производили забор проб биологической ткани почки. Для контроля исследовали содержание химических элементов почки здоровых людей, погибших в автокатастрофах (n=18). Средний возраст больных составил 48,3±1,6 года. Методом атомно-эмиссионной спектроскопии с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) и сканирующей трансмиссионной микроскопии (СТЭМ; FEI Nova NanoSEM) определяли содержание макроэлементов и микроэлементов.

Результаты. Установлено, что концентрация атомарного макроэлемента С у больных АГ по сравнению с контрольной группой имела тенденцию к увеличению, превышая показатели контрольной группы на 9%. При этом у пациентов с ГБ в ткани почки имеет место значимое достоверное снижение атомарной массы всех основных химических элементов (N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Zn).

Заключение. Дальнейшее исследование механизмов развития АГ с оценкой концентраций химических элементов непосредственно в тканях различных органов, где и протекают биохимические реакции, является важным для выявления степени вовлеченности в эти процессы конкретных органов. Создание базы данных общего элементного состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии. Полученные результаты оценки элементного состава ткани почки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы откроют новые возможности терапевтического влияния на ранние механизмы поражения органов мишеней.

Российский кардиологический журнал 2017, 12 (152): 31–35
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-31-35>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, макроэлементы, почка.

¹ФГАОУ ВПО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Осипова О. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии медицинского института, Шепель Р. Н.* — м.н.с. отдела функциональных и прикладных аспектов ожирения, помощник директора по региональному развитию, Комисов А. А. — соискатель кафедры госпитальной терапии медицинского института, Осипов П. Г. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского института, Плаксина К. Г. — аспирант кафедры госпитальной терапии медицинского института, Малай Н. В. — д.ф-м.н., профессор кафедры теоретической и математической физики.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): r.n.shepel@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ГБ — гипертоническая болезнь, КГ — контрольная группа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

Рукопись получена 08.02.2016

Рецензия получена 26.02.2016

Принята к публикации 04.03.2016

DISTRIBUTION OF CHEMICAL ELEMENTS IN KIDNEY SPECIMENS OF PATIENTS WITH SYSTEMIC HYPERTENSION

Osipova O. A.¹, Shepel R. N.², Komisov A. A.¹, Osipov P. G.¹, Plaksina K. G.¹, Malay N. V.¹

Aim. To assess quantitative macroelement contents of kidney tissue in arterial hypertension (AH) patients.

Material and methods. By the method of nephrobiopsy, in AH patients (n=12, duration of AH 6,3±1,5 y.) during surgery on upper urinary tract, specimens were collected of biological tissue of kidney. As the controls, elements in kidney tissue of healthy persons were studied, from those died in traffic accidents (n=18). Mean age of the patients was 48,3±1,6 y.o. By the method of atom-emission spectrometry with nanotechnologies: scanning (SEM; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) and scanning transmission electronic microscopy (STEM; FEI Nova NanoSEM) the contents of macroelements and microelements were assessed.

Results. It was found that concentration of atomic C in AH patients comparing to control group shows tendency to increase, exceeding the controls by 9%. In AH patients kidney tissue shows significant decrease of all main elements (N, O, Na, Mg, P, S, Cl, K, Zn).

Conclusion. Further study on the mechanisms of AH development with evaluation of chemical elements concentration directly in the tissues where do chemical reactions act, is important for understanding of the grade of involvement of specific organs into these processes. Creation of database of overall element contents of biological tissues is a novel direction in cardiology. The results of elements assessment of kidney tissue in cardiovascular diseases will open new opportunities for treatment and target organ damage prevention.

Russ J Cardiol 2017, 12 (152): 31–35

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-12-31-35>

Key words: arterial hypertension, microelements, kidney.

¹Belgorodsky State National Research University, Belgorod; ²National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Артериальная гипертензия (АГ) является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертностью. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении, распространенность АГ в Российской

Федерации в настоящее время составляет около 40%, что несколько ниже, чем в ряде европейских государств, где данный показатель достигает 45% [1]. При этом АГ продолжает оставаться ключевым звеном кардиоренального континуума. Современные достижения в изучении АГ обуславливают необходимость

изучения особенностей поражения органов-мишеней. Именно присутствие АГ во многом определяет тяжесть, течение и прогноз большинства вариантов хронической болезни почек [2]. Причем, если ранее считалось, что поражения почек характерны для тяжелых форм эссенциальной гипертензии, то в настоящее время такие представления существенно пересмотрены. Показано, что даже сравнительно легкое течение гипертонической болезни (ГБ), может стать причиной отчетливых повреждений почечной паренхимы [3]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ранние субклинические нарушения функции почек являются независимым фактором риска ССО и смерти [4].

Главным критерием жизнеспособности любой клетки организма является наличие адекватного обмена веществ [5]. В организме человека содержится около 50 химических элементов, многие из которых выполняют важные биологические функции. Все клетки в организме человека схожи по химическому составу, в них входят как неорганические, так и органические вещества [6].

К неорганическим веществам клетки, кроме воды, относятся соли. Органические вещества клетки относятся преимущественно к соединениям углерода, в состав которых входят атомы водорода, азота и кислорода [7]. Организм человека в среднем состоит на 60% из воды, на 34% из органических веществ и на 6% — из неорганических [8]. В неорганических веществах человеческого организма обязательно присутствуют 22 химических элемента: Ca, P, O, Na, Mg, S, B, Cl, K, V, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cr, Si, I, F, Se. Элементы, содержание которых не превышает 3-10%, входят в состав ферментов, гормонов, витаминов и других жизненно важных соединений. Они образуют активные центры ферментов, оказывают сильное влияние на конформацию нуклеиновых структур и белка и, следовательно, на их функцию. Для белкового, углеводного и жирового обмена веществ необходимы Fe, Co, Mn, Zn, Mo, V, B, W; в синтезе белков участвуют Mg, Mn, Fe, Co, Cu, Ni, Cr, в кроветворении — Co, Ti, Cu, Mn, Ni, Zn; в дыхании — Mg, Fe, Cu, Zn, Mn и Co [9]. Микроэлементы в составе ферментов ускоряют или замедляют разные биохимические процессы, т.е. выступают в роли катализаторов или ингибиторов. Это приводит к тому, что повышается или понижается концентрация отдельных белков, жиров, углеводов и других необходимых для жизни веществ [10].

Известно, что взаимодействия между микроэлементами проявляются, когда дефицит или избыток одного (или более) элемента влияет на метаболический путь другого элемента или вмешивается в биологические процессы, необходимые для полноценного проявления его активности. Большое внимание

уделяется исследованиям элементного состава и его изменениям, возникающим при наличии тех или иных заболеваний. Знаний для детального описания механизмов участия микроэлементов в разных биохимических процессах еще недостаточно [11].

Целью нашего исследования явилось изучение количественного макроэлементного состава ткани почки у больных с АГ.

Материал и методы

Работа выполнена на базе Центра трансплантации органов Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа, кафедры госпитальной терапии и госпитальной хирургии Медицинского института НИУ “БелГУ” и Научно-образовательного и инновационного центра “Наноструктурные материалы и нанотехнологии” НИУ “БелГУ”. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований в рамках научного проекта 15-34-51236 “мол_нр” — “Компоненты межклеточного матрикса в формировании фиброза почек и миокарда у пациентов с АГ”.

Оценка количественного макроэлементного состава проводилась на биологических образцах прижизненной биопсии почки у 12 больных мужчин с верифицированным в стационарных условиях диагнозом АГ I-II степени, подвергнутых хирургическому лечению верхних мочевых путей. Критерии исключения: сопутствующие острые воспалительные, инфекционные, онкологические, иммунокомплексные заболевания; хронические заболевания в стадии обострения; стабильные нарушения внутрижелудочковой проводимости, АГ III степени (показатели артериального давления выше 180/110 мм рт.ст.), клапанные пороки сердца или застойная сердечная недостаточность; хроническая печеночная, почечная недостаточность, хронические заболевания легких с дыхательной недостаточностью, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или мозгового инсульта. Средний возраст больных составил $48,3 \pm 1,6$ года. Длительность АГ составляла $6,3 \pm 1,5$ года. На отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) указывали 15 (83,3%) больных. Нарушения липидного обмена отмечены у 8 (44,4%)². Средний индекс массы тела составил $28,9 \pm 3,2$ кг/м².

При аутопсии проведен забор проб почки 18 здоровых лиц, без сердечно-сосудистой патологии,

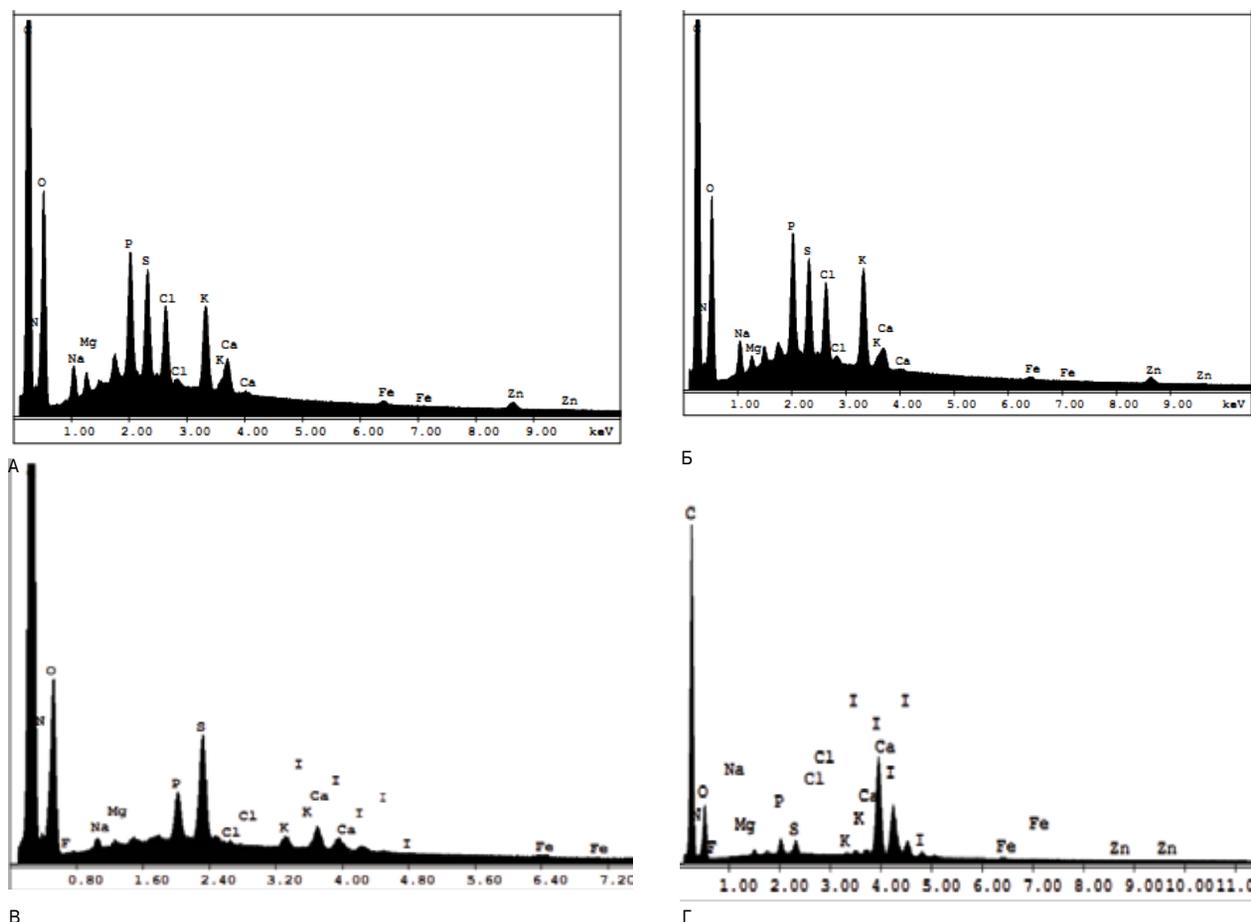


Рис. 1 (А, Б, В, Г). Элементный состав тканей почки А, Б — группы контроля, В, Г — группы АГ.

погибших в результате дорожно-транспортных происшествий с верифицированными в условиях судебно-медицинской экспертизы здоровыми тканями, а также при наличии массы образца ткани не менее 2,1 г. Достоверных различий по возрасту и индексу массы тела у больных АГ и контрольной группой (КГ) не было.

Определение элементного состава ткани проводилось с использованием методов нанотехнологий: сканирующей (СЭМ; FEI Quanta 200, FEI Quanta 600) и сканирующей трансмиссионной (СТЭМ; FEI Nova NanoSEM) микроскопии.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного исследования элементного состава ткани почки выявили (рис. 1), что концентрация атомарного макроэлемента С у больных АГ по сравнению с КГ имела тенденцию к увеличению, превышая показатели КГ на 9% ($\Delta=6,69$; $p>0,05$).

При этом имело место значимое достоверное снижение всех основных химических элементов у больных АГ. Сравнительный анализ элементного состава ткани почки у больных артериальной гипертензией и группы здоровых лиц без сердечно-сосудистой патологии представлен в таблице 1.

Таблица 1

Определение элементного состава ткани почки у больных АГ (Ме (Ме_н; Ме_в))

Элементы, А%		С	N	O	Na	Mg	P	S	CL	K	Zn
Гр 1 (АГ)	Ме	80,02	5,10	13,16	0,09	0,02	0,24	0,32	0,01	0,04	0,005
n=12	Мен-Мев	79,61-80,43	4,14-6,07	13,08-13,25	0,05-0,14	0,01-0,04	0,21-0,27	0,22-0,43	0,009-0,02	0,038-0,042	0,001-0,01
Гр 2 (КГ)	Ме	73,33	6,46	17,14	0,55	0,19	0,67	0,56	0,37	0,48	0,08
n=18	Мен-Мев	72,82-74,2	5,88-7,41	16,68-18,03	0,51-0,59	0,14-0,24	0,64-0,71	0,55-0,57	0,33-0,42	0,42-0,56	0,05-0,1
Δ , %		9	24	26	167	179	128	86	195	183	188
Δ		6,69	1,36	3,98	0,46	0,17	0,43	0,24	0,36	0,44	0,075
p		>0,05	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

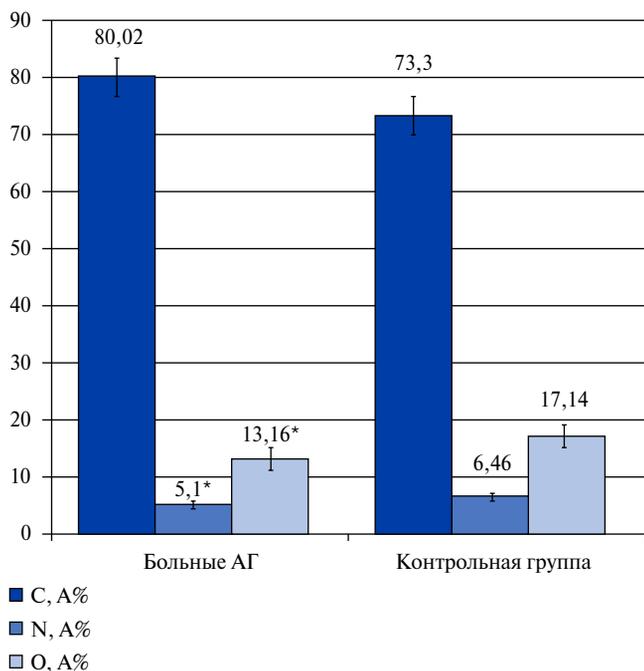


Рис. 2. Атомарное содержание С (%), N (%), O (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — достоверность в группе с группой контроля (p<0,05).

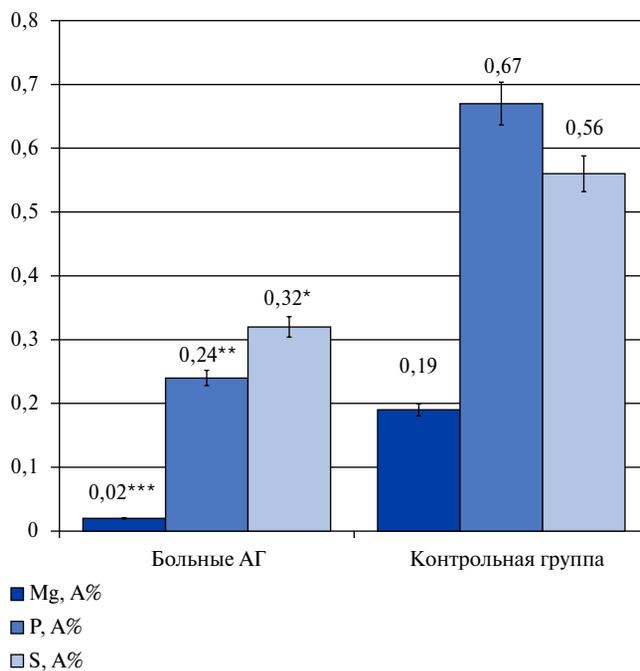


Рис. 3. Атомарное содержание Mg (%), P (%), S (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, при сравнении между группами.

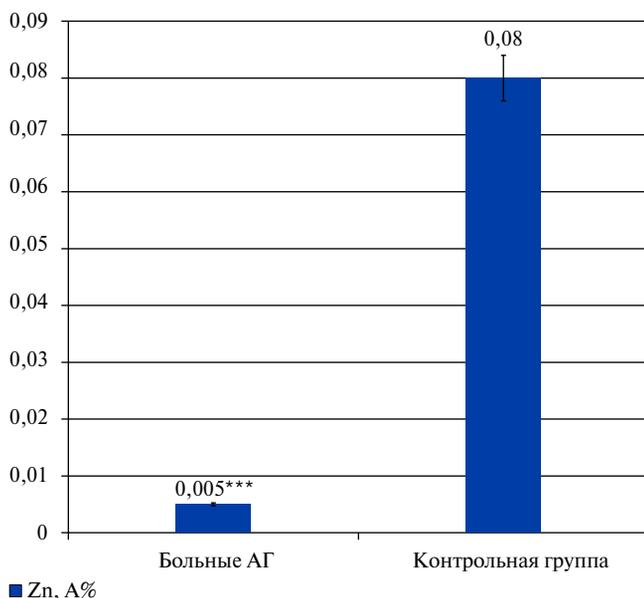


Рис. 4. Атомарное содержание Zn (%) в почке больных АГ по сравнению с КГ.
Примечание: * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001, при сравнении между группами.

В нашем исследовании установлено, что снижение содержания в ткани почки атомарного N было на 24% ($\Delta=1,36$; p<0,05), O — на 26% ($\Delta=3,98$; p<0,05) по сравнению с КГ (p<0,05) (рис. 2).

Концентрация других макроэлементов (Na и K) также динамично менялась в почках. Определено снижение содержания Na в ткани почки в 1,7 раз (167%;

$\Delta=0,46$), K в 1,8 раз (183%; $\Delta=0,44$) по сравнению с КГ (p<0,001). Жизненно необходимые элементы для человека натрий и калий функционируют в паре. При реабсорбции Na пассивно поступает по электрохимическому градиенту внутрь клетки, движется по ней к области базальной плазматической мембраны и с помощью находящихся в ней “натриевых насосов” (Na/K ионообменный насос, электрогенный Na насос и др.) выбрасывается во внеклеточную жидкость. При секреции K из межклеточной жидкости поступает в клетку через базальную плазматическую мембрану за счёт работы Na/K насоса, а в просвет нефрона выделяется через апикальную клеточную мембрану пассивно [12].

Реабсорбция различных веществ регулируется нервными и гормональными факторами. Всасывание воды возрастает под влиянием вазопрессина, реабсорбция Na увеличивается альдостероном и уменьшается натрийуретическим фактором, всасывание Ca и фосфатов изменяется под влиянием паратиреоидного гормона, тиреокальцитонина и др. [13].

У больных с АГ почка играет важное значение как инкреторный орган, так как в клетках юкстагломерулярного аппарата происходит образование ренина. При этом, установлено, что секреция ренина возрастает при уменьшении почечного артериального давления и снижении содержания Na и как следствие Cl в организме [13]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что количество Cl было достоверно снижено в 2 раза (195%; $\Delta=0,36$) по сравнению с КГ (p<0,001). По нашему мнению, на ранних этапах раз-

вития артериальной гипертензии происходит значимое падение содержания атомарных микроэлементов в тканях органов мишеней.

Также в группе больных АГ определено снижение Mg в 1,8 раза (179%; $\Delta=0,17$) ($p<0,001$), P в 1,3 раза (128%; $\Delta=0,43$) ($p<0,01$), S на 86% ($\Delta=0,24$) ($p<0,05$) (рис. 3).

Обращают на себя внимание полученные данные по атомарному содержанию Zn в тканях почки у больных АГ. Цинк является важным химическим элементом и участвует в основных функциях организма, таких как синтез белка, синтез ДНК и клеточного роста. Цинк играет ключевую роль в иммунной системе [14], поглощаясь в тонком кишечнике, затем транспортируется в крови наряду с альбумином [15]. Снижение концентрации Zn связано с нейрогуморальной активацией, гиперальдостеронизмом, нарушением гомеостаза, снижением активности антиоксидантной системы [12]. В нашей работе установлено значимое уменьшение атомарной массы Zn в тканях группы больных с АГ по сравнению с КГ. Так, концентрация Zn в группе АГ составила 0,005 (0,001; 0,01) А%, в КГ 0,08 (0,05-0,1) А%, что было ниже почти в 2 раза (188%; $\Delta=0,075$) $p<0,001$ (рис. 4).

Литература

1. Drapkina OM, Shepel RN, Ivashkin VT. Indices of arterial stiffness and telomere length in hypertension. *J Clin Med Kaz* 2015; 2 (36): 6-10. (In Russ.) (Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Ивашкин В.Т. Показатели жесткости сосудистой стенки и длина теломера при артериальной гипертензии. *Клиническая Медицина Казахстана* 2015; 2 (36): 6-10.
2. Nichik TE. Structural and functional characteristics of the kidney in patients with hypertension and mild proteinuria. [dissertation] St. Petersburg; 2008. (In Russ.) Ничик Т.Е. Структурно-функциональные характеристики почек у больных с артериальной гипертензией и умеренной протеинурией: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. Доступно по: <http://www.disscat.com/content/struktorno-funktionalnye-kharakteristiki-pochek-u-bolnykh-s-arterialnoi-gipertenzii-i-umer> (24 Декабря 2016).
3. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova Yu.V. Diagnosis and treatment of hypertension (clinical guidelines). *Kardiologicheskij Vestnik* 2015; 1: 5-87. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (клинические рекомендации). *Кардиологический Вестник* 2015; 1: 5-87.
4. Mukhin NA. Reduced glomerular filtration rate — observatory a marker of poor prognosis. *Therapeutic Archives* 2007; 6: 5-10. (In Russ.) Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации — общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. *Терапевтический архив* 2007; 6: 5-10.
5. Cherniavsky AM, Levicheva EN, Loginova I.Y. Heart failure and imbalance of chemicals in the myocardium of patients with ischemic heart disease. *Cardiology* 2011; 8: 15-21. (In Russ.) Чернявский А.М., Левичева Е.Н., Логинова И.Ю. Сердечная недостаточность и дисбаланс химических элементов в миокарде больных ишемической болезнью сердца. *Кардиология* 2011; 8: 15-21.
6. Nikolaev DV, Smirnov AV, Bobrovskaya IG, Rudnev SG. Bioimpedance analysis of the composition of the human body. *M: Science* 2009; 392 p. (In Russ.) Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М: Наука 2009; 392 с.
7. Baskakov MB. Anatomy and physiology of man. *Fundamentals of human morphology and general cell pathology. Professional education* 2017; 114 p. (In Russ.) Баскаков М.Б. Анатомия и физиология человека. Основы морфологии человека и общей патологии клетки. Профобразование 2017; 114 с.
8. Chernjavskij AM, Okuneva GN, Volkov AM, Levicheva EN. The content of trace elements in the left ventricle in coronary heart disease according to the XRF analysis using synchrotron radiation. *Cardiology* 2006; 10: 13-17. (In Russ.) Чернявский А.М., Окунева Г.Н., Волков А.М., Левичева Е.Н. Содержание микроэлементов в миокарде левого желудочка больных ишемической болезнью сердца по данным рентгенофлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения. *Кардиология* 2006; 10: 13-17.
9. Kukushkin YN. Chemical elements in the human body. *Soros Educational Journal* 1998; 5: 54-8. (In Russ.) Кукушкин Ю.Н. Химические элементы в организме человека. *Соросовский образовательный журнал* 1998; 5: 54-8.
10. Bystrova NA, Konoplya AI, Shushkevich DL, Anokhin AY. The role of trace elements in biochemical processes. *Kursk: KSMU* 2013; 357 p. (In Russ.) Быстрова Н.А., Конопля А.И., Шушкевич Д.Л., Анохин А.Ю. Роль микроэлементов в биохимических процессах. Курск: КГМУ 2013; 357 с.
11. Lovkova MJ, Buzuk GN, Sokolova SM, Derevyago LN. About the use of medicinal plants for the treatment and prevention of microelementoses and pathological conditions. *Trace elements in medicine* 2005; 6 (4): 3-10. (In Russ.) Ловкова М.Я., Бузук Г.Н., Соколова С.М., Деревяго Л.Н. О возможности использования лекарственных растений для лечения и профилактики микроэлементозов и патологических состояний. *Микроэлементы в медицине* 2005; 6 (4): 3-10.
12. Lavrinenko VA. Renal excretory function. *Soros Educational Journal* 2001; 7 (11): 13-18. (In Russ.) Лавриненко В.А. Выделительная функция почек. *Соросовский образовательный журнал* 2001; 7 (11): 13-18.
13. Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol* 2014; 64 (4): 393-400.
14. Shazia Q, Mohammad ZH, Rahman T, Shekhar HU. Correlation of oxidative stress with serum trace element levels and antioxidant enzyme status in Beta thalassemia major patients: A review of the literature. *Anemia*. 2012; 2012: 270923.
15. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological Profile for Zinc*. ATSDR; Atlanta, GA, USA; 2005. pp. 75-7.
16. Epidemiology of cardiovascular disease in various regions of Russia (ECVD-RF). Rationale and design of the study of scientific and organizing committee of the project ECVD-RF. *Preventive Medicine* 2013; 6: 25-34. (In Russ.) Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина* 2013; 6: 25-34.

Заключение

По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ в России 48% мужчин и 40% женщин имеют АГ. Распространенность АГ за последние 6 лет возросла с 40 до 44%, а к 2025 году прогнозируется увеличение числа людей [16], страдающих повышенным уровнем артериального давления до полутора миллиардов, что обуславливает необходимость изучения особенностей поражения органов-мишеней. Исследования механизмов развития АГ с оценкой концентраций химических элементов непосредственно в тканях различных органов, где и протекают биохимические реакции, является важным для выявления степени вовлеченности в эти процессы конкретных органов.

Создание базы данных общего элементного состава биологических тканей является новым перспективным направлением кардиологии. Полученные результаты оценки элементного состава ткани почки при заболеваниях сердечно-сосудистой системы помогут открыть новые возможности терапевтического влияния на ранние механизмы поражения органов мишеней.