Куцик Д., Скляров Є.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Кафедра терапії №1 та медичної діагностики ФПДО

Предиктори ураження нирок у хворих із метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром, ураження нирок, гідроген сульфід, мікроальбумінурія.

УДК: 616.61-02: 616 – 008.9.

**Резюме**

**Вступ**: Метаболічний синдром є епідемією ХХІ століття. Кожен з компонентів метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, гіперглікемія) може бути фактором ризику хронічної хвороби нирок. Однак залишається невідомим, що саме відіграє ключову роль у прогресуванні захворювання.

**Мета**: виявити ранні предиктори ураження нирок у хворих з метаболічним синдромом.

**Матеріали і методи**: обстежено 70 пацієнтів з метаболічним синдромом. Окрім стандартних методів дослідження, проводили забір крові з вени на маркери ендотеліальної дисфункції (гідроген сульфід та нітроген монооксид), визначали мікроальбумін у сечі. Усіх пацієнтів залежно від ступеня альбумінурії розподілили на 3 групи: нормо-, мікро- та макроальбумінурія. Для порівняння показників між групами розраховували Т-критерій Стьюдента, а для виявлення зв’язку між окремими величинами – коефіцієнт кореляції Пірсона.

**Результати**: Значення систолічного артеріального тиску було вищим серед пацієнтів з мікроальбумінурією порівняно з показниками хворих з нормоальбумінурією (163,4±17,5 мм рт. ст. проти 153,0±14,4 мм рт. ст., p<0,01). Рівень гідроген сульфіду достовірно був найвищим у пацієнтів з нормоальбумінурією (66,3±5,7 µмоль). Крім того, виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між значенням систолічного артеріального тиску та мікроальбумінурією (r=0,3804; p<0,01), а також помірний негативний між значеннями гідроген сульфіду та мікроальбумінурією (r=-0,3404; p<0,01).

**Висновки**: ми виявили достовірне зниження рівня гідроген сульфіду до 57,4±7,9 µмоль у хворих з метаболічним синдромом. Це може бути раннім предиктором ураження нирок.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень**: Метаболічний синдром (МС) є епідемією ХХІ століття. Його поширеність серед індустріально розвинених країн світу становить 20-30%. Компоненти МС: ожиріння, порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія призводять до виникнення важких серцево-судинних ускладнень [2, 4, 15].

Відома роль кардіоваскулярних факторів ризику також і у виникненні хронічної хвороби нирок (ХХН). Кількість хворих, що потребують лікування методами замісної ниркової терапії, зростає з кожним роком [3, 5, 15]. У багатьох епідеміологічних дослідженнях підтверджується, що компоненти МС є незалежними предикторами виникнення протеїнурії, ХХН та її прогресування аж до розвитку термінальної стадії [5, 6, 13, 14]. Про це свідчить зв'язок між МС та відомими маркерами ХХН, а саме: швидкістю клубочкової фільтрації, мікроальбумінурією, протеїнурією. Ключові ознаки МС – хронічне системне запалення та інсулінорезистентність призводять до гіперфільтрації та появи альбумінурії, активації ренін ангіотензин-альдостеронової системи та вивільнення прозапальних цитокінів [13-15].

Абдомінальне ожиріння вважають основною передумовою виникнення інсулінорезистентності, гіперглікемії, АГ та дисліпідемії [6]. Збільшення вмісту жирової тканини з 0,5 кг д 1,8 кг призводить до зниження чутливості тканини до інсуліну на 60% [2]. Внаслідок ожиріння виникає гіперфільтрація, гіпертрофія подоцитів та розтягнення мезангіального матриксу, що сприяє виникненню ХХН [6].

Ушкодження нирок у хворих з наявними кардіоваскулярними факторами ризику (особливо гіпертонією, гіперглікемією та ожирінням) пов'язане з виникненням оксидативного стресу та системного хронічного запалення [5, 15]. Важливу роль в індукції запалення мають нітроген монооксид (NO) і гідроген сульфід (H2S). Разом з монооксидом вуглецю (СО) вони належать до родини газотрансміттерів, що беруть участь в регуляції фізіологічних функцій серцево-судинної, травної та нервової систем, а також запальних процесів [12].

Ендотеліальні клітини виділяють H2S та NO у відповідь на різні стимулюючі фактори – інсулін, естрадіол, ацетилхолін, брадикінін, фактор росту ендотелію судин [7, 10, 12]. У 2008 році дослідили, що H2S виділяється не лише гладкими м’язовими клітинами судинної стінки, а й ендотелієм [7, 8, 10, 12].

Ожиріння, ЦД, АГ супроводжуються виникненням оксидативного стресу [2, 4]. За умов гіпоксії акумуляція H2S в мозковій речовині допомагає відновити оксигеновий баланс через посилення кровоплину в нирках, зменшення енергетичних потреб для транспортування іонів натрію та інгібування мітохондріального дихання [10]. Натомість дефіцит сірководню може призвести до прогресування ураження нирок у хворих з супутніми патологіями [7, 8]. Відомо, що зниження ендогенного H2S гальмує захисну вазодилятацію за умови підвищення АТ та провокує ушкодження нирок [7, 8-12]. Результати дослідження 2016 р., до якого були включені 1004 пацієнти на ЦД 2 типу, показали, що висока концентрація Н2S корелювала із низьким ступенем протеїнурії [11]. У дослідженні 2015 р. на мишах було продемонстровано, що призначення донорів сульфгідрильних груп прискорювало відновлення нирок після ішемічного пошкодження [9].

Ймовірно дисфункція нирок з’являється задовго до появи ЦД та АГ у хворих з МС, однак механізм її виникнення залишається не до кінця з’ясованим, невідомо, що саме відіграє ключову роль у прогресуванні захворювання.

**Мета**: виявити ранні предиктори ураження нирок у хворих з метаболічним синдромом.

**Матеріали і методи**: обстежено 70 пацієнтів (20 чоловіків і 50 жінок) із МС. Діагноз МС встановлювався згідно критеріїв International Diabetes Federation (2015). У дослідження не включали пацієнтів з ЦД 1 типу, систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ФВ<45% ), реноваскулярною АГ, захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи, щитовидної, прищитовидних та наднирникових залоз, системними захворюваннями сполучної тканини, захворюваннями сечостатевої системи та онкологічними захворюваннями. Усім хворим були проведені загальноклінічні обстеження із виявленням скарг, анамнезу захворювання, проведенням основних лабораторних (загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові, біохімічний аналіз крові, ліпідограма) та інструментальних (електрокардіографія, ренгтгенографія органів грудної клітки, ехокардіографія та ультразвукове обстеження внутрішніх органів) методів дослідження.

Додатково проводили забір крові з вени для визначення рівнів сечової кислоти, NO (метод Сумбаева В.В., Ясинскої І.М., 2000) та H2S [1]; а також забір добової сечі для визначення рівня альбумінурії. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховувалась за формулою MDRD, а також за формулою Кокрофта-Гаулта.

Ураження нирок оцінювали за ступенем альбумінурії (American Diabetes Association, 2016). Відповідно усіх хворих розподілили на 3 групи: до І групи увійшли пацієнти з нормоальбумінурією (<0,03 г/л); до ІІ групи – з мікроальбумінурією (МАУ) 0,03-0,3 г/л; до ІІІ групи – з макроальбумінурією (<0,3 г/л).

Для статичної обробки результатів розраховували показник кореляції Пірсона та t-критерій Стьюдента.

**Результати та обговорення**: Середній вік хворих становив 62,3±10,4 років. Нормоальбумінурія була виявлена у 18 пацієнтів (25,7%), мікроальбумінурія – у 35 пацієнтів (50,1%), макроальбумінурія – у 17 пацієнтів (24,2%). У таблиці 1 наведені дані показників у 3 групах.

Пацієнти з макроальбумінурією мали достовірно вище середнє значення індексу маси тіла (ІМТ), ніж пацієнти з нормоальбумінурією (35,0±3,5 кг/м2 проти30,5±3,8 кг/м2, р<0,05). Між 1 та 2 групами різниці стосовно ІМТ не виявлено. Середнє значення обводу талії (ОТ) було вищим у 2 групі порівняно з 1 групою (103,3±9,1 см проти 95,3±1,1 см, р < 0,01). Між хворими 2 та 3 групи достовірної різниці не встановлено.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих дослідних груп

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Показники | Нормоальбумінурія (n=18) | Мікроальбумінурія (n=35) | Макроальбумінурія (n=17) |
| Вік (роки) | 63,1±9,1 | 61,0±10,8 | 65,0±11,0 |
| ІМТ (кг/м2) | 30,5±3,8\* | 33,5±6,5 | 35,0±3,5\* |
| ОТ(см) | 95,3±5,1\*\* | 103,3±9,1\* | 106,1±9,5\* |
| САТ(мм рт. ст.) | 153,0±14,4\*\* | 163,4±17,5\*\* | 171,7±19,6\*\* |
| ДАТ(мм рт. ст.) | 93,1±11,2 | 97,2±8,9\* | 105,1±10,5\* |
| Холестерин(ммоль/л) | 5,9±1,3 | 5,4±1,4 | 5,3±1,2 |
| ЛПВЩ (ммоль/л) | 1,1±0,2 | 1,0±0,3 | 1,0±0,3 |
| ЛПНЩ (ммоль/л) | 3,4±1,3 | 2,8±1,2 | 2,9±0,9 |
| ЛПДНЩ (ммоль/л) | 0,9±0,2 | 1,3±0,1 | 1,3±0,3 |
| ТГ (ммоль/л) | 2,2±0,7\* | 2,7±1,9 | 2,8±0,8\* |
| ТГ/ЛПВЩ(ммоль/л) | 2,2±0,1\* | 3,2±0,9\* | 2,8±0,6 |
| Глюкоза (ммоль/л) | 7,5±2,7 | 8,0±2,6 | 6,7±2,1 |
| HbA1c % | 6,0±0,7 | 6,8±1,7 | 6,0±1,1 |
| ШКФ (MDRD) мл/хв/1,73м2 | 64,9±20,5 | 65,4±14,5 | 61,7±15,3 |
| ШКФ (Кокрофт-Голт) мл/хв | 89,1±19,6 | 87,1±26,1 | 78,9±24,1 |
| NO µмоль | 26,6±4,4 | 28,0±3,0 | 26,4±2,5 |
| H2S µмоль | 66,3±5,7\* | 62,2±7,9\*\* | 57,4±7,9\*\* |

Примітка: \*р<0,05; \*\*p<0,01.

Середнє значення САТ було вищим у пацієнтів з мікроальбумінурією, ніж у пацієнтів з нормольбумінурією (163,3±17,5 мм рт.ст. проти 153,3±14,4 мм рт.ст., р< 0,01). Середні показники ДАТ були вищими у 3 групі порівняно з 2 групою (105,1±10,5 мм рт.ст. проти 97,2±8,9 мм рт.ст., p< 0,01).

Рівень тригліцеридів (ТГ) був вищим у пацієнтів 3 групи (2,8±0,8 ммоль/л) у порівнянні з 2 (2,7±1,9 ммоль/л); р<0,05. Концентрація H2S була достовірно вищою серед хворих 1 групи (66,3±5,7 µмоль), ніж у 2 групі (62,2±7,9 µмоль) та у 3 групі (57,4±7,9 µмоль).

Між показниками ліпідограми, ШКФ та NO у дослідних групах різниці не було виявлено.

Встановлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між значенням САТ та МАУ (r=0,3804; p<0,01). Натомість між значеннями H2S та МАУ виявився помірний негативний кореляційний зв'язок (r=-0,3404; p<0,01). Такий же було встановлено між САТ та H2S (r=-0,4443; p<0,01) (рис. 1).

Таким чином, діагностовано зниження рівня H2S в крові, що ймовірно призводить до зростання САТ, що у свою чергу збільшує ступінь МАУ.

Рисунок 1. Взаємозв’язок між МАУ та рівнем H2S.

Проаналізувавши вищевказані результати, можна сказати, що із всіх компонентів метаболічного синдрому підвищення САТ є найбільшим фактором ураження нирок. Різниця даного показника між групою мікроальбумінурії та нормоальбумінурії свідчить про те, що навіть незначні коливання АТ призводять до порушення функції нирок. Зв'язок між H2S, МАУ та САТ доводить, що у патогенезі цих порушень може мати місце ендотеліальна дисфункція. Результати отримані у проведеному нами дослідженні співпадають із літературними повідомленнями, у яких вказано, що низька концентрація H2S корелювала із високим ступенем протеїнурії [11].

**Перспективи подальших досліджень**: наступні роботи будуть спрямовані на розробку профілактичних заходів ранніх уражень нирок, зниження альбумінурії та АТ шляхом призначення донорів сульфгідрильних груп або препаратів, що підвищують рівень ендогенного H2S у хворих з МС.

**Висновки**: ми виявили достовірне зниження рівня гідроген сульфіду до 57,4±7,9 µмоль у хворих з метаболічним синдромом. Це може бути раннім предиктором ураження нирок.

Список літератури**:**

1. Визначення вмісту гідрогенсульфіду в сироватці крові / Н.В.Заїчко, Н.О. Пентюк, Л.О. та ін. // Вісник наукових досліджень. ­ 2009.­ Т.1 № 54. ­ С. 29­32.

2. Коваленко В.М. Метаболічний синдром: механізми розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування / В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. // Український кардіологічний журнал. ­ 2012.­ №. 5.­ С.81­85.

3. Майко О.В. Рання діагностика хронічної ниркової недостатності./ Майко О.В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. ­ 2015.­ Т. 19 № 1.­ С.263­ 265.

4. Метаболічний синдром та серцево-судинний ризик: сучасний погляд на проблему[Електронний ресурс] / І.М.Гідзинська, Г.З.Мороз, Т.С.Ласиця та ін.// Aртеріальна гіпертензія. ­ Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/28854.

5. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an update national estimate of prevalence based on KidneyDisease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. / R. A. Bailey, Y. Wang, V. Zhu et.al // BMC Res. Notes. ­ 2014. ­ Vol. 2 №7. ­ Р. 408­415.

6. Adipose Tissue Immune Response:Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. / G. Ghigliotti, C. Barisione, S.Garibaldi. // Inflammation.­ 2014. ­ Vol. 37№4.­ P. 1337­1353.

7. Beltowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine–Anupdate. / J Beltowski // PharmacolRep .­ 2015. ­ Vol. 67 № 3. ­ P. 647­658.

8. Bełtowski J. Hypoxia in the Renal Medulla: Implications for Hydrogen Sulfide Signaling / J. Bełtowski // Pharmacol Exp Ther.­ 2010. ­ Vol. 334 № 2. ­ P. 358-363.

9. Combined effect of hydrogen sulphide donor and losartan in experimental diabetic nephropathy in rats. // M. Kaur M, S. Sachdeva , O. Bedietal. // J DiabetesMetabDisord. ­ 2015. Vol. 22. ­ P.4­8.

10. Flannigan K. L. Hydrogensulfide-based anti-inflammatory and chemopreventive therapies: an experimental approach. / K.L.Flannigan, J.L.Wallace // Curr. Pharm. Des. ­ 2015.­ Vol. 21 № 21. ­ P. 3012­3022.

11. High urinary sulfate concentration is associated with reduced risk of renal disease progression in type 2 diabetes. / J.C. VandenBorn , A.R. Frenay , S.J.et al.// NitricOxide. ­ 2016. ­ Vol. 1. ­P.55­56.

12. Nagpure B.V. Interaction of Hydrogen Sulfide with nitric Oxide in the Cardiovascular system. / B.V.Nagpure , J.S.Bian // OxidMedCellLongev. ­ 2016.­ Vol.2016. ­ Р. 1­16.

13. Nashar.K. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives ./ K. Nashar, B.Egan. // DiabetesMetabSyndrObes. ­ 2014. ­ Vol. 18 № 7. ­ P.421­435.

14. Prasad G.V . Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. / Prasad G.V. // World J Nephrol. ­ 2016.­ Vol.3 № 4. ­ P.210­219.

15. Targeting Hypertension in Patients With Cardio-Renal Metabolic Syndrome. / E. Rojas, M.Velasco, V. Bermúdezetal. // CurrHypertensRep. ­ 2012 Oct. ­ Vol 14 № 5. ­P. 397­402.

Kutsyk D., Sklyarov E.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Predictors of kidney impairment in patients with metabolic syndrome.

Department of therapy №1 and medical diagnostics of FPGE

Key words: metabolic syndrome, kidney impairment, hydrogen sulfide, microalbuminuria.

**Introduction**: metabolic syndrome is the epidemy of XXI century. Each of the components of metabolic syndrome (arterial hypertension, hyperglycemia or dyslipidemia) can cause kidney impairment. But it remains unknown what plays a key role in the progression of the disease.

**Aim**: to reveal early detectors of kidney impairment in patients with metabolic syndrome.

**Materials and Methods**: investigation involved 70 patients with metabolic syndrome. Exept standard physical, laboratory and instrumental examination, additional blood samples for hydrogen sulfide and nitrogen monooxide were taken, as well as urine sample for microalbuminuria. All patients were divided into 3 groups: normoalbuminuria, microalbuminuria and macroalbuminuria. Continous characteristics were represented using means and standard deviations. Independent Student t-test was used to compare differences between the different groups. Pearson correlation coefficient (r) was used for calculation of different correlations.

**Results**: mean parameter of systolic blood pressure was higher in microalbuminuric parients compared to normoalbuminuric (163.4±14.4 mmHg, versus 153.0 ±17.7 mmHg; p<0.01. H2S was higer in normoalbuminuric group (66.8 ±7.2 µmol),. Moderate positive correlation was between systolic blood pressure and microalbuminuria (r= 0.3804;p< 0,01) and moderate negative correlation between hydrogen sulfide and microalbuminuria (r= -0.3404; p<0.01).

**Conclusions**: we revealed decrease in hydrogen sulfide level to 57.4±7.9 µmol in patients with metabolic syndrome. It can be an early predictor of kidney impairment.

**Introduction**: metabolic syndrome (MS) is the epidemy of ХХІ century. Its prevalence in highly industrialized countries is 20-30%. The main components of MS – abdominal obesity, glucose intolerance or type 2 diabetes mellitus (T2D), hypertension, dyslipidemia lead to development of severe cardiovascular complications [6,8,13].

These risk factors also play an important role in development of chronic kidney disease (CKD). The Number of patients on dyalisis is growing every year. [1,6,8,9,11,12]. Results of many trials show that MS is an independent predictor of proteinuria and CKD till terminal stages [6,8,11-13]. This is confirmed by correlation between components of MS and proteinuria, microalbuminuria and glomerular filtration rate (GFR). The Main features of MS – chronic inflammation and insulin resistance result in renin angiotensin-aldosteron system activation, hyperfiltration and albuminuria [13-15].

Abdominal obesity is confirmed to be the main reason of insulin resistance, hyperglycemia, arterial hypertension and dyslipidemia [5]. Increase in visceral fat from 0.5kg to 1.8 kg leads to reduction of tissue susceptibility to insulin for 60% [8]. Result of this is hyperfiltration and hypertrophy of podocytes, wicht in future facilitates CKD development [5].

Kidney damage in patients with cardiovascular risk factors is associated with oxidative stress and systemic inflammation [11-13]. Hydrogen sulfide (H2S) and nitrogen monooxide (NO) play an important role in these processes [2, 4, 10]. Together with carbon monooxide (CO) they belong to the family of gasotransmitters, which participate in functional regulation of cardiovascular, nervous and digestive systems [10]. Endothelial cells release H2S and NO in response to different stimuli – insulin, estradiol, acethylcholin, bradykinin, endothelium growth factor (EGF) [2-4]. It was investigated in 2008 that not only smooth muscle tissue, but also endothelium releases H2S. In 2009 was revealed that H2S is produced by kidneys, and exogenous donor of sulfgydryl group has a strong diuretic , natriuretic and kaliuretic action [10]. Abdominal obesity, arterial hypertension, DM are associated with oxidative stress [6,8,11,12]. When hypoxia occurs, accumulation of H2S in medulla helps to restore oxygen balance due to decrease in blood circulation in kidneys, increase in energetic need for Na transport and inhibition of mitochondrial respiration. Decrease in endogenous H2S stops reactive vasodilatation in response to high BP and promotes kidney damage [2-4, 7]. But the deficiency of H2S can lead to progression of kidney damage in patients with comorbidities [3]. Results of study of 1004 patients with T2D show that high concentration of H2S correlates with low level of proteinuria [14]. Results of another study, which took place in 2015 demonstrated that use of hydrogen sulfid donors in mice facilitates kidney repair after ischemic lesion [7].

Thus, kidney dysfunction in patients with MS appears long before DM and arterial hypertension occur. Its pathogenesis has not yet been studied well and is quite discutable. There are no accurate data about which of MS components of plays the most important role in the disease progression.

**Aim:** to reveal early predictors of kidney failure in patients with MS.

**Matherials and methods**: the investigation involved 70 patients (20 men and 50 women) with MS. Diagnosis of MS was confirmed due to IDF criteria (2015). Patients with type 1 diabetes mellitus (T1D), systolic dysfunction of left ventricle (EF < 45%), with renovascular hypertension, disease of hypothalamo-hypofisar system, thyroid, parathyroid and adrenal diseases, systemic connective tissue, urinary and oncologic diseases were excluded from investigation. All participants underwent clinical examination ( including main anthropometric parametres- weight, height and waist circumference (WC)) record of case history and complaints. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by height squared (m2). Systolic and diastolic blood pressure (SBP and DBP) was measured with manual sphygmomanometer on the left arm in a sitting position after at least 10 min of rest. Main laboratory (urine, blood , lipids) and instrumental (ECG, TTE, ultrasound of internal organs) investigations were done. In addition blood sample was taken for uric acid, NO (method Sumbaeva V.V., Yasinska I.M.) and H2S [15]; as well as 24 hour urine sample for microalbuminuria (MAU). GFR was calculated by MDRD аlso by Cockroft-Gault formule. Kidney damage was estimated by albuminuria leve,l and accordingly to it all patients were divided into three groups: I normoalbuminuria (< 0.03 g/l), II microalbuminuria (0.03 – 0.3 g/l), III macroalbuminuria (< 0.3 g/l) (American Diabetes Association (ADA) 2016). Continous characteristics were represented using means and standard deviations. Independent Student’s t-test was used to compare differences between separate different groups. Pearson correlation coefficient (r) was used for calculation of different correlations.

**Results and discussion**: Mean age of all patients was 62.3±10.4 years. Normoalbuminuria was revealed in 18 patients (25.7%) , microalbuminuria- in 35 patients (50.1%) , macroalbuminuria- in 17 patients (24.2%). All parametres of the patients are shown in table 1. BMI in patients with macroalbuminuria was higher compared to microalbuminuria patients (35.0 ±3.5 kg/m2; 30.5±3.8 kg/m2; р < 0,05). There was no difference between the 1 and the 2 group. WC was higher in the 2 group (103.3 ± 9.1 cm) compared to the 1 group (95.3 ±5.1 cm); р < 0.001. But there was no difference between the 2 and the 3 group. SBP was higher in patients with microalbuminuria than in normoalbuminuria (163.4±17.5 mm Hg; 153.0±14.4 mmHg; р< 0,001). DBP was higher in the 3 group than in the 2 group (105.1 ±10.5 mm Hg; 97.2 ± 8.9 mmHg; p < 0.001). TG level was higher in the 3 group compared to the 1 group (2.8±0.8 mmol/l; 2.2±0.7 mmol/l; р<0.05). H2S was higher in the 1 group , than in the 2 group and in the 3 group (66.3 ± 5.7 µmol; 62.2 ± 7.9 µmol; 57.4 ±7.9 µmol; р < 0.05, р < 0.01).

There was no difference between lipids, GFR and NO in investigated groups.

Table 1. Basic characteristic of all patients

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Normoalbuminuria n=18 | Microalbuminurian=35 | Macroalbuminurian=17 |
| Age (years) | 63.1 ±9.1 | 61.0 ±10.8 | 65.0 ±11.0 |
| BMI (kg/m2) | 30.5±3.8\* | 33.5 ±6.5 | 35.0 ±3.5\* |
| WC (cm) | 95.3 ±5.1\*\* | 103.3 ±9.1\*\* | 106.1±9.5 |
| SBP (mmHg) | 153.0 ±14.4\*\* | 163.4 ±17.5\*\* | 171.7 ±19.6\*\* |
| DBP (mmHg) | 93.1 ±11.2 | 97.2 ±8.9\*\* | 105.1 ±10.5\*\* |
| Total cholesterol (mmol/l) | 5.9 ±1.3 | 5.4 ±1.4 | 5.3 ±1.2 |
| HDL (mmol/l) | 1.1 ± 0.2 | 1.0 ±0.3 | 1.0 ±0.3 |
| LDL (mmol/l) | 3.4 ±1.3 | 2.8 ± 1.2 | 2.9 ±0.9 |
| TG (mmol/l) | 2.2 ±0.7 \* | 2.7 ±1.9 | 2.8 ±0.8\* |
| TG/HDL index | 2.2 ±0.1 \* | 3.2 ±0.9\* | 2.8 ±0.6 |
| Glucose ( mmol/l) | 7.5 ±2.7 | 8.0 ±2.6 | 6.7 ±2.1 |
| HbA1c % | 6.0 ±2.1 | 6.8 ±2.1 | 6.0 ±1.1 |
| GFR (MDRD) ml/min/1,73m2 | 64.9 ±20.5 | 65.4 ±14.5 | 61.7 ±15.3 |
| GFR (Cockroft - Gault) ml/min | 89.1 ±19.6 | 87.1 ±26.1 | 78.9 ±24.1 |
| NO µmol | 26.6 ±4.4 | 28.0 ±3.0 | 26.4 ±2.5 |
| H2S µmol | 66.3 ±5.7\* | 62.2 ±7.9\*\* | 57.4 ±7.9\*\* |

\*р<0.05; \*\*p<0.01.

Pearson coefficient showed moderate positive correlation between SBP and MAU (r=0.3804; p<0.01). But moderate negative correlation was found between H2S and MAU (r= -0.34042; p <0.01), the same was observed between SBP and MAU (r=-0.4443; p <0.01). (fig.1). So decrease in H2S level leads to increase in SBP which provokes MAU.

**Fig.**1. Correlation between H2S and MAU.

It can be said that among all the components of MS, increase in blood pressure is the most harmful for the kidney. Difference in BP between normoalbuminuria and microalbuminuria group confirms that even small oscillation in BP leads to kidney damage. Correlation between H2S, MAU and SBP proves that endothelial dysfunction takes place in its pathogenesis. Results received in our investigation match with the results of other investigation, in which low concentration of H2S correlates with high level of proteinuria [14].

**Perspectives for future investigations**: future works will be aimed at early prevention of kidney damage, decrease in MAU and BP through the indication of hydrogen sulfide donors or drugs that elevate endogenous level of H2S in patients with MS.

**Conclusions**: decrease in hydrogen sulfide level to 57.4±7.9 µmol in patients with metabolic syndrome has been revealed. It can be an early predictor of kidney impairment

**References**:

1. Bailey R., Wang Y, Zhu V., Rupnow M. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. BMC Res Notes. 2014;2; 407­415. DOI: 10.1186/1756­0500­7­415.

2. Beltowski J. Hydrogen sulfide in pharmacology and medicine- An update. Pharmacol Rep .2015; 67(3): 647-658. Doi: 10.1016/j.pharep.2015.01.005.

3. Bełtowski J. Hypoxia in the Renal Medulla: Implications for Hydrogen Sulfide Signaling .J Pharmacol Exp Ther. 2010; 334(2): 358-363. Doi: 10.1124/jpet.110.166637.

4. Flannigan KL, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based anti-inflammatory and chemopreventive therapies: an experimental approach. Curr Pharm Des. 2015; 21(21): 3012­322 .

5. Ghigliotti G, Barisione C, Garibaldi S, Fabbi P, Brunelli C, Spallarossa P, Altieri P, Rosa G, Spinella G, Palombo D, Arsenescu R, Arsenescu V. Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. Inflammation. 2014; 37(4):1337­1353. Doi: 10.1007/s10753­014­9914­1.

6. Hidzynska I.M., Moroz H.Z., Lasytsia T.S., Bezuhla M.V. Metabolichnyi syndrom ta sertsevo-sudynnyi ryzyk: suchasnyi pohliad na problemu. Arterialna hipertenziia.; 2012; 2 (3). http://www.mif-ua.com/archive/article/28854.

7. Kaur M, Sachdeva S, Bedi O, Kaur, Kumar. Combined effect of hydrogen sulphide donor and losartan in experimental diabetic nephropathy in rats. J Diabetes Metab Disord. 2015; 22;14:80. Doi: 10.1186/s40200-015-0212-8.

8. Kovalenko V.M., Talayeva T.V., Kozliuk A.S. Metabolic syndrome: mechanisms, value as a predictor of cardiovascular diseases, approaches in diagnosis and treatment Ukrainian cardiology journal. ­ 2012; 5; 81-85.

9. Maiko O.V. Early diagnosis of chronic renal failure. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2015; 19(1); 263.

10. Nagpure BV, Bian JS. Interaction of Hydrogen Sulfide with nitric Oxide in the Cardiovascular system. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 6904327. Doi: 10.1155/2016/6904327.

11. Nashar K, Egan BM. Relationship between chronic kidney disease and metabolic syndrome: current perspectives. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014; 18; 7: 421-35. Doi 10.2147/DMSO.S45183.

12. Prasad GV. Metabolic syndrome and chronic kidney disease: Current status and future directions. World J Nephrol. 2016; 6; 3(4): 210-219. Doi: 10.5527/wjn.v3.i4.210.

13. Rojas E, Velasco M, Bermúdez V, Israili Z, Bolli P. Targeting Hypertension in Patients With Cardio-Renal Metabolic Syndrome. Curr Hypertens Rep. 2012 Oct;14(5): 397-402. Doi: 10.1007/s11906-012-02925.

14. Van den Born JC, Frenay AR, Bakker SJ, Pasch A, Hillebrands JL, Lambers Heerspink HJ, van Goor H. High urinary sulfate concentration is associated with reduced risk of renal disease progression in type 2 diabetes. Nitric Oxide. 2016; 1; 55-56: 18-24. Doi: 10.1016/j.niox.2016.03.001.

15. Zaichko N.V., Pentyuk N.O, Pentyuk L.O, Melnyk A.V., Andrushko I.I. Vyznachennya vmistu gidrogensulfidu v syrovatci krovi. Visnyk naukovyx doslidzhen. 2009; 1(54); 29-32. http://nbuv.gov.ua/UJRN/vndt\_2009\_1(54)\_\_10.