

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ

Сухопара М.А., Мартынова С.Н., ХНМУ, кафедра биохимии

На сегодняшний день не существует единой теории, которая могла бы раскрыть разнообразие патофизиологических механизмов нарушения липидного обмена у больных с гломерулонефритом и другими видами нефропатий. Связано это, прежде всего, с тем, что нефротическая гиперлипопротеидемия – результат суммарного действия различных факторов, каждый из которых на соответствующей стадии заболевания может играть ведущую роль. Выраженность гиперлипидемии тесно связана с другими показателями, характеризующими нефротический синдром (НС), поэтому многие авторы склонны считать, что нарушения липидного обмена являются следствием нарушения непосредственно какой-либо специфической функции почек. Большое внимание уделяется нарушениям почечного катаболизма мевалоната. Снижение окисления мевалоновой кислоты в почках приводит к увеличению ее содержания в крови, что сопровождается усилением синтеза холестерина (ХС) в печени. Особое значение стали придавать отложению в почках липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и аполипопротеинов В и Е, обнаруживаемых при нефропатиях достаточно часто. Депозиты аполипопротеинов являются, так же как и пенистые клетки, маркером липоидоза почечной ткани.

При НС обнаружены дефекты во многих звеньях системы, ответственной за поддержание нормального уровня липидов в крови. В результате многочисленных исследований возникла концепция о двояком происхождении нефротической гиперлипидемии. Во-первых, придается значение повышению синтеза липидов и липопротеидов в печени, по крайней мере на отдельных этапах заболевания, и во-вторых, нарушению элиминации липидов из кровяного русла, т.е. снижению их плазменного клиренса.

В большинстве исследований вопрос о нарушении процессов периферической утилизации ЛП при нефропатиях рассматривается в русле нарушений катаболизма ЛПОНП, которые под действием липолитических ферментов легко катаболизируют до ЛПНП. В случае накопления в крови избыточного количества ЛПОНП происходит насыщение тканей ХС, уменьшается его внутриклеточный синтез и уменьшается количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клеточных мембран. Дальнейшее прогрессирование гиперлипопротеидемии сопровождается изменением липидной и белковой структуры ЛПНП, вследствие чего они становятся недоступными как для липолитических ферментов, так и для рецепторного эндоцитоза. Важную роль в нарушениях липидного обмена при нефропатиях отводят эндокринным нарушениям.

Сведения о синтетической активности печени при НС не вполне однородны. Скорее всего интенсивность синтеза липидов и ЛП меняется в зависимости от сроков существования НС и, будучи высокой вначале, снижается по мере прогрессирования заболевания.

РОЛЬ ФЕТАЛЬНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ В РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК У ВЗРОСЛЫХ

Трунова И. А., Горбач Т.В., ХНМУ, кафедра биохимии

На сегодняшний день артериальная гипертензия является очень распространенным заболеванием (наблюдается у 25% населения). Исследования

10 000 детей и более 3 000 взрослых показали прямую связь между редуцированной массой плода и систолическим давлением, чем меньше масса плода, тем раньше проявляется гипертензия. Систолическое и диастолическое давление в возрасте 50 лет строго связаны как с массой плаценты, так и с массой плода. Материнская диета (изменение содержания белка в пище) во время беременности также может повлиять на рост плода, а в последующей жизни на артериальное давление. Одним из возможных механизмов связи между низкой массой плода и развитием АГ в последующей жизни является сниженное количество нефронов в почках у маловесных плодов. Во время последнего триместра гестации развивается 2/3 нефронов. В зарубежной литературе приводятся сведения об уменьшении количества нефронов при различных экспериментальных моделях: при низкопротеиновой диете во время беременности редукция нефронов составляла 30–45%, утероплацентарная недостаточность – 26%. Введение кортикостерона снижало количество нефронов на 20%, а дексаметазона – на 38%. Все это сочеталось с последующим повышением артериального давления. Снижение количества нефронов вызывает стереотипный ответ, а именно гломерулярную гипертрофию (увеличение объема и количества капилляров), связанное с гиперфилтрацией, через афферентную дилатацию и эфферентную констрикцию, ведущую к повышению капиллярного давления, повышению реабсорбции натрия. Блокада ангиотензина II рецептора 1-го типа в поздний нефрогенный период уменьшает количество нефронов на 37%, индуцируя развитие гипертензии. При фетально программируемой гипертензии повреждается как циркулирующий, так и почечный ангиотензин-конвертирующий фермент и ангиотензин-конвертирующий фермент 2 (АКЭ). Первый фермент повышается в сыворотке на 25, тогда как второй снижается на 40%. Экспериментальным путем было установлено, что экспрессия АКЭ в проксимальных канальцах была в 2 раза ниже, чем в контроле, экспрессия АКЭ не изменялась. Это ведет к нарушению баланса между ангиотензином II и ангиотензином 1–7 и, следовательно, происходит сдвиг в сторону спазма сосудов, осуществляемого ангиотензином II, в то время как расширение сосудов, осуществляемое ангиотензином 1–7, страдает. Низкое потребление белка во время беременности также может оказывать свое действие через ренин–ангиотензиновую систему, уменьшая ее активность у новорожденных. Однако АГ, развивающаяся у них в последующей жизни, связана с меньшим количеством нефронов и повышенной экспрессией ангиотензина II рецептора 1-го типа. Активация ренин-ангиотензиновой системы может повышать активность симпатической нервной системы. Предполагается, что симпатическая нервная система может играть важную роль в патогенезе фетально программируемой гипертензии. Классическим признаком АГ является наличие эндотелиальной дисфункции. Известно, что гипертензия и ухудшение функции эндотелия у потомства связаны со снижением экспрессии и активности эндотелиальной NO-синтазы. Это указывает на то, что нарушения в NO пути являются важным звеном в патогенезе нарушения релаксации сосудов при фетальном программировании гипертензии.

Можно утверждать, что влияние фетального окружения является новым фактором в этиологии и патогенезе артериальной гипертензии. Последние исследования в этой области показывают, что плацентарная недостаточность ведет к развитию гипертензии в двух поколениях.