



УДК 616.61-092-085: 616.153.915-39

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АПФ И БЛОКАТОРАМИ АРА

**И.И. ТОПЧИЙ, А.Н. КИРИЕНКО,
Е.Н.ЩЕНЯВСКАЯ, А.В. ЛЕСОВАЯ,
А.А. НЕСЕН, Л.Н. ГРИДАСОВА**

*ГУ "Институт терапии имени
Л.Т. Малой НАМН Украины", г.
Харьков, Украина*

e-mail: it_library@mail.ru

Как известно, все заболевания почек, так или иначе, связаны с патологией базальных или клеточных мембран. Под влиянием продуктов перекисного окисления липидов происходят существенные изменения состава клеточных мембран, фосфолипаз, протеиназ, комплемента и цитотоксических факторов. При активации перекисного окисления липидов с одной стороны, и недостаточной активности антиоксидантной системы с другой стороны, реактивные формы кислорода способствуют высвобождению протеолитических ферментов лейкоцитов, следствием чего является повреждение гломерулярной базальной мембраны, белково-липидных комплексов цитомембран, угнетение клеточного иммунитета, потенцирование коллагенообразования, что приводит к развитию ишемии почечной паренхимы. Поэтому исследование изменений в системе перекисного окисления липидов у больных ХБП в динамике лечения представляет большой интерес для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, сульфгидрильные группы, малоновый диальдегид.

Исследование патогенеза хронической болезни почек (ХБП) показали [1, 2], что все заболевания почек так или иначе связаны с патологией базальных или клеточных мембран. Под влиянием продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) происходят существенные изменения состава клеточных мембран, фосфолипаз, протеиназ, комплемента и цитотоксических факторов. При активации ПОЛ, с одной стороны, и недостаточной активности и неспособности антиоксидантной системы (АОС), с другой стороны, реактивные формы кислорода способствуют высвобождению протеолитических ферментов лейкоцитов, следствием чего является повреждение гломерулярной базальной мембраны, белково-липидных комплексов цитомембран, угнетение клеточного иммунитета, потенцирование коллагенообразования, что приводит к развитию ишемии почечной паренхимы [3, 4].

Существует физиологическое равновесие в нормально функционирующих клетках почек и сосудов между процессами свободнорадикального окисления (СРО) и действием антиоксидантной системы. Одной из групп физиологических антиоксидантов является сульфгидрильные соединения, изменение количества которых может приводить к росту процессов ПОЛ на разных стадиях СРО. Нарушение равновесия между процессами ПОЛ и активностью антиоксидантной системы в условиях патологии ведет к нарушению функции и гибели клеток [2, 5, 6].

В условиях повреждения почечной паренхимы на фоне гипертонической болезни развивается порочный круг – аутоокисления липидов, входящих в клеточные мембраны, нарушения их проницаемости, что, в свою очередь, приводит к изменениям реологических свойств клеток крови и активации процессов свертывания, изменениям адгезивных свойств эндотелия. Кроме того, происходит активация аутоиммунных механизмов, усиливаются процессы ПОЛ и микротромбообразование в почках.

При уменьшении почечного кровотока и ухудшении микроциркуляции развивается процесс альтерации цитомембран почечной ткани, что ведет к снижению клубочковой фильтрации и уменьшению фильтрованной фракции натрия. Дефицит потребления кислорода почкой и развитие гипоксии может стать причиной появления второй волны лавинообразного образования свободных радикалов. Процесс





хронического воспаления при различных вариантах ХБП в дальнейшем поддерживается по схеме: повреждение – воспаление – фиброз ткани. Воспалительное повреждение органов связывают с «кислородным взрывом» в фагоцитах крови и тканей и образованием при этом активных радикалов кислорода, которые не только уничтожают бактерии, но и инициируют процесс ПОЛ в пораженных почках, повреждая их [7, 8].

В связи с вышеизложенным, **целью работы** является определение возможности коррекции процессов перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике современного комбинированного лечения.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 84 больных хронической болезнью почек I стадии (ХБП I ст.), из них: с хроническим гломерулонефритом (ХГН) – 36 больных, хроническим пиелонефритом (ХПН) – 27 человек и 34 больных гипертонической болезнью (ГБ), которые находились на лечении в отделении артериальной гипертензии и заболеваний почек ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины». Диагноз ХБП устанавливался согласно классификации, принятой на II Национальном съезде нефрологов Украины в 2005 г. Стадию заболевания определяли с учетом показателей функции почек по формуле Кокрофта, а именно уровень скорости клубочковой фильтрации у больных был не ниже 90 мл/мин./1,73 м² и уровень креатинина плазмы не превышал 0,123 ммоль/л. Стадии АГ устанавливали в соответствии с классификацией поражения органов-мишеней (Доклад Комитета Экспертов ВОЗ по АГ, 1996 г.), рекомендованной к использованию Украинским научным обществом кардиологов (1999 г.) и одобренной VI Конгрессом кардиологов Украины (2000 г.).

Верификацию диагноза проводили на основании данных клинических, лабораторных и инструментальных обследований. Обследование проводили дважды: в 1-3 день пребывания в стационаре и 10-14 день перед выпиской из стационара. Забор проб крови проводили из локтевой вены в период между 7 и 9 часами утра натощак, мочу собирали утром после ночного сна в начале и конце терапии.

Среди обследованных было 48 женщин и 36 мужчин в возрасте от 29 до 74 лет, средний возраст которых составил (42,5±5,6) лет.

Все больные получали нефропротекторную терапию, которая состояла из иАПФ – периндоприла в дозе от 5 мг/сут. до 10 мг/сут. или БРА II – лосартана в дозе от 25 мг/сут. до 100 мг/сут. Дозу препарата подбирали индивидуально в зависимости от уровня артериального давления (АД). Больные ХПН и ХГН были обследованы в фазе ремиссии.

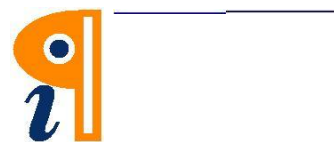
Исследование показателей ПОЛ в плазме крови проводили до назначения терапии и через 2 недели после начала лечения.

Содержание малонового диальдегида (МДА) определяли по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), которая при высокой температуре (100 С) в кислой среде (рН 2,5-3,5) протекает с образованием окрашенного триметилового комплекса [9, 10].

Содержание сульфгидрильных групп (SH-групп) определяли методом с использованием специфического тиолового реагента – 5,5 дитиобиснитробензойной кислоты (ДТНБ – реактив Элман) по реакции тиодисульфидного обмена. ДТНБ является дисульфидным хромогеном, который легко восстанавливается SH-веществами, образует с ними окрашенный комплекс ($D_{\max} = 412 \text{ нм}$) [11, 12].

Математический анализ метрических данных проводили с использованием вариационной статистики по стандартным лицензионным компьютерными программами. Различия между группами средних величин и их погрешности ($M \pm m$) оценивали с помощью критерия Стьюдента-Фишера. Достоверной считалась вероятная погрешность менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Среди изученных групп больных наибольшую активацию ПОЛ (по уровню МДА в плазме крови, таблица 1.) можно наблюдать в группе больных ХГН, где она была достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с больными ГБ. У больных ХПН уровень МДА также был достоверно выше ($p < 0,05$), чем





у больных ГБ. Достоверной разницы между показателями уровня МДА у больных ХГН и ХПН не выявлено. Эти результаты свидетельствуют о повышении активности ПОЛ в изученных группах больных в условиях существования воспалительных процессов.

Анализируя уровень показателей АОС (по содержанию сульфгидрильных групп, табл. 1) можно отметить отсутствие достоверных изменений у больных ХБП по сравнению с ГХ.

Рассмотренные показатели, позволяют отметить достоверную ($p < 0,05$) активацию процессов ПОЛ у больных ХБП по сравнению с больными ГБ и отсутствие изменений в активности АОС (по содержанию сульфгидрильных групп, таблица 1) в этих двух группах. Этот факт свидетельствует о том, что иммунновоспалительные механизмы в большей мере, чем гемодинамические нарушают баланс в системе ПОЛ/АОС.

В процессе двухнедельной нефропротекторной терапии уровень МДА в плазме крови у больных ХГН, ХПН и ГХ достоверно снижался ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения (табл. 1). Это свидетельствует о положительном влиянии терапии на улучшение показателей гемодинамики и активности ПОЛ.

После лечения у больных ХБП содержание сульфгидрильных соединений в плазме крови менялся недостоверно по сравнению с показателями до лечения. У больных ГБ после лечения уровень SH-групп достоверно повышался ($p < 0,05$).

Таким образом, при улучшении гемодинамических параметров в процессе лечения восстанавливаются функциональные свойства АОС, кроме того, это указывает на возможность обратных изменений в системе ПОЛ/АОС у больных с неосложненной ГБ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что дисфункция в системе антиоксидантной защиты у больных с ХБП требует обновленных схем коррекции и более длительного срока лечения.

Таблица

1

Уровень МДА и SH-групп в плазме крови больных ХГН, ХПН и ГХ в динамике лечения ($M \pm m$)

Показатели	МДА, мкмоль/л		SH- группы, ммоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные ХГН, (n=6)	8,12±0,55 [*]	6,02±0,79 ^{**}	1,18±0,16	1,24±0,22
Больные ХПН, (n=27)	7,85±0,68 [*]	5,86±0,62 ^{**}	1,22±0,18	1,31±0,17 ^{**}
Больные ГХ, (n=21)	6,35±0,31	5,29±0,57 ^{**}	1,35±0,11	1,69±0,12 ^{**}

Примечания:

*

1 - $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контролем (больные ГБ);

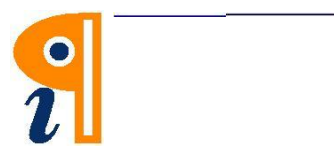
**

2 - $p_1 < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с показателями до лечения.

При изучении показателей ПОЛ в моче (по уровню МДА, таблица 2) отмечается достоверное повышение ($p < 0,05$) в группе больных с ХГН и ХПН по сравнению с больными ГБ. Вероятных разногласий этого показателя между группами больных с ХБП (ХГН и ХПН) не отмечалось. Данные изменения также свидетельствуют о значительной активации процессов ПОЛ у больных с воспалительными процессами в почках и возможное повреждение клеточных мембран почек.

Содержание сульфгидрильных групп в моче (табл. 2), в противоположность показателям в плазме крови, достоверно снижался у больных ХПН и ХГН по сравнению с больными ГБ ($p < 0,05$). Это может быть связано с повышением окислительных процессов в условиях активации ПОЛ и служить показателем истощения антиоксидантной системы у этой категории больных.

При анализе показателей МДА и SH-групп в моче больных ХГН, ХПН и ГХ после лечения (табл. 2.) наблюдались аналогичные изменения, что и в плазме крови больных этих категорий. Так уровень МДА в моче у больных ХГН, ХПН и ГХ достоверно снижался ($p < 0,05$) по сравнению с показателями до лечения (табл. 2), что





свидетельствует о положительном влиянии лечения и улучшении показателей почечной гемодинамики.

Содержание сульфгидрильных соединений в моче после лечения достоверно повышалось только у больных ХПН и ГХ ($p < 0,05$) (табл. 2) и не изменялось достоверно у больных ХГН. Отсутствие достоверных изменений активности АОС у больных ХГН (по содержанию сульфгидрильных групп, табл. 2.) обусловлено более значительным угнетением АОС у пациентов с аутоиммунными процессами.

Таблица 2

Уровень МДА и SH-групп в моче больных ХГН, ХПН и ГХ в динамике лечения (M±m)

Показатели	МДА, мкмоль/л		SH- группы, ммоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Больные ХГН, (n=6)	11,52±0,98*	9,31±0,84**	0,18±0,03*	0,24±0,05**
Больные ХПН, (n=27)	8,64±0,61*	6,88±0,53**	0,42±0,06*	0,63±0,07**
Больные ГХ, (n=21)	7,55±0,41	5,29±0,37**	0,64±0,08	0,89±0,09**

Примечания:

- * – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контролем (больные ГБ);
- ** – $p_1 < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с показателями до лечения.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что прогрессирование ХБП происходит на фоне активации процессов ПОЛ и истощения системы антиоксидантной защиты. Нефропротекторная терапия улучшает показатели МДА (уровень МДА в плазме крови и моче достоверно снижается по сравнению с показателями до лечения). На содержание SH-групп у больных ХБП, а особенно на ХГН, нефропротекторная терапия влияние не оказывает. На основании полученных данных больным ХБП дополнительно к нефропротекторной терапии следует назначать препараты с антиоксидантным действием с целью уменьшения дисфункции в системе ПОЛ/АОС.

Выводы.

1. Для больных ХГН и больных ХПН характерно существенное повышение уровней вторичных продуктов ПОЛ и снижение активности АОС как в плазме крови, так и в моче.
2. Применение комплексного лечения больных ХБП приводит к снижению уровней вторичных продуктов ПОЛ.
3. Нефропротекторная терапия не оказывает влияние на уровень SH-групп у больных ХБП.

Литература

1. Гудкова Т.В. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных хроническим первичным пиелонефритом / Т.В. Гудкова, Г.Х. Мирсаева, Ф.Х. Камилов, Р.М. Фазлыева // Нефрология. – 2005. – № 3. – С. 70-74.
2. Дудар І. Стан про-антиоксидантної системи у хворих із хронічною нирковою недостатністю / І. Дудар, Е. Красюк, Г. Афоніна // Ліки України. – 2003. – №10. – С. 14-16.
3. Малюкова Н.Г. Впливи захворювань нирок на процеси пероксидного окислення ліпідів – антиоксидантної системи при хронічній серцевій недостатності / Н.Г. Малюкова // Урологія. – 2004. – №4 – С. 30-33.
4. Пиріг Л.А., Дудар І.О., Нікуліна Г.Г. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембрано-стабілізації при гломерулонефриті у хворих різного віку // Журнал АМН України. – 2001. – №2. – С. 285-296.
5. Arellano-Mendoza MG, Vargas-Robles H, Del Valle-Mondragon L, et al Prevention of renal injury and endothelial dysfunction by chronic L-arginine and antioxidant treatment // Ren Fail. 2011; 33(1): 47-53.

6. Pedzik A, Paradowski M, Rysz J. Oxidative stress in nephrology // Pol Merkur Lekarski.
2010 Jan; 28(163):56-60.



7. Massy ZA, Stenvinkel P, Druke TB. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. / Semin Dial. 2009 Jul-Aug; 22(4):405-8.
8. Puchades Montesa MJ, González Rico MA, Solís Salguero MA, et al Study of oxidative stress in advanced kidney disease // Nefrología. 2009; 29(5):464-73.
9. Захария Е.А. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / Е.А. Захария, Ю.И. Децик - М., 1989. – С. 73.
10. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Э.Т. Ларская // Лаб. дело. – 1983. – 3. – С. 25-28.
11. Кочетов Т.А. Практическое руководство по энзимологии / Т.А. Кочетов. – М., 1980. – С.217.
12. Практикум по биохимии /Под ред. С.Е. Северина, Т.А.Соловьевой. – М.: МГУ, 1989. – С. 160-161.

LIPID PEROXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE IN DYNAMICS TREATMENT WITH ACE INHIBITORS AND ANGIOTENSIN ARA

I.I. TOPCHII, A.N. KIRIENKO,

E.N. SCHENJAVSKAJA, A.V. LISOVAJA, A.A. NESEN, L.N. GRIDASOVA

State organization "Institute of therapy named after L.T. Malaya of Ukrainian National Academy of medical Sciences"

e-mail: it_library@mail.ru

It is known, that all kidney diseases, are associated with pathology of basal or cell membranes. Under the influence of products of lipid peroxidation occurring significant changes in the composition of cell membranes, phospholipases, proteinases, complement and cytotoxic factors. Upon activation of lipid peroxidation on the one hand, and lack of activity of antioxidant system on the other hand, reactive oxygen species contribute to the release of proteolytic enzymes of leukocytes, resulting in damage of the glomerular basal membrane, protein-lipid complexes of cell membranes, suppression of cellular immunity, potentiating of collagen formation, which leads to the development of ischemia of renal parenchyma. Therefore, studies of the lipid peroxidation changes in patients with CKD in the dynamics of treatment is of great interest for further study

Key words: chronic kidney disease, lipid peroxidation, antioxidant system, thiobarbiturate acid, sulfhydryl group, malonic dialdehyde.

