

Транспорт ліпідів лейкоцитами та ліпопероксидація при коморбідності хронічних хвороб нирок та атеросклерозу

Ключові слова:

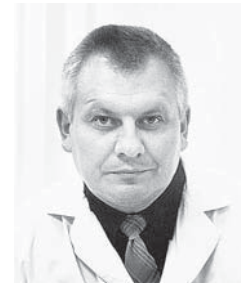
коморбідність, хронічні хвороби нирок, атеросклероз, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, сульфгідрильні групи, малоновий діальдегід, лейкоцити.

Сьогодні в медичній практиці спостерігається прогресія питомої ваги коморбідних і поліморбідних патологічних станів. Наявність поєднаної патології, кластерний характер чинників ризику значно погіршують прогноз коморбідного захворювання. Фахівці зазначають, що в еру тріумфу положень доказової медицини, які культивують методи клінічної селекції, необхідно приділяти кардинальну увагу асоційованим патологічним станам і поліморбідності, котрі диктують необхідність мультидисциплінарного підходу в лікувальній практиці [1, 10, 14, 17, 19, 32].

Водночас у сучасній нефрології вельми актуальна проблема пошуку шляхів збереження нирки при її хронічних патологічних станах, особливо за коморбідності патологій. Великої ваги набувають такі питання, як можливі зміни клінічної симптоматики перебігу поєданого захворювання та значні труднощі в діагностиці; висока частота хронізації загального патологічного процесу та високий ступінь ризику виникнення різних ускладнень, що призводять до інвалідності і смертності хворих. Ще Євгеній Михайлович Тарєєв у 1983 р. зазначав, що нефрологія як розділ внутрішньої медицини має вивчати довгу низку хвороб, які виявляються різноманітним ураженням нирок і отримують законне місце в інших спеціальностях [2, 13, 15, 29].

Своєю чергою, нефропатії різної етіології зазвичай супроводжуються погіршенням гемодинаміки й виникненням ішемії паренхіми нирки, що зумовлює активацію перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на тлі ексцесу антиоксидантного захисту (АОЗ), деструкцією біомембран з подальшим руйнуванням клітини нирки та порушенням їх функції. Так, цукровий діабет (ЦД) слугує абсолютним чинником ризику розвитку артеріо- й артеріолосклерозу та прискореного перебігу атеросклерозу (АР). Гіперглікемія на тлі дисліпідемії призводить до змін ліпідного спектра крові (загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої щільності), відкладення ліпідпротеїнгліканових комплексів по ходу базальних мембран капілярів і артеріол та розвитку діабетичної мікро- чи макроангіопатії [2, 11, 20–24, 29].

Отже, без сумніву, в патогенезі як хронічних хвороб нирок (ХХН), так і АР важливу роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення ліпідів з наявністю синдрому ліпопероксидації на тлі нівеляції АОЗ. Під впливом продуктів вільнорадикального окиснення відбуваються істотні зміни складу клітинних мембран, фосфоліпаз, протеїназ, комплементу й цитотоксичних чинників. Активні форми кисню вельми реакційноздатні, але головним ініціатором ліпопероксидного окис-



А.О. Несен

ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Несен Андрій Олексійович
к. мед. н., завідувач відділу
популяційних досліджень

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (0572) 373-90-38
E-mail: nesen.andr@yandex.ru.

Стаття надійшла до редакції
11 вересня 2012 р.

нення поліненасичених високомолекулярних жирних кислот біологічних мембран виступає супероксиданіон. Цей радикал одноелектронно-го відновлення кисню запускає ланцюг вільно-радикальних реакцій, утворюючи первинні (дієнові, триєнові, тетраєнові кон'югати, гідропероксиди ліпідів) та вторинні (малоновий діальдегід (МДА)) продукти ПОЛ. Під час активації ПОЛ, з одного боку, та за недостатньої активності й неспроможності системи АОЗ, з іншого боку, реактивні форми кисню сприяють пошкодженню гломерулярної базальної мембрани, що, своєю чергою, призводить до розвитку ішемії ниркової паренхіми [4, 9, 11, 16, 22].

У процесах метаболізму ліпідів особливу вагу мають порушення транспорту ліпідів лейкоцитами. Транспорт ліпідів лейкоцитами — досить тонкий механізм, який може здійснюватися не тільки після фагоцитуювання ліпідів, а й шляхом фіксації сполук, що вміщують ліпіди (холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, атерогенні імунні комплекси тощо), на поверхневих клітинних мембранах. Лейкоцити не лише поглинають ліпіди із зовнішнього середовища, а й самостійно синтезують їх: для цього в клітинах міститься належний набір ферментів. Погіршення життєздатності лейкоцитів або зростання кількості ліпідів у крові може призвести до збільшення вмісту ліпідів [3, 5, 23, 25].

АР і запалення характеризується підсиленням взаємодії між ендотелієм судин і циркулюючими лейкоцитами, а мембранні фосfolіпіди виступають головними модуляторами клітинної реактивності відносно цитокінів. Основним клітинним елементом, що бере участь у скавенджер-механізмах видалення ліпідпротеїгліканових депозитів, є лейкоцити крові. Міграція лейкоцитів через ендотелій (рис. 1) опосередковується через взаємодію рецепторів молекул адгезії, експресивних на поверхні ендотеліоцитів, з контррецепторами імунних клітин. Визначено, що в атерогенезі беруть участь такі класи лімфоцитів: мононуклеари (мононуклеарні фагоцити, макрофаги, моноцити); лімфоцити (Т-клітини (CD4, CD28), плазматичні клітини, В-клітини); поліморфноядерні клітини (гранулоцити). Лейкоцити завдяки великому арсеналу протеолітичних ферментів і наявності скавенджер-рецепторів видаляють депозити із субендотеліального простору, запускають процес запалення у вогнищах ушкодження судинної стінки і знову повертаються в кровообіг, транспортуючи продукти метаболізму в ретикулоендотеліальну систему, тобто при переважанні в органі-мішені або катаболічного,

або запального компонента змінюватиметься й популяційний склад лейкоцитів периферичної крові [18, 21, 26, 28, 30, 33–35].

Нині існує припущення, що судинні ускладнення при ХХН виникають саме завдяки вільно-радикальному механізмові ушкодження органів і тканин, оскільки нирки дуже чутливі до впливу оксидантного стресу [11, 16]. Так, підвищений рівень глюкози крові при ЦД провокує надмірне утворення вільних радикалів кисню, знижує активність захисних механізмів шляхом процесу неферментативного гліколізування антиоксидантних ферментів, виникає значна загроза розвитку оксидантного стресу [4, 22].

При ХХН і зменшенні ниркового кровоплину та погіршенні мікроциркуляції розвивається процес альтерації цитомембран ниркової тканини, що веде до зниження швидкості клубочкової фільтрації і зменшення фільтрованої фракції натрію. Дефіцит споживання кисню ниркою та розвиток гіпоксії може стати причиною появи другої хвилі лавиноподібного утворення вільних радикалів. Процес хронічного запалення за різних варіантів ХХН у подальшому підтримується за схемою: пошкодження — запалення — фіброз тканини. Запальне ушкодження органів пов'язують із «кисневою експлозією» у фагоцитах крові і тканин та утворенням при цьому активних радикалів кисню, які не лише знищують бактерії, а й ініціюють процес ПОЛ в уражених нирках, ушкоджуючи їх [2, 11, 30].

Мета роботи — дослідження кількості ліпіднавантажених лейкоцитів крові та визначення показників перекисного окиснення ліпідів (рівнів малонового діальдегіду, SH-груп у плазмі крові) при коморбідності хронічних хвороб нирки та атеросклерозу.

Матеріали та методи

Діагностику ХХН з визначенням стадії хронічної ниркової недостатності проведено згідно з класифікацією [7], стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок; діагностику діабетичної нефропатії (ДН) — за наявності протеїнурії (екскреція із сечею альбуміну більше 300 мг/добу). Відповідно до останніх рекомендацій з діагностики та стандартів лікування серцево-судинних захворювань (ССЗ) Європейського товариства з боротьби з гіпертензією (European Society of Hypertension (ESH)), Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology (ESC)), Європейського товариства з боротьби з атеросклерозом (European Atherosclerosis Society (EAS)) [31] та Асоціації кардіологів України [6], а також на підставі скарг пацієнта, анамнезу захворювання,

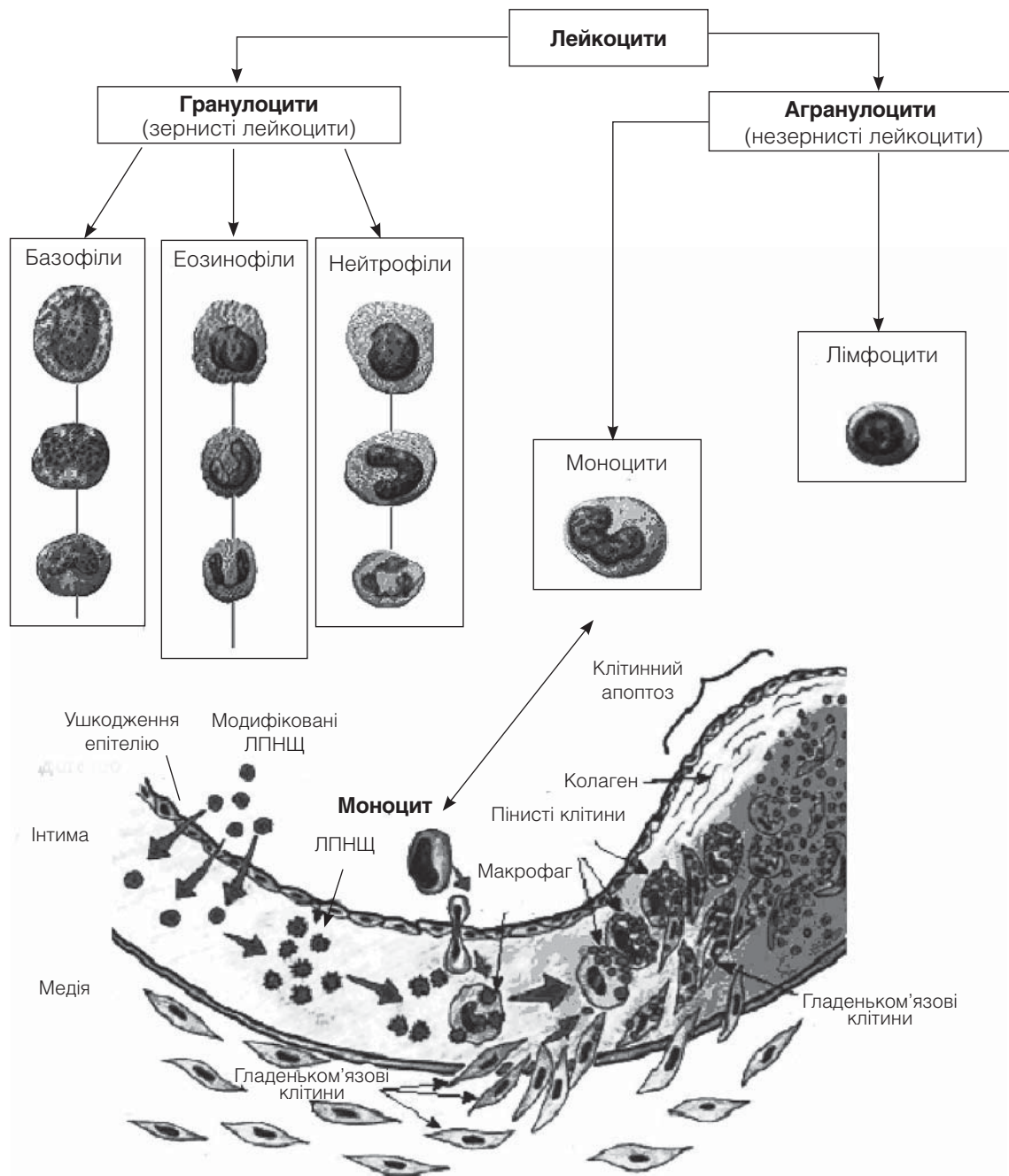


Рис. 1. Модифікація ліпопротеїдів низької щільності та міграція лейкоцитів через ендотелій судин (адаптовано за А.М. Клімовим, 1995; S. Swaminathan, Sudhir V. Shah, 2011; Mark C. Houston, 2007; K.J. Woollard, F. Geissmann, 2010)

даних об'єктивного дослідження, лабораторних та інструментальних методів дослідження здійснювали діагностику гіпертонічної хвороби (ГХ) та стадії артеріальної гіпертензії (АГ).

У дослідженні брали участь 128 хворих на ХХН з АР і 34 пацієнти з ГХ, яких розподілили на модульні групи. Середній вік хворих на ХХН з АР склав ($46,8 \pm 8,9$) року; середній вік хворих на ГХ – ($50,1 \pm 9,2$) року; до контрольної групи ($n = 10$) увійшли практично здорові особи, середній вік яких становив ($48,4 \pm 8,2$) року.

У модульному дослідженні рівнів МДА, SH – груп у плазмі крові брали участь: 1-ша група – хронічний гломерулонефрит (ХГ) ($n = 36$); 2-га група – ДН ($n = 60$); 3-тя група (порівняльна) – хворі на ГХ ($n = 21$); у модульному дослідженні кількості ліпіднавантажених лейкоцитів крові брали участь: 1-ша група – 72 особи з ХХН, серед яких ХГ ($n = 14$), хронічний пієлонефрит (ХП) ($n = 19$), ДН ($n = 39$); 2-га група (порівняльна) – хворі з ГХ ($n = 23$); 3-тя група – контролю ($n = 10$).

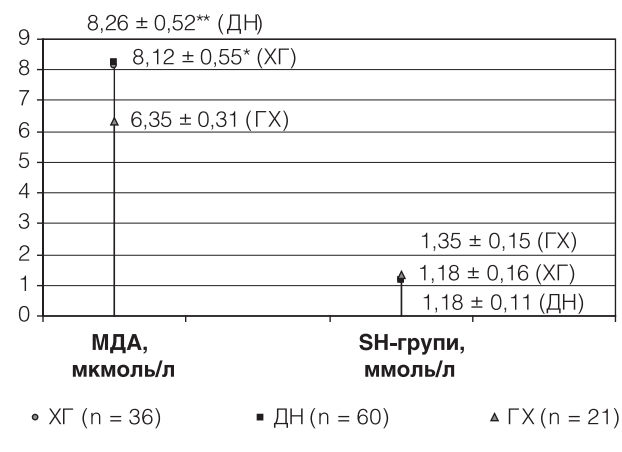


Рис. 2. Рівень МДА та SH-груп у плазмі крові хворих на ХХН та ГХ ($M \pm m$)

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — достовірність різниці показників у зіставленні з групою порівняння (хворі на ГХ).

Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, яка при високій температурі ($100\text{ }^{\circ}\text{C}$) в кислому середовищі рН 2,5–3,5 перебігає з утворенням забарвленого триметилового комплексу. Вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) визначали методом з використанням специфічного тіолового реагенту — 5,5 дитіобіс-нітробензойної кислоти (реактив Елмана) за реакцією тіолдисульфідного обміну [12].

Лейкоцити виділяли шляхом градієнтного центрифугування з периферичної крові хворих і здорових донорів. Вміст ліпіднавантажених лейкоцитів у периферичній крові визначали гістохімічним методом з використанням Судану чорного за Ліллі–Бартнером. Пофарбування на ліпіді — азур-еозин та за Scheehan ($\times 400$) [8].

Статистичний аналіз здійснювали з використанням сучасних стандартних ліцензійних комп'ютерних програм «Microsoft Excel» та «StatSoft Inc., USA». Перед статистичною обробкою оцінювалась відповідність базових даних нормальному закону розподілу випадкових величин; якщо отримані результати не відповідали закону нормального (Гауссівського) розподілу, використовували непараметричні критерії. Обов'язковим було обчислення середньостатистичних значень показників ($M \pm m$, де M — середня величина, m — середня помилка репрезентативності). Для порівняння середніх величин використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні для незалежних вибірок. Проводили дисперсійний аналіз варіаційних рядів, бінарне ранжирування за критерієм t-Госсета (Стьюдента) та комп'ютерний розрахунок варіаційних статистичних показників за формулами:

$$V_1 = M_1 \times 100 / M_2; V_2 = V_1 - 100;$$

$$k = M_1 / M_2; t = M_1 - M_2 / \sqrt{(m_1^2 + m_2^2)},$$

де t-критерій Госсета, M_1, M_2 — середньостатистичні параметри вибіркового модульного дослідження; m_1, m_2 — середня помилка репрезентативності; V_1 — відхилення (%) між середньостатистичними параметрами вибіркового модульного дослідження; V_2 — відхилення (%) між зазначеними категоріями з урахуванням знаків (+/-); k — відносний коефіцієнт між середньостатистичними параметрами вибіркового модульного дослідження. Вірогідним вважалися результати, для яких рівень достовірності не перевищував 0,05.

Результати та обговорення

Під час дослідження показників МДА та SH-груп у плазмі крові хворих з ХХН на тлі АР встановлено варіаційну різницю між відповідними показниками при ГХ (рис. 2).

Визначено, що показники рівня МДА у плазмі крові хворих з ХГ та ДН з ознаками АР були достовірно вищими порівняно з відповідними показниками у хворих на ГХ. При цьому за наявності ДН виявлено трохи більше підвищення (у 1,30 разу; $p < 0,001$) рівня МДА порівняно з ГХ, ніж у випадку ХГ (у 1,28 разу; $p < 0,05$). Водночас рівні показників вмісту SH-груп у плазмі крові хворих з ХХН на тлі АР були тенденційно ($p > 0,05$) знижені порівняно з показниками при ГХ. Статистична відмінність від групи порівняння (ГХ) показників ПОЛ така: при ХГ — МДА ($p < 0,01$) — $V_2 = 27,8740\%$, $k = 1,2788$; $t = 2,8035$; SH-групи ($p > 0,05$) — $V_2 = -12,5926\%$, $k = 0,8741$; $t = 0,7751$; при ДН — МДА ($p < 0,001$) — $V_2 = 30,0787\%$, $k = 1,3009$; $t = 3,1549$; SH-групи ($p > 0,05$) — $V_2 = -12,5926\%$, $k = 0,8741$; $t = 0,9139$. Як видно, при ХХН з АР показники V_1 рівня МДА демонструють позитивне збільшення на тлі негативної варіаційності показників SH-груп порівняно з ГХ, що відповідає також динаміці k (відносного коефіцієнта) до групи порівняння.

У процесі дослідження встановлено, що найвищий вміст ліпіднавантажених лейкоцитів визначається при ХХН з виявами АР (рис. 3).

Статистична відмінність кількості ліпіднавантажених лейкоцитів при ХХН від контролю ($p < 0,05$) така: $-V_2 = 68,6937\%$, $k = 1,6869$; $t = 2,3448$; при ГХ ($p < 0,05$) — $V_2 = 50,2896\%$, $k = 1,5029$; $t = 2,3868$. Кількість ліпіднавантажених лейкоцитів на тлі ГХ вища, ніж у контролі, але дещо нижча, ніж при ХХН. Статистична різниця між модулями ХХН/ГХ недостовірна ($p > 0,05$): $-V_2 = 12,2458\%$, $k = 1,1225$; $t = 0,5969$.

Виявлена при ХХН з АР надмірна активація процесів ПОЛ на тлі зниження активності АОЗ

зумовлена багатовекторністю коморбідного патологічного стану. Одним із джерел реактивних продуктів кисню виступають інтерстиціальні макрофаги, які неодмінно задіяні як при ХХН, так і при атерогенезі. Крім того, причиною збільшення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення при ХХН може бути також вивільнення заліза з трансферину, що потрапляє в сечу в умовах протеїнурії [27].

Як наочний приклад наводимо цитологічні препарати лейкоцитів крові при ХХН (ДН II–III ступеня) на тлі АР (рис. 4, 5, 6).

Під час дослідження цитологічних препаратів лейкоцитів виявлено значну кількість ліпіднавантажених лейкоцитів і специфічні морфологічні риси основних субпопуляцій лейкоцитів крові. Встановлено, що для ДН на тлі АР характерна досить велика кількість ліпіднавантажених лейкоцитів. Цитоплазма великих широкоцитоплазменних лімфоцитів на відміну від малих та середніх має менш інтенсивне пофарбування з просвітленням навколо ядра. Нейтрофіли також мають чіткі морфологічні та морфометричні відмінності. Паличкоядерні нейтрофіли мають підковоподібне або кільцеподібне ядро. Цитоплазма клітин широка, рожевого кольору, вміщує незначну кількість дрібних нейтрофільних зерен. Ядра цих клітин на відміну від паличкоядерних нейтрофілів складаються з декількох фрагментів, зв'язаних між собою тонкими нитками. Зустрічаються тільця Барра. Моноцити відрізняються між собою за характером пофарбування ядра та цитоплазми. У незрілих моноцитів форма ядра наближається до округлої або бобоподібної. Зрілі моноцити мають ядро у вигляді конволютів, але ніколи не досягають ступеня сегментації. При ДН основну частину ліпіднавантажених лейкоцитів складають нейтрофіли з невеликою домішкою моноцитів; характер включення ліпідів — від вакуольного до крупнокрапельного.

Отже, перекиси ліпідів у підвищених концентраціях окисляють тіолові (сульфгідрильні) групи багатьох ферментів (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа, сукцинатдегідрогеназа та ін.) і коферментів (глутатіон, ліпоева кислота тощо), чим інактивують ці біокатализатори, більшість яких відіграють важливу роль в енергетичному обміні. Функціонально-структурні порушення в мембранах дезорганізують транспортні механізми перенесення багатьох іонів і різних метаболітів між цитозолем, мітохондріями й рибосомами, що ще більше посилює порушення обміну і функцій [11, 25]. Але центральною ланкою патохімічних процесів, що розвиваються при посиленому

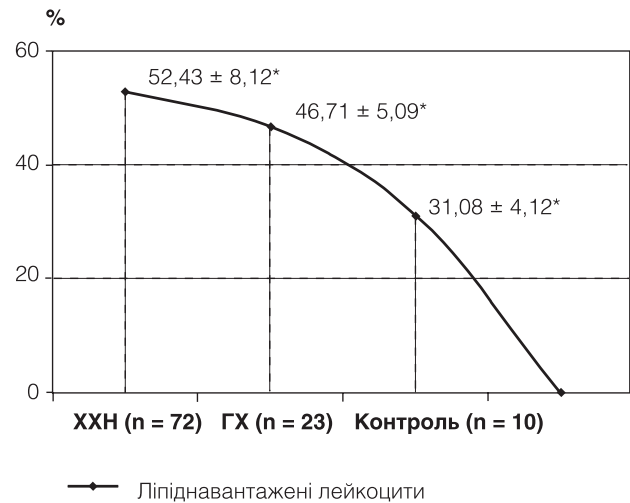


Рис. 3. Кількість (об'ємний відсоток) ліпіднавантажених лейкоцитів при ХХН, ГХ та в контролі.

Примітка. * — $p < 0,05$ — достовірність відносно контролю.

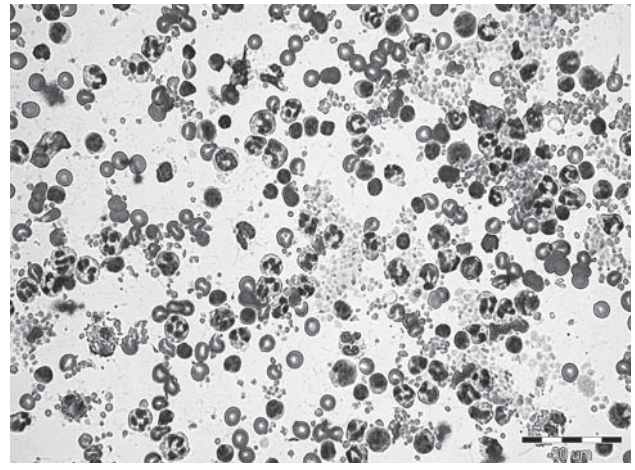


Рис. 4. Цитологічний препарат лейкоцитів крові при ДН II ступеня. Ліпіди, що містяться в цитоплазмі клітин (чорний колір). Пофарбування азур-еозином $\times 400$.

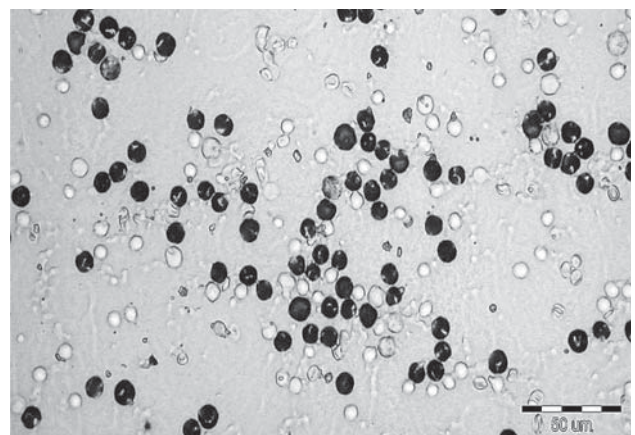


Рис. 5. Цитологічний препарат лейкоцитів при ДН III ступеня. Темні клітини — ліпіднавантажени лейкоцити; світлі клітини — лейкоцити, що не містять ліпідів. Пофарбування на ліпіди за Scheehan. $\times 400$.

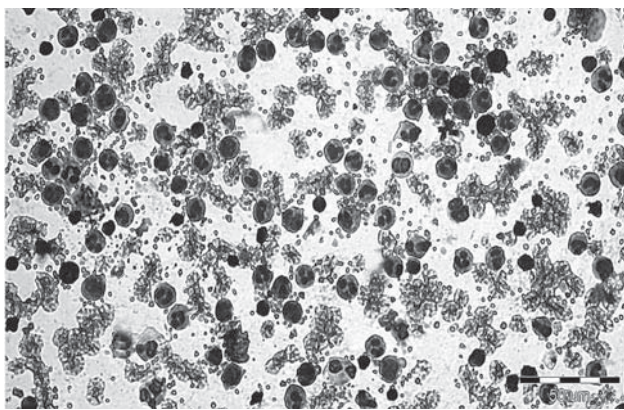


Рис. 6. Цитологічний препарат при ДН III ступеня. Одночасне пофарбування цитологічного препарату лейкоцитів крові азур-еозином та суданом чорним. Ліпіди, що містяться в цитоплазмі клітин (чорний колір), маскують цитологічні ознаки лейкоцитів та перешкоджають їх ідентифікації. $\times 400$

утворенні перекисів, є їх руйнівна дія на клітинні мембрани. Зокрема, накопичення перекисів ліпідів при вільнорадикальному окисненні руйнує мембрану еритроцитів, у зв'язку з чим розвивається гемоліз.

Висновки

Таким чином, виявлені патологічні зміни рівнів малонового діальдегіду та SH-груп у плазмі крові при коморбідності хронічних хвороб нирок та атеросклерозу засвідчують наявність лавиноподібної реакції переокиснення на тлі ексцесу антиоксидантного захисту. Центральна роль у розвитку запального процесу при коморбідності хронічних хвороб нирок та атеросклерозу належить нейтрофілам, моноцитам та осілим макро-

фагам моноцитарного походження. Ці клітини беруть участь у процесах перекисного окиснення ліпідів, уражають судинний компонент нирки, модифікують ліпопротеїди, які проникли в тканину, і продовжують міграцію наступних ешелонів лейкоцитів у вогнища ураження. Унаслідок дезорганізації біокаталізу порушуються окиснювально-відновлювальні процеси, що призводить до накопичення різних продуктів проміжного обміну. Це сприяє порушенню клітинної кооперації і може стати кардинальним чинником прогресування коморбідної патології.

З огляду на, те що лейкоцити крові поряд з гуморальними факторами активно беруть участь у виникненні імунологічних і запальних процесів у нирках, їх морфофункціональний стан об'єктивно відображає динаміку розвитку коморбідної патології.

Перспективи подальших досліджень полягають у визначенні динаміки показників ліпідного спектра та ліпіднавантажених лейкоцитів під впливом комплексної терапії (антигіпертензивної, гіполіпідемічної, нефропротекторної) у хворих високого кардіоваскулярного ризику. Також планується розробка оптимальних підходів до стратифікації і корекції чинників ризику в пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику з урахуванням коморбідності методами інтегрованої профілактики на індивідуальному й популяційному рівнях. Здійснюватиметься ретроспективна оцінка динаміки індексу коморбідності Charlson (Charlson index and Score of Charlson) та стандартизування отриманих даних згідно зі світовою стандартизацією наукових досліджень поєднаних патологічних станів.

Список літератури

- Беловол А.Н., Школьник В.В., Немцова В.Д. Новые подходы к лечению больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Український терапевтичний журнал.— 2012.— № 2.— С. 32—38.
- Возіанов О.Ф., Пирогов В.О., Нікуліна Г.Г. та ін. Корекція гемодинаміки та метаболізму ішемічної нирки за допомогою фактора росту фібробластів (BFGF) // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології» (м. Ялта, 5-6 квітня 2012).— Ялта, 2012.— С. 37—38.
- Гальчинская В.Ю., Топчий И.И., Семеновых П.С. и др. Уровень и фенотипические особенности липиднагруженных лейкоцитов у больных хроническим гломерулонефритом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Научные ведомости Белгородского государственного университета.— 2012.— № 10 (129).— С. 46—51.
- Дудар І.О., Лобода О.М., Король Л.В. та ін. Сулодексид: можливості корекції дисбалансу оксидативної та антиоксидантної систем при хронічній хворобі нирок та цукровому діабеті 2 типу // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології» (м. Ялта, 5—6 квітня 2012).— Ялта, 2012.— С. 10—11.
- Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.— СПб: Питер. Пресс, 1995.— 304 с.
- Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. Асоціація кардіологів України.— К., 2011.— 96 с.
- Колесник М.О., Дудар І.О., Гончар Ю.І. Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики // Український журнал нефрології та діалізу.— 2005.— № 4 — С. 2—6.
- Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия.— М.: Изд-во «Мир», 1969.— 645 с.
- Несен А.О. Реорганізація системи ПОЛ/АОЗ при хронічних хворобах нирок з коморбідним поєднанням атеросклерозу // Український терапевтичний журнал.— 2011.— № 4.— С. 75—78.
- Оспанова Т.С., Заозерська Н.В. Особливості респіраторного статусу у хворих на цукровий діабет, ускладнений діабетичною нефропатією // Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання нефрології» (м. Ялта, 5—6 квітня 2012).— Ялта, 2012.— С. 28—29.
- Пиріг Л.А., Дудар І.О., Нікуліна Г.Г. Перекисне окиснення ліпідів та процеси мембраностабілізації при гломерулонефриті у хворих різного віку // Журнал АМН України.— 2001.— № 2 — С. 285—296.
- Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой.— М.: Изд-во МГУ, 1989.— С. 160—161.
- Семидоцкая Ж.Д., Веремеенко О.В. Ренальные риски у больных хроническим обструктивным заболеванием легких // Укр. журн. нефрології та діалізу.— 2012.— № 1 (33).— С. 49—52.

14. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія.— Донецьк, 2010.— 384 с.
15. Тареева И.Е. Новые пути лечения нефритов // *Клин. фарм. и терапия.*— 1995.— № 4 (2).— С. 14—17.
16. Топчий И.И., Кириенко А.Н., Щенявская Е.Н. и др. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА // *Научные ведомости Белгородского государственного университета.*— 2012.— № 10 (129).— С. 24—28.
17. Фадеєнко Г.Д., Чернишов В.А. Шляхи оптимізації гіполіпідемічної терапії при коморбідній патології // *Укр. терапевтичний журнал.*— 2012.— № 2.— С. 123—127.
18. Betjes M.G., Huisman M., Weimar W. et al. Expansion of cytolytic CD4+CD28- T cells in end-stage renal disease // *Kidney Int.*— 2008.— Vol. 74.— P. 760—767.
19. Caughey G.E., Roughead E.E. Multimorbidity research challenges: where to go from here? // *Journal of Comorbidity.*— 2011.— Vol. 1 (1).— P. 8—10.
20. Dalla Vestra M., Masiero A., Roiter A.M. et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes // *Diabetes.*— 2009.— N 52.— P. 1031—1035.
21. Devaraj S., Glaser N., Griffen S. et al. Increased Monocytic Activity and Biomarkers of Inflammation in Patients With Type 1 Diabetes // *Diabetes by the American Diabetes Association.*— 2006.— Vol. 55.— P. 774—779.
22. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications // *Circ Res.*— 2010.— N 29, 107 (9).— P. 1058—1070.
23. Houston C. Mark. Сосудистая биология в клинической практике.— Львов: Видавництво «Мс», 2007.— 166 с.
24. Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective // *Kidney Int.*— 2010.— Vol. 78.— P. 1240—1251.
25. Jaap D. van Buul, Floris P. van Alphen, Peter L. Hordijk. The presence of alpha-catenin in the VE-cadherin complex is required for efficient transendothelial migration of leukocytes // *Int. J. Biol. Sci.*— 2009.— N 5 (7).— P. 695—705.
26. Libby P., Okamoto Y., Rocha V.Z. et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice // *Circ. J.*— 2010.— N 74.— P. 213—220.
27. Nagy E., Eaton J.W., Jeney V. et al. Red cells, hemoglobin, heme, iron, and atherogenesis // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*— 2010.— Vol. 30.— P. 1347—1353.
28. Nomura S., Shouzu A., Omoto S. et al. Effect of valsartan on monocyte/endothelial cell activation markers and adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus // *Thromb. Res.*— 2006.— Vol. 117 (4).— P. 385—392.
29. Schiffrin E.L., Lipman M.L., Mann J.F. Chronic kidney disease: Effects on the cardiovascular system // *Circulation* — 2007.— N 116.— P. 85—97.
30. Sundararaman Swaminathan, Sudhir V. Shah. Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease // *Kidney International.*— 2011.— Vol. 80.— P. 453—463.
31. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // *Eur. Heart. J.*— 2011.— Vol. 32.— P. 1769—1818.
32. Valderas J.M., Mercer S.W., Fortin M. Research on patients with multiple health conditions: different constructs, different views, one voice // *Journal of Comorbidity.*— 2011.— Vol. 1, N 1.— P. 1—3.
33. Woollard K.J., Geissmann F. Monocytes in atherosclerosis: subsets and Functions // *Nat. Rev. Cardiol.*— 2010.— Vol. 7.— P. 77—86.
34. Yamamoto S., Kon V. Mechanisms for increased cardiovascular disease in chronic kidney dysfunction // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 2009.— Vol. 18 (3).— P. 181—188.
35. Yoon J.W., Gollapudi S., Pahl M.V., Vaziri N.D. Naïve and central memory T-cell lymphopenia in end-stage renal disease // *Kidney Int.*— 2006.— Vol. 70, N 2.— P. 371—376.

A.A. Несен

Транспорт липидов лейкоцитами и липопероксидація при коморбідності хронічних болезней почек и атеросклероза

В результате длительного действия экстремальных факторов экзогенного и эндогенного происхождения проявляются общие патологические процессы, которые объединяют патогенез хронических болезней почек и атеросклероза, а именно — наличие синдрома липопероксидации на фоне эксцесса антиоксидантной защиты и нарушений процесса транспорта липидов лейкоцитами.

При активации перекисного окисления липидов на фоне эксцесса антиоксидантной системы реактивные формы кислорода способствуют высвобождению протеолитических ферментов, лейкоцитов, что приводит к повреждению гломерулярной базальной мембраны, белково-липидных комплексов цитомембран, угнетению клеточного иммунитета и развитию ишемии почечной паренхимы.

Выявленные патологические изменения уровней малонового диальдегида и SH-групп в плазме крови при коморбидности хронических болезней почек и атеросклероза указывают на наличие лавинообразной реакции переокисления на фоне угнетения антиоксидантной защиты. Центральная роль в развитии воспалительного процесса при коморбидности хронических болезней почек и атеросклероза принадлежит нейтрофилам, моноцитам и оседлым макрофагам моноцитарного происхождения. Эти клетки принимают участие в процессах перекисного окисления липидов, поражают сосудистый компонент почки, модифицируют липопротеиды, которые проникли в ткань, и способствуют миграции следующих эшелонов лейкоцитов в очаги поражения. В результате дезорганизации биокатализа нарушаются окислительно-восстановительные процессы, что приводит к накоплению различных продуктов промежуточного обмена. Это способствует нарушению клеточной кооперации и может служить кардинальным фактором прогрессирования коморбидной патологии.

Учитывая то, что лейкоциты крови наравне с гуморальными факторами активно принимают участие в возникновении иммунологических и воспалительных процессов в почках, их морфофункциональное состояние объективно отражает динамику развития коморбидной патологии.

A.O. Nesen

Lipids' transport by leucocytes and lipid peroxidation at comorbid chronic renal disease and atherosclerosis

As a result of the long-term impact of the extreme factors of exogenous and endogenous origin, the common pathological processes become apparent, combining pathogenesis of the chronic renal diseases and atherosclerosis, in particular, the presence

of lipid peroxidation syndrome against the background of the anti-oxidative defense excess and violations of the process of lipids' transport by leucocytes.

Upon activation of lipid peroxidation against the background excess of activity of antioxidant system, reactive forms of oxygen species contribute to the release of proteolytic enzymes, leucocytes, that is resulting in damage of the glomerular basal membrane, protein-lipid complexes of cell membranes, depression of cellular immunity and results to the development the ischemia of kidney parenchyma.

The pathological changes of levels of malonic dialdehyde and sulfhydryl groups (SH-groups) in plasma of blood at comorbidity of chronic renal disease and atherosclerosis certify the presence the reaction of peroxidation on a background oppressing antioxidant defense. A central role in development of inflammatory process at comorbidity of chronic renal disease and atherosclerosis belongs to neutrophils, monocyte and settled macrophages of monocyte origin. These cells, take part in the processes of lipid peroxidation, will strike the vascular component of kidney, will modify lipoproteids, which got to fabric and continue migration of next echelons of leucocytes in the hearths of defeat. As a result of disorganization of biocatalyses are destroyed the oxidation-new processes, that results in the accumulation of different products of intermediate exchange. This promotes violation of cellular cooperation and may be a significant factor for comorbidity pathology progression.

Taking into account, that the blood leucocytes along with humoral factors take active part in the origin of immunological and inflammatory processes in kidney, they morphofunctional state objectively reflects the dynamics of development of comorbidity pathology.