

© Чучеліна О. О.

УДК 616. 611-002-036. 1-008. 9

Чучеліна О. О.

## МЕХАНІЗМ УЧАСТІ ФОСФОІНОЗИТИДІВ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Харківська медична академія післядипломної освіти

(м. Харків)

Дана робота є фрагментом НДР «Стан функціональних характеристик серця і нирок, нейрогуморальних систем та ліпідного обміну у хворих на хронічну серцеву недостатність та їх корекція», № державної реєстрації 0102U002553.

**Вступ.** Фосфоінозитиди (ФІ) – мінорні компоненти всіх цитомембран. Їх обмін пов'язаний зі зміною внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, а також з регуляцією статусу клітини щодо впливу гормонів та процесів клітинної проліферації [11]. Відомо, що внутрішньоклітинний кальцій опосередковує багато функцій клітин [2,3]. Він є фізіологічним медіатором скорочення гладком'язових та мезангіальних клітин, регулятором клітинної проліферації, росту та міграції, приймає участь у секреції білків позаклітинного матриксу, продукції факторів росту, протанодів, цитокінів, активує протеїнази та утворення оксидантів [1]. Кальцій визначає відповідь гладком'язових та мезангіальних клітин на дію вазоконстрикторних та вазодилатуючих факторів, таким чином, кальцій бере безпосередню участь у процесах змін внутрішньоклубочкової та ниркової гемодинаміки [4, 7, 10].

Важлива роль належить інозитолмістким фосфоліпідам (ФЛ) у регуляції дії на клітину таких гормонів, як катехоламіни, вазопресин, ангіотензин, альдостерон, кальцитонін, соматотропін, паратгормон та ін. [5]. Показано, що вплив ендотеліну на ниркові клітини також є пов'язаним з підвищенням активності фосфатидил-специфічної фосфоліпази С, що призводить до зростання концентрації інозитолфосфату (ІФ) та діацилглицерину [8,9].

На теперішній час є встановленим, що при імунозапальних процесах у нирках відмічається підвищений вміст антитіл до негативно заряджених ФЛ клітинних мембран, у тому числі і до ФІ [8].

Вищенаведені факти дозволяють зробити припущення, що в патогенезі розвитку ХГН певну роль відіграють порушення обміну фосфоінозитидів.

**Мета дослідження** – вивчити особливості фракційного складу інозитолфосфатів плазми крові у хворих на хронічну хворобу нирок та з'ясувати їх роль у механізмі прогресування ХНН.

**Об'єкт і методи дослідження.** З метою визначення патогенетичної ролі ІФ при ХХН: ГН у плазмі крові хворих вивчали вміст таких фракцій інозитолфосфатів: інозитолмонофосфату (ІФ-1), інозитолдифосфату (ІФ-2) та інозитолтрифосфату (ІФ-3).

Вивчення фракційного складу ІФ сироватки крові проводили методом колоночної хроматографії з подальшим фотокалориметричним аналізом фракцій [6].

Матеріалом дослідження були зразки крові та сечі 80 хворих на ХХН I та III стадії: ГН. Вік хворих коливався у межах 16 – 74 років. Від загальної кількості обстежених хворих жінок було 38 (47,5%) , чоловіків – 42 (52,5%). До складу контрольної групи увійшло 20 відносно здорових людей чоловічої та жіночої статі, аналогічних за віком.

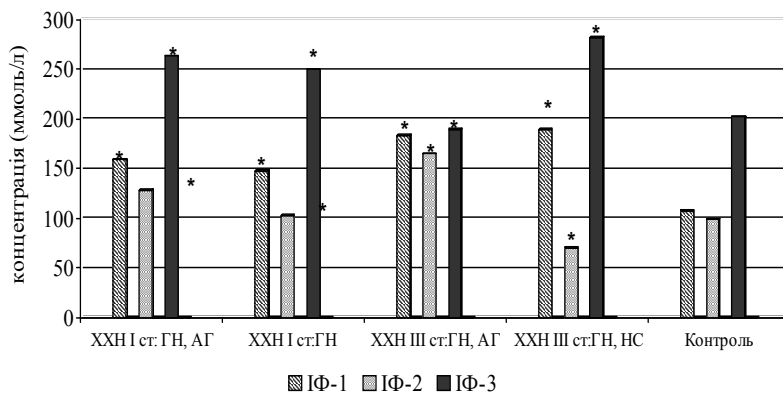
Всі хворі розподілялися на дві групи за наявності або відсутності хронічної ниркової недостатності (ХНН). В свою чергу, з цих груп виділялися підгрупи відповідно клінічного варіанту перебігу хвороби. В цілому сформували 4 підгрупи пацієнтів: I група – 13 хворих з ХХН I стадії: ГН та АГ; II група – 21 з діагнозом ХХН I стадії: ГН; III та IV групи склали 48 пацієнтів з ХХН III стадії: ГН, 34 з яких мали АГ. Артеріальний тиск був помірно підвищеним (САТ 170,58±23,96 мм рт. ст. ДАТ – 101,76±9, 98 мм рт. ст.), 12 пацієнтів мали ХХН III стадії: ГН, НС та АГ.

Таблиця

Зміни фракційного складу ІФ (М±m) (мкмоль/л) плазми крові при ХХН

Фракції ІФ	ХХН I ст.		ХХН III ст.		Контроль n=20
	ГН n=21	ГН, АГ n=13	ГН, АГ n=34	ГН, НС n=12	
ІФ-1	148,64±7,25*	159,09±3,42*	184,95±7,27	188,76±4,98*	103,03±8,17
ІФ-2	104,06±7,65*	130,02±6,46*	165,56±7,62*	71,34±3,42*	98,77±6,90
ІФ-3	250,60±11,76*	261,22±10,82*	192,51±12,78	285,24±13,31*	197,29±14,61

Примітка: \* – вірогідність різниці між показниками у хворих і в контрольній групі, p < 0,05.



**Рис. Фракційний склад інозитолфосфатів плазми крові у хворих ХХН: гломерулонефрит.**

**Примітка:** \* – вірогідність різниці між показниками у хворих на ХХН: ГН і в контрольній групі,  $p < 0,05$ .

### Результати досліджень та їх обговорення.

Аналіз отриманих даних показав, що загальний рівень концентрації фракцій ІФ є підвищеним у всіх хворих на ХХН: ГН (табл.).

Для кожного варіанту перебігу захворювання та залежно від ступеня порушення функційного стану нирок при ХХН спостерігаються специфічні відмінності щодо складу ІФ.

В групі пацієнтів з ХХН I ст.: ГН, АГ спостерігалися наступні зміни фракційного складу ІФ: були вищі за контрольні концентрації ІФ-1 у 1,49 раза ( $p < 0,05$ ), ІФ-2 – у 1,29 раза ( $p < 0,05$ ) і ІФ-3 – у 1,30 раза ( $p < 0,05$ ). При ХХН I ст.: ГН збільшення концентрацій означених фракцій ІФ було досить незначним, але статистично вірогідним. Збільшення ІФ-1 складало 1,44 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з контролем, ІФ-2 збільшився в 1,05 разів ( $p < 0,05$ ), ІФ-3 – у 1,27 разів ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих з ХХН III стадії: ГН та АГ – рівні ІФ-1 та ІФ-2 були підвищені відносно групи контролю у 1,71 ( $p < 0,05$ ) та 1,65 разів ( $p < 0,05$ ) відповідно, а вміст ІФ-3 був зниженим у 1,06 разів ( $p < 0,05$ ) для обох випадків. ХХН III стадії: ГН, НС супроводжували такі зміни у спектрі ІФ плазми – фракції ІФ-1 та ІФ-3 були вищими за контрольні значення у 1,76 раза ( $p < 0,05$ ) та у 1,39 раза ( $p < 0,05$ ) відповідно, а концентрація ІФ-2 була знижена у 1,45 раза ( $p < 0,05$ ) (рис.).

Отримані дані дозволяють припустити, що при ХХН: ГН значно посилений гідроліз ФІ, що призводить до порушення проникності мембран та зростання в плазмі крові хворих ІФ [11].

При ХХН I стадії, ймовірно, посилення є як гідроліз, так і метаболізм ІФ (зростання всіх фракцій ІФ), тому порушення проникності мембран залишається мінімальним.

Підвищений вміст при ХХН III ст.: ГН, НС сумарного рівня ІФ відображає більш інтенсивний ступінь гідролізу на тлі зниження процесів ресинтезу ФІ клітинних мембран.

У хворих на ХХН: ГН, АГ фракція ІФ-3, можливо, використовується не тільки як месенджер, але і як

джерело енергії, переважання ІФ-2 фракції пов'язано з активацією ресинтезу ФІ. Більш вираженими ці зміни є у пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, АГ.

Приймаючи до уваги зв'язок гідролізу ФІ з транспортом кальцію крізь мембрани, можна зробити припущення, що у хворих з достатньою функцією нирок зміни концентрації внутрішньоклітинного кальцію є мінімальними (сумарний рівень ІФ менший, ніж в інших групах дослідження).

У пацієнтів з ХХН III ст.: ГН, НС підвищення внутрішньоклітинного кальцію відбувається переважно за рахунок підвищення кількості ІФ-1, який приймає участь у процесі регуляції «входу» кальцію крізь цитоплазматичну мембрану.

При ХХН I ст.: ГН та АГ вміст кальцію вищий, ніж в інших групах дослідження, на користь чого свідчить підвищення сумарного показника ІФ. Підвищення внутрішньоклітинного кальцію відбувається за рахунок зростання фракцій ІФ-1 та ІФ-2, тобто активації входу кальцію скрізь мембрану клітини [10].

Зростання концентрації кальцію в цитоплазмі викликає активацію процесу його кумуляції в мітохондріях [1]. Цей факт виступає як основна причина розподілу клітинного дихання та фосфорилування, тобто призводить до зниження синтезу АТФ [9] внаслідок чого виникає енергодифіцитний стан у тканинах, який виступає як додатковий механізм, що сприяє прогресуванню ХГН.

Таким чином, узагальнюючи вищенаведені факти, можна зробити наступні **висновки**:

- всі клінічні варіанти ХХН: ГН супроводжуються підвищенням у сироватці крові загального вмісту ІФ;
- при різних клінічних варіантах захворювання ХХН: ГН спостерігаються характерні зміни фракційного складу ІФ;
- у хворих на ХХН: ГН значно посилений гідроліз ФІ, що може призводити до порушення проникності клітинних мембран і, як наслідок, до збільшення вмісту ІФ у плазмі крові.

– вказані зміни метаболізму ІФ викликають підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, і, як наслідок, призводять до невідповідності механізмів клітинного дихання та фосфорилування, що сприяє подальшому прогресуванню ХХН: ГН.

**Перспективи подальших досліджень.** Дослідження фракційного складу інозитолфосфатів плазми крові хворих на ХХН у перспективі дозволить краще розуміти механізми прогресування хронічної ниркової патології та сприяти розробці нових неінвазивних методів оцінки важкості перебігу ХХН та методів адекватної терапевтичної корекції з метою пролонгації додіалізного періоду хвороби.

### Література

1. Авдонин П. В. Рецепторы и внутриклеточный кальций / П. В. Авдонин, В. А. Ткачук. – М. : Наука, 1994. – 228 с.
2. Витворт Дж. А. Руководство по нефрологии / Дж. А. Витворт, Дж. Р. Лоренс. – М. : Медицина, 2000. – С. 123–161.
3. Владимиров Ю. А. Кальциевые насосы живой клетки / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 3. – С. 20–27.
4. Гусев Н. Б. Внутриклеточные кальций-связывающие белки. Классификация и структура / Н. Б. Гусев // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 5. – С. 12–16.
5. Одинец Ю. В. Возрастные особенности фосфолипидного спектра клеточных мембран, инозитолфосфатов, энергообеспечения клеток, перекисного окисления липидов и уровня внутриклеточного кальция у крыс при экспериментальном гломерулонефрите / Ю. В. Одинец, Е. К. Яровая, Т. В. Горбач // Врачебная практика. – 2001. – № 2. – С. 9–18.
6. Финдлей ДЖ. Биологические мембраны. Методы изучения и механизмы / ДЖ. Финдлей, У. Эванс. – Минск : Издательство университета, 1990. – 104 с.
7. Hirose K. Visualization of intracellular calcium signaling / K. Hirose // Nippon Yakurigaku Zasshi. – 2006. – № 5. – P. 362–367.
8. Matsuura T. Cytosolic inositol 1, 4, 5-trisphosphate dynamics during intracellular calcium oscillations in living cells / T. Matsuura, T. Michikawa, T. Inoue [et al.] // J. Cell Biol. – 2006. – Vol. 173, № 5. – P. 755–765.
9. Tang D. The influence of membrane lipid structure on plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase activity / D. Tang, W. L. Dean, D. Borchman, C. A. Paterson // Cell Calcium. – 2006. – Vol. 39, № 3. – P. 209–216.
10. Yogo T. Modification of intracellular Ca<sup>2+</sup> dynamics by laser inactivation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor using membrane-permeant probes / T. Yogo, K. Kikuchi, T. Inoue [et al.] // Chem. Biol. – 2004. – Vol. 11, № 8. – P. 1053–1058.
11. York J. D. Regulation of nuclear processes by inositolpolyphosphates / J. D. York // Biochim. Biophys. Acta. – 2006. – № 5–6. – P. 552–559.

УДК 616.611-002-036.1-008.9

#### МЕХАНІЗМ УЧАСТІ ФОСФОІНОЗИТИДІВ В ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

Чучеліна О. О.

**Резюме.** В дослідженні представлені результати вивчення особливостей фракційного складу інозитолфосфатів (ІФ) плазми крові у пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) I та III ступенів. При ХХН I стадії, ймовірно, посилення є як гідроліз, так і метаболізм ІФ (зростання всіх фракцій ІФ). При ХХН III ст. : гломерулонефрит (ГН), нефротическом синдроме (НС) зростає сумарний рівень ІФ, що відображає більш інтенсивний ступінь гідролізу. У хворих на ХХН: ГН, АГ підвищена фракція ІФ-3, яка використовується як джерело енергії, переважає ІФ-2 фракція пов'язано з активацією ресинтезу фосфоінозитидів (ФІ). Більш виражені ці зміни є у пацієнтів з ХХН III ст. : ГН, АГ. Вказані зміни метаболізму ІФ викликають зростання концентрації внутрішньоклітинного кальцію, і, як наслідок, призводять до невідповідності механізмів клітинного дихання та фосфорилування, що сприяє подальшому прогресуванню ХХН.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, гломерулонефрит, фракційний склад інозитолфосфатів плазми крові.

УДК 616.611-002-036.1-008.9

#### МЕХАНИЗМ УЧАСТИЯ ФОСФОИНОЗИТИДОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Чучелина О. А.

**Резюме.** В исследовании представлены результаты изучения особенностей фракционного состава инозитолфосфатов (ИФ) плазмы крови у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) I-III стадий. При ХБП I стадии, вероятно усилен как гидролиз, так и метаболитизм ИФ (повышение всех фракций ИФ). При ХБП III стадии: гломерулонефрите (ГН) и нефротическом синдроме (НС) повышен суммарный уровень ИФ, что отображает более высокую интенсивность гидролиза. У пациентов с ХБП: ГН и артериальной гипертензией (АГ) повышается фракция ИФ – 3, которая используется в качестве источника энергии, повышение ИФ-2 фракции связано с активацией ресинтеза фосфоинозитидов. Более выраженные изменения наблюдаются у пациентов с ХБП III: ГН, АГ. Указанные изменения метаболизма ИФ приводят к повышению концентрации внутриклеточного кальция, и как следствие к несоответствию процессов клеточного дыхания и фосфорилирования. Что способствует дальнейшему прогрессированию ХБП.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, гломерулонефрит, фракционный состав инозитолфосфатов плазмы крови.

UDC 616.611-002-036.1-008.9

#### Mehanyzm Phosphoinositides Participation in Progression of Chronic Kidney Disease

Chuchelina O. O.

**Abstract. Introduction.** Phosphoinositides (PI) – minor components of cytomembranes. Their metabolism associated with changes in intracellular calcium ion concentration and the regulation of cell status on the influence of hormones and processes of cell proliferation. Scientific data suggests that the pathogenesis of chronic kidney disease progresses play a role metabolism of phosphoinositides.

*The purpose of investigation* – study features inositolphosphates fractional composition of blood plasma in patients with chronic kidney disease and determine their role in the mechanism of progression of chronic renal failure.

*Object and methods.* To determine the pathogenic role of inositolphosphates (IP) in chronic kidney disease (CKD): glomerulonephritis (GN) in the blood plasma of patients examined the contents of these fractions of inositolphosphates: inositolphosphates 1 (IP-1) inositolphosphates 2 (IP-2) and inositolphosphates 3 (IP-3). Study blood plasma fractional composition of IP was performed by column chromatography followed photocolometric analysis of fractions. Research materials were samples of blood of 80 patients with CKD stages I and III. Study group consisted of patients with GN on the background of hypertension (AG) and normotension. The age of patients ranged within 16 – 74 years. From the total number of patients examined were 38 women (47.5%), men – 42 (52.5%). The structure of the control group included 20 relatively healthy men and women, similar in age.

*Results and discussion.* The study presents the results of studying the characteristics of fractional composition of IP of blood plasma in patients with CKD I and III stages. Data showed that overall blood plasma concentration of fractions IP is elevated in all patients with CKD. For each variant of the disease and, depending on the degree of renal function observed in CKD was specific differences in composition of IP fraction.

Thus, in patients with CKD I in GN and AG observed the following changes in fractional composition of IP, were higher than control concentrations IP - 1 to 1.49 times ( $p < 0.05$ ), IP-2 – 1.29 times ( $p < 0.05$ ) and IP-3 – at 1.30 times ( $p < 0.05$ ). In CKD I: GN increasing of concentrations of the indicated fractions of IP was quite small, but statistically significant. So increasing the IP-1 was 1.44 times ( $p < 0.05$ ) compared with control IP-2 increased by 1.05 times ( $p < 0.05$ ), IP-3 – in 1.27 times ( $p < 0.05$ ), respectively. In patients with CKD III: GN and AG – the levels of IP-1 and IP-2 were elevated relative to the control group in 1.71 ( $p < 0.05$ ) and 1.65 times ( $p < 0.05$ ), respectively, and IP-3 content was reduced to 1.06 times ( $p < 0.05$ ) in both cases. CKD III: GN, NS accompanied these changes in the spectrum of plasma IP – IP -1 and IP-3 were higher than control values by 1.76 times ( $p < 0.05$ ) and 1.39 times ( $p < 0.05$ ), respectively, and concentration of IP-2 was reduced to 1.45 times ( $p < 0.05$ ). These data suggest that in CKD I probably have increased as hydrolysis and metabolism of IP (growth of all IP fractions). Elevated of total levels of IP fractions in CKD III: GN with NS showed more intense degree of hydrolysis versus PI resynthesis processes of cell membranes. In patients with CKD and AG fraction of IP-3 may be used as a source of energy, the prevalence of IP-2 fraction associated with activation of PI resynthesis. More pronounced these changes are in patients with CKD III: GN, AG.

*Conclusions.* All clinical forms of CKD: GN accompanied by an increase in serum total content of IP fraction. In patients with CKD: GN significantly enhanced hydrolysis of PI that may violate the permeability of cell membranes and, consequently, an increase in the content of IP in plasma. These changes in metabolism causing increased concentration of intracellular calcium, and, consequently, lead to non-compliance mechanisms of cellular respiration and phosphorylation, which promotes the progression of CKD.

*Prospects for further research.* Research IP fractional composition of blood plasma in patients with CKD in the future will better understand the mechanisms of progression of chronic renal disease and contribute to the development of new non-invasive methods for assessing the severity of CKD and to create adequate methods of therapeutic correction for the purpose of extension predialysis period of illness.

**Keywords:** chronic kidney disease, glomerulonephritis, fractional composition of inositolphosphates of blood serum.

*Рецензент – проф. Саричев Л. П.  
Стаття надійшла 05. 02. 2015 р.*