

# Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у разі патології сечовидільної системи, доцільність використання біофлавоноїдів у комплексному лікуванні

Є.А. Литвинець, Я.В. Гоцуляк

Івано-Франківський національний медичний університет

**Стаття є аналітичним оглядом літератури. Розглянуто патогенетичні порушення в прооксидантно-антиоксидантній системі, які виникають у разі патології сечовидільної системи. Обґрунтовано застосування біофлавоноїдів для корекції даних змін.**  
**Ключові слова:** сечовидільна система, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, біофлавоноїди.

Вивчення сучасних аспектів патогенезу будь-якого захворювання неможливе без дослідження механізмів дестабілізації біологічних мембран, які складають основу багатьох патологічних реакцій організму людини, в тому числі і при захворюваннях сечовидільної системи. Оскільки важливу роль в регуляції основних проявів життєдіяльності клітини відіграють численні процеси, перебіг яких здійснюється на мембрані, стає очевидною залежність функціональних властивостей клітин від стану та ліпідного складу їх мембран. Важко навіть навести ту чи іншу функцію клітини, яка б не була пов'язана з мембранними структурами. Тому підтримання нормального стану клітинних мембран є дуже важливим для організму [6]. Відомо, що одним із універсальних механізмів пошкодження клітини на рівні біомембран є процес перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). На думку багатьох авторів, посилення процесів ПОЛ та їх пошкоджуюча дія на мембрані тісно взаємопов'язані з іншими мембранодеструктивними факторами: дефіцитом енергії, ацидозом, ліполізом, виходом лізосомальних ферментів, арахідоновим каскадом [18]. Процес ПОЛ перебігає за ланцюговим вільнорадикальним механізмом, характерним для всіх реакцій окиснення органічних сполук безпосередньо молекулярним киснем. Фізіологічний рівень ПОЛ необхідний для функціонування будь-якої клітини. ПОЛ впливає на активність багатьох мембранопов'язаних ферментів, змінює проникність мембран для іонів, за його участі відбувається синтез простагландинів та стероїдів [1, 7]. Процеси ПОЛ відбуваються у клітині безперервно, за цей рахунок ліпідний склад клітинних мембран не лише постійно оновлюється, але й перебуває під загрозою пошкодження. У відповідь на різні зовнішні чинники мембранні структури можуть регулювати свій стан зміною швидкості процесу ПОЛ. Зміни природного рівня вільнорадикального окиснення як у бік гальмування, так і його активації, є для мембрани пошкоджувальними факторами. Проміжні та кінцеві продукти, що утворилися в реакціях ПОЛ (вільні радикали, гідроперекиси жирних кислот, альдегіди, кетони) є також токсичними для біосистеми клітин [20]. Їхня дія на цитоплазматичні мембрани може бути основним чинником у патогенезі запального процесу при захворюваннях сечовидільної системи.

Поряд із цим в організмі існує антиоксидантна система захисту (АОСЗ), яка запобігає руйнівній дії продуктів ПОЛ на мембрани та інші структурні елементи клітин [30, 32]. Відомо, що АОСЗ складається із ферментативних і неферментативних лан-

цюгів. Найбільш цінними для лабораторної діагностики є 3 основні ланки ферментативної АОСЗ.

Перша ланка спрямована на знешкодження та утилізацію активних радикалів кисню. Її представниками є супероксиддисмутаза, каталаза, група пероксидаз.

Друга ланка АОСЗ пов'язана з обміном одного з головних неферментативних антиоксидантів – глутатіону. Його ферменти глутатіонпероксидаза і глутатіонредуктаза є основними антиоксидантами.

До третьої ланки АОСЗ відносять систему церулоплазміну–трансферин, яка регулює рівень іонів заліза, що є потужними ініціаторами вільнорадикального окиснення [3, 15, 21, 33]. Додатковий антиоксидантний захист здійснюють неферментативні антиоксиданти: глутатіон, сульфгідрильні групи (СГ), токоферол ацетат, аскорбінова кислота, селен та інші.

Антиоксидантні властивості плазми на 53–57% пов'язані з білками та ліпопротеїнами [12]. Тіолові сполуки внаслідок наявності у їх складі СГ беруть активну участь в антиоксидантному захисті клітин. СГ відіграють важливу роль у функціонуванні білків, ферментів, амінокислот. Відомо понад 100 ферментів, каталітична активність яких пов'язана з наявністю в їхній структурі СГ. Про важливу роль СГ у функціонуванні організму свідчить той факт, що пригнічення їхньої активності супроводжується порушенням діяльності практично всіх його органів і систем. Оскільки до тіолів відносять речовини небілкової і білкової природи, це забезпечує їхню участь у пригніченні як ферментативних, так і неферментативних процесів ПОЛ [28].

Хоча ферментативна ланка АОСЗ більш чутливо реагує на зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу в організмі, ніж неферментативна, дані дві системи тісно пов'язані між собою. З одного боку, неферментативні антиоксиданти є субстратом реакцій, які каталізуються ферментами антиоксидантами, а, з іншого боку, під дією цих ферментів постійно збільшується кількість неферментативних факторів АОСЗ і регулюється їхній рівень залежно від фізіологічних потреб організму. Тому для стабільності мембранних систем клітин необхідна динамічна рівновага між ПОЛ та АОСЗ [11].

Розвиток та перебіг гострого та хронічного пієлонефриту певною мірою залежить від функціонального стану фагоцитувальних клітин. Активовані фагоцити, які мають високу активність гідролітичних ферментів і утворюють активні радикали кисню у високих концентраціях, вражають не тільки бактерії, але й, спричинюючи процес ПОЛ, пошкоджують прилеглий тканини нирки [31]. У разі підвищення пероксидації мембранних ліпідів збільшується в'язкість ліпідного бішару за рахунок зниження ступеня насичення жирних кислот, а надлишок ліпоперекисів інактивує СГ білків – ферментів, пригнічує окиснювальне фосфорилування, що призводить до порушення проникності мембран [4].

О.Ф. Возіанов та співавтори при вивченні стану прооксидантно-антиоксидантної системи у хворих на гострий пієлонефрит виявили, що величина екскреції малонового діальдегіду та рівень супероксиддисмутази в крові найбільше корелює зі ступенем активності запального процесу в нирках. Це дозволило включити дані показники в комплекс лабораторної діагностики не тільки серозної і гнійної стадії, але й проміжної стадії захворювання, за якої достатнє медикаментозне лікування може бути альтернативним хірургічному втручанню [4].

За наявності нефролітіазу в нирці через компресію тканин і судин конкрементами та приєднання пієлонефриту може зростати рівень малонового діальдегіду, особливо в клітинах і мікросомах коркового шару за рахунок ініціації аскорбатзалежного ПОЛ, що свідчить про виснаження ендогенних антиоксидантів у пошкодженому органі [7]. Це твердження співпадає з даними інших авторів, які при сечокам'яній хворобі в аналізах сечі виявили підвищення екскреції продуктів пероксидації, мембранних фосфоліпідів та їх лізоформ і одночасне зниження вмісту  $\alpha$ -токоферолу [13, 22].

Серед різноманітних причин мембранодеструкції в нирках хворих на нефролітіаз та хронічний пієлонефрит (ХП) активація ПОЛ також пов'язана з порушенням транспорту кальцію через мембрани внаслідок пошкодження кальцієвих каналів [8].

Низка авторів під час аналізу абсолютних показників ферментів АОСЗ у хворих із ХП в активній фазі встановили достовірне зниження активності супероксиддисмутази, каталази, тенденцію до зменшення активності глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та довели тісний взаємозв'язок даних ферментів з активністю запалення, факторами неспецифічного і гуморального захисту та функцією нирок [27].

В.А. Жмуров і співавтори [14] після проведення дослідження з уточнення фенотипу HLA при ХП довели високу частоту міжлокусних асоціацій A3, B35 і A9, B35 у хворих на вторинний ХП на тлі аномалій розвитку сечовидільної системи та виявили особливості структурно-функціональної організації цитомембран клітин крові і ниркової тканини, які характеризуються значним рівнем продуктів ПОЛ, деградацією фосфоліпідів та збільшенням екскреції їх із сечею.

Активіацію ПОЛ і зниження активності АОСЗ в період розпаду ХП та їх нормалізацію після стихання процесу за рахунок корекції відзначали й інші автори [2, 19, 26].

У хворих на гідронефроз, уретерогідронефроз, доброякісну гіперплазію передміхурової залози при розвитку вторинного пієлонефриту внаслідок обструкції сечовивідних шляхів і порушення уродинаміки також виявлено дисбаланс між наростанням вмісту малонового діальдегіду, пригніченням активності супероксиддисмутази та швидкості відновлення НАД в організмі [17].

Також вивчали особливості динаміки ПОЛ і церулоплазміну в сироватці крові у хворих з неускладненим і ускладненим післяопераційним періодом після трансуретральної електрорезекції доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ТУРПЗ). Було встановлено, що локальний запальний процес, пов'язаний з елетрорезекцією тканини передміхурової залози, супроводжується активацією нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів, які індукують ПОЛ в сироватці крові. Одночасно проходить ексудація церулоплазміну, яка, напевно, зумовлює зниження цього білка в сироватці крові. Подальше стихання ексудативного процесу і посилення синтезу гострофазних білків в печінці є вірогідним фактором, що зумовлює збільшення концентрації церулоплазміну. Паралельно нормалізація рівня продуктів ПОЛ в сироватці крові може бути пов'язана з антиоксидантною функцією циркулюючого церулоплазміну [25].

Під час вивчення процесів ПОЛ при простатитах, як у ранній, так і у віддалений період, було встановлено, що роль ло-

кальних і системних порушень ПОЛ є важливою патогенетичною ланкою захворювання [9]. Однак дослідження в даному напрямку є малочисельними і носять суперечливий характер. Так, за даними одних авторів, системне наростання рівня церулоплазміну і відповідне збільшення антиоксидантної активності сироватки крові є ознакою гострофазної реакції при хронічному простатиті, яка спрямована на компенсацію локального виснаження біоантиоксидантів. Корекція цих показників сприяє покращенню клінічного стану хворих [5]. Зустрічаються роботи, в яких відзначено статистично достовірне зменшення вмісту церулоплазміну, підвищення рівня малонового діальдегіду, пригнічення активності каталази еритроцитів і пероксидази лейкоцитів [24]. Низка авторів виявили у хворих на хронічний простатит різке зниження майже в 2 рази антиоксидантної активності сироватки крові [16, 23].

Корекція оксидантної модифікації ліпопротеїдів низької щільності обґрунтовує патогенетичне застосування антиоксидантних препаратів в комплексному лікуванні запальних захворювань сечовидільної системи. Речовини-антиоксиданти, що володіють антирадикальною і антиперекисною властивостями, відносяться до третього компоненту антиоксидантного захисту після цитохрому С і антиоксидантних ферментів. Сюди відносять жиро- і водорозчинні антиоксиданти. До групи водорозчинних антиоксидантів належать біофлавоноїди.

Флавоноїди – це фенольні речовини (безбарвні, сині, червоні, жовті та іншого кольору рослинні пігменти), що виявляють різноманітну клініко-фармакологічну активність і застосовуються для лікування багатьох захворювань. Біофлавоноїди – це екзогенні природні, низькомолекулярні антиоксиданти з властивостями попереджувати виникнення та знешкоджувати біореактивні форми кисню (РФК) шляхом запобігання пероксидації ліпідів та утворенню хелатних комплексів з металами. Флавоноїди пригнічують активність ферментів у циклі арахідонової кислоти, знижують утворення РФК, синергічно взаємодіють з антиоксидантними вітамінами (А, Е,  $\beta$ -каротином), посилюючи їхній антиоксидантний потенціал. Фенольна структура флавоноїдів надає можливість їхній молекулі взаємодіяти з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ПОЛ. Це призводить до гальмування утворення основного негативного фактора – малонового діальдегіду. Флавоноїди регулюють функціональний стан стінок капілярів, зменшуючи їхню крихкість, що важливо для відновлення мікроциркуляції в органах, мають протизапальну, антибактеріальну, спазмолітичну, гіпотензивну, антипротейнуричну, антигематуричну дію. Для флавоноїдів характерною є мембраностабілізуюча дія. Вони також пригнічують агрегацію тромбоцитів та їхню адгезію до ендотелію судин, поліпшують реологічні властивості крові, захищають мікросудини та тканини від деструкції, діють як гепатопротектори. Метаболічна дія флавоноїдів пов'язана із стимуляцією синтезу білка і прискоренням регенерації пошкоджених клітин, що мають домінуюче значення для відновлення клітин. Флавоноїди виявляють також протиалергічну та сечогінну дію. І ще одна позитивна властивість флавоноїдів – потенціювання дії аскорбінової кислоти і можливість спільного призначення з фізіологічно активними речовинами рослин (алкалоїдами, сапонінами, пектинами та іншими речовинами) [10, 29].

## ВИСНОВКИ

Таким чином, аналіз літератури свідчить, що успіхи, досягнуті у вивченні процесів ПОЛ та АОСЗ, поглиблюють уяву про метаболічні зміни у хворих з патологією сечовидільної системи. В їх основі лежить надмірна активація вільнорадикальних процесів на тлі антиоксидантної недостатності, що створює сприятливий фон для розвитку патологічних реакцій, оскільки захисні

системи виснажені й не можуть перешкодити руйнівній дії радикалів, перекисів, вторинних токсичних продуктів. У лабораторній практиці перспективним є комплексне дослідження ферментативних і неферментативних антиоксидантів, що дозволяє локалізувати порушення АОСЗ, своєчасно і цілеспрямовано призначати адекватну антиоксидантну і мембраностабілізуючу терапію. Діагностична інформативність окремих показників АОСЗ ще повністю не вичерпана, але не викликає сумніву доцільність їх використання як для контролю за клінічним перебігом, так і за ефективністю лікування даних хворих. Разом із тим для правильної оцінки показників АОСЗ в динаміці при наведених вище захворюваннях необхідні подальші дослідження. Використання біофлавоноїдів у комплексному лікуванні запальних захворювань сечовидільної системи патогенетично обґрунтоване і дозволить досягти кращих результатів терапії даної патології.

**Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при патологии мочевогоделительной системы, целесообразность использования биофлавоноидов в комплексном лечении**  
**Е.А. Литвинец, Я.В. Гоцуляк**

Статья является аналитическим обзором литературы. Рассматриваются патогенетические изменения в прооксидантно-антиоксидантной системе, которые возникают при патологии мочевогоделительной системы. Обосновано применение биофлавоноидов для коррекции данных изменений.

**Ключевые слова:** мочевогоделительная система, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, биофлавоноиды.

**Peroxidation Condition of Lipids and Antioxidant Protection in the Pathology of Urine System and the Expediency of Using Bioflavonoids in the Complex Treatment**

**Ye.A. Lytvynets, Ya.V. Hotsulyak**

The article is the analytical observation of the medical sources. It is described the pathogenetic disorders in the prooxidant-antioxidant system, which appeared at the pathology of the urine system. It is proved the using of bioflavonoids for the correction of given changes.

**Key words:** the urine system, the process of peroxide oxidation of lipids, the antioxidant protection, bioflavonoids.

**ЛІТЕРАТУРА**

- Бажан К.В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів // Лікарська справа. – 1998. – № 4. – С. 47–49.
- Борисов А.В., Костев Ф.И., Ухаль М.И., Борисов С.А. Состояние окислительно-восстановительных процессов больных с рецидивирующей формой почечнокаменной болезни, осложненной хроническим пиелонефритом и уротазом, в динамике комплексного лечения // Лікарська справа. – 2000. – № 6. – С. 33–37.
- Видиборець С.В. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень // Лабораторна діагностика. – 2000. – № 2. – С. 30–33.
- Возіанов А.Ф., Нікуліна Г.Г., Пасечніков С.П., Бухалов Ю.В. Клініко-лабораторна оцінка активності запального процесу в нирках при гострому піелонефриті // Лабораторна діагностика. – 1997. – № 1. – С. 17–21.
- Волчегорский И.А., Тарасов Н.И., Серегин С.П. О роли свободнорадикального окисления липидов в патогенезе хронического простатита // Урология и нефрология. – 1997. – № 5. – С. 24–25.
- Гала Н.М. Порушення ліпідів мембран як основа розвитку патології та мішень для створення нових ліків // Лікарська справа. – 1998. – № 4. – С. 7–8.
- Голод Е.А., Даренков В.Н., Кирпатовский В.Н., Яненко Э.К. Перекисное окисление липидов в почечной ткани больных нефролитиазом и хроническим пиелонефритом // Урология и нефрология. – 1995. – № 5. – С. 8–10.
- Голод Е.А. Перекисное окисление липидов и Са-зависимая атфазная активность микросомной фракции почечной ткани больных нефролитиазом и хроническим пиелонефритом // Урология и не-

- фрология. – 1996. – № 5. – С. 14–16.
- Горпинченко И.И., Клименко П.М. Зміни загальних ліпідів при гомотоксикологічному лікуванні простатитів у віддалені терміни // Урология. – 2000. – № 4. – С. 66–69.
- Горчакова Н.О., Олійник С.А., Гаркава К.Г., Кураш Л.П. та інші. Антиоксидантні засоби – необхідні компоненти комплексної фармакотерапії // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 1. – С. 7–13.
- Громова А.Е., Лапчинська І.І. Вплив лікування Ніфедипіном на стан систем перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ) у пацієнтів із хронічним гломерулонефритом та діабетичною нефропатією // Урология. – 2001. – № 2. – С. 57–62.
- Дубинина Е.Е. Антиоксидантная система плазмы крови // Украинский биохимический журнал. – 1992. – № 2. – С. 3–16.
- Жмуров В.А., Козеко Н.И., Лернер Г.Я. и др. Показатели дестабилизации клеточных мембран у больных с мочекаменной болезнью // Урология и нефрология. – 1991. – № 3. – С. 12–15.
- Жмуров В.А., Осколков С.А., Малишевский М.В. и др. Взаимосвязь иммуногенетических маркеров с метаболическими процессами при хроническом пиелонефрите // Урология. – 2000. – № 3. – С. 9–13.
- Зуева Н.А., Юхимук Л.Н., Герасименко Т.И. и др. Уровень церулоплазмينا, трансферрина и инсулина в крови ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, больных и не больных сахарным диабетом типа 2 // Лікарська справа. – 2001. – № 3. – С. 14–16.
- Ильин И.И., Глузмин М.И., Волчегорский И.А. О возможности применения показателей антиокислительной активности для диагностики хронического простатита // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 2. – С. 19–21.
- Кубышкин В.Ф., Исса Абдель Кадер, Колбасин П.Н., Шпак С.И. Состояние процессов перекисного окисления липидов у больных с гипертонической болезнью, леченных ингибитором ангиотензинпревращающего фактора // Вісник проблем біології і медицини. – 1999. – № 14. – С. 64–67.
- Мартинюк Л.П. Клінічна характеристика "Вобензиму" у хворих на хронічний піелонефрит // Галицький лікарський вісник. – 1998. – Т. 5, № 1. – С. 56–59.
- Мартинюк Л.П., Швед М.І. Корекція „Емоксипіном“ порушень перекисного окислення ліпідів та гемореології у хворих на хронічний піелонефрит // Галицький лікарський вісник. – 1997. – № 4. – С. 97–100.
- Никулина Г.Г., Король Л.В., Садовникова Е.В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урологических и нефрологических болезнях // Лабораторная диагностика. – 1998. – № 1. – С. 3–7.
- Паламар С.А. Стан перекисного окислення ліпідів і звукова стимуляція верхніх сечових шляхів у хворих на сечокам'яну хворобу в умовах дистанційної ударнохвильової літотрипсії на апараті „Урат-П“ // Урология. – 1998. – № 3. – С. 26–29.
- Серегин С.П. Значение определения показателей антиокислительной активности в диагностике хронического простатита // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. – № 7. – С. 52–53.
- Суворов С.А. Нарушение окислительно-восстановительного равновесия у больных хроническим простатитом // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1999. – № 5. – С. 29–31.
- Тарасов Н.И., Волчегорский И.А., Васильков А.Ю. Динамика содержания перекисленных липидов и церулоплазмينا в сыворотке крови больных с неосложненным и осложненным послеоперационным периодом трансуретральной электрорезекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Урология. – 2001. – № 1. – С. 16–18.
- Цветчих В.Е., Султанбаев В.Р., Бердичевский Б.А. и др. Эндovasкулярное облучение крови гелий-неоновым лазером больных хроническим пиелонефритом // Урология. – 1999. – № 6. – С. 13–15.
- Цветчих В.Е., Бердичевский Б.А., Султанбаев В.Р. и др. Показатели гомеостаза и функциональное состояние ферментов антиоксидантной защиты при хроническом пиелонефрите // Урология. – 2000. – № 3. – С. 13–15.
- Чекман И.С., Бобков В.М. Антиоксидантні властивості капотену (каптоприлу) // Український медичний часопис. – 1999. – № 1 (9). – С. 97–99.
- Чекман И.С. Флавоноїди – клініко-фармакологічний аспект // Фітотерапія в Україні. – 2000. – № 2. – С. 3–5.
- Bonventre J.V. Mechanisms of ischemic acute renal failure // Kidney Int. – 1993. – Vol. 43, № 1. – P. 60–78.
- Maidannik V.G. The role of phagocytic cells in experimental pyelonephritis // J. Urol. – 1988. – Vol. 139, № 4. – P. 416.
- Maidannik V.G., Chebotareva V.D., Pecheny A.P. Determination of free radicals in the tissues in experimental pyelonephritis // Kidney Int. – 1988. – Vol. 33, № 1. – P. 371.
- Yoshioka T., Bills T., Moore-Jarrett T. et al. Role of intrisic antioxidant enzymes in renal oxygent injury // Kidney Int. – 1990. – Vol. 38, № 2. – P. 282–288.
- Young S.P., Fahmy M., Golding S. Ceruloplasmin, transferrin and apotransferrin facilitate iron release from human liver cells // FEBS Lett. – 1997. – Vol. 411, № 1. – P. 93–96.