

УДК 577.158 : 616.61-002.3

Король Л.В., Мигаль Л.Я., Степанова Н.М., Малашевська Н.М.

**Активність показників оксидативного стресу у хворих на хронічний піелонефрит**Інститут нефрології НАМН України, Київ, Україна  
lesyakorol@meta.ua

**Резюме:** Мета даного дослідження – вивчення особливостей розвитку оксидативного стресу (ОС) та оксидантно-антиоксидантного (О/А) дисбалансу крові у хворих на піелонефрит (ПН) залежно від його перебігу та ускладнень.

**Матеріали та методи.** Обстежено 88 жінок, хворих на ПН: 48 пацієнток з неускладненим хронічним ПН (ХрНПН) та 40 пацієнток з ускладненим ПН (ХрУПН). Контрольна група – 30 здорових жінок.

У сироватці крові визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр) та SH-груп. Також розраховували індекс ОС (ІОС). Крім того, у сечі визначали активність ферментів лізосом – загальної N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал).

**Результати.** Показано, що у хворих на ПН, порівняно з контрольною групою, мало місце порушення О/А балансу: величини ІОС у 96% пацієнток перевищували середні значення у контрольній групі майже у 4,5 разів ( $p < 0,001$ ). Аналіз показників активності ОС залежно від перебігу ХрПН (ускладненого, неускладненого) показав, що в сироватці крові хворих порушується О/А баланс в обох групах (зростання показників МДА та ІОС на тлі зниження Тр та SH-груп), проте більш негативні зміни – у хворих з ХрУПН. Також встановлено, що більш суттєвий вплив на зміни даних показників справляв саме рецидивуючий перебіг ХрПН: для пацієнтів з ХрНПН з рецидивуючим перебігом характерні більш низькі величини Тр (на 36%) та ЦП (на 16%), порівняно з аналогічними показниками у групі хворих з ХрНПН без рецидивів.

Показано, що у групі хворих з ХрНПН з рецидивуючим перебігом активність НАГ у сечі хворих становила  $20,25 \pm 1,83$  мкМ/год/мМ, що вірогідно більше за аналогічний показник у групі контролю ( $p < 0,001$ ) та аналогічний показник у групі пацієнток з нерцидивуючим перебігом ПН ( $p < 0,001$ ). Активність НАГ та β-Гал сечі у хворих на ХрУПН за середніми даними суттєво перевищувала аналогічний показник у групі хворих на ХрНПН ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Отже, встановлено, що у хворих на ХрПН виникає порушення О/А балансу крові, що супроводжується активацією МДА на тлі змін активності показників антиоксидантного захисту та змін активності реноспецифічних ферментів сечі – НАГ та β-Гал, що призводить до розвитку ОС в нирках, активність якого обумовлена насамперед перебігом захворювання – ускладненим чи неускладненим, рецидивуючим чи нерцидивуючим.

**Ключові слова:** оксидативний стрес, хронічний піелонефрит.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Актуальність проблеми піелонефриту (ПН) зумовлена його поширеністю, а також тим, що на ПН хворіють насамперед особи молодого працездатного віку переважно жіночої статі, тому пошуку діагностичних біомаркерів прогресування захворювань нирок приділяється особлива увага. В дослідженнях останніх років показано, що в патогенезі багатьох захворювань, зокрема ПН, важлива роль належить саме оксидативному стресу (ОС), що розвивається в результаті дисбалансу між оксидантною та антиоксидантною (О/А) системами і супроводжується накопиченням у крові та тканинах високих концентрацій продуктів перекисидатції [1,4,5]. Зміни природного рівня перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як у бік гальмування, так і у бік активації стають для мембран пошкоджуючим фактором. Останнім часом активно ведеться пошук нових маркерів для оцінки дисбалансу О/А системи. [5,6]. Відомо також, що у ліквідації запального процесу важлива роль належить лізосомам, а отже і тим ферментним системам, які вони вміщують.

**Метою** даного дослідження було вивчення особливостей розвитку ОС та О/А дисбалансу крові у хворих на ПН залежно від його перебігу та ускладнень.

**Матеріал і методи дослідження**

Обстежено 88 жінок, хворих на ПН, віком від 18 до 69 років –

48 пацієнток з неускладненим хронічним ПН (ХрНПН) та 40 пацієнток з ускладненим (з наявністю супутніх захворювань або анатомічних вад) ПН (ХрУПН). Контрольна група – 30 жінок того ж віку.

У сироватці крові пацієнток визначали вміст малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр) та SH-груп. Також розраховували індекс ОС (ІОС) як інтегральний показник метаболічної відповіді організму на патологічний процес та виразності ОС [2]. Для оцінки функціонального стану паренхіми нирок використовували визначення активності ферментів лізосомного походження – загальної N-ацетил-β-D-глюкозамінідази (НАГ) та β-галактозидази (β-Гал) у разовій порції ранкової сечі [3]. Доцільність визначення рівнів активності цих ферментів в сечі хворих обумовлена тим, що вони є умовно реноспецифічними маркерами ураження тубулярного відділу нефрону, а саме епітелію проксимальних каналців, а лізосоми, як відомо, це ті внутрішньоклітинні органели, які першими реагують на спалахи інфекційного ураження та гіперпродукцію активних форм кисню (АФК), констатуючи опосередкований місцевий ОС, що супроводжується руйнуванням лізосом клітин нирок, і, в певній мірі, вважаються маркерами втягнення нирок у деструктивний процес та маркерами ОС. Отримані результати опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакетів статистичних програм ("STATISTICA 8.0 for Windows", "SigmaPlot2000"). Відмінності вважалися статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення**

Аналіз отриманих результатів показав, що для даного контингенту пацієнток, порівняно з контрольною групою, в цілому було характерне порушення О/А балансу, що проявлялося збільшенням середніх показників вмісту МДА в сироватці крові (у 3,6 разів,  $p < 0,001$ ) на тлі зниження середніх показників вмісту SH-груп (на 19%,  $p < 0,001$ ) та чітко вираженої тенденції до зниження показників вмісту ЦП та Тр (табл. 1). При цьому величини ІОС у 96% пацієнток перевищували середні значення у контрольній групі майже у 4,5 рази ( $p < 0,001$ ). Індивідуальний аналіз показників, що характеризують ОС у хворих з ХрПН показав, що показники вмісту МДА збільшувалися у всіх пацієнтів, показники вмісту Тр знижувалися у 77% хворих (у 5% збільшувалися, у 14% знаходилися в межах норми), показники вмісту ЦП знижувалися у 56% (у 21% збільшувалися, у 18% - в межах норми). Отже, для більшості пацієнтів з ХрПН було характерним збільшення рівня МДА на тлі зниження показників антиоксидантного захисту (АОЗ - ЦП, Тр, SH-груп), що сприяло розвитку ОС та впливало на величини показників ІОС, які суттєво зростали у більшості пацієнтів, що в свою чергу, характеризує ступінь виразності ОС та його негативний вплив на клітини нирок. При аналізі показників активності ОС в сироватці крові пацієнток залежно від перебігу ХрПН (ускладненого, неускладненого) встановлено, що в крові хворих порушується О/А баланс в обох групах хворих (зростання показників МДА та ІОС на тлі зниження Тр та SH-груп), проте більш негативні зміни – у хворих з ХрУПН (див. табл. 1).

Проаналізувавши отримані дані, залежно від наявності рецидивів, встановлено, що для всіх пацієнтів було характерне підвищення активності ОС та зростання продукції МДА на тлі зниження Тр та SH-груп (див. табл. 1), причому більш суттєвий вплив на зміни даних показників справляв саме рецидивуючий перебіг ХрПН: для пацієнтів з ХрНПН з рецидивуючим перебігом (з 3-ма та більше рецидивами за рік) були характерні більш низькі величини Тр (на 36%), ЦП (на 16%) порівняно з аналогічними показниками у групі хворих з ХрНПН без рецидивів.

При порівнянні підгруп пацієнтів з ХрНПН та ХрУПН

**Таблиця 1. Вміст малонового діальдегіду (МДА), церулоплазміну (ЦП), трансферину (Тр), сульфгідрильних (SH) груп та індексу оксидативного стресу (ІОС) у сироватці крові хворих на хронічний пієлонефрит (ПН) залежно від перебігу захворювання (неускладненого та ускладненого, з рецидивами та без рецидивів) (M±m)**

Показник	Контроль-на група n = 30	Неускладнений ПН		Ускладнений ПН	
		Без рецидивів n = 26	Рецидивуючий n = 22	Без рецидивів n = 24	Рецидивуючий n = 16
		1	2	3	4
Тр (ум. од)	5,2±1,0	4,5±0,3 P <sub>12</sub> <0,01	2,9±0,25*	3,56±0,22 P <sub>13</sub> <0,05	3,34±0,24
ЦП (мг/л)	218±11	222±13 P <sub>12</sub> <0,05	187±9*	208±10	218±9 P <sub>24</sub> <0,05
SH-групи, (ммоль/л)	2,22±0,02	1,83±0,03*	1,84±0,03* P <sub>24</sub> <0,05	1,89±0,039 *P <sub>34</sub> <0,05	2,02±0,05
МДА (мкмоль/л)	119±35	407±13*	444±19* P <sub>24</sub> <0,05	447±18* P <sub>34</sub> <0,05	394±14*
ІОС (од)	1,04±0,01	2,3±0,19* P <sub>21</sub> <0,001	4,4±0,17* P <sub>21</sub> <0,001	3,7±0,21* P <sub>43</sub> <0,001	5,3±0,42* P <sub>42</sub> <0,05

Примітка: \* – статистично достовірна різниця у порівнянні з контролем (p<0,05 – 0,001)

виявлено, що для хворих з ХрУПН без рецидивів характерний статистично достовірно нижчий рівень Тр в сироватці крові (за середніми значеннями нижчий на 21%), порівняно з аналогічними показниками у групі хворих з ХрНПН без наявності рецидивів (див. табл. 1). Отже, можна констатувати, що перш за все на ступінь виразності ОС впливає саме на рецидивуючий перебіг ХрПН, що також підтверджується й досить високими показниками активності реноспецифічної ензимурії.

Так, аналіз величин активності реноспецифічної ензимурії показав, що у сечі хворих з ХрНПН за середніми даними активність НАГ була статистично вірогідно вищою (15,18±1,39 мкМ/год/мМ креатиніну проти 11,64±0,72 в групі контролю, p<0,05), β-Гал рееструвалася у межах нормальних величин. При виділенні із загальної групи хворих з ХрНПН двох підгруп: з рецидивуючим перебігом (група 1а) та з нерцидивуючим перебігом (група 1б) ХрПН привертає увагу той факт, що у групі 1а активність НАГ у сечі хворих становила 20,25±1,83 мкМ/год/мМ, що статистично вірогідно більше за аналогічний показник у групі контролю (p<0,001) та аналогічний показник у групі пацієнток з групи 1б (p<0,001). Активність НАГ та β-Гал сечі у хворих на ХрУПН за середніми даними суттєво перевищувала аналогічний показник у групі хворих на ХрНПН (p<0,01), що переконливо свідчить про наявність вираженої дисфункції каналцевого апарату нефрону у цих хворих.

Отже, високі показники ІОС свідчать, перш за все, про активацію ПОЛ (гіперпродукція МДА) та «сильний» ОС, що розвивається на фоні зниження активності АОЗ та її здатності протистояти АФК та пероксидним сполукам, та, як наслідок, пошкодження мембран клітин і органел. Залежно від сили ОС клітини можуть загинути або в результаті апоптозу, коли внутрішній вміст клітини встигає деградувати до нетоксичних продуктів, або в результаті некрозу, коли сила ОС занадто велика [4,6,7]. При помірному ОС гіперпродукція МДА компенсується активністю маркерів АОЗ.

Як показали отримані результати, перебіг ХрПН – неускладнений або ускладнений, безперечно впливає на особливості реагування системи ПОЛ-АОЗ. Все це узгоджується із сучасним уявленням про патогенез ПН [1,4]. Так, відомо, що формування процесу інфекційного запалення в нирках та сечовивідних шляхах пов'язано з “дихальним спалахом” у фагоцитах і створенням при цьому АФК, які ініціюючи оксидативні процеси, пошкоджують тканини нирки з інтенсифікацією деструкції біомембран та активізацією ПОЛ [1,7]. Також відомо, що ОС стимулює рецептори клітин, які індують продукцію прозапальних цитокінів та експресію молекул адгезії. Отже, ОС викликає запалення, яке, у свою

чергу, знову ж таки посилює ОС. На цій підставі стратегія на зменшення негативного впливу ОС і запалення є однією з основ лікування ХрПН, особливо рецидивуючого.

Таким чином, встановлено, що у хворих на ХрПН під час розвитку запальних процесів у нирках виникає порушення О/А балансу крові, що супроводжується активацією ПОЛ на тлі змін активності АОЗ та змін активності реноспецифічних ферментів НАГ та β-Гал, що призводить до розвитку ОС в нирках, активність якого обумовлена насамперед перебігом захворювання – ускладненим чи неускладненим, рецидивуючим чи нерцидивуючим. Розвиток та прогресування хронічного ОС та його тривалий вплив на нирки безумовно негативно впливає на перебіг ХрПН.

## Література

- Колесник М. Патогенез пієлонефриту: що ми знаємо і що ні / М. Колесник, Н. Степанова, В. Дріянська, А. Руденко, Н. Калініна, В. Кругліков, Л. Лебідь // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – N 3 (31). – С. 34-46.
- Пат. № 102192 UA, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб інтегральної оцінки оксидантно-антиоксидантного балансу у сироватці крові / Король Л. В., Мигаль Л. Я.; ДУ “ІННАМНУ”; № а 201205647; 08.05.2012; опуб. 10. 06. 2013, Бюл. № 11. – 4 с.
- Пат. № 32723 UA, МПК (2009) G01N 33/493 (2008.01), A61P 13/12 (2008.01). Спосіб оцінки ефективності лікування хворих на хронічний пієлонефрит з рецидивним перебігом / Степанова Н. М., Мигаль Л. Я., Король Л. В.; ДУ “ІНАМНУ”; № у 200800814; 23.01.2008; опуб. 25. 05. 2008, Бюл. № 10. – 4 с.
- Степанова Н. М. Оксидативні процеси у хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н. М. Степанова, Л. В. Король, В. Ю. Кундін, Л. Я. Мигаль, О. А. Романенко // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 3 (35). – С. 12-17.
- Яцишин Р. І. Вивчення рівня цинку і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний пієлонефрит / Р. І. Яцишин, І. С. Ліснянська І. С. // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2012. – N 2 (34). – С. 43-47.
- Jones Dean P. Radical-free biology of oxidative stress / Dean P. Jones // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2008. – Vol. 295: P.849-868 <http://ajpcell.physiology.org/cgi/content/full/295/4/C849>
- Levey A.S., Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A.S. Levey, R. Atkins, J. Coresh et al // Kidney International. – 2007. – Vol.72. – P. 247–259.

*Король Л.В., Мигаль Л.А., Степанова Н.М., Малашевская Н.М.*  
**Активность показателей оксидативного стресса у больных хроническим пиелонефритом**

Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

**Резюме:** Цель – изучение особенностей развития оксидативного стресса (ОС) и оксидантно-антиоксидантного (О/А) дисбаланса крови у больных пиелонефритом (ПН) в зависимости от его течения и осложнений.

**Материалы и методы.** Обследовано 88 женщин с ПН: 48 пациенток с неосложненным хроническим ПН (ХрНПН) и 40 пациенток с осложненным хроническим ПН (ХрОПН). Контрольная группа – 30 здоровых женщин.

В сыворотке крови определяли малоновый диальдегид (МДА), церулоплазмин (ЦП), трансферин (Тр) и SH-группы, рассчитывали индекс ОС (ИОС). Кроме того, в моче определяли активность ферментов лизосом – общей N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы (НАГ) и β-галактозидазы (-Гал).

**Результаты.** Показано, что у больных ПН по сравнению с контрольной группой имело место нарушение О/А баланса: величины ИОС у 96% пациенток превышали средние значения в контрольной группе почти в 4,5 раза (p<0,001). Анализ показателей активности ОС в зависимости от течения ХрПН (осложненного, неосложненного) показал, что в сыворотке крови больных нарушается О/А баланс в обеих группах (увеличение величин МДА и ИОС на фоне снижения Тр и SH-групп), но более отрицательные изменения

– у больных ХрОПН. Также установлено, что более существенное влияние на изменения данных показателей оказывало именно рецидивирующее течение ХрПН: для пациенток с ХрПН с рецидивирующим течением характерны более низкие величины Тр (на 36%) и ЦП (на 16%) по сравнению с аналогичными показателями в группе больных ХрПН без рецидивов.

Показано, что в группе больных ХрПН с рецидивирующим течением активность НАГ в моче больных составляла  $20,25 \pm 1,83$  мкМ/ч/мМ, что вероятно больше аналогичного показателя в группе контроля ( $p < 0,001$ ) и аналогичного показателя в группе пациенток с нерцидивирующим течением ПН ( $p < 0,001$ ). Активность НАГ и  $\beta$ -Гал мочи у больных ХрОПН по средним данным существенно превышала аналогичный показатель в группе больных ХрПН ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Итак, установлено, что у больных ХрПН возникает нарушение О/А баланса крови, сопровождающееся активацией МДА на фоне изменений активности показателней антиоксидантной защиты и изменений активности реноспецифических ферментов мочи – НАГ и  $\beta$ -Гал, что приводит к развитию ОС в почках, активность которого обусловлена прежде всего течением заболевания – осложненным или неосложненным, рецидивирующим или нерцидивирующим.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, хронический пиелонефрит.

*L.V. Korol, L.Ya. Myhal, N.M. Stepanova, N.M. Malashevskia*

#### Activity of Indexes of Oxidative Stress in Patients with Chronic Pyelonephritis

Institute of Nephrology of National Academy of Medical Science of Ukraine, Kyiv, Ukraine  
lesyakorol@meta.ua

**Abstract.** The objective of the research - the study of features of oxidative stress (OS) and oxidant-antioxidant (O/A) imbalance in blood of patients with pyelonephritis (PN) depending on the course and complications.

**Materials and methods.** The study involved 88 women with chronic PN: 48 patients with uncomplicated chronic PN (CNcPN) and 40 patients with complicated chronic PN (CCPN). Control group - 30

healthy women.

We defined the content of malonic dialdehyde (MDA), ceruloplasmin (CP), transferrin (TR), SH-groups in the blood serum of patients. There was also calculated the index of OS (OSI). In addition, lysosomal enzyme activity was determined in the urine – total N-acetyl- $\beta$ -D-glucominidase (NAG) and  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -Gal).

**Results.** It is shown that in patients with chronic PN as compared to the control group was a violation of the O/A balance: the value OSI in 96% of patients exceeded the average value in the control group almost 4.5 times ( $p < 0.001$ ). Analysis of the activity of OS, depending on the course of chronic PN (complicated, uncomplicated) showed that in patients' serum was broken the O/A balance in both groups (growth rates of MDA and indices of OSI amid falling TR and SH-groups), but more negative changes – in patients with CCPN. It was also found that a more significant effect on the change in these indicators was created by the recurrent course of PN: lower values of TR (36%) and CP (16%) as compared to those in the group of patients with CNcPN without recurrence are peculiar of the patients with CNcPN with recurrent course.

It is shown that in patients with chronic PN with uncomplicated recurrent course of the activity of NAG in the patients' urine was  $20.25 \pm 1.83$  mkM/h/mM, which is significantly more than that of the control group ( $p < 0.001$ ) and a similar figure in the group of patients with chronic PN nonrecurrent course ( $p < 0.001$ ). The activity of NAG and  $\beta$ -Gal in the urine of patients with CCPN on average was considerably higher than the same indicator in patients with CNcPN ( $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Consequently, it was found that in patients with chronic PN occurs breach of the O/A balance of blood accompanied by activation of MDA against the background of changes in the antioxidant defense indices activity and the changes in the renal specific urine enzymes activity – NAG and  $\beta$ -Gal that leads to the development of OS in the kidneys, the activity of which is primarily presupposed by the course of the disease – complicated or uncomplicated, recurrent or nonrecurrent.

**Keywords:** oxidative stress, chronic pyelonephritis.

Надійшла 03.02.2014 року.

УДК 611.316+591.476+616-092.9+519.237.7

*Котик Т.Л., Попович Ю.І., Юрах О.М.*

#### Будова паренхіми піднижньощелепної та під'язикової слинних залоз і морфометрична характеристика їх ациноцитів з використанням факторних моделей

Кафедра анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. каф. – проф. Ю.І. Попович)  
ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме. Актуальність.** Перспективним напрямом вивчення слинних залоз (СЗ) є дослідження будови їх ациноцитів та вивідних проток при моделюванні патологічних процесів. Отримані результати порівнюють з результатами дослідження інтактних тварин. Літературні дані щодо структурної організації СЗ інтактних шурів є різними за способами проведення морфометрії, кількісними показниками і часто суперечливими за результатами.

**Мета:** вивчення будови паренхіми піднижньощелепної (ПНЦЗ) і під'язикової (ПЯЗ) слинних залоз у інтактних статевозрілих шурів та визначення значущості різних морфометричних показників їх ациноцитів.

**Матеріал і методи.** Гістологічні зрізи фарбували гематоксилін-еозином, а напівтонкі – метиленовим синім. Електронно-мікроскопічне дослідження виконували за загальноприйнятою методикою. Морфометричний аналіз здійснювали на світлооптичному рівні. Визначали площі профільних полів, коефіцієнти елонгації і форми ациноцитів та їх ядер. Для порівняння даних використовували критерій Манна-Уїтні. Проведено розв'язувальний факторний аналіз (exploratory factor analysis).

**Результати.** Визначені особливості будови ациноцитів ПНЦЗ і ПЯЗ та значущість різних морфометричних показників. Встановлено, що система вивідних проток часток цих СЗ представлена

вставними, посмугованими та внутрішньочасточковою протоками. У ПНЦЗ виявили також гранулярні протоки. Отримані факторні моделі характеризують функціонування слинних залоз інтактних тварин і детермінуються двома латентними факторами.

**Висновки:** 1) особливості будови ациноцитів та їх морфометричні ознаки є специфічними для інтактних шурів-самців 12-и місячного віку; 2) отримані факторні моделі визначають велику частку сукупної дисперсії показників обох СЗ і є адекватними; 3) подібність факторних структур цих СЗ підтверджує єдиний принцип внутрішньосистемної організації клітин їх кінцевих секреторних відділів; 4) фактор 1 є фактором морфофункціонального стану ядер ациноцитів, а фактор 2 – фактором морфофункціонального стану клітинного складу ациноцитів.

**Ключові слова:** піднижньощелепна залоза, під'язикова залоза, ациноцит, морфометричні показники, факторний аналіз.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Перспективним напрямом дослідження структурної організації слинних залоз (СЗ) за умови їх перебудови є використання експериментальних моделей різних патологічних процесів. Таких робіт за останні роки значно побільшало,