

**СПЕЦИФІКА ЗМІН В НЕЙТРАЛЬНИХ ЛІПІДАХ
ПРИ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ
НИРОК ТА АТЕРОСКЛЕРОЗУ****А.О. Несен***ДУ "Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України"
(Харьков)***Вступ**

Сьогодні поєднані патологічні стани є об'єктивною реальністю для сучасної медицини [2, 3, 9, 10, 15]. В патогенезі як хронічних хвороб нирок (ХХН) так і в атерогенезі важливе місце займають процеси вільнорадикального окислення ліпідів. У подальшому прогресуванні синергічного патологічного стану визначальне значення має збереження балансу системи ПОЛ та антиоксидантного захисту (АОЗ). Тобто тяжкість течії коморбідної патології та перспективу одужання хворого в значній мірі зумовлює потужність і функціональна спроможність АОЗ організму [1, 4, 7, 8, 11-13].

Ліпідні перекиси регулюють проникливість клітинних мембран і визначають потенцію клітин до диференціації, фагоцитозу, міграції та злипанню; залучаються до синтезу лейкотриєнів, простагландинів, стероїдних гормонів і є учасниками багаточисленних протеолітичних реакцій. Перекиси ліпідів грають роль активаторів для деяких мембрановбудованих ферментів, зокрема, в невеликих дозах перекис лінолевої кислоти сприяє активації сукцинатдегідрогенази [4, 5, 12]. Основним субстратом для ПОЛ служать поліненасичені жирнокислотні залишки фосфоліпідів мембран і ліпопротеїди плазми. Ліпідам належить головна роль в утворенні мембран як клітинних структур: пластинчаста, "мембранна" форма і основні фізико-хімічні властивості мембран визначаються саме ліпідами. Основна частина ліпідів (до 90 %) в мембранах представлена фосфоліпідами, гліколіпідами і холестеринном. Стан різних ланок метаболізму ліпідів відзеркалює фракційність показників ПОЛ в нейтральних ліпідах (НЛ) і фосфоліпідах [1, 4, 13-15].

Мета дослідження - визначити специфіку змін показників ПОЛ у фракціях НЛ сироватки крові хворих з ХХН (хронічний гломеруло-ГХ) і пієлонефрит (ХП)) та коморбідністю атеросклерозу.

Матеріали та методи дослідження

Проведено дослідження показників ПОЛ у фракціях НЛ сироватки крові хворих двох модульних груп: ГХ (n=15) і ХХН (n=40) - (ХГ+ХП) з коморбідним поєднанням атеросклерозу; група контролю (n=20) - практично здорові особи. Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, яка прийнята на II Національному з'їзді нефрологів України у 2005 р. [6], здійснювалась оцінка клінічного стану хворих (наявність скарг, даних фізикального обстеження, уточнювався анамнез хвороби), проводилось клініко-інструментальне обстеження (електрокардіографія, ультразвукове обстеження серця та нирок, рентгеноскопічне обстеження органів грудної клітини).

Спектрофотометричним методом визначали продукти ПОЛ: ізольовані подвійні зв'язки (ІПЗ), дієнові кон'югати (ДК), кетодієни та сполучені трієни (КД+СТ), основи Шиффа (ОШ). Розраховували вміст продуктів ПОЛ з перерахуванням на мл сироватки крові ($E_{x4}/0,3$ - для гептанової фази, $E_{x6}/0,3$ - для ізопропанолової фази). Статистичний аналіз здійснювали з використанням сучасних стандартних ліцензійних комп'ютерних програм "Microsoft Excel" та "StatSoft Inc., USA". Проводилось визначення варіаційних статистичних показників та бінарне ранжирування за критерієм t-Госсета.

Отримані результати та їх обговорення

Дослідження вмісту продуктів ПОЛ у фракції НЛ сироватки крові хворих на ГХ дозволило винайти достовірне ($p < 0,05$) підвищення вмісту субстратів первинних продуктів ПОЛ - ІПЗ ($p < 0,01$) на (41,87 %) та ДК ($p < 0,05$) на (86,79 %), а також ($p < 0,05$) зниження вмісту кінцевих продуктів ПОЛ - ОШ ($p < 0,001$) на (81,31 %) та КД+СТ ($p > 0,05$) на (12,72 %) у порівнянні з контролем. Дані показників ПОЛ в НЛ сироватки крові хворих на ГХ, ХХН з атеросклерозом наведено в табл.1.

В модульній групі хворих з ХХН на тлі атеросклерозу дослідження вмісту продуктів ПОЛ у фракції НЛ сироватки крові визначило достовірне підвищення вмісту ІПЗ ($p < 0,01$) на (62,32

%) та ДК ($p < 0,01$) на (71,60 %), а також достовірне зниження вмісту КД+СТ ($p < 0,05$) на (20,93 %) та ОШ ($p < 0,001$) на (80,00 %) у порівнянні з контролем.

Таблиця 1

Показники ПОЛ в НЛ сироватки крові хворих на ГХ, ХХН з атеросклерозом

Досліджена група	ІПЗ, Е/мл	ДК, Е/мл	КД+СТ, Е/мл	ОШ, Е/мл
Контроль, n=20	7,023± 0,370	7,670± 0,721	2,814± 0,190	0,840± 0,103
ХХН і атеросклероз n=40	11,395± 1,265**	13,162± 1,525**	2,225± 0,156*	0,168± 0,072***
ГХ, n=15	9,959± 0,793**	14,327± 2,252*	2,456± 0,311	0,157± 0,070***

Примітка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ - ступінь вірогідності відмінностей порівняно з контролем.

Отже при ХХН на тлі атеросклерозу відбувається більш активний метаболічний вплив високих концентрацій ендогенних перекисів ліпідів, а саме вагома кількість енергетичного субстрату переводиться з рангу ферментативного окислення в ранг патогенетичного вільно-радикального окислення. Для більш наглядного визначення динаміки процесів ПОЛ у НЛ сироватки крові хворих на ГХ, ХХН з атеросклерозом розраховано показники V1, V2, k (табл. 2).

Як видно (табл. 2), для ХХН на тлі атеросклерозу показники V1 та V2 субстратів продуктів ПОЛ (ІПЗ та КД+СТ) більш патологічно змінені у порівнянні з ГХ, що відповідно динаміці k - відносного коефіцієнта до контролю. Надмірна активація ПОЛ при ХХН на тлі атеросклерозу призведе до підвищення в'язкості ліпідної фази і сприяє патологічним пертурбаціям всіх ферментативних процесів. Крім того, вказані зміни відзначені на фоні зростання вивільнення еластази нейтрофілами, порівняно з ГХ, що може свідчити про взаємообумовленість активації еластази та патологічних змін фракції цитозольних ліпідів при ХХН та атеросклерозі.

При бінарному ранжируванні за критерієм t-Госсета показників НЛ сироватки крові хворих на ГХ означено наступний патогенетичний ланцюг: t ОШ (5,48) - t ІПЗ (3,36) - t ДК

(2,82). При бінарному ранжируванні за критерієм t-Госсета показників фракції цитозольних ліпідів сироватки крові хворих з ХХН з коморбідним поєднанням атеросклерозу означено другий патогенетичний ланцюг: t ОШ (5,35) - t ІПЗ (3,32) - t ДК (3,26) - t КД+СТ (2,40). При ХХН і сполученні атеросклерозу патогенетичний ланцюг фракції НЛ має більш розширений вигляд ніж при ГХ.

Таблиця 2

Показники V_1 , V_2 , k НЛ сироватки крові хворих на ГХ, ХХН з атеросклерозом

Показник		V_1 %	k	V_2 % (+/-)
	ІПЗ			
ХНН/К	ІПЗ	162,3219373	1,623219373	62,32193732
ГХ/К		141,8660969	1,418660969	41,86609687
ХНН/ГХ		114,4191184		14,41911839
	ДК			
ХНН/К	ДК	171,6036506	1,716036506	71,60365059
ГХ/К		186,7926988	1,867926988	86,79269883
ХНН/ГХ		91,86850003		-8,131499965
	КД+СТ			
ХНН/К	КД+СТ	79,06894101	0,79068941	-20,93105899
ГХ/К		87,27789623	0,872778962	-12,72210377
ХНН/ГХ		90,59446254		-9,405537459
	ОШ			
ХНН/К	ОШ	20,00000000	0,2000000000	-80,00000000
ГХ/К		18,69047619	0,186904762	-81,30952381
ХНН/ГХ		107,0063694		7,006369427

Примітка. V_1 - відхил (%) між зазначеними категоріями; V_2 - відхил (%) між зазначеними категоріями з урахуванням знаків (+/-); k - відносний коефіцієнт до контролю (К).

Отримані дані вказують на те, що при ХХН (ХГ та ХП) на тлі атеросклерозу відбувається зміна якісного складу цитозольних ліпідів сироватки крові. Надмірна активація вільнорадикального окислення сприяє якісній зміні ліпідних фракцій мембран, що зумовлює зміну їх фізичних властивостей (окислення ненасичених ліпідів в першу чергу з залишком більш насичених), що є акумулятором атеросклеротичних процесів.

Висновки

1. В модульній групі хворих з ХХН на тлі атеросклерозу дослідження вмісту продуктів ПОЛ у фракції НЛ сироватки крові визначило достовірне зниження вмісту КД+СТ ($p < 0,05$)

та ОШ ($p < 0,001$) поряд з достовірним підвищенням вмісту ІПЗ ($p < 0,01$) та ДК ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем.

2. При бінарному ранжируванні за критерієм t-Госсета показників фракції цитозольних ліпідів сироватки крові хворих з ХХН з коморбідним поєднанням атеросклерозу визначено патогенетичний ланцюг, якій має більш розширений вигляд ніж при ГХ. Отримані дані вказують на необхідність розробки терапевтичних підходів, які б мали позитивний стабілізаційний вплив на всі ланки патологічного ланцюгу ПОЛ у фракції НЛ.

3. З урахуванням того, що у прогресуванні синергічного патологічного стану визначальне значення має збереження балансу системи ПОЛ та антиоксидантного захисту, доцільним є детальне вивчення специфіки змін в НЛ при коморбідності хронічної хвороби нирок та атеросклерозу. Це дозволить своєчасно розробити ефективну терапевтичну стратегію та проводити вторинну профілактику розвитку ССУ у цієї категорії хворих.

Література

1. Абрамова Ж.И. Человек и противоокислительные вещества / Ж.И. Абрамова, Г.В. Оксегендлер. - Л., Наука, 1985. - 213 с.

2. Бабак О.Я. Вплив поліморфізму гена рецептора АТ1R на ліпідний обмін у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з інсулінорезистентністю / О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, Н.В. Ярмиш, В.І. Молодан // Укр. терапевтичний журнал. - 2011. - № 3. - С. 67-71.

3. Біловол О.М. Роль порушень вуглеводного та ліпідного обмінів у формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою інгібіторів АПФ та тіазидоподібних діуретиків / О.М. Біловол, В.В. Школьник, А.О. Андреева // Український терапевтичний журнал. - 2011. - № 3. - С. 34-37.

4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах / Итоги науки и техники. Сер. Биофизика / Ю.А. Владимиров, О.А. Азизова, А.И. Деев. - М., 1991. - 249 с.

5. 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.

6. Колесник М.О., Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики / М.О. Колесник, І.О. Дудар, Ю.І. Гончар // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 4. - С. 2-6.

7. Оксидативний стресс: пути профилактики / [подготов. Г. Бут] // Новости медицины и фармации. - 2008. - № 5 (237). - С. 12.

8. Пиріг Л.А. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембрано-стабілізації при гломерулонефриті у хворих різного віку / Л.А. Пиріг, І.О. Дудар, Г.Г. Нікуліна // Журнал АМН України. - 2001. - № 2. - С. 285-296.

9. Топчий И.И. Антисклеротическая терапия больных хроническими болезнями почек / И.И. Топчий, А.А. Несен, В.П. Денисенко, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семёновых // Материалы международной научно-практической конференции ["Современный взгляд на болезни внутренних органов и полиморбидность"], (Белгород, 19-20 мая 2011 г.). - Белгород, 2011. - С. 6-7.

10. Фадеенко Г.Д. Динамика клинических проявлений у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне лечения мелатонином / Г.Д. Фадеенко, В.М. Каменир // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - № 3(53). - С. 18-24.

11. Arellano-Mendoza M.G. Prevention of renal injury and endothelial dysfunction by chronic L-arginine and antioxidant treatment / M.G. Arellano-Mendoza, H. Vargas-Robles, L. Del Valle-Mondragon // Ren. Fail. - 2011.- № 33 (1). - P. 47-53.

12. Massy Z.A. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. / Z.A. Massy, P. Stenvinkel, T.B. Drueke // Semin. Dial. - 2009.- № 22 (4). - P. 405-408.

13. Pedzik A. Oxidative stress in nephrology / A. Pedzik, M. Paradowski, J. Rysz // Pol. Merkur. Lekarski.- 2010. - № 28 (163). - P. 56-60.

14. Puchades Montesa M.J. Study of oxidative stress in advanced kidney disease / M.J. Puchades Montesa, M.A. Gonzalez Rico, M.A. Solis Salguero // Nefrologia.- 2009. - № 29(5). - P. 464-473.

15. Sundararaman Swaminathan. *Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease / Sundararaman Swaminathan, Sudhir V. Shah // Kidney International. - 2011. - V. 80. - P. 453-463.*

Резюме

Несен А.О. Специфіка змін в нейтральних ліпідах при коморбідності хронічної хвороби нирок та атеросклерозу.

У хворих на хронічні хвороби нирок в поєднанні з атеросклерозом відбуваються порушення процесів перекисного окислення. В даному випадку реалізується патологічна реорганізація фракцій нейтральних ліпідів, обумовлена специфічністю ненормального функціонування мембранних структур клітин. Збільшення активності процесів перекисного окислення сприяє клітинній деструкції і може бути важливим фактором прогресування поєданого захворювання.

Ключові слова: хронічні хвороби нирок, атеросклероз, коморбідність, перекисне окислення ліпідів.

Резюме

Несен А.А. Специфика изменений в нейтральных липидах при коморбидности хронической болезни почек и атеросклероза.

У больных хроническими болезнями почек в сочетании с атеросклерозом происходят нарушения процессов перекисного окисления. В данном случае реализуется патологическая реорганизация фракций нейтральных липидов, обусловленная специфичностью ненормального функционирования мембранных структур клеток. Увеличение активности процессов перекисного окисления способствует клеточной деструкции и может быть важным фактором прогресса сочетанной патологии.

Ключевые слова: хронические болезни почек, атеросклероз, коморбидность, перекисное окисление липидов.

Summary

Nesen A.A. A specific of changes in neutral lipids in patients with combination of chronic renal disease and atherosclerosis.

It is well established that patients with combination of chronic renal disease and atherosclerosis have disorders the processes of freely radical oxidization of lipids. Will be realized in this case, that pathological reorganization in factions of neutral lipids, conditioned specificity of the crackpot functioning in membranes structures of cages. Multiplying activity in processes of freely radical oxidization is instrumental in cellular destruction and can be the important factor to progress a combinative pathology.

Key words: chronic renal disease, atherosclerosis, combinative pathology, lipid peroxidation.

Рецензент: д.мед.н., проф.Л.М.Іванова