

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

А. АХМАТОВ, Ю.А. АХМАТОВА, Б.А. ЮЛДАШЕВ, М.Д. АРАЛОВ, А.Х. ЭРГАШЕВ, Ф.П. АБДУРАСУЛОВ, Ю.А. РАХМОНОВ

Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОР БОЛАЛАРДА ЛИПИДЛАР ПЕРОКСИДАЦИЯСИ ВА ОРГАНИЗМНИНГ АНТИОКСИДАНТ ТИЗИМИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИНГ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОР АҲАМИЯТИ

А. АХМАТОВ, Ю.А. АХМАТОВА, Б.А. ЮЛДАШЕВ, М.Д. АРАЛОВ, А.Х. ЭРГАШЕВ, Ф.П. АБДУРАСУЛОВ, Ю.А. РАХМОНОВ

Самарканд давлат медицина институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд шаҳри

CLINICAL AND LABORATORY SIGNIFICANCE OF LIPID PEROXIDATION AND SISTEM OF ANTIOXIDANT DEFENSE OF THE ORGANISM OF CHILDREN WITH GLOMERULONEFRITIS

A. AKHMATOV, YU.A. AKHMATOVA, B.A. YULDASHEV, M.D. ARALOV, A.KH. ERGASHEV, F.P. ABDURASULOV, YU.A. RAKHMONOV

Samarkand State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Samarkand

Нефрология бўлимига ётқизилган 69 нафар ўтқир (ЎГН) ва 59 нафар сурункали гломерулонефритга (СГН) чалинган беморлар текширувлардан ўтказилган. Беморлардан таҳлиллار учун қон ва сийдик касалликнинг авж олиш даврида, шифохонага ётқизилган ининг биринчи кунли олинган. ЎГН ва СГН чалинган беморлар текшируви натижаларига кўра липидлар перексидацияси жараёнининг фаоллашуви ($p < 0,001$), қонда ва сийдикда фосфолипаза ферменти фаоллигининг ошиши ($p < 0,001$), фосфолипидлар цитотоксик фракцияси бўлиши - лизофосфатидилхолин (ЛФХ) ($p < 0,001$) миқдорининг ошиши, фосфатидилхолин (ФХ) миқдорининг камайиши ($p < 0,001$), эритроцитлар механик турғунлиги ($p < 0,001$) ва деформацияланиш хусусиятининг пасайиши ($p < 0,001$) аниқланган. Текширилган беморларнинг қон зардобиди α -токоферол миқдорининг камайиши ($p < 0,001$) ва СОД ($p < 0,001$), каталаза, пероксидаза ($p < 0,001$) ферментлари фаоллигининг пасайиши баробарида, улар фаоллигининг сийдикда ортиши ($p < 0,001$) кузатилган. ЎГН ва СГН чалинган беморларда касалликнинг қўзғалиш даврида липидлар перексидацияси жараёни, қонда ва сийдикда ФЛпаза ферменти фаоллиги ошиши, фосфолипидлар цитотоксик фракцияси бўлиши - ЛФХ миқдорининг кўпайиши, ФХ миқдорининг камайиши, эритроцитлар механик турғунлиги ва деформацияланиш хусусиятининг пасайиши, қон зардобиди α -токоферол миқдори ва СОД, каталаза, пероксидаза ферментлари фаоллигининг пасайиши баробарида, улар фаоллигининг сийдикда ортиши аниқланган.

Калит сўзлар: гломерулонефрит, липидлар перексидацияси, фосфолипидлар, α -токоферол.

69 children with acute (OGN) and 59 with chronic glomerulonephritis (CGN) hospitalized in the nephrologic department were examined. Blood and urine for analysis in patients are taken during the period of activity of OGN and exacerbation of CGN, for the first time the days of admission to the hospital. Patients with OGN and CGN showed distinct seasonal fluctuations in LPO activity ($p < 0.001$), a significant increase in the phospholipase activity of urine and blood compared to the control indices ($p < 0.001$), a significant increase in the cytotoxic lipid lipophosphatidylcholine fraction (LFX) ($p < 0.001$), a decrease in the level of phosphatidylcholine (PX) ($p < 0.001$), a reduction in mechanical resistance ($p < 0.001$) and erythrocyte deformability ($p < 0.001$). In the examined patients, the level of α -tocopherol ($p < 0.001$) and the activity of superoxide dismutase (SOD) ($p < 0.001$), catalase and peroxidase in the blood ($p < 0.001$) was decreased, while the activity of antioxidant and antiperoxide enzymes in urine increased ($p < 0.001$). It has been established that in patients with acute respiratory depression and CGN in aggravation, the activity of lipid peroxidation is increased, the erythrocyte FLase activity of erythrocytes and A2 FLase decreases, the level of SOD of erythrocytes decreases, catalase and peroxidase activity of the blood, as well as the percentage of LFH in erythrocyte membranes, the mechanical resistance and deformability decrease red blood cells.

Key words: glomerulonephritis, lipid peroxidation (LPO), phospholipids.

Актуальность. Широкая распространенность гломерулонефрита в детском возрасте, склонность к хронизации, трудности диагностики настоятельно требуют выяснения патогенетиче-

ской сущности отдельных проявлений, поиска эффективных методов лечения [1, 9, 10]. В последние годы наряду с иммунологическими генетическими факторами в свете новых достижений

клинической мембранологии внимание клиницистов привлекли клеточные молекулярные основы возникновения и течения гломерулонефрита у детей [1]. Согласно данным представлениям, реализация как иммунных, так и неиммунных нефропатий у детей связана с реакциями клеточных мембран нефрона [5, 6, 13]. Среди многочисленных факторов, приводящих к структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран, наибольшее значение имеет чрезмерная активация реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) и эндогенных фосфолипаз (ФЛаз) [1, 11]. Большое значение в регуляции приспособительных реакций к стресс факторам придают состоянию системы ПОЛ-АОЗ (антиокислительная защита) организма [6]. Изучение состояния ПОЛ и системы АОЗ при заболеваниях почек, в первую очередь, на фоне ХГН, представляется важным направлением в современной клинической нефрологии [1, 6].

В процессе прогрессирования ХГН у детей также имеют место срыв и несовершенство физиологически - адаптационных механизмов поддержания стационарного уровня содержания ФЛ в мембранах клубочков. В них проявляется уменьшение содержания суммарного уровня ФЛ, а также отдельных классов ФЛ – фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), а в дальнейшем – фосфатидилхолина (ФХ) и сфингомиелина [1, 4]. Снижение ФЛ, в свою очередь, связано с активацией эндогенных ФЛаз, что проявляется выраженным накоплением лизоформ ФЛ [5, 10].

Таким образом, при ХГН, который в первую очередь является иммунной нефропатией, мембранные образования клубочка подвергаются повреждающему воздействию иммунных комплексов и антител к базальной мембране при участии активированной системы комплимента, макрофагов, нейтрофилов и мезангиальных клеток. Клетки начинают интенсивно вырабатывать свободные радикалы кислорода, происходит стимуляция ПОЛ, экзогенных ФЛаз и протеаз.

Высокая и пролонгированная активность ФЛаз и ПОЛ, модификация липидной фазы клеточной мембраны нефрона на фоне несостоятельности АОС может быть существенным фактором, определяющим тяжесть и исход заболевания почек. Показано, что при гломерулонефрите эти процессы могут проявлять высокую степень активности и коррелировать с клиническими проявлениями заболевания [4]. В то же время, известна высокая метеочувствительность гломерулонефрита [5].

Новые патогенетические механизмы развития нефропатий, установленные в последние годы, создает реальные предпосылки для разработки дифференцированных методов коррекции па-

тологических нарушений и принципов профилактики нефропатий у детей.

Целью данной работы явилось исследование состояния стабильности клеточных мембран и антиоксидантной защиты организма у детей с острым и хроническим гломерулонефритом в зависимости от сезонов года.

Объем и методы исследования. В различные сезоны года обследованы 69 детей с ОГН и 59 с ХГН госпитализированных в нефрологическом отделении Самаркандского областного детского многопрофильного медицинского центра. Кровь и мочу для анализов у больных брали в период активности ОГН и обострения ХГН, впервые дни поступления в стационар. Об интенсивности ПОЛ судили по содержанию в мембранах эритроцитов и моче диеновых конъюгат (ДК) ненасыщенных жирных кислот. Для характеристики состояния активности ФЛаз почечной ткани мы определяли активность в моче ФЛазы A_2 мочи. О структурном состоянии цитомембран судили по фосфолипидному спектру мембран эритроцитов. Состояние АОЗ организма оценивали по активности супероксиддисмутазы (СОД) в мембранах эритроцитов, каталазы и пероксидазы крови и по содержанию α -токоферола в плазме крови. Полученные данные обрабатывались методом вариационной статистики с применением критерия Стьюдента и считались достоверными при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции (r) высчитывался по И.Г. Лавровой.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами данные свидетельствуют о значительном и высокодостоверном увеличении в эритроцитах и моче диеновых конъюгат (ДК) как у больных ОГН, так при обострении ХГН в сравнении с показателями здоровых. Установлено, что имеются отчетливые сезонные колебания интенсивности ПОЛ у обследованных больных (ДК крови - $10,85 \pm 0,76$ нмоль/ 10^2 эр., при норме $5,72 \pm 0,59$; ДК мочи - $12,42 \pm 1,12$, при норме - $4,71 \pm 0,38$ мкмоль/сутки).

Проведенные исследования активности фосфолипаз у больных показали значительное возрастание фосфолипазной активности мочи и крови по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,001$), и особенно в период длительной тепловой нагрузки, что по-видимому, связано с более выраженным мембранолизом в этот период, в результате чего повышается проницаемость клеточных мембран для цитоплазматических и лизосомальных ферментов. Подтверждением этого является обнаруженные нами изменения в структурно-функциональной организации эритроцитарных мембран у обследуемых больных.

Установлено, что у больных гломерулонефритом в мембранах красных клеток крови значительно повышены уровень цитотоксических

фракций липидов-лизосомальных фосфолипидов (ЛФХ). Более высокие показатели у обследованных больных установлены в летний период ($p < 0,001$). Одновременно отмечалось снижение уровня фосфатидилхолина (ФХ) - основного структурного компонента цитомембран и источника ЛФХ ($p < 0,001$). Накопление лизосомальных фосфолипидов изменяя текучесть и проницаемость клеточных мембран, неизбежно приводит к снижению резистентности и нарушению нормальной функции клеток. Подтверждением этого положения служит, установленные у обследуемых больных, достоверно низкие показатели механической стойкости ($p < 0,001$) и деформируемости эритроцитов ($p < 0,001$).

Выше изложенные свидетельствуют о значительном накоплении ЛФХ на фоне снижения легкоокисляющихся форм фосфолипидов-ФХ в мембранах эритроцитов, приводящие к снижению их резистентности. Вместе с тем, указанные процессы имеют выраженную сезонную вариабельность и усугубляются в период длительной тепловой нагрузки. Данные изменения соответствовали тяжести и динамике патологического процесса у обследуемых больных.

Известно, что между мембрано-деструктивными процессами и резервом антиоксидантов в организме существует тесная функциональная взаимосвязь. Как показывают наши данные, у больных гломерулонефритом уровень α -токоферола и активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и пероксидазы в крови снижены и значительно колебались в зависимости от сезона года. Активность СОД мембран эритроцитов достоверно снижена у больных обеих групп по сравнению с показателями здоровых, но более значительно у больных обследованных в период длительной тепловой нагрузки ($24,1 \pm 2,1\%$ - летом и $33,4 \pm 1,8\%$ гемолиза - зимой). Активность каталазы крови у больных (летом - $5,6 \pm 0,21$ ммоль/мл/мин, зимой - $6,9 \pm 0,19$ ($p < 0,001$), в то время как каталазная активность мочи была повышенной как у детей с ОГН ($p < 0,001$), так и у больных ХГН ($p < 0,001$).

Следовательно, у больных ОГН и ХГН отмечается снижение уровня эндогенного антиоксиданта - α -токоферола в сыворотке крови и активности антиоксидантных и антиперекисных ферментов в крови, при одновременном повышении активности последних в моче. Данные изменения усугубляются в период длительной тепловой нагрузки.

Совокупность данных о состоянии цитомембран и антиоксидантной системы отражают тяжесть и динамику патологического процесса у больных гломерулонефритом. Подтверждением этого служит установленная взаимосвязь структурно-функциональных изменений клеточных

мембран и механизмов их повреждения с клиническими проявлениями заболевания. При этом установлено, что выраженность отека синдрома коррелирует с уровнем ДК мочи, ЛФХ эритроцитов, активностью фосфолипазы мочи ($r = +0,8743; +0,9120; +0,9346$; $p < 0,05$), а протеинурия коррелирует с активностью каталазы и пероксидазы мочи ($r = +0,9366; +0,9085$; $p < 0,05$), показатели гематурии коррелируют с активностью СОД эритроцитов ($r = -0,9229$; $p < 0,05$), с уровнем ЛФХ эритроцитов ($r = +0,8364$; $p < 0,05$) и деформируемостью эритроцитов ($r = -0,7992$; $p < 0,05$).

У больных хроническим гломерулонефритом обострения чаще наблюдались весной и осенью и сопровождались значительным истощением резерва антиоксидантной защиты по сравнению с показателями у больных острым гломерулонефритом.

Установлено, что выявленные нарушения соответствует тяжести и динамике заболевания и усугублялись в период тепловой нагрузки. Следовательно, длительная тепловая нагрузка приводит к стимуляции ПОЛ и повышенному расходу антиоксидантов с последующим истощением их резерва у больных гломерулонефритом, что может служить предрасполагающим фактором рецидивов заболевания.

Выводы:

1. Установлено, что у больных ОГН в стадии разгара и ХГН при обострении повышается активность ПОЛ клеточных мембран, активность ФЛаз эритроцитов и ФЛазы A_2 мочи, снижается уровень СОД эритроцитов, каталазная и пероксидазная активность крови, а также процентное содержание ЛФХ в мембранах эритроцитов, снижается механическая стойкость и деформирующая способность красных клеток крови.

2. Установлено, что в возникновении, хронизации и прогрессировании гломерулонефрита важную роль играет такой не иммунный компонент, как «оксидативный стресс», который обуславливает накопление продуктов ПОЛ на фоне снижения АОЗ организма у детей.

3. У больных ОГН в период разгара и при обострении ХГН выявлена положительная коррелятивная зависимость клинико-лабораторных проявлений заболевания (отека синдром, протеинурия, гематурия) от выраженности дестабилизации клеточных мембран ($r = +0,87; +0,93$) и отрицательная по отношению к активности СОД эритроцитов ($r = -0,92$).

4. У больных хроническим гломерулонефритом обострения чаще наблюдались весной и осенью и сопровождались значительным истощением резерва антиоксидантной защиты по сравнению с показателями у больных острым гломерулонефритом.

Литература:

1. Андреева Д. М. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей с патологией органов мочевой системы // Уральский медицинский журнал. – 2008. – №. 14. – С. 60-63.
2. Баринский И. Ф., Шабалина Н. В., Никитина А. А. Персистирующие герпесвирусные инфекции у больных хроническим гломерулонефритом // Клиническая практика. – 2012. – №. 3. – С. 21-24.
3. Боровкова Н. Ю., Боровков Н. Н., Теплова Н. О. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2009. – №. 4.
4. Жизневская И. И., Хмелевская И. Г. Особенности цитокинового профиля при гломерулопатиях у детей // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". – 2013. – №. 1.
5. Конюх Е. А., Парамонова Н. С. Клинические особенности течения острого и хронического гломерулонефритов у детей с дисфункцией эндотелия // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2010. – №. 2 (30).
6. Мовчан Е. А. Дисфункция эндотелия и тромбоцитов при хронической болезни почек: новый взгляд на старую проблему нарушений в системе гемостаза у больных гломерулонефритом // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 2. – С. 88.
7. Нечепоренко Н.В., Калинина Н.М., Савенкова Н.Д. Гломерулонефриты, ассоциированные с вирусной инфекцией у детей и подростков // Нефрология. - 2010. Том 14; №2. – С.35-45.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб, 2008; 600с.
9. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Концепция хронической болезней почек в педиатрии // Нефрология. – 2005; 9 (4); С.7-11.
10. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек // Нефрология. - 2007. - Том 11, №3. - С.23-47.
11. Тугушева Ф.А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть II // Нефрология. - 2001. - Том 5, №2. - С.20-31.
12. Gwinner W., Grone H.J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15, N8. - P. 1127-1132.
13. Kasimov S. et al. Haemosorption In Complex Management Of Hepatargia // The International Journal of Artificial Organs. – 2013. – Т. 36. – №. 8. – С. 548.

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И
СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ
ОРГАНИЗМА У ДЕТЕЙ БОЛЬНЫХ С
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ**

А. АХМАТОВ, Ю.А. АХМАТОВА,
Б.А. ЮЛДАШЕВ, М.Д. АРАЛОВ,
А.Х. ЭРГАШЕВ, Ф.П. АБДУРАСУЛОВ,
Ю.А. РАХМОНОВ

Самаркандский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Самарканд

Обследованы 69 детей с острым (ОГН) и 59 с хроническим гломерулонефритом (ХГН) госпитализированных в нефрологическое отделение. Кровь и мочу для анализов у больных взято в период активности ОГН и обострения ХГН, впервые дни поступления в стационар. У больных ОГН и ХГН установлены отчетливые сезонные колебания активности ПОЛ ($p < 0,001$), значительное возрастание фосфолипазной активности мочи и крови по сравнению с контрольными показателями ($p < 0,001$), значительное повышение уровня цитотоксических фракций липидов-лизофосфатидилхолина (ЛФХ) ($p < 0,001$), снижение уровня фосфатидилхолина (ФХ) ($p < 0,001$), снижение показателей механической стойкости ($p < 0,001$) и деформируемости эритроцитов ($p < 0,001$). У обследованных больных установлено снижение уровня α -токоферола ($p < 0,001$) и активности супероксиддисмутазы (СОД) ($p < 0,001$), каталазы и пероксидазы в крови ($p < 0,001$), при одновременном повышении активности антиоксидантных и антиперекисных ферментов в моче ($p < 0,001$). Установлено, что у больных ОГН и ХГН при обострении повышается активность ПОЛ клеточных мембран, активность ФЛаз эритроцитов и ФЛазы А₂ мочи, снижается уровень СОД эритроцитов, каталазная и пероксидазная активность крови, а также процентное содержание ЛФХ в мембранах эритроцитов, снижается механическая стойкость и деформирующая способность красных клеток крови.

Ключевые слова: гломерулонефрит, перекисное окисление липидов, фосфолипиды.