

© Р. О. Зограб'ян

УДК 616. 61-002. 2-089-033. 3

Р. О. Зограб'ян

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У РЕЦИПІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА

ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова»

НАМН України (м. Київ)

Дана робота є фрагментом НДР «Розробити методи попередження та лікування патологічних процесів, що призводять до втрати ниркових алотрансплантатів», № держ. реєстрації 0105U000526; інв. № 14. 01. 03. 01. 05.

Вступ. Найбільш частими причинами втрати ниркового алотрансплантата (НАТ) у віддаленому післятрансплантаційному періоді є розвиток хронічної його дисфункції та смерть реципієнта з функціонуючим трансплантатом, головним чином внаслідок кардіо-васкулярних ускладнень. Морфологічною основою хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата (ХДНА) є інтерстиціальний фіброз та канальцева атрофія, які розвиваються внаслідок дії імунних (хронічне відторгнення, оборотній і de novo гломерулонефрити) та не імунних (токсичність інгібіторів кальциневрину та ін.) механізмів. Однак проблема полягає в тому, що існуючі методи лікування цих варіантів патології трансплантованої нирки не є достатньо ефективними і далеко не завжди здатні загальмувати прогресування ХДНА. Тому з'ясування патогенетичних механізмів цього ускладнення та вдосконалення методів його лікування є актуальним завданням.

На сьогодні в літературі активно обговорюється питання ролі активації процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) в виникненні кардіо-васкулярних ускладнень та патології нирок, в тому числі і НАТ [1,2,5,6,11]. Було показано, що розвиток хронічної нефропатії алотрансплантата (ХНА) асоціювався з ростом вільно-радикального окиснення (ВРО), що дозволило припустити значення оксидативного стресу в розвитку та прогресуванні цього патологічного стану [2,4,6,12]. Показано, що посилення процесів ПОЛ сприяє потовщенню інтими та медії артерійних судин, тобто розвитку артеріопатії у реципієнтів НАТ [3]. Експериментальні роботи свідчать на користь перспективності застосування антиоксидантної терапії в кардіо- та ренопротекторному аспекті [10]. Однак, переконливих клінічних даних щодо їх ефективності при лікуванні ХДНА в літературі немає [8].

Мета дослідження. Вивчити стан процесів вільно-радикального окиснення та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у реципієнтів з хронічною дисфункцією ниркового алотрансплантата, визначити їх роль у патогенезі ХДНА.

Об'єкт і методи дослідження. З метою вивчення значення процесів ПОЛ та АОЗ в механізмах розвитку та прогресування ХДНА, ми проаналізували напруженість цих процесів у 15 пацієнтів з ХДНА, яка розвинулася через 12–48 міс після АТН. Групою порівняння були 10 реципієнтів з стабільно нормальною функцією НАТ у строки після трансплантації, співставні з такими у групі дослідження. Склад груп реципієнтів також практично не відрізнявся за віком і статтю. Контрольну групу склали 22 здорових донора.

Усі хворі проходили клініко-лабораторне обстеження: оцінювали скарги хворих, загальний аналіз крові та сечі, концентрацію креатиніну та сечовини сироватки крові, швидкість клубочкової фільтрації, рівень артеріального тиску, добовий діурез.

Активність процесів ПОЛ оцінювали за концентрацією кінцевого продукту – малонового діальдегіда (МДА) в сироватці крові і еритроцитах. Про стан системи антиоксидантного захисту судили за активністю основних ферментів антирадикального та антиперекисного захисту: супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів.

Функцію НАТ оцінювали за рівнем креатиніну крові та клубочкової фільтрації.

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження стану пероксидації в організмі реципієнтів з ХДНА показало (**табл. 1**), що у реципієнтів з ХДНА спостерігалось підвищення рівня МДА в сироватці крові майже в 2,7 рази, а в еритроцитах у 1,47 рази порівняно з нормою. У пацієнтів без ХДНА показники пероксидації статистично достовірно від норми не відрізнялися, однак були значно нижчими від таких у пацієнтів з ХДНА. Отримані дані свідчать, що ХДНА розвивається на фоні підвищеної напруженості процесів ПОЛ.

Таблиця 1

Концентрація МДА в крові реципієнтів НАТ у віддаленому післятрансплантаційному періоді залежно від розвитку ХДНА ($M \pm m$)

Група обстеження	Концентрація МДА	
	Сироватка крові (мкмоль/л)	Еритроцити (мкмоль/л)
Контрольна група (n = 22)	128 ± 5	549 ± 30
Реципієнти НАТ з ХДНА (n = 15)	351 ± 31 $p_1 < 0,05$	811 ± 44 $p_1 < 0,05$
Реципієнти НАТ без ХДНА (n = 10)	172 ± 32 $p_2 < 0,05$	618 ± 32 $p_2 < 0,05$

Примітка: p_1 – статистична достовірність різниці у порівнянні з нормою; p_2 – статистична достовірність різниці у порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ залежно від розвитку ХДНА подана у **табл. 2**.

Таблиця 2

Активність ферментів антирадикального та антиперекисного захисту в крові реципієнтів НАТ ($M \pm m$)

Показники	Сироватка крові		Еритроцити
	СОД ум. од. /хв x 1мг білка	КТ мкат/л	ЗПА мкмоль/ хв x 1мг Нв
Контрольна група (n = 22)	0,173 ± 0,009	16,8 ± 6,2	485 ± 24
Реципієнти НАТ з ХДНА (n = 15)	0,111 ± 0,015 $p_1 < 0,05$	26,3 ± 8,6 $p_1 > 0,05$	348 ± 18 $p_1 < 0,05$
Реципієнти НАТ без ХДНА (n = 10)	0,156 ± 0,007 $p_2 < 0,05$	24,3 ± 7,2 $p_2 > 0,05$	465 ± 12 $p_2 < 0,05$

Примітка: p_1 – статистична достовірність різниці у порівнянні з нормою; p_2 – статистична достовірність різниці у порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

У реципієнтів з ХДНА активність СОД в порівнянні з нормою знижувалася на 55%, а ЗПА – на 39%. Активність каталази суттєво не відрізнялась у дослідній та порівняльній групах і мала лише тенденцію до збільшення у порівнянні з контрольною групою. У реципієнтів без ХДНА показники активності основних ферментів антирадикального та антиперекисного захисту (СОД, ЗПА) статистично не відрізнялися від контрольних значень, однак, істотно відрізнялися від таких у пацієнтів з ХДНА. Так активність СОД та ЗПА еритроцитів у реципієнтів з стабільною функцією ниркового трансплантата були вірогідно більшими в порівнянні з реципієнтами з ХДНА.

Отримані результати показали, що виникнення і прогресування ХДНА у реципієнтів НАТ супроводжується активізацією процесів ПОЛ, про що свідчить

виявлене нами підвищення рівню МДА. Це призводить до накопичення токсичних вторинних продуктів ПОЛ в сироватці крові та клітинах і може призводити до їх пошкодження. Ці дані співпадають з даними інших дослідників [1-3] і свідчать про суттєву роль активації процесів ВРО в патогенезі хронічної дисфункції НАТ.

Відмітимо, що активація прооксидантних процесів у реципієнтів з ХДНА відбувалася на фоні зниження активності системи АОЗ, зокрема, порушення каталітичних властивостей СОД. Цьому ферменту належить ключова роль у фізіологічній регуляції ВРО у внутрішньому метаболізмі клітини [11]. В нормі СОД гальмує процеси ПОЛ у нативних мембранах мітохондрій, мікосом та лізосом, забезпечує контроль за ВРО, який спрямований на стабілізацію мембранних структур цих органел. Тому її низька активність у хворих з хронічною дисфункцією НАТ може призводити до гальмування процесів утилізації та знешкодження вільних кисневих радикалів, сприяти активізації ланцюгових реакцій ВРО. Зазначимо також, що у реципієнтів з стабільною функцією ниркового трансплантата (тобто за відсутності ХДНА) процеси ПОЛ та стан системи АОЗ практично компенсовані та суттєво не відрізняються від норми.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що активація процесів вільно-радикального окиснення може відігравати суттєву роль в розвитку ХДНА. В літературі є ряд експериментальних та клінічних робіт, які свідчать на користь перспективності застосування антиоксидантної терапії в кардіо- та ренопротекторному аспекті. Однак, переконливих клінічних даних щодо їх ефективності при лікуванні ХДНА в літературі немає [9, 10]. Все це дозволяє припустити доцільність застосування препаратів антиоксидантної дії для уповільнення темпів прогресування цього ускладнення.

Висновки.

1. У реципієнтів з хронічною дисфункцією ниркового алотрансплантата спостерігається підвищення напруженості перекисного окиснення ліпідів на фоні зниження активності системи антиоксидантного захисту.

2. Підвищення активності процесів вільно-радикального окиснення може відігравати суттєву роль в механізмі розвитку і прогресування хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата.

3. Доведений попередніми дослідженнями позитивний вплив антиоксидантів на перебіг захворювань нирок, хронічної ниркової недостатності дозволяє припустити доцільність застосування препаратів антиоксидантної дії для уповільнення темпів прогресування хронічної дисфункції ниркового алотрансплантата.

Перспективи подальших досліджень. Планується вивчити вплив різних препаратів антиоксидантної дії на стан ПОЛ та АОС у реципієнтів НАТ з ХДНА та оцінити клінічну ефективність такої терапії.

Література

1. Король Л. В. Оксидативные процессы в поражении клеточных мембран при гломерулонефрите и их коррекция с помощью липосомального препарата «Липин» / Л. В. Король, Г. Г. Никулина // Украинський журнал нефрології та діалізу. – 2005. – № 3. – С. 31 – 33.
2. Campise M. Oxidative stress in kidney transplant patients / M. Campise, F. Bamonti, C. Novembrino // Transplantation. – 2003. – Vol. 76, № 10. – P. 1474 – 1478.
3. Cottone S. In renal transplanted patients inflammation and oxidative stress are interrelated / S. Cottone, A. Palermo, F. Vaccaro [et al.] // Transplant. Proc. – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 1026 – 1030.
4. Cottone S. Oxidative stress and inflammation in long-term renal transplanted hypertensives / S. Cottone, A. Palermo, F. Vaccaro [et al.] // Clin. Nephrol. – 2006. – Vol. 66, № 1. – P. 32 – 38.
5. Fumeron C. Effects of oral vitamin C supplementation on oxidative stress and inflammation status in haemodialysis patients / C. Fumeron, T. Nguyen-Khoa, C. Saltiel [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2005. – Vol. 20, № 9. – P. 1874 – 1879.
6. Ha H. Oxidative Stress and chronic allograft nephropathy / H. Ha, J. Park, Y. S. Kim, H. Endou // Yonsei Medical Journal. – 2004. – Vol. 45, № 6. – P. 1049 – 1052.
7. Ichikawa I. Renal antioxidant enzymes: Their regulation and function / I. Ichikawa, S. Kiyama, T. Yoshioka // J. Kidney Int. – 1994. – Vol. 45, № 1. – P. 1 – 10.
8. Joo D. J. Change in serum lipid peroxide as an oxidative stress marker and its effects on kidney function after successful kidney transplantation / D. J. Joo, K. H. Huh, Y. Cho // Transplant. Proc. – 2010. – Vol. 42, № 3. – P. 729 – 732.
9. Loong C. C. Antioxidant supplementation may improve renal transplant function: a preliminary report / C. C. Loong, Y. H. Chang, T. H. Wu // Transplant. Proc. – 2004. – Vol. 36, № 8. – P. 2438 – 2439.
10. Osorio J. M. Prediabetic states, subclinical atheromatosis, and oxidative stress in renal transplant patients / J. M. Osorio, C. Ferreyra, A. Perez [et al.] // Transplant Proc. – 2009. – Vol. 41, № 6. – P. 2148 – 2150.
11. Raj D. S. C. Advanced glycation end products and oxidative stress are increased in chronic allograft nephropathy / D. S. C. Raj, C. Lim, M. Levi [et al.] // Am. J. Kidney Dis. – 2004. – Vol. 43. – P. 154 – 160.
12. Ramos L. F. Oxidative stress and inflammation are associated with adiposity in moderate to severe CKD / L. F. Ramos, A. Shintani, T. A. Ikizler // J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 19. – P. 593 – 599.

УДК 616. 61-002. 2-089-033. 3

СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У РЕЦИПІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ НИРКОВОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Зограб'ян Р. О.

Резюме. Хронічна дисфункція є провідною причиною втрати ниркового алотрансплантата, і є серйозною проблемою сучасної трансплантології. З'ясування патогенетичних механізмів розвитку і прогресу цього ускладнення викликає великий інтерес учених, і може сприяти удосконаленню методів його лікування. Проведений порівняльний аналіз стану процесів вільнорадикального окиснення в 15 реципієнтів з хронічною дисфункцією і 10 реципієнтів із стабільною функцією ниркового алотрансплантата. У пацієнтів з хронічною дисфункцією ниркового алотрансплантата (ХДНА) виявлена активація перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на тлі зниження активності системи антиоксидантного захисту, що супроводжується накопиченням токсичних вторинних продуктів ПОЛ в сироватці крові і клітинах, і може призводити до їх пошкодження. В той же час у пацієнтів із стабільною функцією трансплантата ці показники істотно не відрізнялися від норми. Отримані дані дають підставу вважати, що підвищення активності процесів вільнорадикального окиснення відіграє важливу роль в механізмі розвитку ХДНА, і дозволяють передбачити доцільність вживання препаратів антиоксидантної дії для уповільнення темпів її прогресу.

Ключові слова: хронічна дисфункція ниркового алотрансплантата, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

УДК 616. 61-002. 2-089-033. 3

СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У РЕЦИПИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ПОЧЕЧНОГО АЛОТРАНСПЛАНТАТА

Зограбьян Р. О.

Резюме. Хроническая дисфункция является ведущей причиной потери почечного аллотрансплантата, и представляет собой серьезную проблему современной трансплантологии. Выяснение патогенетических механизмов развития и прогрессирования этого осложнения вызывает большой интерес ученых и может способствовать усовершенствованию методов его лечения. Проведен сравнительный анализ состояния процессов свободнорадикального окисления у 15 реципиентов с хронической дисфункцией и 10 реципиентов со стабильной функцией почечного аллотрансплантата. У пациентов с хронической дисфункцией почечного аллотрансплантата (ХДПА) выявлена активация перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности системы антиоксидантной защиты, что сопровождается накоплением токсических вторичных продуктов ПОЛ в сыворотке крови и клетках, и может приводить к их повреждению. В то же время у пациентов со стабильной функцией трансплантата эти показатели существенно не отличались от нормы. Полученные данные дают основание полагать, что повышение активности процессов свободнорадикального

окисления играет важную роль в механизме развития ХДПА и позволяют предположить целесообразность применения препаратов антиоксидантного действия для замедления темпов ее прогрессирования.

Ключевые слова: хроническая дисфункция почечного аллотрансплантата, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

UDC 616. 61-002. 2-089-033. 3

Lipid Peroxidation Activity and Antioxidant System of Renal Transplant Recipients with Chronic Allograft Dysfunction

Zograbian R. O.

Abstract. Chronic dysfunction is the leading cause of renal allograft loss and still presents a serious challenge for modern transplantology. To elucidate the role of peroxidation in the pathogenesis of this complication a comparative analysis of peroxidation indicators in 15 recipients with chronic renal allograft dysfunction (CRAD) and 10 recipients with stable allograft function was done. In patients with established CRAD activation of lipid peroxidation and decreased activity of antioxidant system were identified. These changes can lead to the accumulation of toxic secondary products of lipid peroxidation and cell damage. In patients without CRAD the state of these biochemical systems did not differ from the norm. These findings suggest the increased activity of peroxidation process to play an important role in the mechanism of CRAD development, and justifies application of antioxidants for slowing its progression.

Purpose of the research. To study the state of free- radical oxidation processes and antioxidant (AO) system in recipients with Chronic Renal Allograft Dysfunction (CRAD), and to determine their role in CRAD pathogenesis.

Object and methods of research. With the purpose of study the significance of lipid peroxidation (LPO) and AO processes in the mechanisms of CRAD development and progression, the intensity of these processes has been analyzed in 15 patients with CRAD, developed in 12-48 months after allotransplantation. The comparison group was constituted from 10 recipients with stably normal function of renal allograft during the follow-up period after transplantation as compared to similar one in the experimental group. 22 healthy donors have been involved into the control group.

All patients underwent clinic-laboratory examination: evaluation of patients' complaints, clinical common blood analysis and clinical common urine analysis, concentration of creatinine and urea in blood serum, glomerular filtration rate, arterial pressure level, diurnal diuresis.

The activity of LPO processes has been estimated on the concentration of end product – malonic dialdehyde (MDA) in blood serum and erythrocytes. The state of AO system has been judged by the activity of the main enzymes of antiradical and antioxidant protection: superoxide dismutase (SOD), catalase (CT), general peroxidase activity (GPA) of erythrocytes. The RAG function has been estimated at the blood creatinine and glomerular filtration rate.

The findings show that activation of free- radical oxidation processes may be crucial in the CRAD development. Reported experimental and clinical studied indicate in favor of prospective implementation of antioxidant therapy in cardio- and renoprotector aspect. However, there is no the reported conclusive clinical evidence as for their effectiveness in CRAD therapy. All this allow assuming the appropriateness of prescription antioxidant drugs to slow down the rates of progression of this complication.

Conclusions. Increase of intensity of lipid peroxidation against the background of decrease of activity of free-radical oxidation processes is observed in the recipients with Chronic Renal Allograft Dysfunction. The increase of free- radical oxidation processes may be crucial in the mechanism of the development and progression of Chronic Renal Allograft Dysfunction. Positive effect of antioxidants on the clinical course of kidney disease, chronic renal failure, proved by the previous investigations, allows supposing the appropriateness of prescription antioxidant drugs to slow down the rates of progression of Chronic Renal Allograft Dysfunction.

Key words: chronic renal allograft dysfunction, lipid peroxidation, antioxidant system, antioxidants.

Рецензент – проф. Саричев Л. П.

Стаття надійшла 16. 01. 2014 р.