

УДК: 616.61:616.379-008.64-092:616.13-004.6:577.155.08

Диференціація нейтральних ліпідів при діабетичній нефропатії, поєднаній з атеросклерозом

Несен А.О.

*ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків***Ключові слова:** хронічні хвороби нирок, атеросклероз, коморбідність, перекисне окислення ліпідів, діабетична нефропатія

Загальновідомо, що перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) – це вільнорадикальний процес, що протікає на поліненасичених жирних кислотах (ПНЖК), які входять здебільш до складу ліпідного біслою мембран і ліпопротеїдних комплексів, а переважна більшість реакцій в клітинах є кисеньзалежними. Утворення активних форм кисню (АКФ) (більш могутніх окислювачів, навіть у порівнянні з молекулярним киснем) – це обов'язкова умова реалізації ПОЛ. В свою чергу, фагоцитуючі клітини (моноцити, макрофаги, нейтрофіли) здатні генерувати АКФ, чим і обумовлена їх функціональна активність [3, 5-8].

Наявність цукрового діабету (ЦД) прискорює розвиток макро- та мікроангіопатій, а надмір інсуліну сприяє активізації ефектів АПІ (зокрема, збільшення окислювального стресу), що сприяє реабсорбції натрію в проксимальних каналах нирок, трансформації електролітного складу клітини. Все це призводить до підвищення чутливості гладеньких м'язів судин до пресорних агентів, сприяє реалізації механізмів, які беруть участь у підвищенні артеріального тиску (АТ) [1, 2].

Різнофракційність показників ПОЛ віддзеркалює стан різних ланок метаболізму ліпідів, якщо в нейтральних ліпідах (НЛ) – є характеристикою фракції цитозольних ліпідів, в фосфоліпідах (ФЛ) – показником ліпопротеїнової фракції сироватки, порушення цілісності мембран [8-11].

Мета дослідження - визначити показники ПОЛ у фракціях НЛ сироватки крові хворих з діабетич-

ною нефропатією (ДН) та коморбідним поєднанням атеросклерозу.

Матеріал та методи

В процесі дослідження здійснена дефініція показників ПОЛ у фракціях НЛ сироватки крові хворих з ДН та коморбідним поєднанням атеросклерозу (n=20; 12 чоловіків та 8 жінок); група контролю (n=20) – практично здорові особи.

Діагноз ХХН встановлювався згідно класифікації, яка прийнята на II Національному з'їзді нефрологів України у 2005 р. [4].

Проводилось спектрофотометричне визначення продуктів ПОЛ з визначенням ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та сполучених трієнів (КД+СТ), основ Шиффа (ОШ). Розраховували вміст продуктів ПОЛ з перерахуванням на мл сироватки крові (Ех4/0,3 – для гептанової фази, Ех6/0,3 – 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.

Результати та їх обговорення

При визначенні показників ПОЛ в НЛ сироватки крові хворих з ДН та атеросклерозом отримані на-

Показники ПОЛ в НЛ сироватки крові хворих ДН та 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
ДН і атеросклероз, n=20	8,950± 0,291***	9,654± 0,402*	1,965± 0,160**	0,772± 0,081
ДН і атеросклероз, n=12 (чол.)	8,798± 0,605*	9,747± 0,429*	2,292± 0,165*	0,808± 0,088
ДН і атеросклероз, n=8 (жін.)	9,028± 0,339***	9,497± 0,796	1,473± 0,221***	0,729± 0,161

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

ступні дані (табл.1.)

При дослідженні продуктів ПОЛ фракції НЛ у сироватці крові хворих з ДН та атеросклерозом виявлено у порівнянні з контролем вірогідне підвищення вмісту ІПЗ ($p < 0,001$) на 27,49 % і ДК ($p < 0,05$) на 25,87 % і зниження вмісту КД+СТ ($p < 0,01$) на 30,17 % та ОШ ($p > 0,05$) на 8,10 % (табл.1.).

Врахування статевих відмінностей у хворих з ДН та атеросклерозом дозволило зазначити відмінність змін у фракції НЛ, а саме – більш значуще підвищення ДК у чоловіків на 27,08 % ($p < 0,05$) проти у жінок на 23,82 % ($p > 0,05$), а також більш суттєве підвищення вмісту ІПЗ у жінок на 28,60 % ($p < 0,001$), ніж у чоловіків (25,33 % ($p < 0,05$) на фоні більш суттєвого зниження КД+СТ на 47,65 % ($p < 0,001$) і 18,55 % ($p < 0,05$) (жінки/чоловіки відповідно).

При бінарному ранжируванні за критерієм t-Госсета показників НЛ сироватки крові хворих на ДН з атеросклерозом означено наступний патогенетичний ланцюг: t ІПЗ (4,10) – t КД+СТ (3,42) – t ДК (2,40) (табл.2).

Причому визначається структурна різниця статевих патогенетичних ланцюгів: чоловіки – t ІПЗ (2,51) – t ДК (2,48) – t КД+СТ (2,07); жінки – t КД+СТ (4,60) – t ІПЗ (4,00) – t ДК (1,70).

Наявність довгого патогенетичного ланцюга за критерієм t-Госсета показників НЛ ліпідів сироватки крові вказує на те, що ЦД – дуже складний патологічний стан, крім того обтяжений наявністю атеросклерозу.

Все це підтверджує те, що при сполученні гіперглі-

кемії і гіперліпідемії за умов декомпенсації при ДН в організмі можуть створюватись умови для формування атерогенних типів ліпопротеїдів.

Активізація ПОЛ сприяє відкладенню ліпідів в судинній стінці, проліферації гладеньком'язових і ендотеліальних клітин, потовщенню базальної мембрани судин, склерозу, агресивному прогресуванню АГ. Коморбідність атеросклерозу активно сприяє надмірному змісту субстрату для ПОЛ і утворенню навантажених ліпідами ліпопротеїдних комплексів, що відбувається на тлі активації макрофагів для фагоцитозу змінених ліпопротеїдних комплексів.

В нормально функціонуючих клітинах нирок вміст продуктів вільно-радикального окислення знаходиться на низькому рівні, не дивлячись на велику кількість субстратів ПОЛ. Сульфгідрильні з'єднання виступають природними антиоксидантами і зміна їх кількості може визначати швидкість ПОЛ на стадіях, як ініціації, так і обриву ланцюгів перенесення електронів [8-10]. При ХНН і коморбідному поєднанні атеросклерозу порушення рівноваги між процесами ПОЛ і активністю антиоксидантної системи (АОС) приводить до лавиноподібної реакції переокислення, що закінчується загибеллю клітин. В даному випадку пряму небезпеку представляє надлишок (накопичення зверху норми) активних вільних радикалів і продуктів ПОЛ – альдегідів і ОШ. Різке підвищення рівня продуктів аутоокислення у хворих з ХНН та атеросклерозом корелює з важкістю судинних ускладнень.

Зростання вмісту субстратів і первинних продук-

Табл. 2

Бінарне ранжирування за критерієм t-Госсета показників НЛ сироватки крові хворих з ДН з атеросклерозом

Показник	Фракція НЛ	t-Госсета	P
К/ДН	ІПЗ	4,10007	<0,001
К/ДН ч	ІПЗ	2,50715	<0,05
К/ДН ж	ІПЗ	4,00145	<0,001
К/ДН	ДК	2,4034	<0,05
К/ДН ч	ДК	2,47563	<0,05
К/ДН ж	ДК	1,70113	>0,05
К/ДН	КД+СТ	3,417945	<0,01
К/ДН ч	КД+СТ	2,074354	<0,05
К/ДН ж	КД+СТ	4,601189	<0,001
К/ДН	ОШ	0,518948	>0,05
К/ДН ч	ОШ	0,236209	>0,05
К/ДН ж	ОШ	0,580762	>0,05

Примітка. P – достовірність між зазначеними категоріями (ДН, К – контроль, ж – жінки, ч – чоловіки)

тів ПОЛ у фракції НЛ при ХХН і атеросклерозі відносно контролю свідчить, скоріше за все, про їхнє вивільнення з мембран в результаті порушення функціональної цілісності мембран клітин та потрапляння в цитозоль, а також про утворення і накопичення високореакційних радикалів (ОН, RO), які здатні вступати до реакції ланцюгового окислення ліпідів мембранних структур і сприяти накопиченню продуктів пероксидації.

Посилення дії контрінсулінових гормонів (соматостатин, глюкагон, адреналін, глюкокортикостероїди, адренокортикотропний гормон) призводить до активізації ліполізу – окислення жирних кислот – кетогенезу з одного боку, з іншого – посилюється утворення і накопичення донорів електронів (наприклад, нікотинаміддинуклеотиду відновленого), здатних до аутоокислення і передачі електронів до молекул кисню, відбувається утворення АФК. За умов хронічної гіперглікемії чиниться надлишкове утворення АФК. Хронічна гіперглікемія сприяє пошкодженню еритроцитарних мембран в результаті надлишкового глікозування, як наслідок відбувається внутрішньосудинний гемоліз еритроцитів, активація ПОЛ. Це може призводити до посилення утворення ДК в НЛ при ДН на тлі атеросклерозу.

Висновки

При дослідженні продуктів ПОЛ фракції НЛ у сироватці крові хворих з ДН та атеросклерозом виявлено у порівнянні з контролем вірогідне підвищення вмісту ІІЗ ($p < 0,001$) і ДК ($p < 0,05$) на фоні зниження вмісту КД+СТ ($p < 0,01$) на та ОШ ($p > 0,05$).

При ДН з коморбідним поєднанням атеросклерозу відбуваються вагомні патологічні зрушення процесів ПОЛ, обумовлені специфічністю ненормального функціонування мембранних структур клітин.

Всі ці факти підтверджують, що при ХХН з коморбідністю атеросклерозу терапевтична дія повинна бути комплексною і торкати всі ланки патологічного ланцюгу.

Перспективи подальших досліджень

Є доцільним глибоке дослідження субстратів ПОЛ фракції НЛ у сироватці крові при ХХН з коморбідніс-

тю атеросклерозу, з урахуванням того, що при поєднаній патології відбуваються вагомні патологічні зрушення процесів ПОЛ, обумовлені специфічністю ненормального функціонування мембранних структур клітин. Визначення продуктів ПОЛ у фракції НЛ при ХХН і атеросклерозі необхідно для розробки стратегії лікування і його безпечності та ефективності.

Література

1. Бабак О.Я. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов [Под ред. О.Я. Бабака]. - К., ООО «Доктор-Медиа», 2011. - с. 618.
2. Біловол О.М. Бенфотіамін у комплексному лікуванні хворих на ішемічну хворобу серця із супутнім цукровим діабетом 2 типу / О.М. Біловол, П.П. Кравчук // Український терапевтичний журнал. - 2011. - № 1. - с. 39-41.
3. Аудар І. Стан про-антиоксидантної системи у хворих із хронічною нирковою недостатністю / І. Аудар, Е. Красюк, Г. Афоніна // Ліки України. - 2003. - № 10. - С. 14-16.
4. Колесник М.О., Резолюція 2-го з'їзду нефрологів України. Класифікація хвороб сечової системи для нефрологічної практики / М.О. Колесник, І.О. Аудар, Ю.І. Гончар // Український журнал нефрології та діалізу. - 2005. - № 4 - с. 2-6.
5. Піріг А.А. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембрано-стабілізації при гломерулонефриті у хворих різного віку / А.А. Піріг, І.О. Аудар, Г.Г. Нікулін // Журнал АМН України. - 2001. - № 2 - С. 285-296.
6. Топчий П.П. Особенности атерогенеза у больных хронической болезнью почек или назрела необходимость пересмотра патогенеза атеросклероза? / П.П. Топчий // материалы научно-практической конференции «Порічні терапевтичні читання: теоретичні та клінічні аспекти діагностики і лікування внутрішніх хвороб», (Харків, 17-18 квітня 2008 р.). - Харків, 2008. - С. 185.
7. Abbasi S.H. Expanded network of inflammatory markers of atherogenesis: where are we now? / S.H. Abbasi, M.A. Boroumand // Open Cardiovasc. Med. J. - 2010. - № 4. - P. 38-44.
8. 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, et al. // Ren. Fail. - 2011. - № 33(1). - P. 47-53.
9. Massy Z.A. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. / Z.A. Massy, P. Stenwinkel, T.B. Drueke // Semin. Dial. - 2009. - № 22(4). - P. 405-408.
10. Pedzick A. Oxidative stress in nephrology. / A. Pedzick, M. Paradowski, J. Rysz // Pol. Merk. Lekarski. - 2010. - № 28(163). P. 56-60.
11. Puchades Montesa M.J. Study of oxidative stress in advanced kidney disease / M.J. Puchades Montesa, M.A. González Rico, M.A. Solís Salguero, et al. // Nefrologia. - 2009. - № 29(5). - P. 464-473.

Дифференциация нейтральных липидов при диабетической нефропатии в сочетании с атеросклерозом

А.А. Несен

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, диабетическая нефропатия

Differentiation of neutral lipids in patients by a diabetic nephropathy with a combination of atherosclerosis

A.A. Nesen

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.

Keywords: chronic renal disease, atherosclerosis, combinative pathology, lipid peroxidation, diabetic nephropathy