

УДК 616.61 + 616.72-002.77– 0.08.64].092: 612.015.14

**ХАРАКТЕРИСТИКА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО
УШКОДЖЕННЯ ТА СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОГО
ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ
НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК**

С. В. Роборчук

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський
державний медичний університет», Чернівці

РЕЗЮМЕ. Вступ. Вивчення механізмів прогресування ревматоїдного артриту на тлі хронічної хвороби нирок є надзвичайно актуальною проблемою сьогодення. **Мета.** Провести порівняльну характеристику стану вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту у хворих різного віку з ревматоїдним артритом на тлі хронічної хвороби нирок. **Матеріали та методи.** Обстежено 89 хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок ХХН I-II стадії та 40 здорових осіб. У роботі вивчено вільнорадикальне окиснення ліпідів, білків та стан антиоксидантного захисту у хворих на ревматоїдний артрит на тлі хронічної хвороби нирок. Проведено порівняльну характеристику даних показників у пацієнтів різного віку з ревматоїдним артритом та хронічною хворобою нирок I-II стадії. **Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що дисбаланс в системі вільнорадикального окиснення даних пацієнтів залежить від віку та стадії хронічної хвороби нирок. **Висновки.** Найбільш істотні зміни оксидантно-протиоксидантного дисбалансу відбулися у хворих на ревматоїдний артрит з наявністю хронічної хвороби нирок II стадії, що у більшій мірі проявилось у пацієнтів зрілого віку.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ревматоїдний артрит, вільнорадикальне окиснення ліпідів та білків.

Вступ. Однією з форм тканинного дихання є вільнорадикальне окиснення (ВРО) ліпідів та білків. Цей процес властивий нормальним тканинам і відбувається, як правило, при побудові ліпідних мембранних структур, їх оновленні, у ході біосинтезу ряду гормонів [1, 2, 4, 10]. Але в несприятливій екологічній ситуації, за дії алкоголю, тютюнового диму, а також при багатьох захворюваннях внутрішніх органів зокрема при хронічній хворобі нирок (ХХН), вільнорадикальне окиснення може активізуватися [3, 5, 6, 8]. Надмірна активація процесів ВРОЛ веде до порушення структури мембран, ліпідного обміну, здійснює токсичний вплив на тканини, сприяє посиленню лізису, окисненню сульфгідрильних груп білків і призводить до розвитку структурних змін при захворюваннях нирок [3, 6, 7]. Регуляція стаціонарної концентрації пероксидів ліпідів у біологічних мембранах здійснюється внаслідок збалансованої взаємодії реакцій утворення цих продуктів — реакцій оксидації, а також механізмів контролю, які ведуть до пригнічення їх утворення, — реакцій антиоксидації [5, 7, 9].

Вивчення механізмів прогресування поєднаної вищевказаної патології є надзвичайно актуальною проблемою сьогодення [1, 2, 9, 10]. Дані літератури вказують на велику роль процесів оксидації у пошкодженні ниркових структур, особливо при прогресуванні ХХН на тлі іншої серйозної патології, зокрема, ревматоїдного артриту (РА) [3, 5, 9]. Однак, досі не з'ясовано значущість пошкоджуючої дії ВРО у пацієнтів з РА на тлі ХХН та її залежність від віку та стадії ХХН.

Мета дослідження – провести порівняльну характеристику стану вільнорадикального окиснення ліпідів, білків та антиоксидантного захисту у хворих різного віку з ревматоїдним артритом на тлі хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи.

Обстежено 89 хворих на РА з активністю II-III ст. на тлі ХХН I-II стадії різних вікових груп та 40 здорових осіб. Контро-

льну групу склали 49 пацієнтів з РА без ХХН. Всі обстежені були у віці від 35 до 65 років. Хворих було поділено на групи: I група – хворі на РА з ХХН I ст.(43 осіб); II група – хворі на РА з ХХН II ст. (46 осіб). Згідно розподілу за віковими категоріями досліджуваних хворих розподілили на дві вікові групи: хворі активного віку (35-45 років) та хворі на РА на тлі ХХН зрілого віку (45-65 років) (за класифікацією В.Квінна, 2000 рік). Крім загальноприйнятих та нефрологічних методів обстеження, усім хворим проводилося дослідження системи ВРО. Стан перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) оцінювали за рівнем вторинних продуктів вільнорадикального окиснення — малонового діальдегіду (МДА). Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові (альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони нейтрального та основного характеру) визначали за методом О.Ю. Дубініної в модифікації І.Ф. Мещишена (1998). Рівень МА досліджували за Ю.А. Владимировим, А.І. Арчаковим. Визначення активності глутатіонпероксидази (ГПх) та глутатіон-S-трансферази (ГsТ) проводили за методом І.Ф. Мещишена. Активність зазначених ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Hb). Вміст у крові глутатіону відновленого (Гл-SH) визначали титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової.

Отримані дані оброблені статистично з використанням критерію Стюдента. Усі показники представлені у вигляді середніх значень з їх середніми похибками ($M \pm m$). Достовірними вважали різниці при $p < 0,05$. Проведення дослідження виконане у відповідності з етичними нормами Гельсинської декларації перегляду 2008 року.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати наших досліджень показали, що є суттєва різниця в перебігу пероксидних процесів у крові хворих на РА з ХХН I стадії залежно від віку, що подано в табл.1.

Згідно з даними, наведеними в табл.1, у сироватці крові досліджених хворих зрілого віку відмічається достовірне зростання вмісту альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру порівняно з нормою ($p < 0,05$), але найбільш виражені зміни відносно групи контролю були показники альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру ($p < 0,05$). Найбільше підвищення даних показників відмічалось у пацієнтів зрілого віку з наявністю ХХН II ст. ($p < 0,05$), що було вірогідним як до групи здорових, так і до всіх інших груп дослідження. Слід відмітити, що відповідним чином відреагували показники альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального (у 2,5 разів порівняно з нормою) та основного характеру (у 2,1 рази).

Таблиця 1

Вміст молекулярних продуктів ВРО у хворих на РА на тлі ХХН I-II стадії залежно від віку ($M \pm m, n$)

<i>Групи обстежених</i>		<i>Показники</i>		
		<i>Альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони нейтрального характеру, ммоль/г білка</i>	<i>Альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони основного характеру, о.о.г./г білка</i>	<i>Малоновий диальдегід, мкмоль/л</i>
Здорові	Активний вік (n = 20)	1,35±0,03	14,20±0,74	3,75±0,20
	Зрілий вік (n = 20)	1,37±0,05	14,92±0,52	3,91±0,27
Контрольна група	Активний вік (n = 25)	1,49±0,07*	19,34±0,75*	4,81±0,35

	Зрілий вік (n = 24)	2,11±0,05*/ **	20,21±0,55 *	4,93±0,25*
РА з ХХН I ст.	Активний вік (n = 22)	2,45±0,09*/^	26,38±1,21*/^	6,09±0,32*/^
	Зрілий вік (n = 21)	3,59±0,14*/ **/^	33,84±1,29 */**/^	8,70±0,39* /**/^
РА з ХХН II ст.	Активний вік(n = 22)	2,95±0,07*/* */×	27,39±1,20*/* *	6,58±0,32*/×
	Зрілий вік (n = 24)	4,49±0,14*/ **/^/×	35,64±1,18 */**/^	9,92±0,26* **/^/×

Примітки: * - достовірність відмінностей (p<0,05) порівняно до норми у здорових осіб відповідно віку;
 ** - достовірність відмінностей (p<0,05) при порівнянні з контролем відповідно віку;
 ^ - достовірність відмінностей (p<0,05) при порівнянні між віковими групами всередині клінічної групи;
 ×-достовірність відмінностей (p<0,05) при порівнянні між групами ХХН I та ХХН II ст.

У пацієнтів з наявністю ХХН I ст. збільшення рівня альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру порівняно з нормою відбулося відповідно в 1,8 та 1,7 рази (p<0,05). Дані показники у хворих на ХХН I ст. були вірогідно підвищеними також у порівнянні з групою контролю (p<0,05). Вміст МДА у групах дослідження коливався також відповідно стадій ХХН та залежав від віку (табл.1).

Так, рівень МДА був найвищим у хворих на РА з ХХН II ст. зрілого віку, порівняно з відповідними даними здорових (p<0,001), групи контролю (p<0,05), та хворих з ХХН I ст. відповідно (p<0,05). У хворих з ХХН I ст.показники також вірогідно відрізнялися від норми (p<0,05), даних групи контролю (p<0,05) та мали вікові відмінності всередині даної групи (p<0,05).

Отримані дані свідчать про те, що інтенсивність процесів ВРО у хворих на РА на тлі ХХН певною мірою залежать від віку та стадії ХХН. У крові хворих з РА без ураження нирок (контрольна група) вірогідні зміни показників ВРО відбулися більше з боку альдегід- та кетондинітрофенілгідразонів основного характеру ($p < 0,05$). Найінтенсивніші зміни відбулися з боку показників ВРО хворих на ХХН II ст. зрілого віку.

Аналіз результатів дослідження системи глутатіону (табл.2) показав, що вміст глутатіону відновленого (Гл-SH) у крові зменшувався в усіх групах пацієнтів відносно показників практично здорових осіб відповідно ($p < 0,05$), причому за відсутності захворювань нирок (група контролю) його рівень був також вірогідно зниженим ($p < 0,05$).

Рівень Гл-SH найбільше знижувався в пацієнтів з ХХН II ст. – в 1,5 раза ($p < 0,05$), але у хворих з ХХН I ст. вміст Гл-SH також був значно зниженим – у 1,2 раза ($p < 0,05$) у порівнянні з нормою. У пацієнтів контрольної групи показники Гл-SH були найменш зниженими, але вірогідно відрізнялися від норми ($p < 0,05$). Це можна пояснити найменш істотною розбалансованістю оксидантно-протиоксидантного гомеостазу у хворих без поєднаної патології.

Таблиця 2

Вміст молекулярних продуктів антиоксидантного захисту у хворих на РА на тлі ХХН I-II стадії залежно від віку ($M \pm m$, n)

<i>Групи обстежених</i>		<i>Показники</i>		
		<i>Гл-SH, ммоль/л</i>	<i>Глутатіон-пероксидаза ммоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.</i>	<i>Глутатіон-S-трансфераза, ммоль Гл-SH на 1 г Нв за 1 хв.</i>
Здорові	Активний вік (n = 20)	0,95±0,01	156,63±6,66	116,68±2,11

	Зрілий вік (n = 20)	0,90±0,03	151,63±5,62	113,98±2,16
Контрольна група	Активний вік (n = 25)	0,91±0,03*	144,98±7,56*	114,19±2,11
	Зрілий вік (n = 24)	0,72±0,05**	127,72±5,49*/^	111,39±2,18*/^
РА з ХХН I ст.	Активний вік (n = 22)	0,77±0,05*/**	111,97±6,45*	110,40±4,32*
	Зрілий вік (n = 21)	0,61±0,04*/**/^	109,71±7,68*/**/^	107,91±3,89*/**/^
РА з ХХН II ст.	Активний вік (n = 22)	0,67±0,03*/**/×	110,81±6,15*/**	100,12±4,12*/**
	Зрілий вік (n = 24)	0,51±0,02*/**/^/×	108,11±7,68*/**	97,99±3,87*/**/×

Примітка. : * - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) порівняно до норми у здорових осіб відповідно віку;
 ** - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні з контролем відповідно віку;
 ^ - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні між віковими групами всередині клінічної групи;
 × - достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні між групами ХХН I та ХХН II ст.

Активність ГПх вірогідно знижувалася у всіх групах хворих ($p < 0,05$) та також значно відрізнялася відносно норми у пацієнтів групи контролю ($p < 0,05$). Найбільш вираженим зниження ГПх відмічалася у пацієнтів з ХХН II ст. та не мало достовірної різниці з вмістом даного показника з відповідними даними при ХХН I ст. ($p > 0,05$) (табл. 2).

Рівні ГсТ знижувалися подібним чином. Так, найнижчими дані показники були також у хворих на ХХН II ст. зрілого віку, що відповідно складало ($p < 0,05$).

Отже, РА з наявністю ХХН супроводжується значним підвищенням вмісту в крові альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів, особливо нейтрального характеру, а також кінцевого продукту

ВРОЛ – малонового диальдегіду, а також достовірним зниженням показників системи антиоксидантного захисту, що найбільше проявилось у хворих з РА на тлі ХХН зрілого віку.

Висновки. На основі проведених досліджень доведено, що суттєвим фактором розвитку та прогресування ХХН у хворих на РА є підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків сироватки крові (переважно за рахунок альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального характеру). Декомпенсація механізмів адаптації у хворих на ХХН з наявністю РА відбувається внаслідок істотного зменшення рівнів показників антиоксидантного захисту. Найбільш істотні зміни оксидантно-протиоксидантного дисбалансу відбулися у хворих на РА з наявністю ХХН II ст., що у більшій мірі проявилось у пацієнтів зрілого віку.

Література

1. Батюшин М.М. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите / М.М. Батюшин, Е.А. Выставкина // *Фундаментальные исследования* . – 2012. – №2. – С.249-252.
2. Дубинина Е.Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е.Е.Дубинина, Пустыгина А.В. // *Український біохімічний журнал*. – 2008. – Т.80, №6. – С. 5-18.
3. Іванов Д. Д. Хронічна хвороба нирок / Д. Д. Іванов // *Внутрішня медицина*. – 2007. – № 2. – С. 23-27.
4. Зуб Л.О . Пат. 85183 Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01). Спосіб ранньої діагностики уражень нирок у хворих на ревматоїдний артрит/ Зуб Л.О., Кулачек В.Т.; Заявник Буковинський державний медичний університет.- № заявки № u201306549 від 27.05.2013; опубл.11.11.2013, бюл. № 21.
5. Ребров А.П. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А.П. Ребров,

- Е.В. Волошинова, М.А. Тяпкина // Клиническая нефрология. – 2011. - №6. – С. 32-35.
6. Фоломеева. О.М. К проблеме определения внесуставных проявлений ревматоидного артрита / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2008. - № 2. – С. 74-82.
 7. Fonfstock R., Ott U., Naber K. G. The interaction of urinary tract infection and renal insufficiency / R. Fonfstock , U.Ott , K. G. Naber // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2006. – Vol. 28, Suppl. 1. – S. 72-77.
 8. Levey A. S. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk // Ann. Intern. Med. – 2008. – № 139 (2). – P. 137-147.
 9. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects / E.Niki // Free Radical Biology&Medicine. – 2009. – Vol.47, N5. – P.469-484.
 10. Takamatsu N. Risk factors for chronic kidney disease in Japan: a communitybased study / N. Takamatsu, H. Abe, T. Tominaga [et al.] // BMC Nephrol. 2009. Vol. 10. P. 34–44.

РЕЗЮМЕ

ХАРАКТЕРИСТИКА СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Роборчук С. В.

(Черновцы)

Вступление. Изучение механизмов прогрессирования ревматоидного артрита на фоне хронической болезни почек является сегодня актуальной проблемой. **Цель.** Провести сравнительную характеристику состояния свободнорадикального окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты у пациентов различно-

го возраста с ревматоидным артритом на фоне хронической болезни почек. **Материал и методы.** Обследованы 89 пациентов с ревматоидным артритом на фоне хронической болезни почек ХХН I-II стадии и 40 здоровых добровольцев. В работе изучено свободнорадикальное окисление липидов, белков и состояние антиоксидантной защиты у больных ревматоидным артритом на фоне хронической болезни почек. Проведено сравнительную характеристику данных показателей. **Результаты исследования и обсуждение.** Установлено, что дисбаланс в системе свободнорадикального окисления данных пациентов зависит от возраста и стадии хронической болезни почек. **Выводы.** Наиболее значимые изменения оксидантно-противооксидантного дисбаланса отмечены у пациентов с ревматоидным артритом с наличием хронической болезни почек II степени, что в большей степени имело место у пациентов зрелого возраста.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, ревматоидный артрит, свободнорадикальное окисление липидов и белков.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF FREE RADICAL DAMAGE AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH CONCOMITANT CHRONIC KIDNEY DISEASE

Roborchuk S. V.

(Chernivtsi)

SUMMARY. Introduction. Studying the mechanisms of progression of rheumatoid arthritis on a background of chronic kidney disease is now an actual problem. **Objective.** To conduct a comparative description of the state of free-radical oxidation of lipids, proteins and antioxidant protection in patients of various age with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. **Material and meth-**

ods. The study included 89 patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease I - II stages and 40 healthy volunteers. It was established the free radical oxidation of lipids, proteins and antioxidant status in patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. It was conducted of comparative characteristics of these indicators. **Results and discussion.** It was found that the imbalance in the system of free-radical oxidation of these patients depend on the age and stage of chronic renal disease. **Conclusions.** The most significant changes in the oxidant–antioxidant imbalance observed in the patients with rheumatoid arthritis and chronic kidneys disease II stages, which largely occurred in middle-aged patients.

Key words: chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, free radical oxidation of lipids and proteins.