

ПОРУШЕННЯ СИСТЕМ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ БІЛКІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА СЕЧОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ

Є.А. Литвинець, Н.Т. Скоропад

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Вступ. Сечокам'яна хвороба (СКХ) – поліетіологічне захворювання, що характеризується наявністю каменя або декількох каменів у нирках і/або сечових шляхах [1, 3, 7]. Про неї відомо багато, але досі не з'ясовані всі причини утворення каменів. Донині точаться дискусії щодо проблеми етіології, патогенезу та профілактики як самого захворювання, так і його рецидивів. Це одне з найпоширеніших урологічних захворювань і зустрічається не менше, ніж у 2–5% населення, причому найчастіше у віці 20–50 років. За даними літератури, в індустріально розвинених країнах щорічно появляється 1500–2000 випадків первинного каменеутворення на 1 млн. населення [3, 6, 10]. Розповсюдженість СКХ в Україні посідає друге місце після інфекції сечових шляхів серед усіх урологічних захворювань і має тенденцію до зростання [1, 2]. Хворі складають 30–45% всього контингенту урологічних стаціонарів. Загальновідомо, що будь-який патологічний процес перебігає на тлі утворення активних форм кисню (АФК) та інтенсифікації вільнорадикального окиснення біосубстратів. Так, важливу роль у патогенезі переважної більшості захворювань сечовидільної системи, у тому числі й сечокам'яної хвороби (СКХ), відіграє окисний стрес (ОС), основною причиною якого є дисбаланс у системі «оксиданти-антиоксиданти», що виражається надмірним утворенням АФК і ослабленням ефективності антиоксидантного захисту (АОЗ) [2, 4, 5, 11]. Така особливість деяких урологічних нозологій зумовлена тим, що нирки піддаються постійному безпосередньому впливу екзогенних оксидантів (ксенобіотиків), які є в навколишньому середовищі та потрапляють різними шляхами; ненасичені жирні кислоти служать субстратом для реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ); мікроорганізми викликають активацію фагоцитів, які продукують при цьому значну кількість АФК.

Порушення функціонування АОЗ призводить до утворення великої кількості АФК. Маючи високу реакційну здатність, АФК можуть

незворотно пошкоджувати біологічно важливі молекули, викликаючи запалення внаслідок активації акумульованих у нирках фагоцитів і, як наслідок, виникає оксидативний стрес.

На сьогоднішній день доведено, що в стані окисного стресу під дією АФК перекисному окисненню підлягають не лише ліпіди, а й білки плазматичних мембран [4, 8, 9]. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільнорадикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. При цьому перекисне окиснення білків (ПОБ) є не лише пусковим механізмом патологічних процесів при стресі, а й найбільш раннім маркером окисного стресу. Динаміка змін продуктів ПОБ є відображенням ступеня окисного ураження клітин та резервно-адаптаційних можливостей організму. Вважається, що рівень показників окисної модифікації білків (ОМБ) порівняно із рівнем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) є інформативнішим маркером наявності окисного стресу в організмі [4, 5, 8].

Механізми вільнорадикального окиснення макромолекул у перебігу СКХ залишаються маловивченими і до кінця не розкритими. Нині наявні лише поодинокі публікації про стан процесів пероксидації білків при СКХ, що і зумовило вибір напрямку дослідження.

Мета роботи: вивчити стан прооксидантної системи та системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з сечокам'яною хворобою, зокрема при кальцій-оксалатному нефролітіазі.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводилось на базі відділу урології та імунологічної лабораторії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні. Обстежено 76 пацієнтів, які були розділені на групи: перша група (n=56) – хворі на СКХ (кальцій-оксалатний нефролітіаз) віком від 18 до 65 років; друга група (n=20) є групою контролю. Її склали 20 здорових осіб аналогічного віку. Поряд із ви-

вченням даних анамнезу, об'єктивним оглядом хворі підлягали інструментальному та лабораторному обстеженню згідно з протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України №1-1/152 від 06.03. 2003 р. «Сечокам'яна хвороба, камені нирки».

Усі пацієнти обстежувались після отримання інформаційної згоди у них у відповідності до вимог GCP ІНС.

Для вивчення стану ПОБ досліджували показники ОМБ за методикою Е.Е. Дубініної і співавт. Оптичну густину реєстрували на спектрофотометрі при довжині хвилі 356 нм і 370 нм (кетоніпохідні нейтрального характеру) та 430 нм і 530 нм (альдегідопохідні основного характеру). Активність супероксиддисмутази (СОД) визначали за методом С. Чеварі та співавт. Кількісне визначення каталази у сироватці крові здійснювали за методикою А.Н. Баха і С.В. Зубкової.

Одержані результати аналізували за допомогою комп'ютерних пакетів ліцензійної програми «STATISTICA» StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних та непараметричних методів обчислення.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів визначення у сироватці крові хворих на СКХ (кальцій-оксалатний нефролітіаз) вмісту продуктів ПОБ свідчить на користь наявності у них оксидативного стресу (табл. 1).

Так, вміст ОМБ-356 у обстежених першої групи із СКХ вірогідно перевищував рівень аналогічного показника у здорових. Показник ОМБ-356, склавши $(0,295 \pm 0,0060)$ ум. од., був

достовірно вищим проти $(0,212 \pm 0,011)$ ум. од. у порівнянні зі здоровими ($p_N < 0,05$).

Дослідження вмісту ОМБ-370 у сироватці крові хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз дозволило встановити, що у цій групі мало місце збільшення його рівня порівняно зі здоровими, причому ця відмінність була достовірною ($p_N < 0,05$). Відтак, максимальне значення показника ОМБ-430 зареєстроване в групі пацієнтів із кальцій-оксалатним нефролітіазом. Цей показник вірогідно перевищував аналогічні у обстежених здорових ($p_N < 0,05$).

Щодо вмісту ОМБ-530, то його рівень у хворих на СКХ практично не відрізнявся від показника групи контролю ($p_N < 0,05$).

Таким чином, аналіз показників стану ПОБ у хворих із СКХ показав його значну активацію. Втім, якісно односпрямовані зміни були кількісно нерівнозначними. Аналіз залежності рівня показників ОМБ показав виразні зміни стану біологічних мембран, що індукуює виснаження захисних механізмів. Дослідження вмісту ферментативних антиоксидантів у хворих на СКХ показало, що АО характеризувався вірогідним зменшенням активності каталази із $(6,61 \pm 0,28)$ ум. од. у здорових до $(4,62 \pm 0,22)$ ум. од. у хворих із СКХ ($p_N < 0,05$) та СОД з $(38,96 \pm 2,16)$ МО/мг у хворих проти $(49,05 \pm 2,51)$ МО/мг у здорових ($p_N < 0,001$), що свідчить про досягнення функціонального виснаження ферментативного ланцюга АОЗ у цієї категорії пацієнтів (табл. 2).

Таким чином, отримані результати демонструють системну активацію процесів ПОБ у хворих на СКХ. Посилення процесів ПОБ суп-

Таблиця 1

Стан перекисного окиснення білків у здорових та хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз ($M \pm m$)

| Показник | Хворі на СКХ ¹ (n=56) | Здорові ² (n=20) |
|------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| ОМБ-356, ум. од. | $0,295 \pm 0,006$ | $0,212 \pm 0,011$ $p_{1-2} < 0,001$ |
| ОМБ-370, ум. од. | $0,382 \pm 0,005$ | $0,262 \pm 0,010$ $p_{1-2} < 0,001$ |
| ОМБ-430, ум. од. | $0,184 \pm 0,004$ | $0,143 \pm 0,006$ $p_{1-2} < 0,001$ |
| ОМБ-530, ум. од. | $0,052 \pm 0,001$ | $0,050 \pm 0,004$ |

Примітка: p – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у пацієнтів із хворими на СКХ.

Таблиця 2

Показники активності каталази та супероксиддисмутази у здорових та хворих на кальцій-оксалатний нефролітіаз

| Показник | Хворі на СКХ ¹ (n=56) | Здорові ² (n=20) |
|-------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| СОД, МО/мг | $38,96 \pm 2,16$ | $49,05 \pm 2,51$ $p_{1-2} < 0,001$ |
| Каталаза, ум. од. | $4,62 \pm 0,22$ | $6,61 \pm 0,28$ $p_{1-2} < 0,05$ |

Примітка: p – вірогідність різниці показників по відношенню до величин у пацієнтів із хворими на кальцій-оксалатний нефролітіаз.

роводжується ослабленням АОЗ, що проявляється зниженням активності СОД, яка каталізує дисмутацію супероксидних аніон-радикалів та антиоксидантного бар'єра першої лінії захисту – каталази – засвідчує значне послаблення захисту клітин нирки при СКХ від накопичення активних форм кисню.

На ранніх етапах перебігу СКХ інтенсифікація продуктів ПОБ є незначною. По мірі прогресування СКХ активізація ПОБ стає більш вагомю, що частково можна пояснити послабленням функціонування АО механізмів.

Активізація оксидативних механізмів у хворих на СКХ поряд із прямою токсичністю (деградація ДНК, запуск ланцюгової реакції ПОЛ), опосередковано впливає на велику кількість інших негативних процесів у організмі: пошкоджуються фібробласти, знижують активність місцевого захисту, стимулюється утворення тромбосану, підвищується проникливість епітелію і ендотелію, підсилюється секреція слизу та ін. Викликане окисним пошкодженням інгібування активності мембранних ферментів поглиблюється змінами фізико-хімічних властивостей

ліпідного біошару. Такий механізм лежить в основі процесів оксидантного стресу і є однією із ланок патогенезу СКХ [1, 3, 7].

Висновки

1. У хворих на кальцій-оксалатний нефролітаз має місце розвиток оксидативного стресу, який проявляється достовірним збільшенням та накопиченням вмісту продуктів перекисного окиснення білків на тлі зростання напруженості адаптаційних механізмів системи антиоксидантного захисту.

2. При сечокам'яній хворобі, як патологічних станах, що супроводжуються інтоксикацією і розвитком окисного стресу, доцільним є контроль маркерів наявності окисного стресу в організмі – рівень окисної модифікації білків. У відповідь на інтенсифікацію вільнорадикального окиснення в організмі активуються багаторівневі антиоксидантні системи, зокрема, антирадикальний рівень, який забезпечує відновлення вільних радикалів, поміж ними й кисню (супероксиддисмутаза) та антиперекисний, який елімінує перекис водню і ліпіди (каталаза).

Список літератури

1. Возианов А. Ф. Атлас: руководство по урологии: в 3 т. / А. Ф. Возианов, А. В. Люлько. – Днепропетровск: РИА «Днепр-VAL», 2001. – 195 с.
2. Литвинець Є.А., Зеляк М.В., Соломчак Д.Б. та ін. Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту при патології сечовидільної системи та доцільність використання біофлавоноїдів у комплексному лікуванні // Галицький лікарський вісник. – 2004. – № 3. – С. 110–113.
3. Мочекаменная болезнь: этиопатогенез, диагностика, лечение и метафилактика: пособие / В. И. Вошула [и др.]; под. общ. ред. В.И. Вошулы. – Минск: Зималето, 2010. – 220 с.
4. Карімов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окислення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології / І.З. Карімов // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 1(31). – С. 7–13.
5. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122–126.
6. Borysewicz-SaDczyk H. Urolithiasis risk factors in obese and overweight children / H. Borysewicz-SaDczyk, T. Porowski, A. Hryniewicz A. // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* – 2012. – V. 18, N 2. – P. 53–57.
7. Knoll T. Epidemiology, Pathogenesis, and Pathophysiology of Urolithiasis / T. Knoll // *Eur. Urol. Suppl.* – 2010. – V. 9. – P. 802–806.
8. Elsas L.J. Approach to inborn errors of metabolism / L.J. Elsas, L. Gladman, D. Ausiello // *Cecil Medicine. Philadelphia.* – 2008. – P. 216.
9. Rink L. Zinc-altered immune function and cytokine production / L. Rink, H. Kirchner // *J. Nutr.* 2008. – V. 130. – P. 1407–1411.
10. Pearle M.S. Urologic diseases in America project: Urolithiasis / M.S. Pearle, E.A. Calhoun, G.C. Curhan // *J. Urol.* – 2005. – V. 173. – P. 848–857.
11. Williams K.J., Fisher E.A. Oxidation, lipoproteins and atherosclerosis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Care.* – 2005. – V. 8. – P. 139–147.

Реферат

НАРУШЕНИЕ СИСТЕМЫ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСЛЕНИЯ БЕЛКОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Е.А. Литвинец, Н.Т.Скоропад

В статье приведены результаты исследования показателей окислительной модификации белков и активности антиоксидантных ферментов у больных с мочекаменной болезнью (МКБ).

Обследованы 76 пациентов, разделенных на группы: первая группа (n=56) больных МКБ в возрасте от 18 до 65 лет; вторая группа (n=20) – группа контроля аналогичного возраста. Установлено, что у больных МКБ имеет место прооксидантная активация, проявляющаяся достоверным повышением уровня окислительно-модифицированных белков. Так, показатель окислительной модификации белков (ОМБ)-356, составив $(0,295 \pm 0,0060)$ ус. ед., был достоверно большим в сравнении со здоровыми ($p_N < 0,05$). Максимальные значения показателя ОМБ-370 и ОМБ-430 зарегистрированы в группе пациентов с МКБ, что вероятно превышало аналогичные данные у обследованных с группы контроля ($p_N < 0,05$). Другую тенденцию отмечали относительно показателей ОМБ-530: они практически не отличались от аналогичного показателя у здоровых. В то же время, у всех пациентов ослабевала антиоксидантная защита, о чем свидетельствует значительное снижение активности ферментов супероксиддисмутазы и особенно каталазы.

Ключевые слова: оксидантно-антиоксидантная система, мочекаменная болезнь.

Адреса для листування

Є.А. Литвинець
E-mail: doclitvinets@i.ua

Summary

OXIDATIVE STRESS AND ANTIOXIDANT DEFENSES IN PATIENTS WITH THE UROLITHIASIS

E. Lytvynets, N. Scoropad

The article presents the results of research of indicators of oxidative modification of proteins and antioxidant enzymes in patients with the urolithiasis. The study involved 76 patients aged 18 to 65 years, patients with the urolithiasis. The first of group was 56 patients with the urolithiasis and the second – 20 healthy. We found the patients have a prooxidant activation, which is manifested by a significant increase of the level of oxidation-modified proteins. Thus, the rate of oxidative modification of proteins OMP-356, reaching $(0,295 \pm 0,0060)$ compared with patients of healthy group ($p_N < 0,05$). The maximum value of the OMP-370 and OMP-430 were registered in the group of patients with urolithiasis ($p_N < 0,05$). Content of OMP-530 in patients with the urolithiasis with practically wasn't different from the rate of the control group, and compared with healthy ($p_N < 0,05$). However, in these patients was diminished the antioxidant protection, confirming a significant reduction in enzyme activity of superoxide dismutase and especially catalase.

Keywords: oxidant-antioxidant system, urolithiasis.