

© Ф.А.Тугушева, 2001
УДК 612.015.1:616.611-002-036.12

Ф.А.Тугушева

ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И ЗАЩИТНАЯ РОЛЬ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. ЧАСТЬ II*

F.A.Tugusheva

PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION AND PROTECTIVE ROLE OF THE ANTIOXIDANT SYSTEM IN HEALTHY SUBJECTS AND IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS. PART II

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant system, chronic glomerulonephritis, chronic renal insufficiency.

В первой части настоящего обзора были рассмотрены вопросы физиологического значения и химической сущности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также характеристика компонентов антиоксидантной системы (АОС), ограничивающей избыточную липопероксидацию в организме здорового человека. Прежде чем перейти к рассмотрению роли ПОЛ и системы антиоксидантной защиты (АОЗ) у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН), следует обсудить проблему развития у этих пациентов обязательных спутников ХГН — гиперлипидемии (ГЛЕ) и дислипидемии (ДЛЕ), а также особенности их течения.

2.1. Гиперлипидемии и дислипидемии — важные метаболические нарушения в ряду неиммунных механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита. В настоящее время общепринято, что среди неиммунных механизмов прогрессирования нефритов ключевое место занимают два: гемодинамические расстройства и метаболические нарушения. Среди последних исключительно важное значение имеет развитие у больных с ХГН нарушений липидного обмена — ГЛЕ и ДЛЕ [86, 150], на фоне которых в конечном итоге развивается гломерулосклероз. С другой стороны, нарушения липидного метаболизма способствуют развитию атеросклеротических поражений организма. Таким образом, дисбаланс в обмене жиров прогрессирует по мере

ухудшения функции почек, а, с другой стороны, снижение функции почек усугубляет уже имеющиеся нарушения метаболизма липидов.

Развитие ГЛЕ способствует повреждению нефрона за счет отложения липидных депозитов в мезангии с последующей стимуляцией пролиферации мезангиальных клеток [50, 53, 84]. В конечном итоге это приводит к прогрессированию нефропатии, инициации и развитию нефросклероза, который является закономерным финалом большинства заболеваний почек, независимо от первичного характера поражения клубочков. Кроме того, следует помнить и об аутоиммунных свойствах липопротеидов (ЛП) крови больных, что также играет роль в развитии гломерулосклероза за счет эндоцитоза ЛП комплексов мезангиальными клетками с последующей активацией клеток и выработкой в избытке основного вещества базального матрикса [75, 83]. Таким образом, механизмы развития атеросклероза и гломерулосклероза схожи, но последний имеет ряд особенностей, например, очень высокую частоту развития ГЛЕ и ДЛЕ, сопутствующих развитию склероза почек [30, 32].

При тщательном обследовании ГЛЕ выявляют уже при снижении скорости клубочковой фильтрации до 30–40 мл/мин. По мере ухудшения функции почек нарушения липидного обмена прогрессируют, и их можно обнаружить у

* См. часть I. — Нефрология. — 2001. — Т. 5, № 1. — С. 19–27.

100% пациентов, причем гемодиализная терапия не ликвидирует нарушений липидного метаболизма [81]. Наиболее характерным липидным нарушением в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (как при консервативном лечении, так и у пациентов, получающих регулярные сеансы гемодиализа) является высокий суммарный уровень триглицеридов (ТГ) плазмы крови на фоне нормальной или даже пониженной концентрации общего холестерина (ХС). При более детальном исследовании с использованием метода ультрацентрифугирования в градиенте плотности выявляется повышение концентрации ЛП очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛП промежуточной плотности (ЛППП), нормальный уровень ЛП низкой плотности (ЛПНП) и низкое содержание ЛП высокой плотности (ЛПВП) [80]. Во фракции ЛПОНП увеличено содержание ХС, ТГ и соотношение между ними. Во фракции ЛПНП содержание ТГ повышено, а соотношение ХС/ТГ низкое [38]. Доказаны дефект катаболизма ЛПОНП и возможность внутрисосудистого образования ЛПНП и ЛПОНП. Эти изменения сочетаются с низкой активностью липопротеидлипазы и триглицеридлипазы и со значительными сдвигами в белковом составе ЛП-комплексов [100]. Патогенез уремической ДЛЕ является результатом совместного действия целого ряда факторов, обусловленных как самим патологическим процессом (почечной недостаточностью), так и имеющих ятрогенное происхождение (гемодиализ, медикаментозная терапия, диета и т. д.). Общим в патогенезе липидных нарушений является снижение периферической утилизации низкоплотных ЛП и, в некоторых случаях, увеличение синтеза ЛП в печени [81]. Кроме того, нельзя исключить, что атерогенные ЛПНП являются также и модифицированными (как в крови больных с атеросклерозом без патологии почек) — десиализованными, электроотрицательными, мелкими — и могут проявлять повышенную чувствительность к окислению [60].

Возникновение ГЛЕ и ДЛЕ создает благоприятные условия для стимуляции ПОЛ и приводит к абсолютной или относительной недостаточности факторов системы АОЗ.

Стимуляция реакций свободно-радикального окисления (СРО) и истощение компонентов системы АОЗ (в том числе и в ЛП-частицах) может привести к окислительной модификации ЛП-комплексов, приводя, в том числе, к изменению конформации белковой части и структуры частиц в целом, особенно, во фракциях ЛПНП и ЛПОНП [17, 65, 66, 80]. Так, окисление ЛПНП сопровождается конформационны-

ми изменениями белка апо-В и удалением его из гидрофобной частицы в водную фазу [99]. Значение окислительной модификации белков ЛП-частиц может иметь еще большее значение, если согласиться с теорией о предопределяющей роли апо-белков в транспорте липидов [88, 90, 91]. Кроме того, аполипопротеины участвуют в построении и стабилизации мицеллярной структуры ЛП, регуляции ключевых реакций обмена ЛП в сосудистом русле [88] и незначительные изменения их структуры неизбежно отражаются на их функциональной полноценности, в частности, повышают их аутоантигенность и атерогенность [17, 65, 66].

Известно, что ЛПНП человека имеют молекулярную массу около 250 000 дальтон и содержат, в среднем, 1 300 молекул полиненасыщенных жирных кислот, связанных с разными классами липидов. На каждую частицу ЛПНП приходится, в среднем, 6 молекул токоферола (ТФ) [95]. Поэтому в норме при соотношении ТФ:полиненасыщенные жирные кислоты (ТФ:поли-НеЖК), равном 1:200, ЛПНП хорошо защищены от ПОЛ. (Следует заметить, что если в норме ПОЛ в мембранах должно быть под контролем гомеостатических систем, но не прекращено совсем, то в ЛП оно должно быть заблокировано полностью. Ведущую роль в обоих случаях играют ТФ и убихинон). При нарушении равновесия про- и антиоксидантных факторов в условиях *in vivo* весьма вероятно окислительная модификация ЛП, что значительно усиливает их атерогенность [18, 21, 29]. Предотвратить окисление может также наличие в структуре ЛП-частиц фермента лецитин-холестерин-ацил-трансферазы (ЛХАТ), который участвует в эстерификации свободного ХС. Этот фермент, с одной стороны, стабилизирует ЛП-частицу, а, с другой стороны, защищает остатки жирных кислот от окисления [29].

Показано, что окисление ЛПНП человека, как в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*, сопровождается накоплением в них остатков стерина и фосфолипидов (ФЛ), ковалентно связанных с аполипопротеидом В, что увеличивает вероятность потери антиоксидантов [89]. Кроме того, доказано, что во фракциях ЛП разной плотности могут накапливаться первичные продукты свободно-радикальных реакций НеЖК — гидроперекиси липидов (ГПЛ), причем наиболее подвержены окислению фракция ЛПНП, а наименее — ЛПВП [21]. Окисление ЛПНП отражается не только на их транспортной функции. Так, например, окисленные ЛПНП вызывают значительную агрегацию тромбоцитов, что может иметь большое значение в усиленном тромбообразовании при атеросклерозе [1].

Функция ЛПВП заключается главным образом в том, чтобы акцептировать ХС из клеток периферических тканей и транспортировать его в печень для катаболизма и экскреции [54, 65, 66, 90, 91]. Удалению из клетки подлежит весь поступивший в нее и частично образованный в ней ХС. Последнее определено тем, что у млекопитающих метаболизм ХС происходит только в гепатоцитах. Однако в последнее время стали все чаще появляться работы, свидетельствующие о том, что фракция ЛПВП обладает антиоксидантными (АО) свойствами. Так, в серии работ, выполненных под руководством акад. А.Н.Климова, было показано, что фракция ЛПВП задерживает образование окислительно-модифицированных форм ЛПНП и ингибирует образование малонового диальдегида (МДА) [28, 29]. С одной стороны, этот эффект связан с высоким содержанием в ЛПВП фермента ЛХАТ [29], с другой стороны, с фракцией ЛПВП связано около 50% всего циркулирующего в плазме крови антиоксиданта ТФ и возможностью перехода витамина Е из фракции ЛПВП во фракцию ЛПНП, в которой содержится только 20% плазменного пула ТФ [28, 30]. Защитное антиатерогенное действие ЛПВП было также показано в опытах на кроликах с экспериментальной гиперхолестеринемией, которым внутривенно вводили ЛПВП человека. Была найдена обратная корреляция между уровнем первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) — и содержанием ЛПВП [27].

Антиоксидантные свойства фракции ЛПВП могут быть связаны также с тем, что ЛПВП проявляют высокий аффинитет по отношению к глюкокортикоидам, которые обладают мощным АО-свойством. Показано, что при связывании кортикостероидов ключевым компонентом в ЛПВП являются белки типа апо-А1: константа связывания такова, что 1 моль апо-А1 может связать 11 молей гормона [61].

Кроме того, в последнее время появились данные о наличии во фракции ЛПВП фермента параоксоназы, участвующей в разрушении окисленных липидов [131, 149].

2.2. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты организма у больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. Изучение состояния ПОЛ и системы АОЗ при заболеваниях почек, в первую очередь, на фоне ХГН, представляется важным направлением в современной клинической нефрологии [7, 119, 125]. В отечественной литературе уже сформировалось мнение о ведущей роли мембранодеструктивных процессов, приводящих к значительным изменениям структурно-функциональной организа-

ции почечных мембран гистоморфологических структур почек [7]. Так, у крыс при экспериментальном нефрите Мазуги, вызванном с помощью антисыворотки к базальным мембранам клубочка, установлено снижение уровня ФЛ. Несмотря на то, что содержание ФЛ в базальных мембранах составляет всего от 2,7 до 6,3%, снижение уровня ФЛ коррелирует с тяжестью протеинурии; кроме того, на базальной мембране откладываются гетеро- и аутоантитела [55]. В процессе прогрессирования хронического гломерулонефрита у людей 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 (СФМ), и увеличение доли стероидов [45, 46, 63, 67]. Снижение ФЛ, в свою очередь, связано с активацией эндогенных фосфолипаз (ФЛаз), что проявляется выраженным накоплением лизо-форм ФЛ [22, 37, 45, 47, 48]. Эти ферменты наиболее активны в отношении ФЛ, у которых жирно-кислотные радикалы находятся в аутоокисленном состоянии, т. е. в форме гидроперекисей липидов [55]. Следовательно, первичным звеном в изменении ФЛ-спектра мембран являются реакции СРО.

Помимо поражения самой базальной мембраны, при ХГН и особенно при нефротическом синдроме (НС) поражаются мембраны эпителия и лизосом канальцевого аппарата, что сопровождается повышением активности в мочевом ряду ферментов-маркеров лизосом: щелочной фосфатазы, α -глюкозидазы, ФЛаз [24, 40]. Так, например, была найдена прямая зависимость между активностью α -глюкозидазы в моче и клиническим типом гломерулонефрита (наибольший уровень активности фермента $127 \pm 14,7$ мкмоль/час х ммоль креатинина наблюдался в моче больных с резко выраженным НС), а также корреляция с нарушением функции почечных канальцев, что может иметь значение при диагностике поражения почек и контроле за эффективностью проводимого лечения [40]. Кроме того, в канальцевых клетках при световой микроскопии выявляются отложения липидов [105], а в моче — выраженная липидурия [78]. Таким образом, существует достаточное количество доказательств важной роли мембранолитических процессов в генезе заболеваний почек, в первую очередь при ХГН.

Кроме того, общепризнано, что у больных с ХГН отмечаются существенные сдвиги в метаболизме липидов, приводящие к быстрому воз-

никновению и развитию атеросклеротических процессов (увеличение концентрации ХС, β -липопротеидов, общих липидов, ТГ, насыщенных жирных кислот, уменьшение доли НсЖК, падение активности липопротеидлипазы и триглицеридлипазы) [20, 41, 51, 80, 85, 93]. Роль ПОЛ, как одного из основных инициаторов в развитии атеросклероза, хорошо известна и общепризнана [6, 44, 149]. Следует также помнить и о прямом повреждающем воздействии высоких концентраций липидов на структурно-функциональную организацию мембран почечной ткани за счет отложения липидов (в первую очередь, окисленных) в гломерулах, что ведет к пролиферации мезангиальных клеток [110, 116, 118, 122, 132].

Процессы СРО являются ключевыми при синтезе простагландинов (ПГ) (в первую очередь ПГЕ₂), так как реакции СРО лежат в основе функционирования циклооксигеназной системы. Избыточная концентрация ПГ отрицательно сказывается на ряде физиологических показателей: ПГЕ₁ обладают ингибирующим влиянием на иммунный ответ, ПГЕ₂ стимулируют агрегацию тромбоцитов. Однако на фоне ХГН преобладает липоксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, следовательно, синтез ПГ снижен, а тромбоксана — повышен [5, 39, 92]. Но, помимо перечисленных свойств ПГ, они обладают также депрессорным, натрийуретическим и диуретическим свойством, а также способностью увеличивать почечный кровоток и, следовательно, участвовать в развитии нефрогенной гипертензии [5].

Таким образом, реакции СРО липидов играют важную роль в патогенезе ключевых звеньев неиммунного фланга нарушений, развивающихся при ХГН на фоне традиционных схем консервативного лечения заболевания, что привлекло внимание исследователей к их изучению.

В настоящее время в литературе накопились сведения о состоянии системы ПОЛ и АОЗ при заболеваниях почек, особенно в доазотемической стадии заболевания. Приоритет в этой области принадлежит отечественным исследователям.

Наиболее полными и планомерными нам представляются исследования, проводимые на кафедре педиатрии Тюменского медицинского института и НИИ педиатрии АМН СССР.

Так, В.И.Крылов, В.А.Жмуров и Ю.Н.Кожевников в 1979 г. [34] сообщили о повышенном уровне гидропероксидов липидов (ГПЛ) в мембранах эритроцитов детей с ХГН. При этом авторы отметили, что, в отличие от форм с гематурией, при НС отмечается более высокий уровень ГПЛ, концентрация которых при обострении

процесса достигала 5,68 мкг/мл липидов эритроцитов против 3,64 мкг/мл у здоровых, а при ремиссии возвращалась к норме, составляя, в среднем, 3,03 мкг/мл липидов. При НС у больных с ХГН авторы обнаружили отрицательную корреляцию между уровнем ГПЛ и концентрацией ФХ и положительную — между ГПЛ и концентрацией ФЭА. На этом основании исследователи пришли к выводу, что ФХ обладает антиоксидантными, а ФЭА — прооксидантными свойствами.

В дальнейшем те же авторы нашли, что изменения в мембране эритроцитов, взятой в качестве модели плазматической мембраны, сопровождались односторонними сдвигами в моче [35]. Так, при ХГН усиливается экскреция с мочой ГПЛ, конечных метаболитов ПОЛ-МДА и оснований Шиффа (ШО), а также лизоформ ФЛ. При этом в моче увеличивалась активность ФЛаз, щелочной фосфатазы, трансаминидазы и лактатдегидрогеназы, что было справедливо расценено авторами как проявления деструкции гистоморфологических структур нефрона. Причем более выраженные изменения происходили в случае хронической формы гломерулонефрита, а в период ремиссии значения исследованных показателей к нормальным величинам не возвращались. Учитывая, что в телях эритроцитов были одновременно найдены увеличение ГПЛ, активности ФЛаз, содержания лизоформ ФЛ и изменения спектра ФЛ, был сделан общий вывод о несоответствии АОС стимуляции ПОЛ, более выраженном при хронической форме заболевания [23].

Позднее эти авторы показали, что наряду с накоплением в эритроцитах различных продуктов ПОЛ: ДК, МДА, ШО и активацией ФЛаз — происходит падение активности защитных ферментов каталазы, пероксидазы, а также уровня восстановленного глутатиона [24]. Кроме того, в мембранах эритроцитов больных с ХГН происходит нарушение ФЛ-спектра, связанное со стимуляцией ПОЛ [36].

Самые последние исследования этой группы авторов также согласуются с выдвинутым предположением о нарушении при ХГН структурно-функциональной организации клеточных мембран, в том числе и нефрона, что приводит к стимуляции ПОЛ [26, 64].

Другие группы исследователей также пришли к подобным выводам. Так, О.Н.Ржевская, Н.А.Коровина [72] подтверждают факт стимуляции ПОЛ при гломерулонефрите у детей, доказывая, что избыточная липопероксидация приводит к повреждению биомембран, нарушению их барьерных функций, изменению проницаемости, модификации белков и SH-соединений. Активация в крови и моче ФЛаз, накопление продуктов ПОЛ в эритроцитах и моче, сни-

жение АО-активности плазмы в конечном итоге ведут к хронизации процесса.

Ю.А.Юрков и соавт. [98] провели сравнение интенсивности реакций СРО в мембранах эритроцитов детей, которую оценивали по уровню МДА, с устойчивостью клеток к механическому и перекисному гемолизу и подтвердили мнение о токсичности продуктов ПОЛ для клетки. Однако у взрослых эта взаимосвязь была менее выраженной. Авторы установили интересный факт: у детей младшей возрастной группы с заболеваниями почек уровень МДА не позволил инициировать в искусственной системе реакции СРО в той же степени, в какой эта инициация стимулировала СРО у здоровых детей. Эти результаты свидетельствуют о том, что у больных детей реакции СРО уже не требуют инициации, так как протекают на исходно высоком уровне. Авторы обнаружили также протекторный эффект витамина Е на инициацию СРО у детей с ХГН.

Все вышеперечисленные данные получены главным образом с использованием эритроцитов как типичной модели клетки, обладающей плазматической мембраной. Однако сходные изменения были получены и на других клетках, в частности, при использовании лимфоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов. Были найдены нарушения ФЛ-состава мембран этих клеток (увеличение содержания фракций лизоформ ФЛ, фосфатидных кислот и ХС, уменьшение содержания ФС, ФХ, ФЭА и СФМ) [22, 25, 31, 152], накопление продуктов ПОЛ (ДК, ШО) [22, 31, 43, 152], снижение активности системы АОЗ [22].

В самые последние годы появилась серия исследований, доказывающих роль оксид азота (как одной из активных форм кислорода, образующихся в ходе СРО) в патогенезе ХГН. Активное участие оксид азота показано как в модельных экспериментах на животных [121, 136], изолированной почке [138] и клеточных элементах [149], так и на примере больных детей [103, 137].

ХГН обычно сопровождается тяжелыми нарушениями липидного обмена [32], при этом повреждение нефрона происходит как путем прямого повреждающего действия высоких концентраций липидов, так и за счет токсического воздействия на мембраны продуктов ПОЛ, которое ускоряется отчасти вследствие повышения концентрации субстрата окисления. Кроме того, ГЛЕ и ДЛП, развивающиеся на фоне ХГН, нарушают обмен между липидами плазмы и мембранами клеток, существенно изменяя качественный состав мембран и их свойства [70]. Следует отметить, что ГЛЕ являются факторами патогенеза и прогрессирования неф-

ропатий: гладкомышечные и мезангиальные клетки имеют структурное и физиологическое сходство, поэтому липидогенные изменения почечной ткани и индуцируемый ими склероз исследователи рассматривают как «локальный атеросклероз» [49].

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 комплемента, 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. Максимальная выраженность перекисидации наблюдается в период обострения ХГН. Найденное нарушение равновесия прооксидантных и АО-систем со сдвигом в сторону активации СРО липидов, уменьшение активности АО-ферментов и истощение неферментативного звена приводит к структурной перестройке мембран, в том числе и почечного фильтра, и изменению их физического состояния (микровязкости, текучести, стереохимической ориентации), неблагоприятным условиям для функционирования мембраносвязанных липидзависимых ферментов (например, транспортных АТФаз), проницаемости мембран и взаимодействию с гормонами [11, 15, 22, 58, 70].

Очень важным представляется то, что все большее число исследователей приводят данные, подтверждающие, что нарушения АО-потенциала крови и мочи больных с ХГН коррелируют не с гистоморфологическим диагнозом, а с морфологическими параметрами, характеризующими активность ХГН [77].

2.3. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных с хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Говоря о СРО липидов и системе АОЗ у больных с ХГН, нельзя отдельно не остановиться на их состоянии при развитии НС. НС — это клинко-лабораторный симптомокомплекс, включающий массивную протеинурию (более 3 г/сут), гипопроteinемию (менее 60 г/л), гипоальбуминемию (менее 30 г/л), ГЛЕ и отеки [74, 87]. В настоящем обзоре позволим себе не останавливаться на таких вопросах, как классификация, частота, характер течения, морфологическая основа

синдрома и т. д., а сосредоточим внимание на проблемах АО-статуса организма на фоне НС.

ГЛЕ на фоне НС чаще всего характеризуется увеличением содержания ХС, ТГ и ФЛ, а также изменением соотношения фракций в спектре ЛП: накоплением ЛПНП, ЛПОНП и нормальным или сниженным уровнем ЛПВП [33]. Отмеченные сдвиги напрямую связаны с тяжестью НС. Уровни ТГ и ХС тем выше, чем ниже концентрация альбумина в плазме крови. Кроме того, считается, что уровень ТГ более точно отражает тяжесть течения НС. У пациентов с НС отмечены липидные включения, пенные клетки и депозиты ЛПНП. На фоне НС снижена активность ЛХАТ, липопротеидлипазы и триглицеридлипазы [56, 59, 74, 87]. ГЛЕ приводит к липидурии [52, 59], результатом которой становятся еще большие гломерулярные повреждения [107, 108], в том числе за счет отложения ЛПНП в почечной ткани из-за различной проницаемости гломерулярного филь-тра для липидов разных классов [52].

Как видно из представленных выше данных, ГЛЕ, развивающаяся на фоне НС, имеет атерогенную направленность, что, несомненно, создает благоприятные условия для реакций ПОЛ [94, 95, 126, 130]. Однако исследований, посвященных состоянию СРО и АОЗ непосредственно на фоне НС, достаточно мало. Так, например, показано, что НС сопровождается уменьшением активности супероксиддисмутазы и содержания ТФ в плазме и увеличением экскреции МДА с мочой, что делает почки более подверженными действию активных форм кислорода [151]. Кроме того, снижается активность защитных ферментов — глутатионпероксидазы плазмы и эритроцитов [109], и красные кровяные клетки становятся мишенью окислительной модификации [129].

При НС изменяются связи между белками и липидами в ЛП-частицах, следовательно, изменяется их конфигурация, и они становятся менее доступными для липолитических ферментов. Подавление катаболизма ЛПОНП ведет к прогрессированию ГЛЕ не только за счет снижения преобразований их в плазме, но также за счет усиления синтеза их в печени [16].

Наконец, следует отметить, что характер нарушений при НС зависит от функционального состояния почек: если на этапе сохранной функции почек более выражены гипо- и диспротеинемия, то на азотемической стадии развития болезни среди обменных нарушений больший удельный вес приобретают гипер- и дислипидемия. Это говорит об особенностях метаболических взаимосвязей на различных этапах патологического процесса в почках [69].

Очень важным представляется тот факт, что практически все клинические, биохимические, морфологические признаки НС одинаковы независимо от заболевания, на фоне которого развился НС. Это свидетельствует об одинаковом патогенезе данного состояния [94, 96]. Однако развитие НС имеет особенно важное значение при ХГН, так как тяжесть НС и частота его появления определяют темпы прогрессирования и прогноз данного заболевания [3, 71].

2.4. Роль перекисного окисления липидов и состояние системы антиоксидантной защиты у больных с хроническим гломерулонефритом при развитии хронической почечной недостаточности. Данные, полученные при обследовании больных с ХГН с нарушением функции почек, далеко не столь многочисленны и однозначны. Кроме того, основное внимание исследователей обращено на терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ХПН), в первую очередь, в сочетании с терапией хроническим гемодиализом. Однако все ученые единодушны в мнении, что при ХПН еще более возрастает роль нарушений липидного обмена (гипер- β -липопротеидемия, гипертриглицеридемия, лецитинемия, снижение фракции ЛПВП и накопление ЛПНП и ХС), прогрессирующих по мере увеличения атеросклеротических осложнений [12, 62, 68, 69, 79, 82, 102, 111, 133]. Важную роль в патогенезе подобного рода гипер- и дислипидемий играют почки: в условиях длительного нарушения микроциркуляции в почечной ткани снижается активность энергетических процессов и использование в них липидов из артериальной крови [57]. Кроме того, при поражении почек в них нарушается деградация гормонов, которые стимулируют липолиз в жировой ткани (соматотропный гормон, глюкагон) и инсулина — активатора синтеза жиров из глюкозы в печени. Поэтому ГЛЕ при ХПН — это результат непосредственного влияния почек на липиды крови и опосредованного воздействия на систему регуляторных органов, ответственных за процессы обмена липидов в организме (печень, жировая ткань, мышцы) [57].

Учитывая, что ГЛЕ и ДЛЕ являются обязательными спутниками ХГН на стадии нарушения функции почек, очень активно обсуждается вопрос о том, какова роль нарушений липидов в темпах прогрессирования основного заболевания и ХПН. Известно, что у пациентов с ГЛЕ и без заболевания почек ХПН не развивается: скорее всего, мезангиальные клетки имеют рецепторы к апо-В содержащим ЛП и в нормальном клубочке эффективно действует механизм, препятствующий накоплению ЛП на фоне ГЛЕ. При ХГН, скорее всего, меняется состав циркулирующих ЛП, поэтому они захватываются в почечной тка-

ни не по рецепторному механизму с помощью клеток мезангия, а, возможно, макрофагами. Модифицированные ЛП появляются на самых ранних этапах развития ХГН и нарушения касаются аполипипропротеинового профиля и накопления апо-В содержащих ЛП, с интактными или частично метаболизированными ТГ в составе. Именно эти фракции ЛП оказывают наибольшее неблагоприятное воздействие как при развитии атеросклероза, так и нефросклероза, что позволяет сделать вывод об их нефротоксичности [101]. Найденная корреляционная связь между накоплением апо-В ЛП, богатых неизмененными или частично метаболизированными ТГ, и уменьшением функции почек позволила сделать вывод о том, что развитие ДЛЕ (особенно на фоне артериальной гипертензии и протеинурии) является независимым фактором риска при прогрессировании ХГН [142, 146].

С другой стороны, по данным других исследователей, показатели, характеризующие степень выраженности ДЛЕ, и параметры, оценивающие скорость прогрессирования ХПН (в отличие от тяжести протеинурии), имеют весьма ограниченную связь. Поэтому ДЛЕ расценивают только как фактор риска развития кардиосудистых осложнений на фоне ХПН [127].

На фоне ХПН сохраняются изменения ФЛ-спектра крови и плазматических мембран, наблюдаемые в доазотемической стадии ХГН: увеличение содержания СФМ, ФЭА, ФС и ХС в плазме [97], на фоне уменьшения уровней ФС и ФХ и усиленного образования лизо-форм ФЛ в эритроцитах [4, 133, 141]. Качественные и количественные изменения состава ФЛ-мембран эритроцитов приводят к уменьшению их осмотической стойкости, увеличивают микровязкость мембраны, изменяют ее ригидность [97], уменьшают деформабельность [123], снижают величину поверхностного заряда [76]. Подобные нарушения происходят и в мембранах других клеток организма [8, 14].

Кроме того, найдено прогрессирующее падение общих сульфгидрильных групп в эритроцитах по мере нарастания азотемии [12, 112, 134, 143, 145], дальнейшее снижение активности защитных АО-ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы [104, 134, 139, 143, 145], увеличивается уровень продуктов СРО-липидов [113, 117, 124, 135, 148], спонтанная и инициированная хемилюминесценция крови и мочи, особенно при сочетании ХПН с НС [42]. Эритроциты становятся чрезвычайно чувствительными к окислительному повреждению, что ведет к уменьшению продолжительности их жизни [106, 120]. В целом, еще более неэффективными становятся как ферментативный фланг системы АОЗ, так и совокупность

веществ-ловушек свободных радикалов [128]. Показана также важная роль оксида азота в развитии патологического процесса при ХГН в стадии ХПН [140], в том числе при лечении пациентов с помощью хронического гемодиализа [114, 144, 147].

Итак, можно сказать, что на фоне ХПН синдром гиперлипипероксидации сочетается с уремической интоксикацией, что приводит к системной морфофункциональной нестабильности мембран и развитию клинических проявлений в виде клубочковой и канальцевой дисфункции, лимфопении с вторичным иммунодефицитом, гемолитическим комплексом, анемии, связанной, в частности, с преждевременной деструкцией эритроцитов, ухудшением синтеза белков из-за дефицита аминокислот, нарушениями микроциркуляции и проницаемости сосудистой стенки, изменениями белкового метаболизма и т. д. [2, 8, 9–11, 13, 73, 115].

Таким образом, при ХГН (как в доазотемической стадии заболевания, так и при ХПН) наблюдается активное переокисление липидов в мембранах, что и приводит к структурно-функциональной нестабильности и обуславливает формирование на уровне организма комплекса патологических изменений, которые можно объединить в синдром «мембранной патологии».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азизова О.А., Власова И.И. Влияние липопротеинов, модифицированных перекисным окислением липидов, на агрегацию тромбоцитов // Бюл. экспер. биол.—1993.— № 11.—С. 485–487.
2. Айтпаев Б.К. Роль нарушений процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты в патогенезе заболеваний почек // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 5.
3. Айтпаев Б.К., Алимбаев Е.А. Унитиол в комплексной терапии острой токсической нефропатии // Нефрологический семинар, 4-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 110–111.
4. Акалаев Р.Н., Абидов А.А. Фосфолипидный состав эритроцитов у больных хронической почечной недостаточностью // Вопр. мед. химии.—1993.—№ 5.—С. 43–45.
5. Багирова Р.Д., Алекперова Н.В., Синяченко О.В. и др. Исследование продуктов перекисного окисления и ренальных функций при нефрогенной гипертензии // Врач. дело.—1993.—№ 2–3.—С. 81–85.
6. Бурлакова Е.Б. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология.—1980.—№ 8.—С. 48.
7. Вельтищев Ю.В. Проблемы мембранной патологии в педиатрии // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 3–9.
8. Гринштейн Ю.И. Синдром гиперлипипероксидации и его диагностика у больных с хронической почечной недостаточностью // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 152.

9. Гринштейн Ю.И. Гиперлипเปอร์оксидация в механизме прогрессирования гломерулонефрита и хронической почечной недостаточности // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 10–11.
10. Гринштейн Ю.И. Роль свободно-радикального окисления в системной мембранодеструкции у больных с уремической интоксикацией // Эндогенные интоксикации: Международный симпозиум.—СПб., 1994.—С. 24–25.
11. Гринштейн Ю.И. Роль липопероксидации в прогрессировании гломерулонефрита и почечной недостаточности // Нефрологический семинар, 4-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1996.—С. 132–133.
12. Гринштейн Ю.И., Андрианова Г.П. Состояние антиоксидантной системы и свободно-радикальное окисление у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 54–56.
13. Гринштейн Ю.И., Линева К.А. Морфофункциональные повреждения биомембран при синдроме липопероксидации у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности // Урол. и нефрол.—1989.—№ 6.—С. 45–48.
14. Гринштейн Ю.И., Осетров И.В., Терещенко В.П. Физико-химическая характеристика липидного бислоя мембраны лимфоцитов у больных с вторичным иммунодефицитом при хронической почечной недостаточности // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 153.
15. Гусейнов Ф.Г., Багирова Р.Д., Алекперова Н.В. и др. Состояние процесса перекисного окисления липидов у больных нефрогенной гипертензией с клинико-лабораторными признаками хронической почечной недостаточности // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 69–73.
16. Демьянович Е.Ю., Сазонец Г.И., Смирнов А.В. Белково-липидный состав липопротеидов плазмы крови при нефротическом синдроме // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 156.
17. Денисенко А.Д., Кузнецов А.С., Смирнов А.В. и др. Пероксидация апо-В содержащих липопротеидов как фактор аутоантигенности частиц этого класса у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе // Проблемы ХПН: Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 100.
18. Дмитриев Л.Ф. Биохимические аспекты атерогенеза: роль антиоксидантов // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 12.—С. 73–77.
19. Дмитриев Л.Ф., Иванова М.В. Аналог пробуккола защищает липопротеиды от окисления лучше, чем пробуккол // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 5.—С. 491–493.
20. Добронравов В.А., Смирнов В.А., Сазонец Г.И. Гиперлипидемия и актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 14.
21. Дремина Е.С., Вахрушева Т.В., Шаров В.С. и др. Хемилюминесцентное исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов, индуцированного ионами меди, в различных фракциях липопротеинов плазмы крови человека // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 2.—С. 144–148.
22. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 178–181.
23. Жмуров В.А., Крылов В.И., Иванова Е.Е. и др. Содержание в крови и моче продуктов перекисного окисления и ферментативная активность мочи при остром и хроническом гломерулонефрите у детей // Урол. и нефрол.—1983.—№ 4.—С. 56–60.
24. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—Т. 33, № 1.—С. 40–43.
25. Жмуров В.А., Малишевский М.В., Гапон Л.И., Мельников А.Н. Дестабилизация липидной фазы мембран нейтрофилов у больных гипертонической формой гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 16–17.
26. Жмуров В.А., Петрушина А.Д., Крылов В.И., Чернышев А.А. Показатели дестабилизации клеточных мембран эритроцитов и нефрона при гломерулопатиях у детей // Педиатрия.—1988.—№ 6.—С. 109–110.
27. Климов А.Н., Гуревич В.С., Никифорова А.А. и др. Антиоксидантная активность липопротеидов высокой плотности in vivo // Бюл. экспер. биол.—1992.—№ 7.—С. 40–47.
28. Климов А.Н., Кожемякин Л.А., Плесков В.М., Андреева Л.М. Антиоксидантный эффект липопротеидов высокой плотности при перекисном окислении липопротеидов низкой плотности // Бюл. экспер. биол.—1987.—№ 5.—С. 550–552.
29. Климов А.Н., Никифорова А.А., Плесков В.М. и др. Защитное действие липопротеидов высокой плотности, их подфракций и лецитин-холестеринацетилтрансферазы в перекисной модификации липопротеидов низкой плотности // Биохимия.—1989.—Т. 54, № 1.—С. 118–129.
30. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз.—СПб.: Питер Пресс, 1995.—С. 91.
31. Ковальчук Д.Е., Жмуров В.А., Акимов С.И. Структурно-функциональное состояние мембран лимфоцитов у больных гематурической формой хронического гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 20–21.
32. Колмакова Е.В. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1990.—№ 1.—С. 16–19.
33. Колмакова Е.В. Значение нарушений липидного обмена в прогрессировании мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 114–115.
34. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Особенности структуры мембран эритроцитов, процессов пероксидации и антиоксидантной функции организма ребенка при диффузном гломерулонефрите // Вопр. охр. мат.—1979.—№ 10.—С. 28–32.
35. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. и др. Антиоксидантная терапия диффузного гломерулонефрита у детей // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 26–28.
36. Крылов В.И., Петрушина А.Д., Морев Г.В. и др. Роль нарушений структуры клеточных мембран в формировании гормонорезистентных вариантов заболеваний почек у детей // Вопр. мед. химии.—1987.—№ 4.—С. 22–24.
37. Куликова А.И., Козлов В.В., Митрофанова О.В., Сазонец Г.И. Взаимосвязь триглицеридов и холестерина плазмы крови с фосфолипидным составом мембран эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом // Впервые в медицине.—1995.—№ 1.—С. 36–37.
38. Кучинскене З.З. Состав, концентрация и величина фракции липопротеидов низкой плотности и субфракций ли-

попротеидов очень низкой плотности сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // *Вопр. мед. химии.*—1985.—№ 5.—С. 91–95.

39. Ланкин В.З. Ферментативное перекисное окисление липидов (ФПОЛ) // *Украинск. биохим. журн.*—1984.—Т. 56, № 3.—С. 317–331.

40. Лукомская И.С., Лавренева Т.П., Томилина Н.А. и др. Нейтральная глюкозидаза мочи человека как маркер повреждения почек // *Вопр. мед. химии.*—1984.—№ 4.—С. 74–76.

41. Лутошкин М.Б., Состояние липидного обмена и активная терапия гломерулонефрита // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 173–175.

42. Майданник В.Г., Афонина Г.Б., Бордонос В.Г., Багдасарова И.В. Хемилюминесценция сыворотки крови и мочи у детей, больных пиело- и гломерулонефритом // *Педиатрия.*—1989.—№ 12.—С. 43–47.

43. Малишевский М.В., Жмуров В.А., Гапон Л.И. и др. Нарушения функционально-метаболической активности полиморфноядерных лейкоцитов у больных гипертонической формой хронического гломерулонефрита в зависимости от морфологической картины // *Клиническая морфология в нефрологии. Научно-практическая конференция, 2-я: Материалы.*—СПб., 1994.—С. 93–94.

44. Мирончик В.В., Манак Н.А., Говорун А.К., Камышников В.С. Нарушение процессов свободно-радикального окисления липидов плазмы крови у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // *Здравоохран. Белоруссии.*—1983.—№ 9.—С. 44–48.

45. Митрофанова О.В., Козлов В.В., Куликова А.И. О структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом // *Впервые в медицине.*—1995.—№ 1.—С. 47.

46. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Фосфолипиды плазмы и эритроцитов при мезангиально-пролиферативном гломерулонефрите // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 26.

47. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // *Нефрология. Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России: Сборник материалов.*—СПб., 1996.—С. 72–76.

48. Митрофанова О.В., Куликова А.И., Сазонец Г.И. Фосфолипидный состав крови у больных хроническим гломерулонефритом в стадии хронической почечной недостаточности // *Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 5-я: Сборник материалов.*—СПб., 1997.—С. 68–69.

49. Неверов Н.И. Липиды в патогенезе и прогрессировании невоспалительных нефропатий: аналогия с атеросклерозом // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 33.

50. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинико-морфологические сопоставления // *Тер. арх.*—1994.—№ 7.—С. 73–76.

51. Неверов Н.И., Козлова Р.И., Мухин Н.А. Артериальная гипертензия и жирные кислоты крови больных хроническим гломерулонефритом без нефротического синдрома // *Урол. и нефрол.*—1989.—№ 1.—С. 59–63.

52. Неверов Н.И., Никитина Е.А. Липидурия при нефротическом синдроме // *Тер. арх.*—1992.—Т. 54, № 6.—С. 16–18.

53. Неверов Н.И., Тареева И.Е., Мирошниченко Н.Г., Ставровская Е.В. Антигиперлипидемические воздействия при лечении нефропатий // *Тер. арх.*—1995.—Т. 67, № 8.—С. 15–17.

54. Никитина Н.А., Халилов Э.М., Торховская Т.И. и др. Снижение атерогенности сыворотки крови *in vitro* под воздействием мицелл полиненасыщенного фосфатидилхолина // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 5.—С. 497–501.

55. Никифорова Н.В. Роль липидов в жизнедеятельности почек // *Тер. арх.*—1981.—Т. 53, № 6.—С. 128–132.

56. Никифорова Н.В., Шалдаева В.В., Малахова Э.А. и др. Активность липолитических ферментов плазмы у больных с нефротическим синдромом // *Вестн. АМН СССР.*—1985.—№ 11.—С. 45–51.

57. Никулина Г.Г., Петрунь Н.М. Роль почек в механизме гипердислипидемий при развитии хронической почечной недостаточности // *Конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 2-я: Тезисы.*—Псков, 1989.—С. 104–105.

58. Никулина Г.Г., Пыриг Л.А., Петрунь Н.М., Горелова Н.Р. Обмен липидов при первичных и сочетанных поражениях почек у беременных // *Врач. дело.*—1990.—№ 1.—С. 28–31.

59. Овсянникова Е.М., Савинкова Н.Д., Папаян А.В. и др. Профиль сывороточных липопротеинов и характер липидурии при нефротическом синдроме у детей // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 1995.—С. 245.

60. Орехов А.Н., Тертов В.В., Назарова В.Л. Множественные модификации липопротеидов низкой плотности в крови больных атеросклерозом // *Бюл. exper. биол.*—1995.—№ 8.—С. 118–121.

61. Панин Л.Е., Биушкина Н.Г., Поляков Л.М. Количественная характеристика взаимодействия липопротеинов сыворотки крови со стероидными гормонами // *Бюл. exper. биол.*—1992.—№ 7.—С. 34–36.

62. Пелещук А.П., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. и др. Влияние эссенциале на липидный обмен у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1983.—№ 2.—С. 24–26.

63. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Жмуров В.А. и др. Роль изменений липидной фазы клеточных мембран в диагностике интерстициального нефрита у детей // *Урол. и нефрол.*—1988.—№ 1.—С. 59–61.

64. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Морев Г.В. и др. Применение эссенциале форте в комплексном лечении гломерулонефрита у детей // *Педиатрия.*—1987.—№ 5.—С. 52–55.

65. Плавинский С.Л., Кузнецов А.С., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Гидроперекиси липидов в составе апо-В содержащих липопротеидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Проблемы ХГН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 109.

66. Плавинский С.Л., Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Нарушение холестерина-акцепторной способности у липопротеидов высокой плотности, выделенных от больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом // *Проблемы ХГН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.*—СПб., 1995.—С. 109.

67. Пыриг Л.А., Колесник Н.А., Дударь И.А., Таран Е. Изменение липидной структуры клеточных мембран в процессе прогрессирования гломерулонефрита (ГН) с гематурическим компонентом (ГК) // *Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.*—Казань, 1994.—С. 41.

68. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко И.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.*—1981.—№ 1.—С. 32–35.

69. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Петрунь Н.М. и др. Основные аспекты изучения метаболизма липидов в клинической нефрологии // *Тер. арх.*—1984.—Т. 56, № 7.—С. 28–31.

70. Рахов Д.А., Юданова Л.С., Рубин В.И. Функциональные свойства мембран эритроцитов у больных хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1992.—№ 4–6.—С. 31–33.
71. Рачинский И.Д., Крыгин В.И., Киричок А.П., Прилуцкий П.П. Некоторые клинические факторы, определяющие прогноз у больных с хронической почечной недостаточностью // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 235–236.
72. Ржевская О.Н., Коровина Н.А. Клинико-диагностическое и патогенетическое значение процессов перекисного окисления липидов при интерстициальном нефрите у детей // Урол. и нефрол.—1984.—№ 6.—С. 56–61.
73. Рудько И.А., Балашова Т.С., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 8.—С. 7–9.
74. Рябов С.И., Козлов В.В., Кожевников А.Д. и др. Нефротический синдром (клинико-морфологические, иммунологические и биохимические аспекты) // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 24–28.
75. Сазонец Г.И., Смирнов А.В., Демьянович Е.Ю. Иммунохимические особенности липопротеидов низкой плотности у больных с нефротическим синдромом // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 208–209.
76. Самойлов М.В., Захарченко В.Н., Ларионов С.М. и др. Вязкость крови и заряд эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью и гнойной интоксикацией и при коррекции этих состояний гемосорбцией и гемодиализом // Урол. и нефрол.—1993.—№ 4.—С. 34–37.
77. Сигитова О.Н., Салихов И.Г., Максудова А.Н., Давлетшина Р.З. Новые подходы к оценке активности гломерулонефрита // Съезд нефрологов России, 2-й: Сборник материалов.—М., 1999.—С. 253.
78. Сигитова О.Н., Салихов И.Г., Мясоутова Л.И. и др. Оценка состояния цитомембран при пролиферативных и непролиферативных гломерулонефритах // Санкт-Петербургский нефрологический семинар, 8-й: Сборник трудов.—СПб.: ТНА, 2000.—С. 249–251.
79. Смирнов А.В. Дислипидопропротеидемия у больных с хронической почечной недостаточностью, патофизиологические особенности и клиническое значение // Диализное лечение больных с ХПН / Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа: Сборник материалов.—СПб., 1995.—С. 43–49.
80. Смирнов А.В. Дислипидопропротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме // Нефрология.—1997.—№ 2.—С. 7–12.
81. Смирнов А.В. Характеристика дислипидопропротеидемий у больных гломерулонефритом // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 76–83.
82. Смирнов А.В., Кузнецов А.С. Атерогенез и уремия // Проблемы ХПН / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 4-я: Материалы.—СПб., 1995.—С. 81–86.
83. Смирнов А.В., Сазонец Г.И. Уровень аутоиммунных липопротеидных комплексов в плазме крови больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов.—Казань, 1994.—С. 50.
84. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Г.Ю., Раки-тянская И.А. Участие гиперлипидопропротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите // Региональная (научно-практическая) конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР, 3-я: Тезисы докладов.—Новгород, 1991.—С. 218.
85. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Чугунов Л. и др. Характер взаимоотношений между показателями липидного обмена у больных гломерулонефритом // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности / Конференция нефрологов Северо-Запада России, 5-я: Сборник материалов.—СПб., 1997.—С. 75–78.
86. Тареева И.Е., Кутырина И.М., Неверов Н.И. Пути торможения неиммунного прогрессирования нефритов // Клин. мед.—1995.—№ 3.—С. 80–83.
87. Тареева И.Е., Полянцев Л.Р., Кутырина И.М. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клиника // Клин. мед.—1993.—№ 1.—С. 47–51.
88. Творогова М.Г., Титов В.Н. Аполипопротеины крови, диагностическое значение и методы определения (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика.—1993.—№ 2.—С. 4–10.
89. Тертов В.В., Каплун В.В., Орехов А.Н. Белок-связанные липиды в липопротеидах низкой плотности человека // Бюл. экспер. биол.—1995.—№ 8.—С. 155–157.
90. Титов В.Н. Строение и функция липопротеидов с позиций биохимии белка (гипотеза) // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 1.—С. 2–8.
91. Титов В.Н. Транспорт холестерина липопротеидами высокой плотности с позиции биохимии белка // Вопр. мед. химии.—1995.—№ 3.—С. 2–8.
92. Цыгин А.Н., Кучеренко А.Г. Почечные простагландины при гломерулонефрите у детей // Педиатрия.—1990.—№ 9.—С. 27–30.
93. Чернякин Ю.Д., Валентин М.Ф., Долгов А.В., Морозов А.В. Активность липопротеидной липазы сыворотки крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Урол. и нефрол.—1985.—№ 2.—С. 50–53.
94. Шишкин А.Н. Нефротический синдром: этиология, патогенез, клинико-морфологические особенности, течение, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—СПб, 1995.—30 с.
95. Шишкин А.Н., Доброхотова Е.Г., Шулуто Б.И. Нарушение окислительно-восстановительных процессов при нефротическом синдроме // Клин. лаб. диагностика.—1994.—№ 6.—С. 12–13.
96. Шишкин А.Н., Шулуто Б.И., Будаев О.П., Колмакова Е.В. Клиническая, иммунологическая и морфологическая оценка нефротического синдрома // Клин. мед.—1990.—№ 6.—С. 58–61.
97. Эггерт В., Блейбер Р., Шмидт Г. и др. Влияние хронической почечной недостаточности на содержание липидов и структуру эритроцитов // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 32–35.
98. Юрков Ю. А., Банкова В.В., Хамидова Н.Ф. и др. Свободнорадикальное окисление липидов и устойчивость к гемолизу эритроцитов здоровых и больных детей // Вопр. мед. химии.—1984.—№ 4.—С. 101–106.
99. Ярема Н.И., Рудык Б.И. Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии // Тер. арх.—1991.—Т. 63, № 8.—С. 144–147.
100. Attman P.-O. Hyperlipidemia in renal failure; pathogenesis and perspectives for intervention // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8.—P. 294–295.
101. Attman P.-O. Progression of renal failure and lipids — is there evidence for a link in humans? // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 3.—P. 545–547.

102. Attman P.-O., Knight-Gibson C., Tavella M. et al. Increased concentrations of Apo-B containing triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with chronic renal failure // *Miner. Electrolyte Metabol.*—1992.—Vol. 18, № 2–5.—P. 199–202.
103. Balat A., Cekmen M., Gulcan H. et al. Increased urinary nitrite excretion and plasma nitrite levels in children with minimal change nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A96.
104. Baran E.Ja., Nikulina G.G., Korol L.V. The state of antioxidant system enzymes in terminal renal failure and after kidney allograft // *Congress of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association, XXXIII-rd: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 173.
105. Blackburn V., Grignani S., Fogazzi G.B. Lipiduria as seen by transmission electron microscopy // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2682–2684.
106. Bleiber R., Eggert W., Reichmann G., Kunze D. Erythrocyte and plasma lipids in terminal renal insufficiency // *Acta Haematol.*—1980.—Vol. 63, № 3.—P. 117–123.
107. Borovoy S.G., Khokhlov S.Ye. Ultrastructural study of non-immune origin deposits in glomerular basement membrane (GBM) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A88.
108. Borovoy S.G., Khokhlov S. Ye., Denisenko A.D. Unusual case: deposits of lipid microdroplets in glomerular basement membrane (GBM) in patients with membranous nephropathy (MN) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A88.
109. Bulucu F., Vural A., Aydin A., Sayal A. Oxidative stress status in adults with nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A140.
110. Chana R.S., Wheeler D.C., Thomas G.J. et al. Low-density lipoprotein stimulates mesangial cells proteoglycan and hyaluronan synthesis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 2.—P. 167–172.
111. Damjanoic T., Dimkovic N., Trpkovic D. et al. Lipid abnormalities in patients with nephrotic syndrome and different degree of renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A139.
112. DeMarchi S., Cecchin E., Bortolotti N. et al. Reduction of plasma chain-breaking antioxidants in renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.*—Amsterdam, 1996.—P. 193.
113. Descamps-Latscha B., Ceballos I., Nguyen A.T. et al. Long-lived oxidants and antioxidants in chronic renal failure and hemodialysis patients // *International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.*—Madrid, 1995.—P. 432.
114. Dinler O., Altin B., Aldemir M. et al. Increased levels of insulin and nitric oxide in patients with hypotension during hemodialysis // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A182.
115. Durak I., Akyol O., Basesme E. et al. Reduced erythrocyte defence mechanisms against free radical toxicity in patients with chronic renal failure // *Nephron.*—1994.—Vol. 66, № 1.—P. 76–80.
116. Eddi A.A. Oxidized low density lipoproteins in interstitial fibrosis // *Blood Purification.*—1997.—Vol. 15, Suppl. 1.—P. 67–68.
117. Gotoh M., Nagase S., Aoyagi K. et al. Thiobarbituric acid reactive substances are increased in the subcutaneous fat tissue of patients with end-stage renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 4.—P. 713–717.
118. Grone H.-J. Glomerular lipids in non-hereditary forms of glomerulopathy/glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 6.—P. 1595–1598.
119. Gwinner W., Grone H.-J. Role of reactive oxygen species in glomerulonephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 8.—P. 1127–1132.
120. Gwozdinski K., Jasik A., Liciak M. Red blood cells in chronic renal failure are characterized by higher sensitivity to oxidative stress // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A190.
121. Jerkic M., Varagic J., Jovovic D. et al. Nitric oxide and experimental renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A59.
122. Kim Y., O Donnell M.P., Kasiske B.L., Keane W.F. Mechanisms of LDL-mediated glomerular injury // *Blood Purification.*—1997.—Vol. 15, Suppl. 1.—P. 81–83.
123. Kolesnik N.A., Metodiev Kr. Treatment of patients with chronic renal failure by using enterosorption method // *Congress of the EDTA-ERA, XXVII-th: Abstracts.*—Vienna, 1990.—P. 82.
124. Lucci L., Banni S., Botti B. et al. Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation // *Nephron.*—1993.—Vol. 65, № 3.—P. 401–409.
125. Lyessenko L., Neverov N., Tareyeva I., Kozlova R. The role of free radicals (FR) processes and lipid peroxidation (LP) in chronic glomerulonephritis (CGN) and renal amyloidosis // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 52.
126. Malkoch A.V., Ignatova M.S., Kurbanova E.G. et al. cGMP and lipid peroxidation (LP) in children with nephrotic syndrome (NS) // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A96.
127. Massy Z.A., Khoa Th.N., Lacourt B. et al. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 10.—P. 2392–2397.
128. Mimic-Oka J., Simic T., Reljic Z., Dukanovic L. Efficacy of various lines of antioxidant defence in chronic renal failure // *Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.*—Madrid, 1999 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A136.
129. Mocan H., Mocan M.Z., Aksoy A., Uydu H.A. Oxidative damage of erythrocyte membrane in nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A47.
130. Mondorf U.F., Schmidt R., Siegers J. et al. Elevated lipid hydroperoxides in low density lipoprotein from plasma of patients with nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.*—Rimini, 1998 / *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A111.
131. Morena M., Cristol J.P., Dantoine Th. et al. Protective effects of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*—2000.—Vol. 15, № 3.—P. 389–395.
132. Neverov N., Ivanov A., Golov K., Okunev D. The role of hyperlipidemia and renal lipid depositions in glomerulosclerosis: clinical and morphological aspects // *Congress of the EDTA-ERA, XXX-th: Abstracts.*—Glasgow, 1993.—P. 104.
133. Nikulina G.G., Baran E.Ja., Korol L.V. Serum lipoproteins, cellular membrane phospholipids and lipid peroxidation in chronic renal failure and kidney allotransplantation // *Congress*

of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 173.

134. Nikulina G.G., Baran E.Ya., Korol L.V. Glutathione and antioxidant system (AOS) deficiency in terminal stage of chronic renal failure (TCRF) patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A129.

135. Otting U., Hellmann C. Malondialdehyd Konzentration (MDA) in Serum chronisch nieren insuffizienter, chronisch hamodialysierter und nierentransplanterter Kinder // Z. Urol.—1990.—Bd. 83, № 3.—S. 141–148.

136. Pierzchalska-Mudyna T., Mudena J., Rysz J. et al. The influence of nitric oxide (NO) on the progression of experimental chronic renal failure (CRF) and some parameters of lipid and vitamin metabolism // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A46.

137. Prichodina L., Dlin V., Iurjeva E., Ignatova M. The nitric oxide (NO) in kidney's diseases among children // Congress of the EDTA-ERA, XXXVI-th: Abstracts.—Madrid, 1999 / Nephrol. Dial. Transplant.—1999.—Vol. 14, № 9.—P. A42.

138. Rahman M.M., Varghese Z., Moorhead J.F. Role of L-arginine and reactive oxygen species in oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) induced vasoconstriction in isolated perfused rat kidney (IPRK) // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A65.

139. Richard M.J., Arnaud J., Jurkovic C. et al. Trace elements and lipid peroxidation abnormalities in patients with chronic renal failure // Nephron.—1991.—Vol. 57, № 1.—P. 10–15.

140. Rysz J., Mudyna J., Guga P., Luciak M. Blood serum and neutrophil L-arginine concentrations and nitric oxide release by neutrophils in chronic uremic patients and healthy persons // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A11.

141. Sakurai J., Ogawa N., Shibuya Y. et al. Phospholipids in red blood cell membrane and red blood cell deformability in patients with chronic renal failure // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 498.

142. Samuelsson O., Mulec H., Knight-Gibson C. et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 9.—P. 1908–1915.

143. Schettler V., Wieland E., Methe H. et al. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2588–2593.

144. Sharaf U.A.A., Din E.L. Role of nitric oxide in control of blood pressure in chronic haemodialysis uremic patients. A placebo controlled clinical study // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A196.

145. Simic T., Blagojevic D., Coban et al. Markers of oxidative stress and antioxidant capacity in different stages of chronic renal failure // Congress of the EDTA-ERA, XXXIII-rd: Abstracts.—Amsterdam, 1996.—P. 182.

146. Syrjanen J., Mustonen J., Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—2000.—Vol. 15, № 1.—P. 34–42.

147. Takemura K., Nagase S., Ueda A. et al. A possible mechanism of increased NO generation in hemodialysis patients // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A181.

148. Toborek M., Wasik T., Drozd M. et al. Effects of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure // Metabol. Clin. Exp.—1992.—Vol. 41, № 11.—P. 1229–1232.

149. Tse W.Y., Williams J., Savage C.O.S., Adu D. ANCA induced human neutrophil nitric oxide (NO) production is nitric oxide synthase (NOS) independent // Congress of the EDTA-ERA, XXXV-th: Abstracts.—Rimini, 1998 / Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 6.—P. A10.

150. Wirthensohn G., Guder W.G. Renal lipid metabolism // Mineral Electrolyte Metab.—1983.—Vol. 9, № 4–6.—P. 203–211.

151. Zhang D.Y., Ye R.G., Li Y.J. Antioxidation function state in nephrotic syndrome // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 293.

152. Zmurov V.A., Malishevsky M.V., Akimov S.I. Lipid polymorphonuclear leucocyte membranes and cytokins products in patients with chronic glomerulonephritis // International Congress of Nephrology, XII-th: Abstracts.—Madrid, 1995.—P. 332.

Поступила в редакцию 14.12.2000 г.